

T.C  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

PULMONER TROMBOEMBOLİ  
HASTALARINDA KARDİYAK  
TROPONİN I YÜKSEKLİĞİ

Dr. Gonca ÖZYOL  
UZMANLIK TEZİ

SİVAS  
2009

T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

PULMONER TROMBOEMBOLİ  
HASTALARINDA KARDİYAK  
TROPONİN I YÜKSEKLİĞİ

Dr. Gonca ÖZYOL  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Ömer Tamer DOĞAN

SİVAS  
2009

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun 12/03/2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü' nün 28/03/2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen "Tez Yazım Kılavuzu'na" göre hazırlanmıştır.

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
• TEŞEKKÜR.....	iii
• ÖZET.....	iv
• SUMMARY.....	v
• SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi-vii
• TABLOLAR.....	viii
• RESİMLER.....	ix
• GRAFİKLER.....	ix
• GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
• GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 TANIM ve EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2 PATOGENEZ ve RİSK FAKTÖRLERİ.....	5
2.3 FİZYOPATOLOJİ.....	7
2.4 KLİNİK BULGULAR.....	10
2.5 TANI YÖNTEMLERİ.....	12
2.6 TEDAVİ .....	27
2.7 KARDİYAK TROPONİNLER .....	34
• GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
• BULGULAR.....	42
• TARTIŞMA.....	47
• SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
• KAYNAKLAR.....	54

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgilerinden yararlandığım başta bölüm başkanımız Prof. Dr. İbrahim AKKURT ve tez danışmanımız Yrd. Doç. Dr. Ömer Tamer DOĞAN' a, çalışmamızın her aşamasında değerli katkılarını ve bilgilerini esirgemeyen hocalarım, Doç. Dr. Öznur ABADOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Sefa Levent ÖZŐAHİN, Yrd. Doç. Dr Sulhattin ARSLAN, Yrd. Doç. Dr Serdar BERK ve çalışmamızın istatistiksel analizini değerli zamanını ayırarak büyük bir titizlikle yapan Biyoistatistik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR' a teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Ayrıca tezimin her aşamasında gösterdiği destek ve özveriden dolayı değerli eşim Ali ÖZYOL 'a teşekkür ederim.

Dr. Gonca ÖZYOL

## ÖZET

Tanı koyma yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen günümüzde halen erken tanı ve dolayısı ile erken tedaviye başlama güçlüklerinin yaşandığı patolojilerin başında pulmoner emboli gelmektedir. Bu nedenle pulmoner emboli tanısında hızlı, noninvaziv, doğru prognostik değerlendirme sağlayan, ucuz ve kolay elde edilebilir bir biyobelirteç yararlı olabilir.

Biz bu çalışmada, PE hastalarında, cTnI yüksekliğini ve bu yüksekliğin diğer laboratuvar bulgularındaki değişikliklerle olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamıza PE şüphesi olan 106 hasta alındı. PE 63 hastada doğrulanırken geriye kalan 43 hasta da dışlandı. Tüm hastalarda antikoagulan tedavi başlamadan önce alınan kan örneklerinde cTnI değeri ölçüldü. Pulmoner emboli saptanan hastaların %50,8'inde ve PE ekarte edilen hastaların %11,6'sında kardiyak troponin I (cTnI) değeri yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Çalışmamızda testin duyarlılığı %50,7, özgüllüğü %88,3, pozitif prediktif değeri %86,4 ve negatif prediktif değeri %55,8 olarak bulunmuştur. Masif PE'lide submasif ve nonmasif PE'ye göre cTnI yüksek olan hasta sayısı daha fazla bulundu ancak aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Elektrokardiyografi (EKG) bulguları, cTnI değeri yüksek olan PE(+) hastalarda ve cTnI değeri düşük olan PE(+) hastalarda farklı bulunmamıştır, PE(+) olan ve cTnI düzeyi yüksek bulunan hastaların yaklaşık %75'inde EKG bulguları normal olup, en sık rastlanan patolojik EKG bulguları S1Q3T3 paterni (~%31) ve ST-T değişiklikleri (~%28)'dir. PE şüphesi olan ve cTnI yüksek bulunan hastalarda ekokardiyografi (EKO) bulguları ayırt edici bulunmamıştır; PE(+) olup cTnI yüksek olan grupta en sık EKO bulgusu pulmoner hipertansiyon (~%74) ve sağ ventrikül dilatasyonu (~%70)'dur.

Sonuç olarak, bu çalışma ile biz PE hastalarında cTnI değerinin yükselebileceğini gösterdik. Açıklanamayan göğüs ağrısı veya dispne ve yükselmiş cTnI seviyesi gösteren hastaların ayırıcı tanıları arasında pulmoner emboli de mutlaka düşünülmelidir.

## SUMMARY

Despite the development of methods in diagnosis, today pulmonary embolism is at the top of the list of the diseases which have difficulties in early diagnosis and related with this early treatment. Therefore, a biomarker which is rapid to quantify, noninvasive, inexpensive, easily obtainable, having high prognostic value can be useful in the diagnosis of PE.

The aim of this study is to determine whether the cardiac troponin I (cTnI) levels elevated in PE and whether high levels of cTnI are associated with the other laboratory tests.

Totally 106 patients with suspected PE were studied; PE was confirmed in 63 of them, and in the remaining 43 patients PE was excluded. cTnI levels were measured in the venose blood samples before the anticoagulation therapy in all patients. High cTnI levels were found 50.8% in patients with PE, and 11.6% in patients without PE ( $p<0.001$ ). Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the test for the diagnosis of PE, were 50.7%, 88.3%, 86.4%, and 55.8%, respectively. Elevated cTnI levels were more likely to be found in patients with massive PE, than in patients with submassive or nonmassive PE, but this finding was not statistically significant. Electrocardiography findings were comparable between patients with confirmed PE and elevated cTnI levels and normal cTnI levels. S1Q3T3 pattern (~31%) and ST-T segment changes (~28%) were two common abnormalities seen in ECG. Echocardiographic features were not differ between patients with PE with elevated cTnI levels and patients with normal cTnI levels. Pulmonary hypertension was the most common echocardiographic feature (~74%) following by right ventricular dilatation (~70%) in patients with PE and elevated cTnI levels.

This study confirmed that cTnI elevation may be a feature of PE. Pulmonary embolism should be kept in mind by physicians in the differential diagnosis in patients admitted with unexplained chest pain or dyspnea with and an elevated cTnI.

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ACCP/AAFP</b>	: <i>American College of Chest Physicians/ American Academy of Family Physicians</i> (Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji/Amerikan Aile Hekimliği Akademisi)
<b>AHA/ACC</b>	: <i>American Heart Association/American College of Cardiology</i> (Amerikan Kalp Derneği/Amerikan Kardiyoloji Koleji)
<b>AT III</b>	:Antitrombin III
<b>AKS</b>	:Akut koroner sendrom
<b>AMI</b>	:Akut Miyokard Infarktüsü
<b>ARDS</b>	:Akut Respiratuar Distress Sendromu
<b>BNP</b>	:Brain (Beyin) natriuretik peptid
<b>BTS</b>	: <i>British Thoracic Society</i> ( İngiliz Toraks Derneği )
<b>cTnC</b>	:Kardiyak troponin C
<b>cTnI</b>	:Kardiyak troponin I
<b>cTnT</b>	:Kardiyak troponin T
<b>c-AMP</b>	:Siklik Adenozin Monofosfat
<b>ÇKBTA</b>	:Çok kesitli bilgisayarlı tomografik anjiyografi
<b>DMAH</b>	:Düşük molekül ağırlıklı heparin
<b>DTPA</b>	:Diethylene triamine pentaacetic acid
<b>DVT</b>	:Derin ven trombozu
<b>ELISA</b>	:Enzyme-Linked immunosorbent Assay
<b>EKG</b>	:Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	:Ekokardiyografi
<b>ESC</b>	: <i>European Society of Cardiology</i> (Avrupa Kardiyoloji Derneği)
<b>FDA</b>	:Food and Drug Administration ( <i>İlaç ve Gıda Kurumu</i> )
<b>gpIIb/IIIa</b>	:Glikoprotein IIb/IIIa
<b>HİT</b>	:Heparinin indüklediği trombositopeni
<b>INR</b>	: <i>International Normalized Ratio</i> (Uluslararası Normallenmiş Oran)
<b>KOAH</b>	:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>KKY</b>	:Konjestif kalp yetmezliği
<b>LDH</b>	:Laktat dehidrogenaz



<b>MI</b>	:Miyokard Infarktüsü
<b>MRA</b>	:Manyetik rezonans anjiyografi
<b>MY</b>	:Mitral yetmezliği
<b>MYG</b>	:Miyoglobulin
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	:Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
<b>PAI-1</b>	:Plazminojen aktivatör inhibitör 1
<b>PaO<sub>2</sub></b>	:Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
<b>P(A-a)O<sub>2</sub></b>	:Alveolo-arteriyel oksijen gradienti
<b>PAB</b>	:Pulmoner Arteriyel Basıncı
<b>PAF</b>	:Platelet aktive edici faktör
<b>PHT</b>	:Pulmoner hipertansiyon
<b>PIOPED</b>	: <i>Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis</i> (Pulmoner Emboli Tanısının Prospektif Araştırması)
<b>PE</b>	:Pulmoner emboli
<b>PVD</b>	:Pulmoner vasküler direnç
<b>RDUS</b>	:Renkli Doppler Ultrasonografi
<b>RVD</b>	:Sağ ventrikül disfonksiyonu
<b>rt-PA</b>	:Doku plazminojen aktivatörü
<b>SGOT</b>	:Serum glutamat oksaloasetat transaminaz
<b>SGPT</b>	:Serum glutamat piruvat transaminaz
<b>SK</b>	:Streptokinaz
<b>SROC</b>	: <i>Summary Receiver Operation Characteristics</i> (Özet İşlem Karakteristiği Eğrisi )
<b>TY</b>	:Triküspid yetmezliği
<b>Tx-A2</b>	:Tromboksan A2
<b>UFH</b>	:Unfraksiyone Heparin
<b>UK</b>	:Urokinaz
<b>V/P</b>	:Ventilasyon / Perfüzyon
<b>VTE</b>	:Venöz tromboemboli
<b>YBÜ</b>	:Yoğun bakım ünitesi

## TABLOLAR

	SAYFA
<b>Tablo 2.1</b>	Başlıca venöz tromboz nedenleri .....5
<b>Tablo 2.2</b>	Pulmoner emboli için başlıca risk faktörleri .....6
<b>Tablo 2.3</b>	Pulmoner embolide sık görülen semptom ve bulgular.....10
<b>Tablo 2.4</b>	Hyers Pulmoner Emboli Klinik Skorlama Sistemi .....13
<b>Tablo 2.5</b>	Wicki ve Well's Pulmoner Emboli klinik skorlama sistemleri .....14
<b>Tablo 2.6</b>	Miniati pulmoner emboli klinik skorlama sistemi .....14
<b>Tablo 2.7</b>	D-Dimer ölçüm teknikleri için SROC analizi.....15
<b>Tablo 2.8</b>	PIOPED çalışmasında anjiyografi ile PE tanısı konulmuş hastalarda V/P sintigrafisi ve klinik olasılık esasına göre pozitif prediktif değerler.....21
<b>Tablo 2.9</b>	Pulmoner emboli tanısında modifiye PIOPED kriterleri .....23
<b>Tablo 2.10</b>	Pulmoner embolide güncel tanı algoritması.....26
<b>Tablo 2.11</b>	Heparinin intravenöz uygulama şekli ve dozları.....28
<b>Tablo 2.12</b>	Masif pulmoner emboli'de trombolitik tedavi .....31
<b>Tablo 2.13</b>	Trombolitik tedavi için rölatif kontrendikasyonlar .....32
<b>Tablo 4.1</b>	Pulmoner emboli şüphesi ile araştırılan olguların bazı özellikleri ....42
<b>Tablo 4.2</b>	Pulmoner emboli (+) ve (-) olan gruplarda ek hastalık varlığının karşılaştırılması.....42
<b>Tablo 4.3</b>	Pulmoner emboli (+) ve (-) olguların elektrokardiyografi bulguları..43
<b>Tablo 4.4</b>	Pulmoner emboli (+) ve (-) olguların transtorasik ekokardiyografi sonuçları.....43
<b>Tablo 4.5</b>	Pulmoner emboli (+) ve (-) olguların kardiyak troponin I sonuçları..44
<b>Tablo 4.6</b>	Pulmoner emboli (+) grupta kardiyak troponin I yüksek ve normal olan olguların cinsiyetleri ve sigara öyküsü.....44
<b>Tablo 4.7</b>	Pulmoner Emboli (+) ve (-) hastalarda cTnI düzeyine göre elektrokardiyografi bulguları.....46
<b>Tablo 4.8</b>	Pulmoner emboli (+) hastalarda cTnI düzeyine göre ekokardiyografi bulguları..... 46

**RESİMLER**

<b>Resim 2.1</b>	Pulmoner embolide Hampton hörgücü görünümü.....	18
<b>Resim 2.2</b>	Pulmoner embolide ÇKBTA görünümü .....	20
<b>Resim 2.3</b>	Emboliyi taklit eden hiler ve subkarinal lenf nodları görünümü .....	20
<b>Resim 2.4</b>	Pulmoner emboli açısından yüksek olasılıklı sintigrafi bulguları ....	24
<b>Resim 2.5</b>	Pulmoner embolide pulmoner anjiyografi görünümü .....	25

**GRAFİKLER**

<b>Grafik 4.1</b>	Pulmoner emboli (+) ve (-) olguların cTn I değerleri.....	43
<b>Grafik 4.2</b>	Masif, submasif ve nonmasif pulmoner embolide cTnI değerleri ....	45

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pulmoner emboli (PE), pulmoner arter ve dallarının trombus, yağ, hava, kemik iliği, artroplast çimentosu, amniyotik sıvı, tümör hücresi, talk ve septik materyal gibi birçok maddelerle tıkanması anlamına gelir. En sık karşılaşılan nedeni venlerde oluşan pıhtının koparak pulmoner arter dallarını tıkanması (1).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl 300,000–600,000 hastanın PE tanısı ile hastaneye yatırıldığı, 50,000 kişinin de PE nedeni ile kaybedildiği tahmin edilmektedir (2). Ülkemizde PE ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. PE %95 oranında alt ekstremitelerdeki derin ven trombozundan (DVT) kaynaklanır. Pelvis venleri, vena kava inferior, üst ekstremit ve boyun venleri, vena kava süperior ve sağ kalp boşluklarından kaynaklanan trombüslere bağlı olarak da PE meydana gelebilir (3).

Pulmoner emboli hemen her uzmanlık dalında karşılaşılabilen bir hastalık olmakla birlikte, klinik bulguların çeşitlilik göstermesi ve başka hastalıkları taklit edebilmesi, risklerin iyi bilinmemesi, kesin tanı için zamana ihtiyaç olması, ayırıcı tanıda akla gelmemesi gibi nedenlerle tanı konulamayabilir. PE'de tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen klinikte halen bir takım güçlüklerle karşılaşılmakta ve kesin tanı için genellikle tüm pulmoner vasküler yatağın görüntülenmesi gerekmektedir (4).

Kardiyak troponinler miyokard hasarının en spesifik ve en sensitif biyokimyasal belirteçleridir. Aşikâr ansitabil anjinası olan hastalarda kardiyak troponin ölçümleri kreatinin kinazdan daha yüksek prognostik bilgi sağlar. Akut miyokard enfarktüsü (AMI) dışında troponin artışları miyokard yıkımının varlığını gösterir ve miyokardiyal hasar akut iskemi dışında akut perikardit, miyokardit, akut PE, akut ve şiddetli kalp yetmezliği, sepsis, akut böbrek yetmezliğinde de oluşabilir (5).

Hasar görmüş kardiyak miyositlerden salınan bir hücre içi protein olan kardiyak troponin I (cTnI)'nın sadece %3-6'sı miyokardiyal hücre sitoplazmasında bulunabilir ve sadece miyokard hücresinin nekrozu ile hücre dışına çıkarak kana karışabilmektedir (6).

Akut pulmoner embolide, pulmoner arter obstrüksiyonu ve pulmoner damar direncindeki artışa bağlı olarak sağ ventrikülün mekanik yükü artacak, ventrikül duvar stresi patolojik seviyelere çıkararak akut sağ ventrikül dilatasyonuna yol açacaktır. Normal veya düşük kan basıncı varlığında, akut sağ ventrikül dilatasyonu ve hipokinezi ciddi miyokard iskemisine sebep olabilir ve troponin değerleri bu durumda yükselebilir (7).

PE tanısı, bulgu ve belirtilerinin yanı sıra laboratuvar testlerinin de özgün olmaması nedeniyle oldukça güçtür. Tanı ve tedavideki gecikmelerin ise morbidite ve mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle hızlı, kolay ulaşılabılır ve noninvaziv testlere gerek duyulmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada, pulmoner embolili hastalarda, kardiyak miyosit nekrozundan sonra yükselen hücre içi kardiyak proteinlerden, cTnI değerlerinde artış olup olmadığı ve artış olmuş ise bu ykseliğin diğer laboratuvar bulguları ile olan ilişkisini irdelemeyi amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

#### 2.1.1 Tanım

Pulmoner emboli (PE), pıhtı/pıhtıların sistemik derin venlerden pulmoner vasküler yatağa göçünü ifade eden, sık oluşan ancak güç teşhis edilebilen, mortalitesi yüksek bir hastalıktır (8). PE, ilk kez 1819 yılında Laennec tarafından pulmoner apopleksi olarak tanımlanmış olup bu konudaki ilk olgu 1837 yılında Helie tarafından sunulmuştur. Pıhtıyı Cruveilhier 1829'da, hemorajik enfarktüsü Rokitansky 1842'de tanımlamıştır. 1846'da von Virchow venöz tromboz ile PE ilişkisini açıklamış ve 'emboli' terimini kullanmıştır. Conheim 1872 yılında emboli ve enfarktüsü tanımlamıştır (9).

#### 2.1.2 Epidemiyoloji

PE sıklığının günümüzde tam olarak tespit edilmesinde güçlükler vardır. Bunun birçok nedeni olduğu düşünülmektedir;

1. Bildirimler birçok merkezde ve ülkede tam olarak yapılmamaktadır. Bu gruba ülkemizde dahildir; hem PE'nin hem de PE'ye bağlı ölümlerin bildiriminde eksiklikler mevcuttur.
2. PE tanısı için farklı tanı metotları ve kriterleri kullanıldığından sonuçları birleştirmek veya aralarında karşılaştırma yapmak zorlaşmaktadır.
3. Tanısı güç bir hastalıktır ve ayırıcı tanı listesi geniş ve sık görülen hastalıklardan oluşmaktadır.
4. Hastaneye henüz başvurmamış kişilerdeki mevcudiyeti tespit edilememektedir. Yapılan bir çalışmada doğal ani ölümlerde PE sorumluluğu %1,5 olarak bildirilmiştir (10).
5. Birçok hastada asemptomatik PE olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Asemptomatik PE'lilerin laboratuvar ve otopsi analizleri yeterince yapılamadığından gerçek insidansın tespiti mümkün olamamaktadır.

