

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİ OLGULARINDA
KARDİYAK BİYOBELİRTEÇLERİN VE
EKOKARDİYOĞRAFİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ALİ İHSAN YILDIZ**

**DANIŞMAN
DOÇ.DR. NEŞE DURSUNOĞLU**

DENİZLİ - 2013

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİ OLGULARINDA
KARDİYAK BİYOBELİRTEÇLERİN VE
EKOKARDİYOĞRAFİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ALİ İHSAN YILDIZ**

**DANIŞMAN
DOÇ.DR. NEŞE DURSUNOĞLU**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 17.05.2011 tarih ve **2011TPF007** nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2013

Doç. Dr. Neşe DURSUNOĞLU danışmanlığında Dr. Ali İhsan YILDIZ tarafından yapılan “Akut Pulmoner Tromboemboli Olgularında Kardiyak Biyobelirteçlerin ve Ekokardiyografik Verilerin Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması 09/04/2013 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Fatma EVYAPAN



ÜYE Prof. Dr. Göksel KITER



ÜYE Doç. Dr. Neşe DURSUNOĞLU



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
09/04/2013.



Prof. Dr. Mustafa KILIÇ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Öncelikle 30 yıldır benim için yaptıkları her şey için anne ve babama, gerek uzmanlık eğitimim gerekse tez çalışmam süresince her türlü ilgi, destek ve yardımlarını gösteren değerli tez danışmanım Doç. Dr. Neşe DURSUNOĞLU'na, tez döneminde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Göksel KITER ve Prof. Dr. Dursun DURSUNOĞLU'na, asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, eğitimim süresince beraber çalıştığım, güzel dostluklarını her zaman anımsayacağım asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline, her zaman yanımda olan, sonsuz desteğini esirgemeyen iki çocuğumun annesi biricik eşim Dr. Ceren COZA YILDIZ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
İNGİLİZCE ÖZET	XI
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
PULMONER TROMBOEMBOLİZM	3
Tanım.....	3
Tarihçe	3
Epidemiyoloji.....	4
Risk Faktörleri	4
Klinik.....	9
Tanı.....	11
Tedavi.....	18
GEREÇ VE YÖNTEM	22
BULGULAR	25
TARTIŞMA	39
SONUÇLAR	45
KAYNAKLAR	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKG:	Arteriyel kan gazı
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CK-MB:	Kreatin Kinaz Myokard Band
CRP:	C-Reaktif Protein
cTn-T:	Kardiyak Troponin
DMAH:	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT:	Derin ven trombozu
EF:	Ejeksiyon fraksiyon
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
ESH:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HFABP:	Heart type fatty acid binding protein
KOAH:	Kronik obstrüif akciğer hastalığı
KKY:	Konjestif Kalp Yetersizliği
KTEPH:	Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
Mb:	Myoglobin
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
NT-proBNP:	N-terminal Brain natriüetik peptit
sPAB:	Sistolik Pulmoner arter basıncı
oPAB:	Ortalama Pulmoner Erter Basıncı
PaO ₂ :	Parsiyel oksijen basıncı
PIOPED:	Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
PTE:	Pulmoner tromboemboli
PHT:	Pulmoner Hiper Tansiyon
RV:	Sağ Ventrikül
SVD:	Sağ Ventrikül Disfonksiyon
UFH:	Unfractionated heparin
USG:	Ultrasonografi
V/Q Sintigrafisi:	Ventilasyon perfüyon sintigrafisi
VTE:	Venöz tromboembolizm

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil-1 Olguların Emboli derecelerine göre dağılımı	25
Şekil-2 Pulmoner Tromboemboli derecesine göre komorbid hastalıklar.....	27
Şekil 3 Emboli derecelerine göre risk faktörleri.....	27

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tabl-1 PTE risk faktörleri	5
Tabl-2 Cerrahi operasyonlara bağlı risk faktörleri	6
Tablo-3 PTE’de Semptom ve Bulgular	9
Tablo-4 Wells (Canadian) PTE klinik tahmin skorlaması	10
Tablo-5 Modifiye Geneva skorlaması.....	11
Tablo-6 Pulmoner Tromboemboli olgularının komorbidite varlığı ile majör risk faktörlerinin gruplara göre demografik özellikleri.....	26
Tablo-7 Malignitesi olan hastalarda saptanan kanser tipleri.....	28
Tablo-8 Hastaların spiral BT anjiyografi özellikleri.....	28
Tablo-9 Pulmoner Tromboemboli olgularının tanı anındaki bazı laboratuvar bulguları	29
Tablo-10 PTE Olguların tanıda ve tedavinin 6. ayında ölçülen kardiyak biyobelirteçler ve ekokardiyografi ölçümleri.....	30
Tablo-11 Trombolitik tedavi verilen olgularda PaO ₂ , pulmoner basınçlar ve kardiyak belirteçlerin değerlendirilmesi.....	33
Tablo-12 Trombolitik tedavi alan ve almayan olgularda arteriyel oksijen basıncının, sistolik ve diyastolik pulmoner arter basınçlarının ile kardiyak biyobelirteçlerin tanı anı ile 6. aydaki düzeyleri arasındaki fark (Δ) değerlendirilmesi.....	34
Tablo-13 Ölen 12 hastanın özellikleri.....	34
Tablo-14 Yaşayan ve ölen olguların değerleri.....	36
Tablo-15 Emboli ve Diğer ölüm sebeplerinin sistolik PAB, ortalama PAB, NT-proBNP ve HFABP sonuçlarının karşılaştırması	36
Tablo-16 Pulmoner Tromboemboli hastalarında komplikasyonlar.....	37
Tablo-17 Ölüm dışı komplikasyon gelişen hastalarda sistolik ve ortalama PAB ile HFABP ve NT-proBNP düzeylerinin değerlendirilmesi.....	37