6. Birçok merkezde kesin tanı için gerekli (anjiyografi, sintigrafi, çok kesitli bilgisayarlı tomografik anjiyografi vb) tetkik imkanları olmadığı için kesin tanı konulamamaktadır.
7. Derin ven trombozu (DVT) tanısında sorunlar, yöntemlerde maliyet ve morbidite ile ilgili bazı sınırlamalar vardır. Bugün bazı hastanelerde DVT'nun görüntülenmesinde I<sup>125</sup>-fibrinojen kullanılmaktadır. Ancak bu yöntem halen yaygın kullanım alanı bulabilmiş değildir. Kullanımı eskiden daha yaygın olan flebografi ve yakın zamanlarda da ultrasonografinin yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik değerleri yüksektir. Ayrıca diz altı venlerinde gösterilebilmiş olan trombüslerin de PE açısından klinik önem taşıyıp taşımadığı halen yeterince bilinmemektedir (10–13).

### 2.1.3 PE sıklığı

Bir çalışmada verilerin en güvenilir olduğu düşünülen ülkelerden ABD' de her yıl yaklaşık 600,000 PE olgusu olduğu ve bunlarında 60,000'inin öldüğü tahmin edilmektedir. ABD' de PE mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biri kabul edilmektedir. Avrupa Kardiyoloji Birliği'nin 2000 yılında yayınladığı PE kılavuzunda yıllık yeni olgu sayısı Fransa için ~100,000, İngiltere ve Galler için ~65,000 ve İtalya için ~60,000 olarak bildirilmektedir (14).

Ülkemizde veriler yetersizdir. Sağlık Bakanlığı 2003 yılı istatistiklerinde ise VTE tanısı ile hastaneye yatan hasta sayısı 16,455, VTE' ye bağlı ölüm ise 587 olarak bildirilmiştir (15).

### 2.1.4 Mortalite

PE, morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Hastalık ve buna bağlı ölüm riski yaşla beraber artar, 55 yaş üstü erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülür. Hastalığın insidansında etnik faktörler de önemlidir; siyah ırkta beyazlara nazaran daha fazla görülmektedir (9).

PE'nin büyüklüğüne ve zemindeki kalp-akciğer fonksiyonlarına bağlı olmakla birlikte, tedavi edilmeyen olgulardaki mortalite %1-32 arasında değişmektedir. Tanının erken konularak uygun antikoagulan-trombolitik tedavi yapıldığında ise mortalite oranları %2–8'e inebilmektedir ( 16 ).

## 2.2 PATOGENEZ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Klinik olarak ortaya çıkan PE'nin %90'ı alt ekstremitelerin derin venlerinden kaynaklanır (17). Sık gözlenmeyen fakat önemli olan diğer bir kaynak, özellikle kadınlarda pelvik venlerdir. Septik abortus gibi pelvik infeksiyonlar, septik PE'lere neden olabilir. Prostat hastalıkları ve prostat cerrahisi sonrası erkeklerde de pelvik kökenli PE oluşabilir. Bazen aksiller, subklavian venlerde, sağ kalp kapak ve boşluklarında ve nadiren pulmoner arterde primer olarak oluşan trombuslar PE'ye neden olabilirler (18).

Akciğer embolisine neden olan venöz trombozun oluşmasında üç önemli faktör söz konusudur. "Venöz staz, kanın pıhtılaşma eğiliminde artma ve damar endotel hasarı" ndan oluşan bu durum ilk kez 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. Virchow triadı olarak tanımlanan bu patolojik tablo günümüzde de önemini yitirmemiş olup yol açan çeşitli durumlar Tablo 2.1'de gösterilmiştir (19).

**Tablo 2.1 Başlıca venöz tromboz nedenleri**

Staz	İmmobilizasyon - Yatak istirahati Anestezi Konjestif kalp yetmezliği Kor pulmonale Daha önce geçirilmiş venöz tromboz
Kanın pıhtılaşma eğiliminde artma ( Hiperkoagulabilite)	Malignite Antikardiolipin antikorları Nefrotik sendrom Trombositoz Östrojen tedavisi Dissemine intravasküler koagülasyon İnflamatuvar bağırsak hastalığı Heparine bağlı trombositopeni Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri Protein C ve S eksikliği Antitrombin 3 eksikliği
Damar endotel hasarı	Travma Pelvis, kalça, uzun kemik kırıkları Cerrahi Ortopedik Jinekolojik kanser Majör abdominal Koroner by-pass Böbrek transplantasyonu Splenektomi



1971–1995 yılları arasında yapılan 12 postmortem çalışmanın metaanalizinde olguların %70'inin tanısının klinisyenlerce atlandığı belirtilmekte verisk faktörlerinin bilinmesinin önemi vurgulanmaktadır. PE için risk faktörleri primer (genetik) ve sekonder (edinsel) olarak Tablo 2.2' de verilmiştir (20)

**Tablo 2.2 Pulmoner emboli için başlıca risk faktörleri**

Genetik risk faktörleri	Edinsel risk faktörleri
Antitrombin III eksikliği	<b>Travma/Cerrahi</b>
Konjenital disfibrinojenemi	<b>Stroke (inme)</b>
Trombomodülin eksikliği	<b>İmmobilizasyon</b>
Hiperhomosisteinemi	<b>İleri yaş</b>
Antikardiolipin antikorları	<b>VTE öyküsü</b>
Plazminojen aktivatör inhibitör fazlalığı	Obesite
Protrombin 20210A mutasyonu	<b>Malignite ± Kemoterapi</b>
	Kalp yetmezliği
	Hipertansiyon
	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
	Diabetes mellitus
	Santral venöz kateter
	Kronik venöz yetersizlik
	Sigara içimi
	<b>Gebelik/Lohusalık</b>
	Oral kontroseptifler/hormon preparatları
	Lupus antikoagulanları
	Prostetik kalp kapağı
	Kalp operasyonu
	Uzun süreli seyahat
	Chron Hastalığı
	Nefrotik sendrom
	Hiperviskoz durumlar (Polisitemia vera vb)
	Trombosit anormallikleri

(Koyu olarak belirtilenler göreceli olarak daha yüksek riske sahiptir)

## 2.3 FİZYOPATOLOJİ

Venöz yataktan kalkan trombüs akciğere ulaşınca, yani PE oluşturunca ciddi pulmoner ve kardiyak etkilere yol açabilir. Ortaya çıkabilecek fizyolojik ve klinik etkiler şu faktörlere bağlıdır:

1. Tıkanan pulmoner arter yatağının genişliği
2. Embolinin akciğerde oluşturduğu sekonder değişiklikler: Lokal olarak nörohumöral maddelerin salımı, refleks nöral mekanizmanın akciğer ve dolaşıma etkileri
3. Hastanın PE öncesi kardiyo-pulmoner durumu ve rezervi (21).

### 2.3.1 Pulmoner Vasküler Yatakta Oluşan Değişiklikler

Pulmoner arter içine yerleşen trombüse bağlı olarak damarda gelişen ani oklüzyon, embolinin proksimalinde basınç artışına ve distalinde kan akımında azalma veya durmaya neden olur. Kan akımının azalması veya durması ise sürfaktan yapımında azalma, protein içeriğinde artma ve inflamatuvar mediatörlerin salınımı gibi birçok olaya neden olur. Bütün bu patolojik süreç içinde akciğerlerde aşağıda anlatılacak olan yapısal ve fonksiyonel problemlerin hepsi veya bir kısmı görülebilir;

**1- Pulmoner hemoraji ve infarktüs:** PE'nin ilk iki gününde en sık gözlenen bulgu nekroz olmaksızın intraalveoler hemoraji olmasıdır. Rezolüsyon ile iki-dört gün içinde kaybolur. Alveolar duvardaki nekroz genellikle iki gün sonra başlar ve tam oklüzyon devam ederse gerçek pulmoner infarktüse neden olabilir. Ancak gerçek pulmoner infarktüs oluşabilmesi için mevcut kardiopulmoner rezervin düşük olması gerekir. Çünkü akciğer dokusu ventilasyon, pulmoner dolaşım ve bronşial dolaşım gibi üç büyük kaynaktan oksijen temin etmektedir (22).

**2- Plevral efüzyon:** Patogenezinde iki temel mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan ilki doku iskemisi ve inflamatuvar mekanizmalarla oluşan akciğer parankim içi damarlarda permeabilite artışıdır. İkincisi ise pariyetal plevrada kapiller basınç artışı ile plevral boşluğa geçen sıvı miktarının artmasıdır (22).

**3- Atelektazi:** Sürfaktan alveol yüzey gerilimini düşüren ve özellikle ekspirasyon sonunda alveolleri kollapstan koruyan fosfolipid yapıda bir proteindir. Pulmoner arterde aniden tam bir oklüzyon, sürfaktan üretiminde hızlı bir azalmaya ve bunun sonucunda atelektaziye neden olmaktadır (22).

**4- Pulmoner ödem:** Emboliyi takiben pulmoner ödem gelişiminde ventilasyon/perfüzyon bozukluğunun rol oynadığı düşünülmektedir. Pulmoner kapiller basınçta artma ve/veya alveolokapiller permeabilitede artma pulmoner ödem gelişiminde rol oynayabilir (22).

**5- Pulmoner gaz değişim anormallikleri:** PE'de genellikle respiratuvar alkaloz, PaCO<sub>2</sub> ve PaO<sub>2</sub>'de düşme oluşur. Alveoler ölü boşlukta artma, şant gelişimi, V/Q bozukluğu ve miks venöz oksijen seviyesinde düşme PE' de gelişen hipokseminin temel mekanizmalarını oluşturur. Solunum merkezinde bilinmeyen bir mekanizma ile hızlı-yüzeysel solunum gelişir. C fiberlerin aktivasyonu (J reseptörleri) ve embolik oklüzyon sonucu solunum merkezini uyarıcı reseptörlerin aktivasyonu bu solunum paternine yol açıyor olabilir. Gerek hiperventilasyon gerekse alveoler ölü boşluk ventilasyonu hipokapni gelişiminden sorumludur (22).

**6- Bronkokonstrüksiyon:** Embolik oklüzyon sonucu havayolu dinamiklerinde artma, statik ve dinamik kompliyansda düşme izlenir. PE'de bazı mediatörlerin (PAF, serotonin, TxA<sub>2</sub> ve endotelinler) artması bronkokonstrüksiyon gelişmesine neden olabilir (22).

### **2.3.2 PE'nin kardiyak hemodinamik etkileri:**

Pulmoner vasküler yatağın embolik oklüzyonu ile pulmoner vasküler direnç (PVD) artar. Oluşan PVD artışının fizyopatolojik sonuçları trombüsle tıkanan damar yatağının genişliğine ve kalp akciğer fonksiyonlarının mevcut durumuna bağlıdır. Pulmoner artere yerleşen trombüs, yeterince büyük ise ya da önceden pulmoner hipertansiyon (PHT) varlığında, sağ ventrikül ön yükü aniden artarak sağ ventrikülün daha yüksek basınç üretmek zorunda kalmasına yol açar. Ancak ventrikülün bu çabasına rağmen pulmoner arteriyel yataktan geçerek pulmoner venlere dökülecek kan miktarı, PVD artışı nedeniyle azalabilir; böylece kardiyak kan atım hacmi (kardiyak output) düşebilir (23,24).

Sağlıklı kişilerde pulmoner arter yatağının %20 civarında tıkanıdığı PE'de, pulmoner arteriyel genişleme ve yeni akım alanlarının açılımı ile pulmoner arter basıncı normale yakın sınırlarda tutulmaya çalışılır. Sağ ventriküler kan atım hacmi ve kalp atım hızı artırılarak dolaşım fonksiyonu korunmaya çalışılır. Ancak pulmoner arteriyel yatağın % 30-40'ının tıkanıdığı hastalarda bu tamamlayıcı-destekleyici mekanizmalar yeterli olmaz ve hastalarda PVD artışına koşut olarak sağ kalpte de

orta derecede basınç artışı olur. Pulmoner arteriyel yatağın % 50'sinde fazlasının trombüsle aniden tıkanmış olduğu önceden sağlıklı kişilerde, pulmoner arter basıncı kolaylıkla 30–40 mmHg'yı geçebilir. Oluşan ani PVD ve pulmoner arter basınç artışı, sağ ventrikül dilatasyonuna, böylece kardiyak kan atım hacminde düşmeye ve sistemik hipotansiyona yol açabilir. Kardiyak kan atım hacmi düşerse, azalan kardiyak kan atım hacmine bağlı olarak miks venöz karışım artar, dolayısıyla arteriyel-venöz oksijen farkında artma olur. Damar yatağının %75'i tıkanmışsa sağ ventrikül 50 mmHg üzerinde sistolik basınç oluşturmak zorundadır. Bunun sonucunda gelişen sağ ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu sol ventrikül ön yükünde azalmaya neden olur. Bu azalma interventriküler septumun sol ventriküle doğru daha da kaymasına neden olur. Böylece sol ventrikülün tam dolmaması hem sistemik kalp debisini, hem de basıncı düşürür. Oluşan bu tablo koroner perfüzyonu bozarak miyokarda iskemi yapar. Özellikle koroner iskemisi bulunan kişilerde sağ ventrikül yetersizliği daha kolay gelişir (25 - 27).

Vasküler obstrüksiyon ve direnç artışı pulmoner embolinin fizyopatolojisini tek başına açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Refleks vazokonstrüksiyonun ve serotonin gibi hormonların da patogeneizde rol oynadıkları düşünülmektedir. Serotoninden başka trombüsün yapısındaki kan elemanlarından, özellikle trombositlerden (araşidonik asit metabolitleri, peptidolökotrienler) ve pulmoner damar endotelinden salgılanan vazoaktif maddelerin (prostasiklin, nitrik oksit) de patogeneizde aktif rolleri vardır. Trombüsün varlığında nörohümorale etkilerle meydana gelen bronkokonstrüksiyon ve hipoksi PHT'un artmasına neden olur. Temel olarak tüm pulmoner arter yatağında belirgin bir arteriyel vazokonstrüksiyon vardır. Sonuç olarak tüm yukarıda sayılan nedenlerle akciğerlerde prekapiller hipertansiyon gelişir (28 - 30 ).

Akut safhada bile pulmoner hipertansiyonun ilk etkilerinden biri, bronkopulmoner arteriyel anastomozların açılması ve çalışmaya başlamasıdır. Bu anastomozlara ayrıca pulmoner arterio-venöz şantların gelişmesi ve etkinleşmesi de katılır. Tüm bu değişikliklerin temel amacı ve sonucu pulmoner arter hipertansiyonunu azaltacak kollateral damarların gelişmesidir (30).

Akut PE nedeniyle kaybedilen hastalarda ana ölüm nedeni sağ ventrikül yetersizliğidir. Kanıtlanmış PE olgularının % 80'inde sağ ventrikül hipokinezi ve

dilatasyonu ile ilgili ekokardiyografik bulgular saptanmaktadır. Orta-ciddi düzeyde sağ ventrikül hipokinezisi, persistan pulmoner hipertansiyon, patent foramen ovale ve sağ ventrikül içi mobil trombus varlığı gibi ekokardiyografik bulgular mortalite ve tekrarlayıcı PE riski ile korelasyon göstermektedir. Bu amaçla transtorasik ekokardiyografi ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) transözefageal ekokardiyografi kullanılmaktadır (17, 30).

## 2.4 KLİNİK BULGULAR

### 2.4.1 Semptom ve bulgular:

Klinik bulgular embolinin büyüklüğüne (masif / submasif), sayısına (tek / multipl), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmasına ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyonel rezervine bağlı olarak değişebilir. Önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Plevral ağrı sıklıkla embolinin plevraya yakın küçük, distal pulmoner arter sisteminde lokalize olduğunu gösterir. Dispne, senkop ve siyanoz hayatı tehdit eden majör PE lehine bulgulardır. Tablo 2.3’de PE’de sık görülen semptom ve bulgular verilmektedir (31).

**Tablo 2.3 Pulmoner embolide sık görülen semptom ve bulgular**

<b>Semptom / Bulgu</b>	<b>Masif PE (%)</b>	<b>Submasif PE (%)</b>	<b>Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PE (%)</b>
Dispne	85	85	73
Plöretik göğüs ağrısı	64	85	66
Öksürük	53	85	66
Hemoptizi	23	52	37
Takipne	95	87	70
Taşikardi (100/dk)	48	38	30
P <sub>2</sub> ’ de şiddetlenme	58	45	23
Raller	57	60	51
Flebit	36	26	11

Dispne, plöretik göğüs ağrısı, taşikardi ve takipne en sık görülen bulgular olmakla birlikte sadece %35'lik bir spesifiteye sahiptir. Pulmoner embolide ateş ve lökositoz sık rastlanan bulgular değildir (32 ).

#### 2.4.2 Klinik Tablolar

Akut PE, tıkanan damar yatağının büyüklüğüne bağlı olarak masif ve submasif olarak sınıflanabileceği gibi, infarktüs gelişen (pulmoner hemoraji ve infarktüs tablosu) ve gelişmeyen (izole dispne tablosu) pulmoner emboli ve rezolüsyona uğramayan pulmoner emboli olarak da sınıflandırılabilir (33).

**1. Masif pulmoner tromboemboli:** Pulmoner arter sisteminin en az %50'sinin tıkanıdığı embolidir. Pıhtı çoğunlukla çift taraflıdır. Kardiyojenik şok, senkop, ciddi dispne, akut korpulmonale, paradoksal arteriyel emboli ve yaygın intravasküler koagülasyon tabloları ile karışabilir. Hasta hipotansiftir ve vital organların perfüzyonu azalmıştır. Siyanoz, apati, oligüri, mental konfüzyon, ciddi takipne ve taşikardi saptanır (33).

**2. Pulmoner hemoraji ve infarktüs tablosu:** Akut miyokardiyal iskemiye taklit edebilir; fakat ağrının plöretik özellikte olması ve nitrogliserine cevap vermemesi ayırıcı tanıda önemlidir. Ani başlangıçlı, özellikte plöretik göğüs ağrısı, dispne, hemoptizi, frotman ve plevral sıvı ile karakterize bir tablodur. Ağrı sıklıkla kotlara lokalizedir. Ancak infarktüs sahasının bulunduğu alana göre omuza ve karına doğru yayılabilir (33).

**3. İzole dispne tablosu:** Vakaların büyük çoğunluğunu oluşturan submasif trombo-emboliler bu klinik tablo ile karşımıza çıkar. Küçük tromboembolilerde nedeni açıklanamayan dispne, takipne ve taşikardi atakları görülür. Sistemik arter basıncı normaldir. Pulmoner damar yatağının %30'undan fazlasının tıkanıdığı durumlarda dispne şiddetlidir ve devamlılık gösterir. Anksiyete ve substernal baskı hissi vardır (33).

Klinik bulgular, özellikle karşımıza en sık çıkan tablo olan submasif PE tanısında yetersiz kalmaktadır. Dispne, takipne, taşikardi, plevral ağrı, öksürük ve hemoptizi gibi semptomlar sadece bu hastalığa spesifik değildir. Birçok akciğer hastalığında karşımıza çıkabilir. Kanıtlanmış PE saptanmış hastalardan oluşan geniş çalışma serilerinde hastaların yaklaşık %10'unda dispne ve takipne gibi ana

semptomların bulunmadığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda PE nedeniyle ölen hastaların %50'sinde tipik PE kliniği saptanmamıştır. Buna karşılık bazı otopsi çalışmalarında ölmeden klinik olarak PE tanısı konulan hastaların % 60-65'inde PE'nin olmadığı gösterilmiştir. Dolayısıyla tek başına klinik yaklaşım, pulmoner emboli tanısı için yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır (33).

**4. Rezolüsyona uğramayan pulmoner emboli:** Pulmoner arterlerdeki trombüs bazen rezolüsyona uğramayarak organize olup kalıcı obstrüksiyon oluşturur. Başlıca semptom progresif dispnedir. P<sub>2</sub> sertleşmesi, hipoksemi, pulmoner hipertansiyon, korpulmonale radyolojik bulguları, genişlemiş santral pulmoner arterler, sağ ventrikül hipertrofi bulguları saptanır. Tromboendarterektomi ile tedavi edilir (34).

## **2.5 TANI YÖNTEMLERİ**

### **2.5.1 Klinik özellikler**

Pulmoner emboli sık görülen, öldürücü ve büyük oranda tanı konulamayan bir hastalıktır. Otopside PE tespit edilen vakaların ölmeden önce üçte birinden azına tanı konulabildiği bildirilmiştir (35). Bu durum gelişmiş sintigrafik ve radyolojik tekniklerin tanı koymadaki üstün başarıları düşünüldüğünde daha çarpıcı olmaktadır. Bu paradoks hastaların çoğunda PE'den şüphe edilmediğinden uygun tanısal yöntemlere başvurulmamasıyla açıklanabilir. İlk klinik şüphe akciğer ve kalp sorunlarıyla başvuran hastalarda PE tanısını koyma oranını arttıracığından son derece önemlidir. Altta yatan başka kardiopulmoner problemi olmayan PE'lili hastalarda dispne, takipne veya göğüs ağrısı %97 oranında görülmektedir. Bununla birlikte bir çalışmada dispne ve göğüs ağrısı görülen hastaların ~%50'sinde yapılan tetkikler PE'yi ekarte ettirmiştir (36). Bu durum klinik bulguların sensitivitesinin yüksek fakat spesifitesinin düşük olduğunu göstermektedir. Tanısal spesifiteyi arttırmak için, hastaya sintigrafi veya anjiyografi gibi ileri tetkikleri uygulamadan önce basit incelemeler yardımcı olabilir. Örneğin, pnömotoraks, ARDS veya kardiyojenik pulmoner ödem düşündüren bir akciğer filmi ve EKG'de miyokard enfarktüsü veya perikardit bulgularının görülmesi pulmoner emboliden şüphelenilen hastaların bir kısmının ekarte edilmesine yardımcı olur. Yine non-invaziv bir test olan D-dimer'in normal olması da PE'yi büyük olasılıkla ekarte ettirir (37).

Pulmoner emboli klinik şüphesi varsa ilk önerilen hastanın klinik bulguları ve risk faktörleri göz önüne bulundurularak olası PE risklerine göre sınıflamaktır (38). Aşağıda çeşitli araştırmacılar tarafından geliştirilen değişik klinik olasılık skorlama sistemleri verilmiştir (Tablo 2.4, 2.5 ve 2.6).

**Tablo 2.4 Hyers Pulmoner Emboli Klinik Skorlama Sistemi (39)**

<b>DÜŞÜK KLİNİK OLASILIK</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Risk faktörü yok</li> <li>2. Başka bir nedene bağlanabilen akut nefes darlığı, takipne, plöretik göğüs ağrısı</li> <li>3. Başka bir nedene bağlanabilen radyoloji ve kan gazı anormalliği</li> </ol>
<b>ORTA KLİNİK OLASILIK</b>	Yüksek ve düşük klinik olasılık kriterlerine uymayan
<b>YÜKSEK KLİNİK OLASILIK</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Risk faktörü var</li> <li>2. Nedeni açıklanamayan akut nefes darlığı, takipne, plöretik göğüs ağrısı</li> <li>3. Nedeni açıklanamayan radyoloji ve kan gazı anormalliği</li> </ol>



**Tablo 2.5 Wicki ve Well's Pulmoner Emboli klinik skorlama sistemleri (40,41)**

Wicki klinik skorlama sistemi		Well's klinik skorlama sistemi	
Parametreler	Puan	Parametreler	Puan
Geçirilmiş PE/DVT öyküsü	+2	Geçirilmiş PE/DVT öyküsü	+1,5
Nabız> 100/dakika	+1	Nabız> 100/dakika	+1,5
Yakında operasyon öyküsü	+3	Operasyon/ immobilite	+1,5
Yaş 60–79 arası	+1	DVT klinik bulguları	+3
Yaş ≥ 80	+2	Alternatif tanı olasılığı PE	+3
PaCO <sub>2</sub> < 35 mmHg	+2	olasılığında düşük	
PaCO <sub>2</sub> 35–39 mmHg	+1	Hemoptizi	+1
PaO <sub>2</sub> < 49 mmHg	+4	Malignite	+1
PaO <sub>2</sub> 49–59 mmHg	+3		
PaO <sub>2</sub> 60–71 mmHg	+2		
PaO <sub>2</sub> 72–82 mmHg	+1		
Akciğer grafisinde bant atelektaziler	+1		
Akciğer grafisinde diafragma elevasyonu	+1		
<b>KLİNİK OLASILIK</b>		<b>KLİNİK OLASILIK</b>	
Düşük olasılık	0–4	Düşük olasılık	0–1
Orta olasılık	4–8	Orta olasılık	2–6
Yüksek olasılık	≥9	Yüksek olasılık	>7

**Tablo 2.6 Miniati pulmoner emboli klinik skorlama sistemi (42).**

<p><b>YÜKSEK KLİNİK OLASILIK</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Başka bir nedenle açıklanamayan üç semptomdan birinin olması: Ani başlayan dispne, göğüs ağrısı, senkop</li> <li>En az ikisinin olması: Sağ yüklenmeyi gösterir EKG bulgusu, radyolojik olarak oligemi, hiler arter amputasyonu veya infarktüsle uyumlu pulmoner konsolidasyon</li> </ul> <p><b>ORTA KLİNİK OLASILIK</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Üç semptomdan birinin olması ama buna eşlik eden EKG veya radyolojik bulgunun olmaması</li> </ul> <p><b>DÜŞÜK KLİNİK OLASILIK</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Üç bulgudan herhangi birinin olmaması ya da bu bulguları açıklayabilecek KOAH, pnömoni, akciğer ödemi, akut miyokard infarktüsü, pnömotoraks gibi başka bir tanıya ait bulguların da olması</li> </ul>
---

*British Thoracic Society* (BTS)'nin 2003 yılında yayınladığı kılavuza göre; PE'den şüphelenilen hastalarda klinik olasılıklar sorgulanmalıdır (38).

### 2.5.2 Laboratuvar Bulguları:

Pulmoner emboli tanısında spesifik kabul edilen laboratuvar değerleri yoktur. Spesifik olmasa da, lökosit, LDH, SGOT ve bilirubin değerlerinde yükselme gözlenebilir. Afzal ve arkadaşları (1999) 266 akut PE hastasının 52'sinde (%20) lökositoz ( $10.000/\text{mm}^3$  üzerinde) saptamışlar; fakat lökositoz hiçbir hastada  $20.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıkmamıştır. Anlamli lökositoz saptananlarda pulmoner hemoraji ve infarktın geliştiği görülmüştür (43). Ülkemizden bir çalışmada da PE'de sedimantasyon, lökosit, LDH, transaminaz yüksekliği saptanırken, bilirubin değerlerinde yükselme saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada lökositozlu olgularda pulmoner hemoraji ve infarkt da saptanmamıştır (44).

D-dimer, periferik kanda ölçülebilen, fibrinin çözülmesi ile açığa çıkan spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. Venöz tromboembolik hastalıkların özellikle de PE varlığının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Normalde trombüs formasyonundan sonra bir saat içinde ortaya çıkar. Yarılanma ömrü 4–6 saat olmasına rağmen PE'de devam eden fibrinolizis D-dimer konsantrasyonunu en az bir hafta yüksek tutar (45).

Serum D-dimer düzeyi ELISA veya Lateks aglütinasyon yöntemi ile ölçülür. İkinci jenerasyon tetkikler de mevcuttur. Bunlar eritrosit aglütinasyon ölçümü (SimpliRED), turbidimetrik ölçüm(Liatest, MDA), hızlı ELİSA testi (VIDAS) ve immunofiltrasyon yöntemidir. Kline ve arkadaşları tüm bu tetkikleri karşılaştırmışlar ve SROC (*summary receiver operation characteristics* = özet işlem karakteristiği eğrisi) analizi sonucunda eritrosit aglütinasyon yönteminin diğer testlerden daha yüksek spesifiteye sahip olduğunu belirtmişlerdir (Tablo 2.7) (46).

**Tablo 2.7 D-dimer ölçüm teknikleri için SROC analizi**

Yöntem	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
ELİSA	89,5	20
Lateks aglütinasyon	87,2	2
Eritrosit aglütinasyon	99,8	56,2
Turbidimetrik	87,7	37,5

Diğer taraftan D-dimer düzeyi gebelikte, cerrahi, travma, renal patolojilerde, periferik vasküler hastalıklarda, kanserlerde, inflamatuvar hastalıklarda ve yaşla birlikte artar. Bu nedenle pozitifliği tromboemboli için tanı koydurucu değildir (31,38).

BTS' nin 2003'de yayınladığı kılavuza göre;

- Kan D-dimer düzeyi klinik olasılığın sorgulanmasını takiben dikkate alınmalıdır.
- D-dimer klinik olarak yüksek olasılıklı düşünülen hastalarda çalışılmamalıdır.
- Negatif D-dimer testi klinik olarak orta olasılıklı (SimpliRED, MDA, VIDAS) ve düşük olasılıklı hastalarda PE'nin dışlanmasında kullanılabilir. Bu hastalarda VTE için görüntüleme yöntemine gerek yoktur.
- Başka bir hastanede D-dimer testi çalışılmış ise testin spesifitesi ve sensitivitesi sorgulanmalıdır (38).

### 2.5.3 Arter Kan Gazları (AKG)

Genel olarak arteriyel kan parsiyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) ve alveoler-arteriyel O<sub>2</sub> gradyenti [P(A-a)O<sub>2</sub>] kullanılır. PaO<sub>2</sub> değerlerinin düşmesi veya P(A-a)O<sub>2</sub> değerlerinin yükselmesi, PE'li hastalar dışında diğer akciğer hastalıklarında da görülebileceğinden spesifik değildir. *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED)* çalışmasında önceden kardiyopulmoner hastalığı olmayan PE olgularının PaO<sub>2</sub> düzeylerinin sağlıklı kişilerden farklı olmadığı saptanmıştır (10).

### 2.5.4 Elektrokardiyografi (EKG)

Pulmoner emboli hastalarının çoğunda EKG bulguları anormaldir. En sık rastlanan EKG bulguları nonspesifik ST ve T dalga değişiklikleridir. Sağ ventrikül yüklenme bulguları ile birlikte S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> paterni masif emboliler dışında pek görülmez. EKG bulguları pulmoner emboli için nonspesifiktir ve esas olarak MI ve perikardit gibi hastalıkların ekarte edilmesinde kullanılır (34).

EKG'deki temel değişiklikler sağ ventrikül basınç yükü ile ilgilidir. Masif PE olduğu kesinleşmiş olan bir dizi hastada aşağıda bildirilen altı EKG bulgusundan en az üçüne rastlanmıştır.

1. Komplet ya da inkomplet sağ dal bloğu,
2. DI veya aVL'de 1,5 mm'den derin S dalgası,
3. Prekordial geçiş hattının V5'e kayması
4. DII' de olmadığı halde DIII ve aVF'de Qs örneği,
5. Ekstremiteler derivasyonlarında voltaj düşüklüğü,
6. DIII, aVF ve V1-V4 de T dalga inversiyonu.

Ancak, bu ve yukarıda bahsedilen EKG bulguları sağ ventrikül yüklenmesi olan diğer nedenlerden de meydana gelebilmektedir. Özellikle kronik korpulmonalede yukarıda anlatılan EKG değişikliklerin çoğu oluşabilir. Burada yapılabilecek ayırıcı tanı araştırması için bir önceki EKG'nin normal olması buna karşılık akut-yeni sağ ventrikül yüklenme örneklerinin yeni EKG'de saptanması PE lehinedir (47).

### **2.5.5 PE Tanısında Görüntüleme Yöntemleri**

BTS 2003 kılavuzuna göre görüntüleme masif PE'de ilk bir saat içinde non-masif PE' de ideal olarak ilk 24 saat içinde yapılmalıdır (38 ).

#### **2.5.5.1 Renkli Doppler Ekokardiyografi**

Renkli Doppler ekokardiyografi (EKO) ile kalp boşlukları, pulmoner artere ait patolojiler ve anormal kan akımı belirlenebilmekte, pulmoner arter basıncı ölçülebilmektedir. Pulmoner hipertansiyon belirlenip etiyolojisine yönelik bilgiler edinilebilir.

PE'nin EKO bulguları pulmoner arter basıncında yükselme, sağ ventrikülde genişleme ve duvar kalınlığında artma, interventriküler septumda paradoks hareket ve triküspit yetmezliği olarak sayılabilir.

Ekokardiyografi ile hemodinamik bozukluğa yol açan PE, daha yüksek oranda tanınabilmektedir. Pulmoner hipertansiyon yapacak masif PE'yi tanımda Doppler EKO'nun sensitivitesi %92–100 olarak belirlenmiştir. Ancak sağ ventrikül genişlemesi başka nedenlerle de olabileceğinden spesifite düşüktür. Saptanan bulgular büyük ve tekrarlayıcı embolide görülebileceği gibi, KOAH alevlenmesi gibi sağ ventrikül genişlemesine yol açabilen patolojilerle kolayca karışabilir (48, 49). BTS 2003 kılavuzuna göre EKO ile masif PE tanısının güvenle sağlanabileceği bildirilmektedir ( 38).

### 2.5.5.2 Akciğer Grafisi

Pulmoner embolide akciğer grafisi normal olabilir veya nonspesifik bulgular içerebilir. Hatta ileri derecede semptomatik PE'li hastalarda akciğer grafisinde bir değişiklik izlenmeyebilir. Akciğer grafi bulguları sıklık sırasına göre şöyledir (50);

1. Atelektazi veya parankimal anormallikler (%68)
2. Plevral sıvı (%48)
3. Plevral tabanlı yoğunluk artımı (Hamptom hörgücü) (%35): Pulmoner infarktüsün klasik radyolojik bulgusudur. Sıklıkla plevral tabanlı, tepeleri akciğer hiluslarına doğru uzanan, üçgen veya konik şekilde yoğunluk artımlarıdır. Tipik olarak embolinin oluşumundan 24 saat sonra görülür (Resim 2.1).
4. Diafragma yükselmesi (%24)
5. Azalmış pulmoner damarlanma (%21)
6. Santral pulmoner damarlarda genişleme (%15)
7. Kalp boyutlarında büyüme (%12)
8. Bölgesel oligemi (Westermark bulgusu) (%7)
9. Pulmoner ödem(%4)

**Resim 2.1 Pulmoner embolide Hamptom hörgücü görünümü**



### 2.5.5.3 Derin Ven Trombozu (DVT) tanısı

Pulmoner emboliye neden olan trombüslerin % 90'ı alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır. DVT olan hastaların % 40-50'sinde PE gelişir. Bu nedenle DVT tespitine yönelik araştırmalar PE tanısı için sıklıkla kullanılmaktadır (51, 52).

DVT'ndan kuşkulanan hastanın rutin fizik muayenesi, bacağın dikkatli bir inspeksiyonu, bacak çevresinin ölçülmesi ve diz fleksiyon durumundayken ayak bileğinin ani ve kuvvetli dorsifleksiyonunun baldırda ya da popliteal bölgede ağrıya yol açması olarak tanımlanan Homan's belirtisinin aranması şeklinde yapılır. Tanı için flebografi, Doppler ultrasonografi, pletismografi, I<sup>125</sup> fibrinojen tutulumu ve "venöz dupleks görüntüleme" gibi testler kullanılmaktadır. En iyi tanı yöntemi flebografidir. Günümüzde pratik olarak en sık kullanılan yöntem ise venöz ultrasonografi (USG)'dir. Testin duyarlılığı uygulamayı yapanın deneyimi ile doğru orantılıdır. Gelişmiş USG teknikleri (kompresyon USG, renkli Doppler USG gibi) özellikle semptomatik olan proksimal DVT olgularında yüksek sensitivite (%91), ve spesifiteye (%99) sahiptir. Serum D-dimer düzeyi ölçümü de oldukça hassas olan bir metoddur (34, 53).

#### **2.5.5.4 Çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT)**

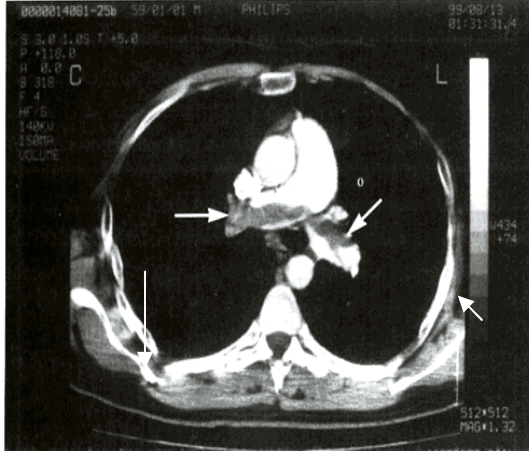
Bilgisayarlı tomografi (BT) pratiğinde çığır açan bir gelişme olan ÇKBT'nin bugünkü durumuna ulaşması BT teknolojisindeki öncü gelişmelerle gerçekleşmiş olup 1998'de ilk ÇKBT cihazları kullanıma girmiştir.

ÇKBT teknolojisinin gelişmesi bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA) uygulamalarında da çığır açmıştır. PE hastalarında önceleri mümkün olmayan subsegmenter düzeydeki embolilerin değerlendirilmesi ÇKBT cihazları ile mümkündür (54).

#### **PE'de ÇKBT klinik uygulamaları**

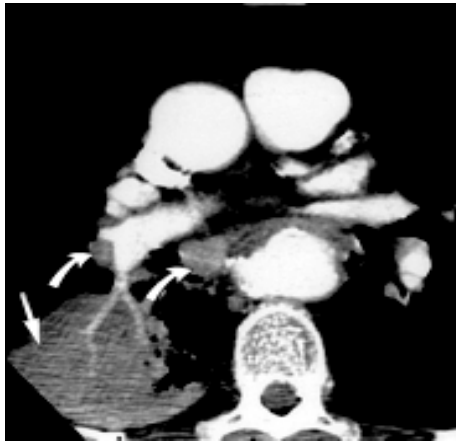
Konvansiyonel spiral BT günümüzde PE'nin değerlendirilmesinde en sık başvurulan yöntemdir. Konvansiyonel spiral BTA ile segmenter dallar düzeyine kadar olan pulmoner arter dalları rahatlıkla değerlendirilebilir. ÇKBTA'nın avantajı ise yüksek çözünürlüklü protokol uygulaması ile subsegmenter pulmoner arter dallarının da rahatlıkla gösterilebilmesidir (55). Resim 2.2 de, PE'li bir hastada çekilen ÇKBTA'da bilateral ana pulmoner arterlerdeki trombus görülmektedir.

### Resim 2.2 Pulmoner embolide ÇKBTA görünümü



ÇKBTA ile teknik nedenli yetersiz değerlendirme sıklığı %2-5'dir. Teknik faktörler arasında en önemli olanları solunum artefaktları ve damarların yetersiz kontrastlanmasıdır. Yanlış negatif sonuçların sebepleri arasında, bir akciğer bölgesinin yeterli düzeyde görüntülenememesi, özellikle lingula ve orta lob gibi vertikal olmayan arterlerin değerlendirilmesindeki güçlükler, vena kava superior obstrüksiyonu ya da intrakardiyak-intrapulmoner şantlar nedeni ile pulmoner arterin yeterli düzeyde kontrastlanmaması sayılabilir. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda pulmoner arter çevresindeki interstisyel ödem, mukoid tıkaçlar, hiler bölgedeki normal ve anormal lenf nodları emboliyi taklit edebilir (56). Resim 2.3'de akciğer tümörü (düz ok) olan bir olguda trombüsü taklit eden hiler ve subkarinal lenf nodları görülmektedir.

### Resim 2.3 Emboliyi taklit eden hiler ve subkarinal lenf nodları görünümü



### 2.5.5.5 Ventilasyon / Perfüzyon (V/P) Sintigrafisi

V/P sintigrafisi PE şüphesi bulunan hastalarda hızlı ve non-invaziv olarak uygulanabilen ilk tarama testidir. Bununla birlikte emboliyi görüntülemeye indirek bir yöntemdir ve non-oklüziv embolilerde tanı değeri düşüktür

Ventilasyon sintigrafisi için Xe-133, Xe-127 gazlar ve teknesyumun gaz formu; perfüzyon sintigrafisi için Tc-99m mikrosferler veya MAA (*macroaggregated albumin*) kullanılmaktadır (57, 58).

Pulmoner emboli tanısında V/P sintigrafisinin kullanılmasının ana nedeni, birçok pulmoner hastalıkta perfüzyon defektine eşlik eden ventilasyon defektinin (*match defect*) en az perfüzyon defekti kadar olmasına karşın, PE'de perfüzyon defektine karşılık gelen ventilasyon defekti olmamasıdır (*mismatch defect*). Bu durum ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu olarak adlandırılır. V/P sintigrafilerinin değerlendirilmesi; perfüzyon defektinin varlığına, boyutuna, ventilasyon ve perfüzyon defektlerinin karşılaştırılmasına göre yapılmaktadır. PE'de geniş ve uyumsuz defektler (anormal perfüzyon, normal ventilasyon), küçük ve uyumlu defektlere göre daha sıktır. V/P sintigrafilerinin birbiri ile kıyaslanmaları ile değişik olasılıklar ortaya çıkar ve bu olasılıklar PE olasılığını belirler (59).

V/P sintigrafisinin PE tanısında sensitivite ve spesifitesini belirlemek için 1985–1986 yıllarında çok merkezli PIOPED çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada V/P sintigrafisinin sensitivite ve spesivite değerleri ve klinik esasına göre V/P sintigrafisinin pozitif prediktif değerleri tablo 2.8'de sunulmuştur.

**Tablo 2.8 PIOPED çalışmasında anjiyografi ile PE tanısı konulmuş hastalarda V/P sintigrafisi ve klinik olasılık esasına göre pozitif prediktif değerler.**

V/P sintigrafi yorumu	Yüksek klinik olasılık	Orta klinik olasılık	Düşük klinik olasılık
Yüksek olasılık	%96	%88	%56
Orta olasılık	%66	%28	%16
Düşük olasılık	%40	%16	%4
Normal	%0	%6	%2



PIOPED çalışmasında V/P sonuçları, emboli olasılığı sınıflandırılır. PIOPED kriterleri daha sonra değiştirilmiş modifiye PIOPED kriterleri belirlenmiştir. Sintigrafik görüntüleme modifiye PIOPED kriterlerine göre normal, düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak değerlendirilir (Tablo 2.9) (57, 60).

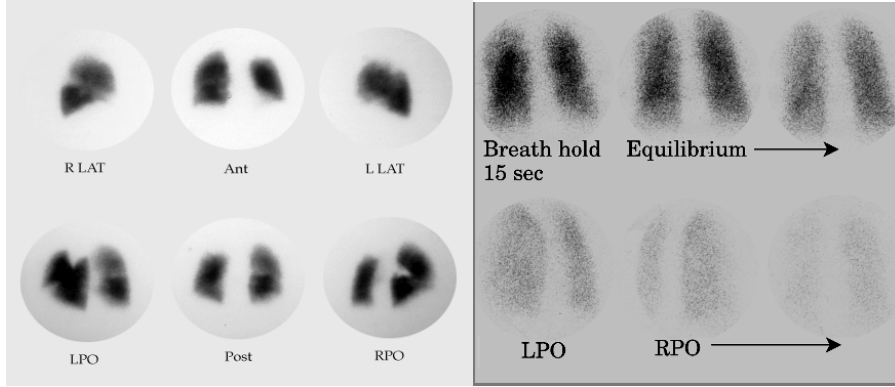
Yüksek olasılıklı V/P sintigrafisini sonuçlarının yüksek klinik şüphe varlığında PE tanısı koymak için yeterli olduğu ve bu durumda ileri incelemelere gerek kalmadığı, düşük klinik şüphe ve normal bir sintigrafi sonucu ile de tanısının ekarte edilebileceği kabul edilmektedir. Ancak hastaların %27-34'ü bu iki kategoriye uygun gelmektedir. Özellikle düşük ve orta olasılıklı sonuçlarda PE tanısının doğrulanması veya ekarte edilmesi için ileri araştırmalara gerek duyulmaktadır (61).

Perfüzyon sintigrafisi normal olan hastalarda ventilasyon sintigrafisi yapılmasına gerek yoktur. Perfüzyon sintigrafisinde segmenter anatomiye uygun defektler saptanır ve akciğer grafisi normale ventilasyon sintigrafisi yapılmaksızın yüksek olasılıklı sintigrafi olarak değerlendirilebilir (62). Resim 2.10'da PE açısından sintigrafik olarak yüksek olasılıklı gruba giren bir hastada perfüzyon ve ventilasyon sintigrafileri izlenmektedir.

**Tablo 2.9 Pulmoner emboli tanısında modifiye PIOPED kriterleri**

<b>A. YÜKSEK OLASILIK (PE <math>\geq</math> %80)</b>
1. İki veya daha fazla geniş <i>mismatch</i> perfüzyon defekti ya da orta derecede veya geniş ve orta derecede defektlerin aritmetik toplamının eşdeğeri (geniş segmenter defekt; bir segmentte %75'in üzerinde defekt, orta derecede defekt; bir segmentin %25–75 arası defekt, küçük defekt ise segmentte %25'in altında defekt olarak belirlenmektedir)
2. İki geniş segmenter <i>mismatch</i> perfüzyon defekti yüksek olasılık için sınır değer olarak kabul edilmektedir. Bundan daha fazla miktardaki defektlerin yüksek olasılıklı olarak değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir.
<b>B. ORTA OLASILIK (%20–79)</b>
1. Bir orta dereceden iki geniş <i>mismatch</i> perfüzyon defektine ya da onların aritmetik toplamına eş olan orta veya geniş defekt
2. Akciğer grafisi normalken tek bir <i>match</i> ventilasyon/perfüzyon defekti. Çok yaygın <i>match</i> defektler düşük olasılık olarak değerlendirilmelidir.
3. Tek <i>match</i> ventilasyon/perfüzyon defektleri düşük olasılık değerlendirmesi için sınırdadır. Bunlar orta olasılık olarak değerlendirilmelidir.
4. Düşük ya da yüksek olasılık olarak değerlendirmede zorluk çekilen durumlar
<b>C. DÜŞÜK OLASILIK (<math>\leq</math> %19)</b>
1. Nonsegmenter perfüzyon defektleri
2. Akciğer grafisindeki anomaliden daha büyük her perfüzyon defekti
3. Akciğer grafisi normal ve akciğerlerde bazı alanlar normal perfüzyon gösterirken <i>match</i> ventilasyon/perfüzyon defektleri varlığı
4. Akciğer grafisi normalken her sayıdaki küçük perfüzyon defektleri
<b>D. NORMAL</b>
1. Perfüzyon defekti yoksa veya akciğer grafisinde görünen akciğer alanları perfüzyon sintigrafisinde de tam olarak seçilebiliyorsa

**Resim 2.4 Pulmoner emboli açısından yüksek olasılıklı sintigrafi bulguları**



### 2.5.5.6 Manyetik rezonans anjiyografi (MRA)

Pulmoner emboli tanısı için kullanılabilen, kateterizasyon ve iyotlu kontrast madde gerektirmeyen görüntüleme yöntemidir. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile pulmoner dolaşım, toraks, mediastinal yapılar hakkında bilgi edinilebilir. Aynı seansta alt ekstremiteler, pelvik ve santral venöz yapılar da değerlendirilebilir (10).

MR anjiyografinin PE dışında pulmoner hipertansiyon, pulmoner ven trombozu, vasküler anormallikler, interlober sekestrasyon ve pulmoner arterlerin malign tümörlerinin tanısında önemli yararları vardır (63).

PE tanısında MR görüntülemenin en önemli dezavantajları maliyetin yüksek olması, subsegmenter embolilerde sensitivite ve spesifitesinin düşük olması, uygun MR cihazlarının birçok merkezde bulunmamasıdır.

### 2.5.5.7 Pulmoner anjiyografi

Yöntemin sensitivite ve spesifitesi %95'den fazladır. Girişim Seldinger yöntemi ile tercihen femoral venden yapılır (61).

#### **Pulmoner anjiyografide PE için primer bulgular:**

- 1-Tam tıkanıklık olmadan santral veya periferik lümen içi radyolüseninin görülmesi,
- 2-Distal uçta kan akımına izin vermeyen lümen içi radyolüseninin bulunması.

#### **Sekonder bulgular:**

- 1- Lümen içi dolma defekti görülmeden pulmoner arterdeki ani sonlanma.
- 2- Asimetrik perfüzyon defekti: A-oligemi ve avasküler alanlar, B-arteriyel fazın uzun sürmesi, C-ince kıvrımlı periferik damarlar ve azalmış vasküler dallanma.

Kronik embolide ise damar duvarında düzensizlik, arteryel ağ, damar çapında azalma görülebilir. Günümüzde pulmoner anjiyografinin endikasyonları son derece azalmıştır (64).

**Pulmoner anjiyografi endikasyonları şu şekilde sıralanabilir:**

1. Vena kava inferiyora filtre koymadan önce
2. Cerrahi ve kateter embolektomi yapılmadan önce

Pulmoner anjiyografinin avantajları büyük bir alanın incelenebilmesi, rezolüsyonun yüksek olması, koopere olmayan hastalarda bile tanı kabiliyetinin yüksek olmasıdır. En önemli dezavantajları pahalı olması, iyi eğitilmiş uzmanlara ve teknik ekipmana gerek duyulması, invaziv olması, komplikasyon riski, subsegmenter ve daha küçük arterlerde tanı değerinin düşük olmasıdır (64).

Pulmoner anjiyografiye bağlı farklı mortalite oranları bildirilmektedir. PIOPED çalışmasında pulmoner anjiyografinin morbiditesini %6, mortalitesini %0.5 olarak saptamıştır (61). Resim 2.5’de pulmoner arterde trombüse bağlı lümen içi dolum defekti (okla gösterilen) görülmektedir.

**Resim 2.5 Pulmoner embolide pulmoner anjiyografi görünümü**

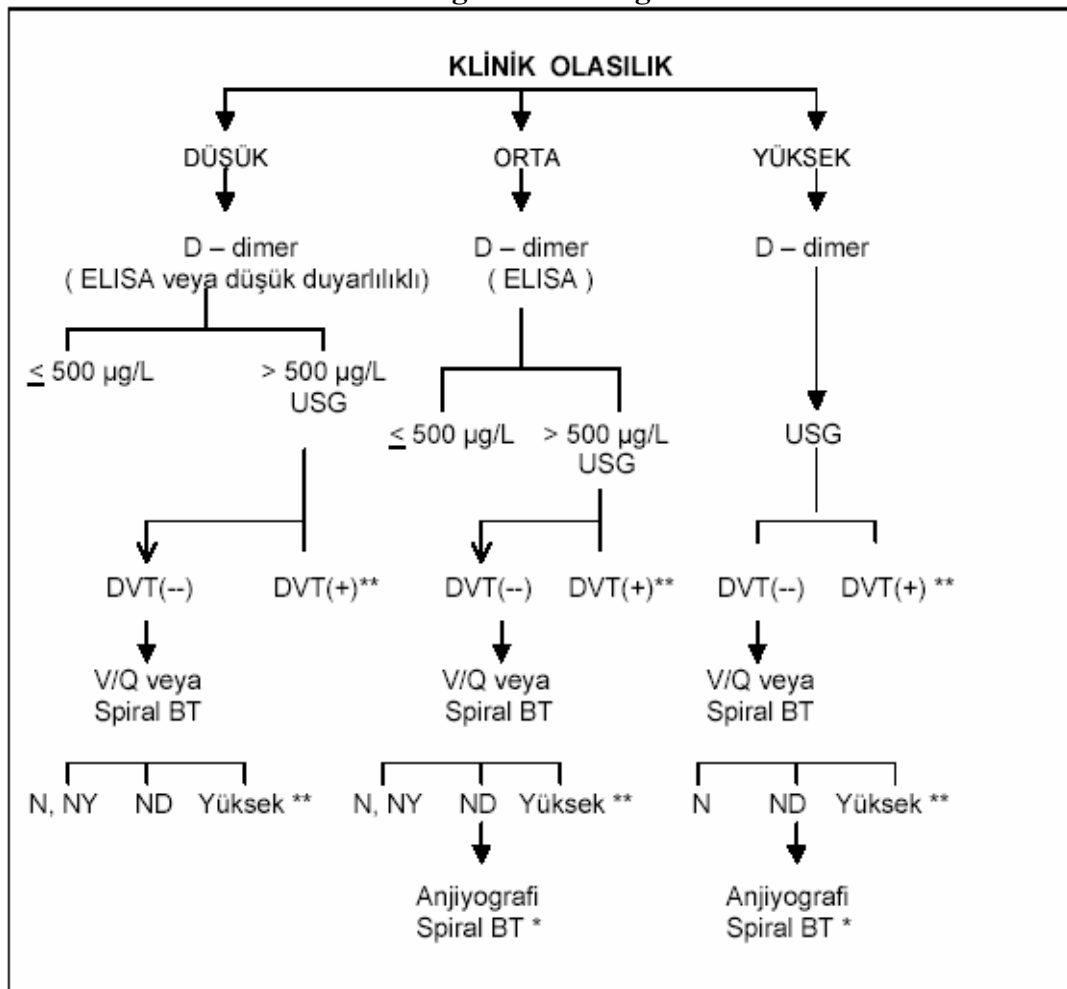


**2.5.5.8 Tanı yaklaşımı**

Pulmoner emboli tanısı klinisyen ile birlikte radyoloji, nükleer tıp ve kardiyoloji veya göğüs hastalıkları gibi birden fazla disipline ait hekimlerin ortak çalışmasını gerektirir. Tanı yaklaşımının ana hedefi, noninvaziv yöntemlerin kombine şekilde kullanılarak tedavi kararı için invaziv, pahalı, her zaman kolay ulaşılamayan ve belli düzeyde morbidite ve mortaliteye sahip olan pulmoner anjiyografiye gereksinimin mümkün olduğu kadar azaltılmasıdır. Klinik

değerlendirme, sintigrafi ve alt ekstremitelerde DVT araştırılması sonucunda pulmoner anjiyografi gereksinimi % 50–60 azalmıştır. Düşük, orta olasılıklı veya non-diyagnostik V/P sintigrafi raporu verilen ve klinik olarak orta, yüksek emboli şüphesi bulunan hastalarda; plazma D-dimer, ELISA, alt ekstremitte Doppler USG, helikal BT ve gereken olgularda pulmoner anjiyografi yapılması şeklinde uygulanan entegre algoritmalar sonucunda PE tanısı ekarte edilen hastalarda daha sonra DVT veya PE gelişme oranları % 1'i geçmemektedir. Son yıllarda görüntüleme teknikleri geliştikçe PE tanı algoritmaları da değişecektir. Ancak kesin olan tanı en iyi algoritmanın hastanın klinik durumu ile hekimin deneyimine ve elindeki olanaklarına bağlı olduğudur (31, 65). Tablo 2.10'da PE'de güncel tanı algoritması verilmiştir.

**Tablo 2.10 Pulmoner embolide güncel tanı algoritması**



**N:** Normal      **NY:** Normale yakın      \* İlk basamakta sadece V/P yapılmış ise

**ND:** Non-diyagnostik

\*\* Tedavi başlanır

*American College of Physicians/ American Academy of Family Physicians*

(ACP/AAFP) 2007 kılavuzuna göre,

- Düşük olasılıklı PE ve DVT tanısı için D-dimer testi seçilen hastalar için uygun bir yaklaşımdır ve test negatif ise VTE olasılığı azalmaktadır.
- USG, alt ekstremitelere orta veya yüksek olasılıklı DVT' li hastalar için önerilir.
- Orta veya yüksek olasılıklı PE hastalarında V/Q sintigrafisi, ÇKBTA veya pulmoner anjiyografiye ihtiyaç vardır (66).

### **2.5.5.9 Ayırıcı Tanı**

Pulmoner embolinin ayırıcı tanısında bakteriyel ya da viral pnömoniler, KOAH, ampiyem, bronşektazi, bronş kanseri, pnömotoraks, pulmoner ödem, akut solunum sıkıntısı sendromu, kaburga kırıkları, herpes zoster, sol kalp yetmezliği, kardiyak tamponad, ventriküler septal rüptür, akut koroner sendromlar, aort diseksiyonu, kalp kapak hastalıkları, kardiyomiyopatiler, miyokarditler, perikarditler, kariyojenik şok, septik şok, senkop ve şiddetli astım atağı gibi durumlar düşünülmelidir (67).

## **2.6 TEDAVİ**

PE'de tedavi iki ana başlık altında incelenebilir:

### **1- Medikal tedavi**

Antikoagulasyon

Tromboliz

### **2- Cerrahi tedavi**

Embolektomi

Vena Cava İnférieur Filtresi

#### **2.6.1 Medikal tedavi**

Standart unfraksiyone heparin (UFH)

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Oral Antikoagulanlar

### Yeni Antikoagulanlar

- Uzun etkili pentasakkardidler (Fondaparinux, idraparinux)
- Oral direk trombin inhibitörleri (ximelagatran)

Klinik bulgular ve ilk inceleme sonuçlarıyla PE'den özellikle de orta ya da yüksek olasılıklı PE'den kuşkulandığında, tanının kesinleşmesi için yapılacak inceleme sonuçlarını beklemeden antikoagulan tedavi başlanmalıdır. İncelemeler sonucunda PE tanısından uzaklaşırsa bu tedavi sonlandırılabilir (68).

#### 2.6.1.1 Antikoagulan tedavi

##### Standart UFH tedavisi:

Elli yılı aşkın süredir kullanımda olan UFH, antitrombin-III'ün aktif kısmına bağlanarak başta trombin olmak üzere faktör IIa, faktör Xa gibi pıhtılaşmayı sağlayan proteazları inaktive eder (69). Subkutan yolla da verilebilen heparin daha çok intravenöz olarak devamlı infüzyon veya intermittan şeklinde verilmektedir. Ancak intermittant verildiğinde günlük total doz gereksinimi arttığı gibi kanama komplikasyonu daha fazla görülmektedir. Hematom gelişme riski nedeni ile intramüsküler uygulamadan kaçınılmalıdır.

Heparin başlangıç dozu olarak 5.000–10.000U (80U/kg) intravenöz bolus tarzında verildikten sonra 1000\*1250U/saat (18U/kg/saat) olacak şekilde sürekli infüzyon başlanır. İntravenöz uygulama şekli ve dozları Tablo 2.11'de görülmektedir.

**Tablo 2.11 Heparinin intravenöz uygulama şekli ve dozları**

Uygulama şekli	Başlangıç dozu	İdame dozu
Standart	5.000–10.000	1300U/ saat
Vücut ağırlığına göre	80U/kg	18 U/kg/saat
aPTT = 1,5–2,5 x kontrol değeri (45–75sn) olacak şekilde infüzyon hızı ayarlanır.		

Doz ayarlaması aktive parsiyel tromboplastin zamanına (aPTT) göre yapılır. Tedavi öncesi ve bolusdan 4–6 saat sonra aPTT incelemesi yapılır. Kontrol değerine göre 1,5–2,5 misline ulaşması (45–75sn) sağlanmalıdır. Heparin tedavisine 5–7 gün

devam edilmesi yeterlidir. Daha önce heparin alanlarda heparin tedavisinin genellikle 5. gününden itibaren gelişebilen immün trombositopeni yeni trombüslerin oluşumuna neden olabilir. Böyle bir tablo geliştiğinde heparin hemen kesilmelidir. Bu komplikasyonun olup olmadığını belirleyebilmek için düzenli trombosit sayımı yapılmalıdır.

UHF'nin nadir görülen ancak yaşamı tehdit edebilen diğer bir komplikasyonu ise trombositopeni (heparinle indüklenen trombositopeni = HİT) dir. HİT oluştuğunda UFH ve DMAH kontrendikedir. Heparinin yarı ömrü 60–90 dakika olduğundan PTT, genellikle en geç 6 saat içinde normale döner. Kanamanın şiddetine göre ya daha düşük dozda heparin yeniden başlanır ya da alternatif tedavi veririr. İntrakranial kanama gibi yaşamı tehdit eden bir kanama söz konusu ise fibrinojen ve faktör VII içeren kriyopresipitat veya taze donmuş plazma (genellikle iki ünite) ve heparin antidotu olan protamin sülfat (son 4–6 saatte kullanılan heparinin ünitesi için 1 mg) uygulanır. Hipotansiyon, vazodilatasyon ve dispne ile kendini gösteren allerjik reaksiyonlara neden olabileceğinden protamine sülfat, 10–30 dakikada intravenöz ve yavaş olarak verilir

Heparinin diğer yan etkileri, osteoporoz, serum aminotransferazlarında yükselme, hiperkalemi, eozinofili, deri reaksiyonları, allerjik reaksiyonlar ve alopesidir. Heparin için kesin kontrendikasyonlar, hasta uyumsuzluğu, belirgin karaciğer hastalığı, santral sinir sistemi veya göz operasyonu öyküsüdür (68).

### **Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)**

Molekül ağırlıkları 1.000 ile 10.000 arasında, ortalama 4.000–5.000 olan ve halen birçok preparasyonları (Enoxaparin, Dalteparin, Nadroparin, Parnaparin vb. ) kullanımda olan DMAH'lerin standard heparine (UFH) göre yarı-ömürleri daha uzundur. Antikoagulan etkilerini ATIII (Antitrombin III)'e bağlanarak ve Faktör Xa inhibisyonu yaparak gösterirler. Böbrek yoluyla atılan ve plasentadan geçmeyen DMAH'ler, UFH gibi gebelerde derin ven trombozu ya da PE tedavisinde kullanılırlar. Cilt altı ve günde bir veya iki kez uygulama kolaylığı vardır. Masif olmayan PE tedavisinde DMAH'in en az UFH kadar etkin olduğu birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Masif PE tedavisinde DMAH'lerin kullanımı tercih edilmemelidir.



DMAH, hastanede kalış süresini kısaltır, yaşam kalitesini arttırır. Tedavi başlamadan önce ve tedavinin 5. günü yapılan trombosit sayımının dışında laboratuvar monitorizasyonuna gerek yoktur. Eğer tedavi sürdürülecekse 2-3 günde bir trombosit sayımı yeterlidir. Derin ven trombozu olan bazı olgularda evde DMAH uygulaması etkin ve güvenilir bulunmasına karşın PE’de ambulatuvar tedavi tavsiye edilmemektedir. Kanama riski UHF’e oranla daha düşük (UFH= %10, DMAH = %3) olan DMAH’lerin uzun süre kullanımda osteoporoz riski UFH’e göre çok daha azdır. Yine UFH ile karşılaştırıldığında trombositopeniye (HIT) daha az neden olmaktadır (68).

#### **Oral antikoagülan tedavi:**

Günümüzde oral antikoagulan ilaç olarak sodyum varfarine, acenocoumarol ve fluidione bulunmaktadır. Bu ilaçlar bağırsaktan emilir ve plazmada %97–99 oranında albümine bağlı olarak taşınır. Karaciğerde metabolize olup, hidrosillenerek idrar ile atılır. Oral antikoagulanlar K vitaminine bağlı olan dört koagulasyon faktörünün (FII, FVII, FIX, FX) karaciğerde sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Heparin tedavisinden oral antikoagulan tedaviye geçişte oral antikoagulanların etkisi hemen başlamadığından dört-beş gün DMAH ile birlikte kullanılmalıdır. Ayrıca tedavinin başlangıç döneminde protein C ve protein S düzeylerinin düşmesine bağlı olarak trombojenik bir potansiyel oluşumundan dolayı heparin ile birlikte kullanmak bu prokoagulan etkiyi önler (69).

Tedaviye başlama dozu warfarin için 5mg/gün dür. Tedavi dozu, protamin zamanı (*International Normalized Ratio* = INR) değerini 2–2,5 arasında tutacak şekilde ayarlanır. Bu düzey elde edilinceye kadar hergün INR takibi yapılır. Doz ayarlandıktan sonra ilk iki hafta, haftada 2–3 kez, sonra haftada bir kez bakılması yeterlidir. Uzun sürecek tedavilerde ayda bir kez bakılmalıdır. Tedavi süresi 3–6 ay önerilmekle birlikte, süre PE’ye neden olan hastalığa ve riskin sürekliliğine göre değişir. Kanseri ya da herediter trombofili durumunda tedavi ömür boyu sürmelidir. Oral antikoagulan tedavinin en sık görülen komplikasyonu kanamadır. INR değeri 3’ü aşınca oluşur. Altta yatan hastalık ve yaşla ilişkilidir. Kanama olunca tedavi kesilir; oral ya da parenteral yoldan 1–2 mg K vitamini verilir. Kanama şiddetli ise IV K vitamini veya taze donmuş plazma ya da protrombin kompleksi verilmelidir. Diğer bir yan etki de deri nekrozudur; tedavinin ilk haftasında gelişir. Plasentaya

geçtikleri, düşük oluşturdukları ve embriyopatilere neden olduklarından hamilelerde özellikle ilk trimestirde oral antikoagulanlar kontrendikedir (70).

### 2.6.1.1 Trombolitik tedavi

Trombolitik tedavinin uygulandığı akut masif PE, çok ani gelişen ve antemortem tanısı çoğunlukla konamayan bir durumdur. Bu olguların %11'i ilk bir saat, %43–80' i ilk 2 saat ve % 85'i ilk altı saat içinde ölürlür .

#### Masif PE'de Tedavi

Masif PE'de oksijen, intübasyon veya mekanik ventilasyon ve vazoaktif ilaçlarla tedavinin yanısıra pıhtının indirek ya da direk olarak ortadan kaldırılmasına yönelik antikoagulan ya da trombolitik ilaçlarla başarı elde edilemezse kateter embolektomi ya da cerrahi embolektomi gibi yöntemler uygulanmaktadır (71, 72).

Masif PE tedavisinde kullanılan trombolitik ilaçlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA)'dür. Bunlar ülkemizde de kullanılan ilaçlardır. Bunların dışında Amerika Birleşik Devletleri'nde Reteplaz, Saruplaz ve Stafilokinaz gibi henüz FDA onayı almamış ilaçlar vardır. Trombolitik ilaçlar, plazma protein plazminojenini direk ya da indirek yolla plazmine çevirirler. Plazmin hızla fibrini yıkarak pıhtı lizisini sağlar. Plazmin ayrıca fibrinojen, faktör V ve faktör VIII'e bağlanarak sistemik olarak hipokoagulasyona yol açar. Fibrin ve fibrinojenin proteolizisi ile fibrin/fibrinojen yıkım ürünlerinin plazma düzeyi artar (73,74).

Trombolitik ilaçların elde edilme yolları, plazma yarılanma süreleri, dozları ve önerilen tedavi süreleri Tablo 2.12'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.12 Masif pulmoner emboli'de trombolitik tedavi**

İlaç*	Elde edilme şekli	Plazma yarılanma süresi (dk)	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Önerilen tedavi süresi
<b>SK</b>	C grubu b hemolitik streptokok	18–25	250.000 IU, 30 dk	100.000 IU /saat	24 saat
<b>UK</b>	İnsan idrarı, insan embriyonu, böbrek hücre kültürü	13–20	4.400 IU, 10 dk	4.400 IU/kg / saat	12 saat
<b>rt-PA</b>	Rekombinan DNA teknolojisi	2–6	Gerekmiyor	100 mg /saat	2 saat

\* Tüm ilaçlar periferik intravenöz yolla verilirler.

**SK:** streptokinaz, **UK:** urokinaz, **rt-PA:** doku plazminojen aktivatörü

Trombolitik tedavi hasta masif PE tanısı aldıktan hemen sonra uygulanmalıdır. Çünkü gecikildikçe tedavinin etkinliği de azalmaktadır. Trombolitikler semptomların başlangıcından sonraki 7–14 güne kadar verilebilir. Trombolitik tedavinin en önemli komplikasyonu kanama olduğundan tedaviye başlamadan önce kanama riskini arttıran faktörleri göz önüne almak gerekir. Tedavi öncesi PE tanısının kanıtlanması gerekir. Kanama diyatezi yönünden ayrıntılı bir öykü alınmalı, gastrointestinal ve intrakraniyal anormalliklerin olup olmadığı araştırılmalıdır. Başlangıç testleri olarak; hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı ve kan grubu tayini yapılmalıdır. Trombolitik tedavi için geçerli rölatif kontrendikasyonlar Tablo 2.13’de gösterilmiştir (73).

**Tablo 2.13 Trombolitik tedavi için rölatif kontrendikasyonlar**

<b>Son iki ay içinde geçirilmiş serebrovasküler olay, intraspinal veya intrakraniyal kanama / cerrahi</b>
<b>Aktif intrakraniyal hastalık (anevrizma, vasküler malformasyon, malignite)</b>
<b>Altı ay içinde geçirilmiş majör kanama</b>
<b>Kontrol altına alınamamış hipertansiyon (sistolik &gt; 200mmHg, diastolik &gt; 110mmHg)</b>
<b>Kanama diyatezi (kronik renal veya hepatik hastalık)</b>
<b>Son on gün içinde majör cerrahi, komprese edilemeyen organ ponksiyonu, organ biyopsisi, cerrahi doğum</b>
<b>Yakında geçirilmiş majör veya minör travma (kardiyopulmoner resüsitasyon dahil)</b>
<b>İnfektif endokardit</b>
<b>Gebelik</b>
<b>Hemorajik retinopati</b>
<b>Perikardit</b>
<b>Anevrizma</b>

ACCP/AAFP 2007 kılavuzuna göre;

- Hastanede yatan DVT'li hastalarda başlangıç tedavisi için UFH'den ziyade DMAH önerilir. UFH ve DMAH pulmoner embolinin başlangıç tedavisi için uygundur.
- DMAH, DVT ve PE'nin ayaktan tedavisi için seçilmiş hastalarda güvenli ve maliyet yarar oranı yarar lehinedir.
- DVT'da, posttrombotik sendrom'u önlemek amacı ile kompresyon çorapları kullanımına DVT tanısından itibaren bir ay içinde başlanmalı ve en az bir yıl süre ile devam edilmelidir.
- Antikoagulan tedaviye VTE'de sekonder-geçici risk faktörü varlığında 3–6 ay süre ile rekürren VTE'de ise en az bir yıl süre ile devam edilmelidir. İdiyopatik veya tekrarlayan VTE'de tedavi süresi tam olarak bilinmese de uzatılmış tedavi süresinin (12ay >) faydalarını gösteren kanıtlar vardır.
- Rekürren ve idiyopatik VTE'li hastalarda uzatılmış tedavi süresi ile rekürrens için rölatif risk %95'den %64'e düşürülmüştür. Klinisyen antikoagulan tedavi süresini belirlemede hastaya getireceği yararı ve zararı düşünerek karar vermelidir.
- Uzun süreli tedavi gerektiren hastalarda (örn. kanserli hastalar) DMAH etkili ve güvenirlidir (66).

### 2.6.2 Cerrahi tedavi

Aktif ve uygun medikal tedaviye rağmen ciddi hemodinamik bozukluk varsa, pulmoner anjiyografide masif obstrüksiyon varsa, antikoagulan ve trombolitik tedavinin yetersiz kaldığı veya kontrendike olduğu durumlarda cerrahi embolektomi uygulanabilir; mortalitesi ~%50'dir. Yine medikal yolla tedavi edilemeyen tekrarlayan DVT ve PE'si olan hastalara vena cava inferior filtresi uygulanabilir (75, 76).

## 2.7 KARDİYAK TROPONİNLER

Kardiyak troponinler (cTnT ve cTnI) miyokard hücre hasarına işaret eden en sensitif ve spesifik laboratuvar belirteçleri olması nedeni ile, konvansiyel tanı kriteri olan CK-MB enziminin yerini almış ve günümüzde AMI tanısında altın standart olarak kabul edilmektedirler. Ayrıca troponinler, akut koroner sendrom kliniği ile başvuran hastalarda da klinik sonuçlar açısından üstün prognostik bilgiler sağlayan önemli risk belirteçleridirler. Bu yüzden *American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)* ve *European Society of Cardiology (ESC)*'nin ST-yükselmesiz akut koroner sendromlar (AKS) ile ilgili kılavuzlarında troponinlerin hem tanıda hem de tedavi kararları açısından önemli bir rolü bulunmaktadır (5, 6).

Bu proteinler (troponinler) kalp kası fibrillerinde bulunur ve kalsiyum aracılı aktin ve miyozin etkileşimini düzenlerler. Troponin I'nın amino-terminal ucunda bulunan iki serin kalıntısının c-AMP bağımlı fosforilasyonu ile kalsiyum bağlayan protein olan Troponin C'nin kalsiyuma olan afinitesi azalır ve aktin monomerleri ile miyozin ağır zincirinin etkileşimi inhibe olur. Kardiyak troponin C (cTnC) ve iskelet kasında bulunan izoformu benzer yapıda bulunduğu için, cTnC'nin kardiyak spesifitesi düşüktür. Buna karşın kardiyak troponin I (cTnI) ve kardiyak troponin T (cTnT) iskelet kasındaki izoformlarına göre tamamen farklı genler tarafından üretildiği için kardiyak özgüllüğü oldukça yüksektir (77)

Normal şartlarda cTnT ve cTnI kanda tespit edilemezler. Bu nedenle minör derecedeki harabiyetin tespitinde kullanılabilirler. Kardiyak troponinlerin klinik pratikte kullanılmaya başlanması ile AMI tanısında belirgin artış görülmüştür. Örneğin 3. basamak dahiliye kliniklerinde göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran 2181 hastada CK-MB ile karşılaştırıldığında kardiyak troponin artışına dayalı MI tanısında %195 oranında artış sağlandığı bildirilmektedir (78). Akut miyokard enfarktüsü bulunan hastalarda ağrının başlamasından sonraki üçüncü saatte referans değerini üzerine çıkarlar. Miyositlerde kontraktıl yapıların dejenerasyonu sonucu, troponinler 7–10 gün kadar kanda yüksek seviyede kalırlar. Bu özellik nedeni ile AMI'nün geç tanısında da kullanırlar. Koroner arterin başarılı rekanalizasyonu ile sağlanan

reperfüzyonda troponinler hızlı yükseliş gösterirler (79, 80). Ayrıca birçok çalışmada artmış cTn seviyesinin kötü prognostik faktör olduğu da gösterilmiştir ( 81).

Troponin T, troponinin tropomiyozine bağlanmasını sağlayan 33 kDa ağırlığında bir proteindir. Troponin T, dokuda başlıca troponin-tropomiyozin kompleksine bağlı olarak bulunur ancak küçük bir oranı (%6) sitoplazmada serbest haldedir.

Troponin I, 22-kDa ağırlığında bir proteindir. Aktin-tropomiyozin kompleksindeki miyozin köprülerinin oluşmasını engelleyen ve böylece çizgili kas kasılmasını önleyen troponin kompleksinin inhibitör parçasıdır. Troponin T gibi, troponin I'da üç izoform halinde bulunur: Kardiyak, yavaş kasılan iskelet kası ve hızlı kasılan iskelet kası formu. Troponin I plazmada başlıca troponin-tropomiyozin kompleksine bağlı olarak bulunur ancak küçük bir oranı (%2.5) sitoplazmada serbest halde saptanabilir (82).

#### **Akut koroner sendrom dışı olaylarda kardiyak troponinlerde yükselme**

Klinikte kardiyak troponin yükselmeleri sık görülür ve çoğunlukla akut koroner sendrom sonucunda oluşur. Ancak troponinler başka klinik durumlara bağlı olarak da yükselebilir ve tanıda yanlışlıklara, hatta gereksiz invaziv veya non-invaziv (fibrinolitik, Gp IIb/IIIa antagonistleri kullanımı gibi) tedavi girişimlerine yol açabilir (8). Bunlar;

**Egzersiz:** Birkaç çalışmada aşırı egzersiz sonrası normal kişilerde cTn seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Bu yükselme, katekolamin kaynaklı vazospazm ile açıklanmakla birlikte egzersiz sırasında artmış miyokardiyal yüklenme ile de ilişkili olabilir (83).

**Kronik pulmoner hipertansiyon:** Kronik pulmoner hipertansiyonlu hastaların %16'sında cTn yüksekliği tespit edilmiştir. Artmış kalp hızı, düşük oksijen konsantrasyonu, yüksek BNP seviyesi cTn yüksekliği ile ilişkilendirilmiş olup 2 yıllık yaşam süresi bakımından kötü prognostik faktör olarak (%82'ye karşın %29) tespit edilmiştir. Aynı zamanda KOAH akut alevlenmelerinde de cTn yüksek tespit edilmiş ve hastane mortalitesi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır ( 84).

**Akut Perikardit:** Akut perikardit tanısı, klinik olarak tipik pozisyonel göğüs ağrısı, perikard frotmanı ve karakteristik EKG değişiklikleri ile konulabilir. Akut

perikarditte troponin değerlerinin yükselmesinin olası nedeni inflamasyonun subepikardiyal hücrelere yayılarak sınırlı bir hasar oluşturmasıdır. Troponin değerlerinin de akut perikarditte yükselebileceğini gösteren Bonnefoy ve arkadaşları, 53 akut perikardit tanılı hastanın %49'unda cTnI değeri yüksekliği bildirmişlerdir. cTnI değerlerinin yüksek olduğu hastaların daha genç olduğu ve tamamında EKG'de yaygın ST segment elevasyonu bulunduğu dikkati çekmektedir (85).

**Kronik kalp yetersizliği:** Kronik kalp yetersizliği milyonlarca insanı ilgilendiren, morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Başlangıçta semptom vermeyen ancak kalp kasında fonksiyon bozukluğuna yol ačan bir hasarla başlayan bu kronik süreç, tedaviye dirençli kalp yetersizliği ve ölüm ile son bulur. Buna yol ačan ve yeniden biçimlenme "*remodelling*" olarak bilinen olaylar dizisi miyokardın kas, kollajen ve vasküler yapılarını da içine alır. Bu durumdaki kalbin morfolojik yapısında miyokardiyal hücre ölümü ve yer yer fibroz gelişmektedir.

Akut koroner sendrom olasılığı dışlanarak, ilerlemiş dekompanse kalp yetersizliği olan hastalarda troponin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (8).

**Kronik Böbrek Yetersizliği:** Kronik böbrek yetersizliğinde troponin artışının nedeni tartışmalıdır. Üremik iskelet kası miyopatisinin troponin düzeylerindeki artışın nedeni olabileceğini iddia edilmiştir. Buna göre hasarlanmış veya rejenere olan iskelet kasından Tn-T'nin re-ekspresyonu gerçekleşip, dolaşıma salındığı düşünülmüştür. Mevcut teknikler ile değerlendirildiğinde kronik böbrek yetersizliğinde cTnT, cTnI'ya göre daha sıklıkla yüksek saptanmaktadır. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda sıklıkla sol ventrikül hipertrofisi gözlenmektedir; bunun da kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda artmış cTnT değerleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (86).

**Sepsis ve septik şok:** Sepsis ve septik şokta troponin salınımının olası mekanizmaları, direk kardiyomiyotoksik etkisi bulunan lokal ve sistemik mediatörlerin (sitokinler ve reaktif oksijen bileşenleri) varlığı, bakteriyel endotoksinlerin miyokardiyal hasar oluşturması ve mikrovasküler disfonksiyona bağlı miyokardiyal hücrelerin iskemisi ve reperfüzyon hasarıdır.

### **Pulmoner tromboemboli de kardiyak troponinler**

Akut PE'de pulmoner arter obstrüksiyonu ve pulmoner damar direncindeki artışa bağlı olarak sağ ventrikülün mekanik yükü artacak, ventrikül duvar stresi patolojik seviyelere çıkararak akut sağ ventrikül dilatasyonuna yol açacaktır. Normal veya düşük kan basıncı varlığında, akut sağ ventrikül dilatasyonu ve hipokinezi ciddi miyokard iskemisine neden olabilir ve troponin değerleri yükselebilir.

Akut PE'li 36 hastanın %40'ında cTnI'nın arttığı gösterilmiş; cTNI artışı olan hastaların çoğunda EKO ile sağ ventrikül disfonksiyonu ve dilatasyonunun geliştiği gösterilmiştir. Yine bu hastaların çoğunda akciğer perfüzyon/ventilasyon sintigrafisinde segmenter defektler saptanmıştır (87).

Sonuç olarak; yüksek cTnI değerleri, akut PE tanısı konulan hastaların yaklaşık üçte birinde yükselmektedir. cTnI değerlerinin yükselmesi major bir tromboembolik olay açısından risk sınıflandırmasını sağlayabilir ve sağ ventrikül disfonksiyonu ve dilatasyonu için bilgi verebilir (88).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışmanın şekli

Bu çalışma prospektif vaka kontrollü bir klinik çalışmadır. Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu' nun 13/05/2008 tarih ve 2002-4/3 sayılı kararı ile izin alınmıştır.

#### 3.2. Olgu seçimi

Bu çalışmaya Şubat 2006 - Şubat 2008 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde pulmoner emboli (PE) öntanısı ile yatırılarak yapılan tetkikler sonucunda PE saptanan 63 hasta ile PE dışlanan 43 hasta alındı. Çalışmaya katılan bütün hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onay alındı.

#### Çalışmaya alınma kriterleri;

Çalışmaya açıklanamayan veya önceden var olup da karakteri değişen dispne, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi, takipne gibi PE' yi düşündürülen semptom ve bulguları olan hastalar alındı. Bu hastalara D-dimer, alt ekstremitte renkli Doppler ultrasonografisi (RDUS), V/P sintigrafisi, çok kesitli bilgisayarlı tomografik anjiyografi (ÇKBTA), EKG ve EKO uygulandı ve tüm hastalardan cTnI tesbiti için venöz kan örneği alındı. Toraks tomografisinde emboli ile uyumlu dolum defektinin olması (55) veya PE ile uyumlu klinik belirti ve bulgulara ek olarak yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi (PIOPED kriterlerine göre) (59) bulgusu saptanması ya da PE ile uyumlu klinik belirti ve bulgulara ek olarak orta olasılıklı V/Q sintigrafisi bulgusu ve Doppler ultrasonografi ile alt ekstremitelerde DVT pozitifliği ve D-dimer yüksekliği PE kabul edildi. Genel durumu kötü olduğu için BT veya V/P sintigrafisi yapılamayan ve PE için yüksek klinik olasılıklı olan hastalar D-dimer yüksekliği ile beraber EKO'da RVD saptanması ile PE (38) kabul edildi.

#### Çalışma dışı bırakılma kriterleri;

AMI, akut koroner sendrom, unstabil anjina pektoris, ileri derece kalp yetmezliği ( $EF < 40\%$ ), ileri derece böbrek yetmezliği, sepsisi olan hastalar ve çalışmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların demografik özellikleri, başvuru tarihleri, risk faktörleri, laboratuvar sonuçları, standart 6 derivasyonlu EKG ile posterior-anterior akciğer grafisi bulguları, transtorasik EKO bulguları ve yapılabilen hastalarda diğer

radyolojik ve sintigrafik tetkiklerin sonuçları hazırlanan ayrıntılı veri formuna kaydedildi.

### 3.3.Gruplar

Ayırıcı tanıda başka bir patoloji saptanmayan, klinik, radyolojik, laboratuvar, sintigrafik ve/veya anjiyografik olarak PE kabul edilen 63 hasta PE (+) grup ( hasta grubu) olarak, ayırıcı tanıda başka bir nedenle açıklanabilen klinik, radyolojik, laboratuvar bulguları olan sintigrafik ve/veya anjiyografik olarak PE tanısı dışlanan 43 hasta PE (-) grup (kontrol grubu) olarak sınıflandırıldı. Pulmoner emboli tanısı alan gruptaki hastalar ise Avrupa Kardiyoloji Derneğince yapılan sınıflamaya uygun olarak;

1. Masif emboli: Şok ve/veya hipotansiyon ve ekokardiyografide sağ ventrikül hipokinezi bulunması.
2. Submasif emboli: Şok ve hipotansiyon olmaksızın sağ ventrikül hipokinezi bulunması.
3. Nonmasif emboli: kalan diğer tüm olgular (102), olarak sınıflandırıldı.

### 3.4. Laboratuvar tetkikleri

Pulmoner emboli düşünülen hastaların başvuru anında ya da ilk 24 saat içinde alınan kan örneklerinin kardiyak troponin I (cTnI) değerleri, hastanemiz biyokimya laboratuvarında bulunan Beckman Coulter Accses-2 cihazı ile (*cut-off*; 0,1ng/dl) ölçüldü.

D-Dimer testi, hastanemiz hematoloji laboratuvarında bulunan ACL TOP koagulasyon analizöründe ölçüldü. D-Dimer için *cut-off* 200 ng/ml alındı.

### 3.5. Radyolojik ve sintigrafik tetkikler

**Pulmoner BT Angio:** Çalışmada tüm BT incelemeleri, 16 kesit ÇKBT cihazı (Philips Brilliance) ile intra-venöz kontrast madde enjeksiyonunu ise otomatik enjektörle (Stellance medrad) yapıldı. Elde edilen tüm görüntüler *extended brilliance workspace*'e aktarıldı. Aksiyal, koronal, sagittal düzlemlerde, *volume rendering*, Multi-Planar Reformatting (MPR) and Maximum Intensity Projection (MIP) tekniği ile değerlendirildi. Bu değerlendirmede standart mediasten (350/40 HU) ve akciğer penceresi ( -700/1000 HU) kullanıldı.

**Doppler USG:** Toshiba Powervision 6000 (Japan) marka cihazla çekilmiş olan bilateral alt ekstermite venöz sistem RDUS sonuçları kaydedildi. Hastalar supin pozisyonda iken her iki alt ekstremitte büyük safen, ana femoral, derin femoral, yüzeysel femoral ve popliteal venlere bakıldı. Popliteal ven distalindeki venöz yapılar augmentasyon testi ile indirek olarak değerlendirildi. Gri skalada damar çapında artış, nonkompresibilite, RDUS incelemede dolmuş defekti ve augmentasyon testinde azalma derin ven trombozu olarak kabul edildi.

**Ekokardiografi:** Vingmed Sound System 5 (Norway) marka cihazla çekilen transtorasik EKO sonuçları kaydedildi.

**Ventilasyon/Perfüzyon sintigrafisi:** Akciğer perfüzyon sintigrafisi için Tc-99m ile işaretlenmiş Lyo MAA (*Macro Aggregated Albumin*) kiti (TechneScan® Mallincrodt) kullanıldı. Taze hazırlanmış steril sodyum perteknetat (Tc-99m) solüsyonu 5ml'de 50mCi olacak şekilde kit flakonu içine verilerek işaretleme yapıldı. Hastalara 111-185MBq (megabekerel) dozda antekübital venden kan çekmeden enjekte edilerek çift başlıklı gamma kamerada (Toshiba E.Cam) anterior, posterior, sağ ve sol lateral, sağ ve sol posterior oblik pozisyonlarda sintigrafik çekim yapıldı.

Perfüzyon defekti tespit edilen hastalarda ertesi gün çekilen akciğer ventilasyon sintigrafisi için Tc-99m ile işaretlenmiş diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA) kiti (Pentacis®, SIS bio international, B.P.32 Cedex, France) kullanıldı. Taze hazırlanmış steril sodyum perteknetat (Tc-99m) solüsyonu 5ml'de 30mCi olacak şekilde kit flakonu içine uygulanıp işaretleme yapıldıktan sonra nebulizatör yardımıyla hastalara solutulup anterior, posterior, sağ ve sol lateral, sağ ve sol posterior oblik pozisyonlarda sintigrafik çekim yapıldı.

Perfüzyon ve ventilasyon sintigrafisi sonuçları 24 saat içinde çekilmiş olan posterior-anterior akciğer grafileri ile birlikte değerlendirilerek PE yönünden incelendi; sonuçlar PIOPED kriterlerine göre yüksek, orta, düşük, normal / normale yakın olarak sınıflandırıldı (Tablo 2.9).

### 3.7. İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızın verileri SPSS 13.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik ölçümlerde 2 ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, nonparametrik ölçümlerde 2x2 düzenlerde Chi-square testi

kullanılmış olup verilerimiz aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilmiş olup yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 106 hastanın %59'u (n=63) PE(+), %41'i (n=43) PE(-) idi. PE(+) hastaların %52'si (n=33) kadın, %48'i erkek (n=30) erkek, PE(-) hastaların ise %42'si kadın (n=18), %58'i (n=25) erkekti. Yaş ortalaması PE(+) grupta  $63 \pm 15$ , PE(-) grupta ise  $62 \pm 15$  olup her iki grup arasında cinsiyet ve yaş yönünden anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). PE(+) erkeklerin yaş ortalaması  $65 \pm 13$ , kadınların yaş ortalaması  $62 \pm 17$  olup kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı yaş farkı yoktur ( $p > 0.05$ ). PE(-) erkeklerin yaş ortalaması  $65 \pm 14$ , kadınların ise  $58 \pm 18$  olup PE(-) kadın ve erkek hastalar arasında da anlamlı yaş farkı saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) Tablo 4.1'de olguların genel özellikleri verilmiştir.

**Tablo 4.1 Pulmoner emboli şüphesi ile araştırılan olguların bazı özellikleri**

	PE(+) n=63		PE(-) n=43		p
	n	%	n	%	
<b>Kadın</b>	33	52	18	42	AD*
<b>Erkek</b>	30	48	25	58	AD
<b>Sigara içenler</b>	24	38	21	48	AD
<b>Sigara içmeyenler</b>	39	62	22	51	AD
<b>BKİ** <math>\leq 27</math></b>	25	51	17	59	AD
<b>BKİ <math>&gt; 27</math></b>	24	49	12	41	AD

AD\* = Anlamlı değil

\*\*BKİ = Beden kitle indeksi

Ek hastalık (dahili hastalıklar, akciğer hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar) varlığına göre değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Tablo 4.2'de ek hastalık varlığına göre iki grup arasındaki karşılaştırma özetlenmiştir.

**Tablo 4.2 Pulmoner emboli (+) ve (-) olan gruplarda ek hastalık varlığının karşılaştırılması**

Ek hastalık	PE(+) n=63		PE(-) n=43		p
	n	%	n	%	
<b>Yok</b>	22	34,9	12	35,3	AD
<b>Akciğer hastalığı</b>	14	22,2	16	37,2	AD
<b>Dahili hastalıklar</b>	12	19,0	6	12,0	AD
<b>Kardiyovasküler hastalıklar</b>	15	23,9	9	20,9	AD

AD\* = Anlamlı değil

Hastaların EKG bulguları; normal, sinüs taşikardisi, nonspesifik ST-T değişiklikleri, S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> örneği, atrial fibrilasyon ve sağ dal bloğu varlığı açısından değerlendirildi. PE(-) grubun yarısından fazlasında (%52,8) EKG normalken, PE(+) grubun sadece %27,4'ü normal olarak değerlendirildi (p=0,012). PE(+) olguların %22,6 (n=14)'sında, buna karşın PE(-) olguların %5,6 (n=2)'sında S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> örneği saptandı (p=0,028). Diğer EKG parametreleri açısından gruplar arasında fark yoktur (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3 Pulmoner emboli (+) ve (-) olguların elektrokardiyografi bulguları**

	PE(+) n=62		PE(-) n=36		p
	n	%	n	%	
<b>Normal</b>	17	27,4	19	52,8	<b>0,012</b>
<b>Sinüs taşikardisi</b>	14	22,6	4	11,1	AD*
<b>ST-T değişiklikleri</b>	12	19,4	2	5,6	<b>0,06</b>
<b>S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub></b>	14	22,6	2	5,6	<b>0,028</b>
<b>Atriyal fibrilasyon</b>	14	22,6	9	25,9	AD
<b>Sağ dal bloğu</b>	6	9,7	3	8,3	AD

AD\*= Anlamli değil

Transtorasik ekokardiyografi (EKO) yapılan PE (+) hastaların %28,3 (n=15)'ünün, buna karşın PE(-) hastaların %45,2 (n=14)'sinin EKO sonucu normal olarak rapor edilmiş olup transtorasik EKO bulgularının normal olması açısından her iki grup arasında fark yoktur (p>0.05). PE(+) grupta EKO ile saptana pulmoner hipertansiyon (PHT), PE(-) hastalara oranla daha fazladır (%66'ya karşılık yaklaşık %42, p=0,031). Diğer transtorasik EKO sonuçları açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4 Pulmoner emboli (+) ve (-) olguların transtorasik ekokardiyografi sonuçları**

	PE(+) n=53		PE(-) n=31		P
	n	%	n	%	
<b>Normal</b>	15	28,3	14	45,2	AD*
<b>Triküspit yetmezliği</b>	13	24,5	11	35,5	AD
<b>Pulmoner hipertansiyon</b>	35	66,0	13	41,9	<b>0,031</b>
<b>Sol kalp yetmezliği</b>	11	20,8	3	9,7	AD
<b>Sağ ventrikül dilatasyonu</b>	34	64,2	15	48,4	AD

AD\*= Anlamli değil

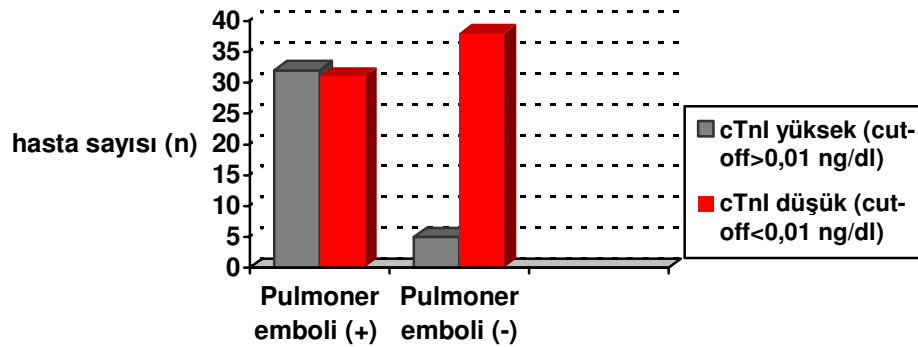
### Kardiyak troponin I değeri ve diğer parametrelerle karşılaştırılması

PE(+) olanların %50,8 (n=32)'inde ve PE(-) olanların %11,6 (n=5)'sında cTnI değeri yüksek bulunmuş olup ( $p<0.001$ ); cTnI yüksekliğinin pulmoner emboli tanısı için duyarlılığı %50,7, özgüllüğü %88,3, pozitif prediktif değeri (PPV) %86,4 ve negatif prediktif değeri (NPV) %55,8 bulunmuştur. Tablo 4.5'de ve Grafik 4.1'de her iki grubun cTnI sonuçları gösterilmiştir.

**Tablo 4.5 Pulmoner emboli (+) ve (-) olguların kardiyak troponin I sonuçları**

Kardiyak Troponin I cTnI	PE(+) n=63		PE(-) n=43		P
	n	%	n	%	
(+)	32	50,8	5	11,6	<0,001
(-)	31	49,2	38	88,4	<0,001

**Grafik 4.1 Pulmoner emboli (+) ve (-) olguların cTn I değerleri**



PE(+) olup cTnI değeri yüksek bulunan ve bulunmayan hastalar arasında cins, yaş ve sigara öyküsü açısından fark yoktur (Tablo 4.6)

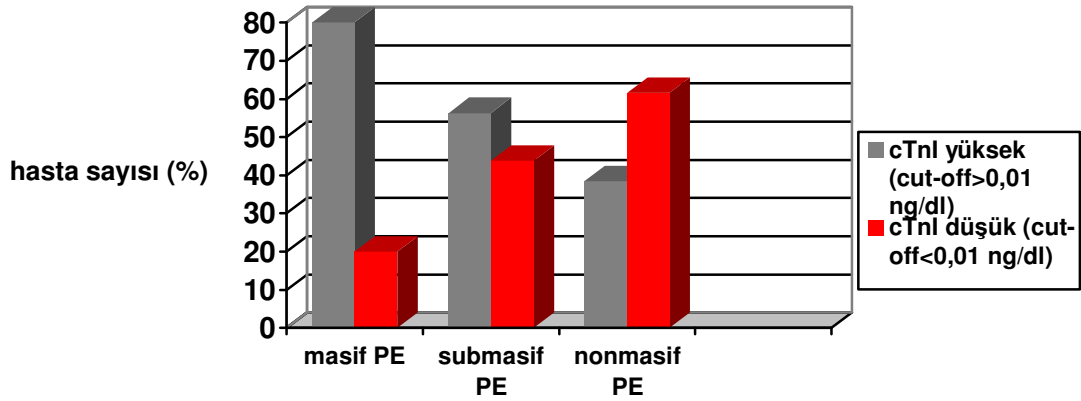
**Tablo 4.6 Pulmoner emboli (+) grupta kardiyak troponin I yüksek ve normal olan olguların cinsiyetleri ve sigara öyküsü**

	cTnI yüksek n=32		cTnI normal n=31		p
	n	%	n	%	
<b>Kadın</b>	18	56,3	14	43,8	AD*
<b>Erkek</b>	15	43,8	16	51,6	AD
<b>Sigara içenler</b>	11	34,4	13	41,9	AD
<b>Sigara içmeyenler</b>	21	65,6	18	58,1	AD

AD\*= Anlamli değil

Pulmoner emboli tanısı alan gruptaki hastalar (n=63) masif, submasif veya nonmasif olarak sınıflandırıldığında %7,9 (n=5)'u masif, %50,7 (n=32)'si submasif, %41,7 (n=26)'si nonmasif PE olarak değerlendirildi. Masif PE' li 5 hastanın 4 'ünde (%80) , submasif PE'li 32 hastanın (%56,25) ve non masif PE' li 26 hastanın 10'unda (%38,4) cTnI seviyeleri yüksek bulunmuştur. Masif PE'lide, submasif ve nonmasif PE'ye oranla cTnI yüksek olan hasta sayısı daha fazladır ancak olgu sayımızın az olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

**Grafik 4.2 Masif, submasif ve nonmasif pulmoner embolide cTnI değerleri**



Pulmoner emboli (+) hastalarda cTnI yüksekliği ile EKG bulguları arasında istatistiksel fark saptanmadı; cTnI yüksek olanların %75'inde EKG normal olup S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> örneği %10 oranında görülmüştür (Tablo 4.7). Kardiyak troponin I yüksek olan 32 olgunun 9'unda (%28), normal olan 30 olgunun 3'ünde (%10) ST-T değişiklikleri gösterilmiştir (p=0,071).



**Tablo 4.7 Pulmoner emboli (+) hastalarda cTnI düzeyine göre elektrokardiyografi bulguları**

	cTnI yüksek n=32		cTnI normal n=30		p
	n	%	n	%	
<b>Normal</b>	24	75,0	21	70,0	AD*
<b>Sinüs taşikardisi</b>	5	15,6	9	30,0	AD
<b>ST-T değişiklikleri</b>	9	28,1	3	10,0	AD
<b>S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub></b>	<b>10</b>	<b>31,3</b>	<b>4</b>	<b>13,3</b>	<b>AD</b>
<b>Atriyal fibrilasyon</b>	<b>7</b>	<b>21,9</b>	<b>7</b>	<b>23,3</b>	<b>AD</b>
<b>Sağ dal bloğu</b>	<b>5</b>	<b>15,6</b>	<b>1</b>	<b>3,3</b>	<b>AD</b>

AD\*= Anlamli değil

Kardiyak troponin I değerleri yüksek olan PE(+) hastalarda Pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül dilatasyonu %74,1 ve %70,4 buna karşın cTnI normal olan grupta her ikisi de %57,7 oranında raporlanmıştır (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8 Pulmoner emboli (+) hastalarda cTnI düzeyine göre ekokardiyografi bulguları**

	cTnI yüksek n=27		cTnI normal n=26		p
	n	%	n	%	
<b>Normal</b>	5	18,5	10	38,5	AD*
<b>Pulmoner hipertansiyon</b>	20	74,1	15	57,7	AD
<b>Sol kalp yetmezliği</b>	5	18,5	6	23,1	AD
<b>Sağ ventrikül dilatasyonu</b>	19	70,4	15	57,7	AD

AD\*= Anlamli değil

Pulmoner emboli grubundaki masif emboli kabul edilen hastalardan 2'si (%3,1) hastanede öldü. Bu hastalardan birinde EKO'da sağ ventrikül disfonksiyon bulguları mevcuttu ve troponin I değeri yüksek saptandı. EKG'de sağ ventrikül yüklenme bulguları ve yüksek cTnI düzeyi olan diğer hasta ise EKO yapılamadan ölmüştü.

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Pulmoner emboli hastane ölümlerinin %15'inden sorumludur. Tedavi edilmeyen olgularda PE'den ölüm oranı %30'lara ulaşmakta, erken tanı ve uygun tedavi ile bu oran %3-10'a indirilebilmektedir. PE tanısında ilk aşama klinik olarak PE'den şüphelenilmesidir. Klinik semptom ve bulguların nonspesifik olması ve laboratuvar testleri ile kesin tanı sağlanamaması PE tanısını zorlaştırmakta, dolayısıyla tedavinin gecikmesi mortaliteyi artırmaktadır (10, 57, 61).

Her ne kadar PE'ye neden olabilecek etmenler arasındaki bazı faktörler kadınlara özgü olsa da literatürde kadınlarda PE'nin daha sık görüldüğünü bildiren yayın yoktur. Miniati ve arkadaşları, erkek cinsiyetin PE riskini arttıran on etmeden biri olduğunu bildirmişlerdir (89). Kuroki ve arkadaşları PE şüphesi ile BT pulmonar anjiyografi yapılan 631 hastada BT pulmoner anjiyografi ile PE bulunma sıklığının yaş ve cinsiyetten etkilenmediğini göstermişlerdir (90). Bizim çalışmamızda da PE (+) hastaların % 52'si kadın, % 48'i erkek, PE(-) hastaların % 42'si kadın, % 58'si erkekti. Yaş ortalaması PE(+) grupta 63±15, PE(-) grupta 62±15 idi ve PE(+) ve PE(-) gruplar arasında cinsiyet ve yaş yönünden farklılık bulunmadı.

Elektrokardiyografi bulguları PE için tanı koydurucu ya da tanıyı ekarte edici bir yöntem değildir. PE hastalarının %70'inde EKG anormalliği bulunmaktadır; ancak bulgular nonspesifiktir (91). Minör PE'li hastalarda EKG'de sinüs taşikardisi ve ST-T dalga değişiklikleri gözlenmektedir. PE'de EKG daha çok miyokard enfarktüsü ve perikardit gibi nedenlerin dışlanması yararlıdır (92). Bizim çalışmamızda EKG, PE(+) hastaların ~ %27'sinde, PE(-) hastaların ise ~%53'ünde normaldi. S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> paterni, PE tanısı alan hastalarda PE ekarte edilenlere oranla anlamlı olarak (p=0,028) daha fazla görülmüştü. ST-T değişiklikleri, PE tanısı alanlarda %19,4 oranında, PE ekarte edilenlerde ise %5,6 oranında görülmüştü (p=0,06). Pulmoner embolide yaklaşık %75 oranında EKG bulguları olmasına karşın, bu bulgular PE'ye spesifik değildir.

PE'ye bağlı gelişen hemodinamik değişiklikleri, iyi görüntü alınabilen vakalarda yüksek doğrulukla ortaya koyabilmesi, çabuk ve kolay uygulanabilir olması nedeni ile ekokardiyografi (EKO) tanıda önemlidir. Özellikle noninvaziv ve tekrarlanabilir olması nedeni ile takipte de kullanılabilir. Akut dispne, göğüs ağrısı,

kardiyovasküler kollaps ve pek çok benzeri semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalarda akut masif PE'nin patofizyolojik sonuçlarını ortaya koyabilmeye olanak sağlar. Özellikle Doppler yöntemi ile pulmoner arter basıncında ciddi yükselmenin saptanması halinde, sağ ventrikül basınç yüklenmesi ve disfonksiyonunu PE'ye bağlamak kolaylaşır (16). Masif emboli ile seyreden hastalarda sağ ventriküler dilatasyon ve hipokinezi, pulmoner arter genişlemesi, triküspid regürjitasyonu, anormal septal hareket gibi bulgular saptanabilir (29). Olguların %80'den fazlasında sağ ventrikül disfonksiyonu saptanmaktadır. Mc Connel ve arkadaşları, EKO ile gösterilen sağ ventrikül disfonksiyonunun PE için spesifitesini %94, sensitivitesini %77 bulmuşlardır (93). Çalışmamızda EKO yapılan 53 PE(+) hastanın 15'sinde (%28,3) normal bulgular, 35'inde (%66) pulmoner hipertansiyon, 34'ünde (% 4,2) sağ ventrikül dilatasyonu ve 13'ünde (%24,5) triküspit yetmezliği saptanmıştır. PE(-) grupta ile karşılaştırıldığında pulmoner hipertansiyon PE(+) grupta daha sık görülmüştür. Bu sonuçlar bize EKO'nun PE tanısında yardımcı olabileceğini ancak tanısız olmadığını düşündürmektedir. Hastalarda pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül dilatasyon bulgularının fazla oranda bulunması altta yatan kardiyopulmoner hastalığa bağlanabilir. Çünkü PE(+) olan grupta 41 hastada (% 65) ve PE(-) olan grupta 31 hastada (%72) ek akciğer, dahili ve kardiyovasküler hastalıklar bulunmakta idi. Bu durumda yapılması gereken varsa hastaların eski EKO bulguları ile yeni EKO bulgularının karşılaştırılması ve pulmoner arter basıncı ile sağ ventrikül disfonksiyon bulgularındaki yeni değişikliklerin değerlendirilmesidir.

PE'li hastaların tedavi seçiminde ve prognozunu belirlemede hemodinamik insitabilite ve sağ ventrikül dilatasyonu (RVD) önemli göstergelerdir. Özellikle masif PE tanısında sağladığı katkılar nedeni ile EKO önem kazanmıştır (94). Hemodinamik olarak stabil olan ya da stabil olmayan hastalarda RVD'un prognozu kötü yönde etkilediği; bu hastalarda RVD olmayan hastalara göre ölüm riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (95).

EKO'nun RVD'yi göstermede son derece önemli olduğu bilinmekle birlikte ten Wolde ve ark. RV fonksiyonunu değerlendirmede EKO kriterlerinin yetersiz ve heterojen olduğunu belirtmektedirler (96). Ayrıca EKO'nun tecrübe gerektirmesi ve KOAH'lı hastalarda transtorasik EKO görüntü kalitesinin düşük olması, yatalak

hastalarda ve yoğun bakım hastalarında uygun pozisyon verilememesi nedeniyle EKO değerlendirmesi zorlaşmaktadır. Ayrıca, prekapiller ve postkapiller kaynaklı artmış PAB ayırımını EKO ile yapmak güçtür (87). Hem EKO'ya alternatif olabilecek hem de sağ ventrikül hasarı ve disfonksiyonunu teyid edebilen ve hastaların risk durumunu gösterebilen ek prosedürlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla son zamanlarda en çok kardiyak biyobelirteçler (cTn, Beyin natriüretik peptid, miyoglobulin) üzerinde durulmaktadır. Akut PE'de sağ ventrikül duvar stresindeki artış sağ koroner arterde kompresyona neden olmakta ve bu durum subendokardiyal iskemiye ve sağ ventrikülün mikroinfarktüsüne yol açmakta, böylece kardiyak troponinlerde artış görülmektedir (97). Akut pulmoner emboli tanısı konulan 36 hastada cTnI değerleri ve sağ ventrikül disfonksiyonu incelenmiş; hastaların yaklaşık %40'ında cTnI değerleri yüksek olarak gözlenmiştir. Ekokardiyografik değerlendirmede cTnI değerlerinin yüksek olduğu hastaların çoğunluğunda sağ ventrikül disfonksiyonunun ve dilatasyonunun geliştiği gösterilmiştir (87).

PE' de artmış kardiyak biyobelirteçler prevalansı değişik oranlarda bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada cTnI için cut-off değeri 0,4ng/dl alındığında cTnI prevalansı %56 olarak bulunmuştur (98). Palmieri ve ark., cut-off değeri olarak 0,1ng/dl alındığında PE'de cTnI prevalansının %57 olduğunu bildirmişlerdir (99). Bizim çalışmamızda da cut-off değeri 0,1ng/dl olarak alındığında PE'de cTnI prevalansı % 50,8 olarak bulunmuştur ve pulmoner emboli olan grupta cTnI seviyesi olmayan gruba göre anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur.

Kucher ve arkadaşları, PE'li 90 hastada üzerinde yaptığı bir çalışmada cTnI yüksekliğini %31 olarak bildirmişler ve bu cTnI yüksekliği ile yaş, cinsiyet ve sigara öyküsü arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlardır (100). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde her iki grup arasında cinsiyet, yaş ve sigara öyküsü yönünden anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Grifoni ve arkadaşları, kanıtlamış PE tanısı olan ardışık 209 hastanın %47'sinde arteryal tansiyon ve sağ ventrikül fonksiyonlarının normal olduğunu göstermişler; hastaların %31'inde normotansif oldukları halde sağ ventrikül disfonksiyonu saptamışlar, diğer hipotansif olan hastaların (%22) ise bir yarıdan fazlasında şok ve arrest görüldüğünü bildirmişlerdir (101). Avrupa Kardiyoloji Derneği'ne (102) göre masif (şok ve/ veya hipotansiyon), submasif (EKO'da sağ

ventrikül disfonksiyonu mevcut, ancak hemodinamik olarak stabil) ve nonmasif PE olarak sınıflandırıldığında bu çalışmada hastaların % 7,9'u masif, %50,7'si submasif ve %41,7'si nonmasif PE olarak değerlendirildi ve bulgular literatür bulguları ile uyumlu idi.

Amorim S. ve ark, cTnI seviyesini submasif PE hastalarında nonmasif PE hastalarına oranla daha yüksek bulmuşlardır (102). Aynı şekilde Kucher ve ark. hemodinamik olarak stabil olmayan masif PE hastalarında cTnI seviyelerini hemodinamik olarak stabil olanlara oranla daha yüksek bulmuşlardır (103). Bizim çalışmamızda da masif PE'li 5 hastanın 4'ünde, submasif PE'li 32 hastanın 18'inde (%56,25) ve nonmasif PE'li 26 hastanın 10'unda (%38,4) cTnI seviyesi yüksek olarak bulunmuştur.

Birçok çalışma EKO bulguları ve kardiyak biyobelirteçlerle tespit edilen sağ ventrikül disfonksiyonunun PE'li hastalarda prognozla ilgili olabileceğini göstermektedir. Ancak EKO'nun tecrübe gerektirmesi ve birçok merkezde olmaması nedeni ile tercih edilen EKG'nin PE hastalarında risk belirlenmesinde kullanılabileceği belirtilmektedir. EKG'deki sinüs taşikardi ve atrial aritmi varlığının PE hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (104). Konstantinides ve ark, cTnI değeri yüksek olan hastalarda EKG'de S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> paterni, komplet ya da inkomplet sağ dal bloğu varlığı ve V1-V3'de T dalga değişikliklerini ve CK ve CKMB yüksekliğini cTnI değeri normal olan hastalara göre daha yüksek bulmuşlar ve sağ ventrikül disfonksiyonunun değerlendirilmesinde cTnI yüksekliğinin EKO bulguları ile ya da yalnız başına klinik parametrelerle birlikte kullanılabileceğini belirtmişlerdir (105). Bizim çalışmamızda cTnI değeri yüksek olan PE hastalarında en sık bulunan patolojik EKG bulguları %31,3 oranında S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> paterni ve %28,1 oranında ST-T dalga değişiklikleri olmuştur. Fakat cTnI değeri normal olan hastalarla cTnI yüksek olan hastalar arasında EKG bulgularındaki arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Akut PE hastalarının tanı ve tedavisinde önemli gelişmeler olmakla birlikte hastalarda risk belirlenmesi ve yönetimi oldukça zordur. EKO ile tespit edilen sağ ventrikül disfonksiyonu ve eşlik eden hemodinamik instabilite hastane içi mortalitenin en önemli nedenidir. Bu nedenle sağ ventrikül disfonksiyonun erken saptanması risk belirlenmesinde önemlidir. PE'de muhtemel iskemi ve sağ ventrikül

disfonksiyonunun başlaması ile artış gösteren kardiyak belirteçlerin de prognostik öneme sahip oldukları gösterilmiştir (101). Birçok çalışmada cTnI yükselmesinin EKO ile gösterilen RVD ile ilişkili olduğu ve cTnI yüksekliğinin RVD'un erken ve güvenilir bir göstergesi olduğunu gösterilmiştir (101). Mehta ve ark, cTnI düzeyi normal olan hastaların %15'inde, buna karşın cTnI yüksekliği bulunan hastaların %67'sinde RVD saptamışlardır. Ayrıca cTnI pozitif grupta sağ ventrikül sistolik basıncının daha yüksek olduğunu ve kardiyojenik şok gelişimine daha eğilimli olduklarını tespit etmişlerdir (106). Başka bir çalışmada cTnI yüksekliği bulunan grupta %63 oranında, normal cTnI seviyesi saptanan grupta %27 oranında RVD tespit edilmiştir (97). Bizim çalışmamızda ise cTnI yüksekliği olan hastaların %70.4'ünde ve cTnI seviyesi normal olan hastaların ise %57.7'sinde sağ ventrikül dilatasyonu saptanmıştır. cTnI seviyesi normal olan grupta sağ ventrikül dilatasyonunun literatür bilgilerine oranla yüksek bulunması önceden de belirttiğimiz gibi hastaların ek kardio-pulmoner hastalığına ve önceden varolan sağ ventrikül dilatasyonuna bağlı olabilir.

Risk faktörleri ne olursa olsun, başlangıç troponin I ve kardiyak bulguların kombinasyonunun akut PE hastaları için 100 günlük mortaliteyi tahmin edebilme yeteneğine sahip olduğu ve trombolitik tedaviyi tespit etmede kullanılabileceği gösterilmiştir (98). Yine yapılan farklı bir çalışmada yüksek cTnI seviyesi ile sağ ventrikül disfonksiyonu kombinasyonunun ilk 14 gündeki hastane içi komplikasyonlarını öngörmeye duyarlı olduğu belirtilmiştir (95). Bizim çalışmamızda hastaların 2'si (%3,1) hastanede öldü. Bu hastalardan birinde EKO'da sağ ventrikül disfonksiyonu mevcuttu ve cTnI değeri yüksek saptandı. EKG'de sağ ventrikül yüklenme bulguları ve cTnI yüksekliği bulunan diğer hasta ise EKO yapılamadan öldü. Biz çalışmamızda cTnI değerinin ve sağ ventrikül disfonksiyonunun prognoz üzerine olan etkisini uzun vadeli takip yapamadığımız için ve ölen olgu sayımızın az olması nedeni ile değerlendiremedik.

Çalışmamızda cTnI yüksekliği olan hastalarımızın hiç birisinde koroner arter hastalığının olmadığını göstermek için koroner anjiyografi yapılmadı. Ancak cTnI yüksekliği olan olgular acil tıp doktorları ve kardiyologlar tarafından değerlendirilerek akut koroner sendrom klinik ve laboratuvar bulguları ile ekarte edilmiştir. Bununla birlikte altta yatan koroner arter hastalığı olan olgularda bile

açıklanamayan cTnI yüksekliği ve göğüs ağrısı olması PE düşünülmesi gerektiği sonucunu değiştirmez.

## SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada PE hastalarında cTnI değerinin yükselebileceği gösterildi. Çalışmamızda cTnI yüksekliğinin pulmoner emboli tanısı için duyarlılığı %50,7, özgüllüğü %88,3, pozitif prediktif değeri (PPV) %86,4 ve negatif prediktif değeri (NPV) %55,8 bulunmuştur.
2. Çalışmamızda masif PE'li 5 hastanın 4'ünde (%80), submasif PE'li 32 hastanın 18'inde (%56.25) ve nonmasif PE'li 26 hastanın 10'unda (%38,4) cTnI seviyesi yüksek olarak bulunmuştur. Masif PE'lide, submasif ve nonmasif PE'ye oranla cTnI yüksek olan hasta sayısı daha fazladır ancak olgu sayımızın az olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
3. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında ve cTnI değeri yüksek olanlar ile normal olanlar arasında EKG ve EKO bulguları açısından farklılık saptanmamıştır. Bu durumu olgularımızın altta yatan ek kardiyopulmoner hastalığı olmasına bağladık. Bu nedenle hastaların varsa eski EKO bulgularının yeni EKO bulguları ile karşılaştırılması riski hastaların belirlenmesi açısından daha doğru olacaktır.
4. Açıklanamayan göğüs ağrısı veya dispne ve yükselmiş cTnI seviyesi gösteren hastaların ayırıcı tanıları arasında pulmoner emboli de mutlaka düşünülmelidir.
5. Bu çalışmanın pulmoner emboli tanısı konan hastaların yüksek troponin I seviyelerinin ve EKO bulgularının klinik önemini yansıtan ve hastane içi/hastane dışı mortalite üzerine olan etkilerini araştıran çalışmalara yol gösterebileceği kanısındayız.



## KAYNAKLAR

- 1- Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council an thrombosis. Circulation 1996; 93: 2212-45.
- 2- Duwe KM, Shiau M, Budorick NE, et al. Evaluation of the lower extremty veins in patients with suspected pulmonary embolism: Retrospective comparison of helical CT venography and sonography. AJR 2000; 175: 1525-31.
- 3- Tabak L. Pulmoner Tromboembolizm. Ed: Arseven O. Akciğer Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002; 189-99.
- 4- Altıntop L, Yardan T, Cander B et al. An increase of BNP levels in massive pulmonary embolism and the reduction in response to the acute treatment. Resuscitation 2005; 65(2): 225-29.
- 5- Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common Causes of Troponin Elevations in the Absence of Acute Myocardial İnfarction: İncidance and Clinical Significance. Chest 2004; 125: 1877-84.
- 6- Keffer JH: Myocardial markers of injury. Evolution and insights. Am J Clin Pathol. 1996;105:305-320.
- 7- Egemen D, Kahraman N, Pehlivanoğlu S, Öngen Z. Akut Koroner Sendrom Dışı Olaylarda Kardiyak Troponin Yüksekliğinin Klinik Önemi. Türk Kardiyol Derneği Arşivi 2004; 32: 571-80.
- 8- Arseven O. Akut Pulmoner Embolizm. Göğüs Hastalıkları Acilleri. Ekim N, Türктаş H, ed. Ankara, 2000; 247-65.
- 9- Smith TP. Pulmonary embolism; what's wrong with this diagnosis?Am J Roentgenol 2000;174:1489-97.
- 10- Copenland AR. Sudden Natural Death Due To Pulmonary Thromboembolism İn The Medical Examiner's Jurisdiction. Md Sci Law 1987; 27:188-89
- 11- Fraser RS, Müler NL, Colman N, et al. Fraser and Pare's diagnosis of the chest. 4<sup>th</sup> ed. Pennsylvania; WB Saunders Company, 1999:1775-835.
- 12- Lowe G. Epidemiology of Postoperative Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 1991;17:247-49

- 13- Metintaş S. Venöz Trombus ve Pulmoner Tromboembolizm Epidemiyolojisi. In: Metintaş M, ed. Pulmoner Tromboemboli, Eskişehir: Anadolu Solunum Derneği Toraks 2001; 3-15.
- 14- Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on thrombosis. Circulation 1996; 93: 2212-2245.
- 15- T.C. Sağlık Bakanlığı Hasta İstatistikleri Türkiyede Hastanelerde Yatan Hastaların A Listesine Göre Dağılımı 2003 (www.saglık.gov.tr).
- 16- Venöz Trombüs ve Pulmoner Tromboembolizm Etyopatogenezi. Kardiyovasküler Sistemde Patofizyolojik Değişiklikler, Çağrılı Editör. Anadolu Kardioloji Derneği 2001; (1):48-52.
- 17- Gözü RO. Pulmoner Tromboembolide Predispozan faktörler. In: metintaş M, ed. Pulmoner Tromboemboli, Eskişehir: Anadolu Solunum derneği Toraks 2001;17-20.
- 18- Arseven O. Venöz tromboemboliam. Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Kitabı 2007; 156-174.
- 19- Ekim N, Pulmoner Tromboembolizm. Akciğer Hastalıkları Cep Kitabı. (Ed. Y. İzzettin Barış). Birinci baskı. Atlas Kitabevi 1998 Ankara; 309-328
- 20- Kolsuz M. Venöz trombus ve Tromboemboli Risk Faktörleri. (ed: Metintaş M). Pulmoner Tromboemboli, Eskişehir: Anadolu Solunum Derneği Toraks, 2001;21-41.
- 21- Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary Thromboembolic Disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman AJ, Grippi MA, Kaiser LR, Snior RM, 1998;1297-1331.
- 22- Şahin A. Venöz Tromboembolizm Tanı ve Tedavi. In: Kaya A.. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 2005; 49-56.
- 23- Metintaş M. Pulmoner tromboembolide akciğerde gelişen patofizyolojik değişiklikler. Ed. Metintaş M. Pulmoner Tromboemboli. Anadolu Solunum Derneği Toraks Yayınları, Eskişehir 2001; 65-72.
- 24- Elliot CG. Pulmonary Physiology during pulmonary embolism. Chest 1992; 101: 163-71.

- 25- Fedullo PF: Pulmonary Thromboembolism. In: Murray JF, Nadel JA (Eds). Textbook of Respiratory Medicine. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders Company, 2000: 1503-30.
- 26- Wood KE, DO, FCCP. Major pulmonary embolism. review of a pathophysiologic approach to the golden hour of haemodynamically significant pulmonary embolism. Chest 2002; 121:877-905.
- 27- Arseven O. Masif Pulmoner Embolizm. Yoğun Bakım Dergisi 2004;3:168-78.
- 28- Öngen G. Akciğer Embolisi. Ed. Erk. M. Göğüs Hastalıkları, İstanbul Üniv. Yayınları, İstanbul 2001; 551-79.
- 29- Task force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2000;21:1301-36.
- 30- Timuralp B. Pulmoner tromboembolide Kardiyovasküler Sistemde Gelişen Patofizyolojik Değişiklikler. Ed. Metintaş M. Pulmoner Tromboemboli. Anadolu Solunum Derneği Toraks Yayınları, Eskişehir 2001; 73-83.
- 31- Arseven O. Pulmoner Tromboembolide klinik ve laboratuvar bulguları, tanı yaklaşımı. Ed. Metintaş M. Pulmoner Tromboemboli. Anadolu Solunum Derneği Toraks Yayınları, Eskişehir 2001; 95-105.
- 32- Stein PD, Afzal A, Henry JW: Fever in acute pulmonary embolism. Chest 2000; 117: 39-42.
- 33- Arseven O. Pulmoner Tromboemboli 3.baskı Anadolu Solunum Derneği Toraks Yayınları Kitap no: 02( 2001); 95–110.
- 34- Ece F. Pulmoner Tromboembolizm. Solunum (Özel Sayı Göğüs Hastalıklarında Aciller) 2003; 6: 265-78.
- 35- Ercüment E. Akciğer Tromboembolisi, ed. Özyardımcı N, Nonspesifik Akciğer Hastalıkları Cilt II. Bursa;U.Ü.Basımevi,1999;1011-25.
- 36- Palla A, Petruzelli S, Donnamari V, et al. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. Chest 1995; 107:21-24
- 37- Bounameaux H, Moerloose P, Perrier A, et al. Plasma measurement of D-Dimer as diagnosis aid in suspected venous thromboembolism. An overview. Thromb Haemost 1994;71:1-6.

- 38- British Thoracic Society (BTS) guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58:470-484.
- 39- Hyers TM. Venous thromboembolism. State of art. *Am. J Respir Crit Care Med* 1999;159:1-14.
- 40- Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med*, 2001;161:92-7.
- 41- Fudello PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl Med* 2003; 349:1247-56.
- 42- Miniati M, Prediletto R, Marini C, et al. Accuracy of clinical assesment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-71.
- 43- Afzal A, Hüsam A: Leucosytosis in acute pulmonary embolism. *Chest* 1999; 115:1329-32.
- 44- Turan F, Uzaslan EK. Pulmoner emboliye retrospektif bakış. *Akciğer arşivi*: 2001; 2: 79-84.
- 45- Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism. *New Eng J Med*.1998;595:93-104.
- 46- Kleine J, Johns K, Colucciella S, Israel E. New diagnosis test for pulmonary embolism. *Annals of Emergency Medicine* 2000;30:168-77
- 47- Yoshinaga T, Ikeda S, Nishimura E, et al. Serial changes in negative T wave on electrocardiogram in acute pulmonary thromboembolism. *Int J Cardiol* 1999;72:65-72.
- 48- Kasper W, Meinertz T, Kersting F, et al. Echocardiographic findings in patients with proved pulmonary embolism. *Am Heart J* 1986; 112:1284–90.
- 49- Gossage J. Of emperors, emboli, and echocardiography. *Chest* 1997; 112:1158–59.
- 50- Varderele E. Tanı'da Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi. Metintaş M(ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, Anadolu Solunum Derneği yayınları, 2001:121-8.
- 51- Sevim T, Ataç G, Öngen A, ve ark. Yirmibeş pulmoner emboli olgusunun değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2001; 12: 39-43.

- 52- Girard P, Decousus M, Laporte S, et al. for the Prepic Study Group. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1033-37.
- 53- Kural T. Derin ven trombüsü tanısı. Ed. Metintaş M. Pulmoner Tromboemboli. ASD Toraks Yayınları, Eskişehir 2001; 87-93.
- 54- Atasoy Ç. Multislice BT: Genel İlke ve Yararlılıklar, Bilgisayarlı Tomografi, 23. Ulusal Radyoloji Kongresi 2002: 6-9.
- 55- Akın O, Coşkun M. Multidedektör BT anjiyografi: teknik ve klinik uygulamalar Türk tanısal ve girişimsel radyoloji dergisi Haziran 2003, cilt 9, sayı 2: 139-45.
- 56- Gropda A, Frazer CK, Ferguson MJ, et al. Acute Pulmonary Embolism : Diagbosis with MR anjiography in. *Radiology* 1999;210:353-59.
- 57- Mayo JR. Pulmonary embolism: Prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205:447-52.
- 58- Van Rossum AB, Treurniet FEE, Kieft GJ, et al. Role of spiral volumetric computed tomographic scanning in the assessment of patients with clinical suspicion of pulmonary embolism and an abnormal ventilation/perfusion lung scan. *Thorax* 1996; 51:23-8.
- 59- The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263:2753-9.
- 60- Metintaş M. Pulmoner Tromboemboli 3.baskı ASD Toraks Yayınları Kitap no:02, 2001; 65-72.
- 61- Blachere H, Latrabe V, Montaudon M, et al. Pulmonary embolism revealed on helical CT angiography: comparison with ventilation-perfusion radionuclide lung scanning. *Am J Roetgenol* 2000; 174:1041-47.
- 62- ACCP Consensus Committee on Pulmonary Embolism. Opinions regarding the diagnosis and management of venous thromboembolic disease. *Chest* 1996; 109: 233-7.
- 63- Hoffmann U, Schima W, Herold C. Pulmonary magnetic resonance angiography. *Eur Radiol.* 1999; 9:1745-54.

- 64- Barton RE, Lakin PC, Rösch J. Pulmonary Arteriography: Indications, Technique, Normal Findings, and Complications. in: Baum S, eds. Abram's Angiography Vascular and Interventional Radiology. 4th ed. Boston: Little, Brown and Company 1997:768–85.
- 65- Johnson MS. Current strategies for the diagnosis of pulmonary embolus. J Vasc Interv Radiol 2002; 13:13-23.
- 66- Snow V, Qaseem A, Barry P, et al. Management of Venous Thromboembolism: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American of Family Physicians. Ann Intern Med. 2007;146:204-210.
- 67- Riedel M. Emergency diagnosis of pulmonary embolism.(editorial). Heart 2001;85:607-9.
- 68- Ekim N. Pulmoner tromboembolizm . Türk Toraks Derneği V. Kış okulu ders notları: İzmir 2006: 259-69.
- 69- Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 9.Baskı Ankara. Hacettepe Taş Yayınevi. 2000:584-617.
- 70- Öngen G. Venöz Tromboembolizm. Türk Toraks Derneği Mesleki Gelişim Kursu ders notları. 2007,:66-77.
- 71- Levine MN. Thrombolytic therapy for venous thromboembolism. Clinics in Chest Medicine 1995; 16(2) :321-8
- 72- Sharma GVRK, Burlison VA, Sasahara A. Effect of thrombolytic therapy on pulmonary – capillary blood volume in patients with pulmonary embolism. N. Engl J Med . 1980; 303 : 842-45
- 73- PIOPED investigators. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism: a collaborative study by the PIOPTED investigators. Chest 1990; 97:523-33
- 74- Konstantinides S, Geibel A, Olshewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. Circulation 1997; 96: 882-8
- 75- Aslan R. Cerrahi tedavi. .Ed. Metintaş M. Pulmoner Tromboemboli. ASD Toraks Yayınları, Eskişehir 2001;183-92.

- 76- Goldhaber SZ. Modern treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2002; 19: Suppl. 35, 22S-27S
- 77- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000 ;102:1193-209.
- 78- Kontos MC, Fritz LM, Anderson FP, et al. Impact of the troponin standard on the prevalence of myocardial infarction. *Am Heart J* 2003;146:446-52.
- 79- Katus H, Scheffold T, Rempis A. Proteins of the Troponin complex. *Lab Med* 1992; 23:311.
- 80- Hamm C, Ravkilde J, Gerhard W. The prognostic value of serum Troponin in unstable angina. *NEJM* 1992;327:146.
- 81- Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, et al. The prognostic value of troponin in patient with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.*2001;38:478-85.
- 82- Topol EJ: *Acute Coronary Syndromes, Second Edition*, Chap 13: 329-65 7. Mc Donough JL, Arrell DK, Van Ey JE: Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 1999; 84:9-20.
- 83- Neumayr G, Gaenzer H, Pfiser R, et al. Plasma levels of cardiac troponin I after prolonged strenuous endurance exercise. *Am J Cardiol.*2001;87:369-71.
- 84- Baillard C, Boussarsar M, Fosse JP, et al. Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med.* 2003;29:584-9.
- 85- Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Fatemi M, Chevalier P, Touboul P: Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur Heart J* 2000; 21:832-6.
- 86- Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, et al. Factors associated with increased serum levels of cardiac troponin T and I in chronic hemodialysis

- patients:chronic hemodialysis and new cardiac markers evaluation (CHANCE) study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1452-8.
- 87-Meyer T, Binder L, Hruska N, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632-36.
- 88-Jaffe AS, RavkildeJ, Roberts R, et al: It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000;102:1216-20
- 89-Minati M, Monti S, Bottai M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *Am J Med* 2003; 114: 173-9.
- 90-Kuroki M, Nishino M, Takahashi M, et al. Incidence of pulmonary embolism in younger versus older patients using CT. *J Thorac Imaging*. 2006;21:167-71.
- 91-Piazza G, Goldhaber S.Z.. Acute pulmonary embolism ; Epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006. 114;28-32
- 92-Riedel M. Diagnosing pulmonary embolism. *Postgraduate Medical Journal* 2004. 80;309-319
- 93-McConnell, M. V., S. D. Solomon, M. E. Rayan, et al.. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996. 78:469-473.
- 94-Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, et al. Thrombolysis or Heparin Therapy in Massive Pulmonary Embolism With Right Ventricular Dilatation. *Chest* 2001;120:120-5.
- 95-Zhu L, Yang Y, Wu Y, et al. Value of transthoracic echocardiography combined with cardiac troponin I in risk stratification in acute pulmonary thromboembolism. *Chinese Medical Journal* 2007; 120(1):17-21.
- 96-ten Wolde M, Sohne M, Quak W et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164:1685-9.
- 97-Binder L, Pieske B, Olschewski M et al. N-terminal pro- BNP testing combined with echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:1537-79.



- 98- Jen Te HSU, Chi Ming CHU, Shih Tai Chang, et al. Prognostic Role of Right Ventricular Dilatation and Troponin I Elevation in Acute Pulmonary Embolism. *Int Heart J* 2006; 47:775-81.
- 99- Palmieri V, Gallotta G, Rendina D, et al. Troponin I and right ventricular dysfunction for risk assessment in patients with nonmassive pulmonary embolism in the Emergency Department in combination with clinically based risk score. *Intern Emerg Med*. 2008; 3(2):131-8.
- 100- Kucher N, Wallmann D, Carone A, et al. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2003;24:1651-6.
- 101- Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al. Normal Blood Pressure and Echocardiographic Right Ventricular Dysfunction Short-Term Clinical Outcome of Patients With Acute Pulmonary Embolism, 2000;101;2817-2822 *Circulation*
- 102- Amorim S, Dias P, Rodrigues RA, et al. Troponin I as a marker of right ventricular dysfunction and severity of pulmonary embolism. *Rev Port Cardiol*. 2006 Feb;25(2):181-86.
- 103- Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac Biomarkers for Risk stratification of Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Circulation* 2003;108:2191-4.
- 104- Escobar C, Jimenez D, Marti D, et al. Prognostic Value of Echocardiographic Findings in hemodynamically Stable Patients With Acute Symptomatic pulmonary Embolism. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(3):224-50.(abstract
- 105- Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of Cardiac troponins I and T in Risk Stratification of Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Circulation* 2002;106: 1263-1268.
- 106- Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003;145:821-5.(abstract)