ÖZET

Akut pulmoner tromboemboli olgularında kardiyak biyobelirteçlerin ve ekokardiyografik verilerin değerlendirilmesi

Dr. Ali İhsan YILDIZ

Pulmoner tromboembolizm (PTE), pulmoner arter veya dallarının sistemik derin venöz sistemden, çoğunlukla bacak derin venlerinden kaynaklanan trombus ile tıkanması sonucu oluşan, mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Pulmoner tromboembolili hastalarda prognoz ve PTE türünü (masif/submasif/nonmasif) belirlemede ve tedavi seçiminde Ekokardiyografi (EKO) ile sağ ventrikül fonksiyonel durumunun değerlendirilmesi son derece önemlidir. Bu çalışmanın amacı; PTE tanısı ile kliniğimize yatırılmış hastalarda EKO bulguları ile Heart type fatty acid binding protein (HFABP), N terminal pro-brain natriüretik peptid (NT-proBNP), kardiyak Troponin-T (cTn-T-T), Kreatin Kinaz Myokard Band (CK-MB), Myoglobin (Mb) gibi kardiyak biyobelirteçlerin farklı PTE türlerinde düzeyleri ile kısa dönem mortalite üzerine etkilerinin değerlendirilmesidir. Çalışmaya akut PTE tanısı konulan 42 hasta dahil edildi. Hastaların klinik değerlendirilmesi yapılarak HT, DM, KAH ve kanser gibi komorbidite varlığı ile PTE için major risk faktörleri sorgulandı. İlk 2 saat içerisinde AKG, D-dimer, CRP, cTn-T-T, CK-MB, Myoglobin, NT-proBNP ve HFABP analiz edildi ve transtorasik ekokardiyografide hastaların özellikle sağ ventrikül çapları ve fonksiyonları, Triküspit kapak yetmezlikleri, sistolik ve ortalama pulmoner arter basınçları, interventriküler septal hareketleri, ventrikül içi aktif trombus varlığı değerlendirildi. Kardiyak biyobelirteçler ve EKO'ları trombolitik tedavi alan hastalarda 24. saatte ve tüm hastalarda 6 ay sonra tekrarlandı. Tedavinin 6. ayında da tekrarlandı. Sistolik PAB için 47,5mmHg değeri cut-off olarak kabul edildiğinde, %93 sensitivite ve %71 spesifite ile trombolitik tedavi öngörülebilir. PTE hastaları ağırlaştıkça NT-proBNP düzeyleri giderek artmaktadır. NT-proBNP için cut-off değeri 131,4pg/mL kabul edildiğinde %93 sensitivite ve %72 spesifite ile trombolitik tedavi öngörülebilir. Benzer şekilde HFABP düzeyleri en çok masif PTE grubunda artmaktadır ve cut-off değeri 1,4ng/mL kabul edildiğinde %87 spesifite, %88 sensitivite ile trombolitik tedaviyi öngördürebilir. PTE hastalarımızda kısa dönem (6 aylık) toplam mortalite

oranı %29,3; PTE'den ölüm oranı %7,3 ve ölüm dışı komplikasyon gelişme oranı ise %12,2 olarak saptanmıştır. PTE'ye bağlı ölüm ve komplikasyonlar en sık masif PTE hastalarında gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Pulmoner tromboemboli, ekokardiyografi, kardiyak biyobelirteçler, trombolitik tedavi

SUMMARY

Analysis of the cardiac bioparameters and echocardiographic data in patients with acute pulmonary embolism

Pulmonary thromboembolism (PTE) is a disease with high morbidity and mortality caused by occlusion of the pulmonary arteries or their branches by thrombus coming from deep systemic veins generally from deep leg veins. Evaluation of the right ventricular functional status via echocardiography is very important to decide PTE type (massive/submassive/nonmassive), treatment modality and prognosis in patients with pulmonary embolism. Aim of that study is evaluation of cardiac biomarkers such as Heart type fatty acid binding protein (HFABP), N terminal pro-brain natriuretik peptid (NT-proBNP), cardiac Troponin-T (cTn-T-T), Creatinine Kinase Miocardial Band (CK-MB), Myoglobin (Mb) and their effects on short term mortality in different types of PTE together with echocardiographic data in PTE patients hospitalised to our clinic. 42 patients with PTE were included into the study. Clinical evaluation was made and comorbidies such as hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, cancer were questioned together with major risk factors for PTE. Arterial blood gases, D-dimer, CRP, cTn-T-T, CK-MB, Myoglobin, NT-proBNP and HFABP were analysed in first 2 hours and right ventricul diameter and functions, tricupid valvular insufficiency, systolic and mean pulmpnary pressures, interventriculer septal movements and active thrombus in the ventricle were all analysed via echocardiography. These cardiac biomarkers and echocardiography were repeated in 24 th hour in patients having thrombolytic therapy and in all patients after 6 month.

If cut-off point accepted as 47,5 mmHg for systolic PAB, thrombolytic therapy could be predicted with 93% sensitivity and 71% spesificity. NT-proBNP levels gradually increases as PTE severity increases. If cut-off point accepted as 47,5 mmHg for systolic PAB, thrombolytic therapy could be predicted with 93% sensitivity and 71% spesificity. If cut-off point accepted as 131,4pg/mL for NT-proBNP, thrombolytic therapy could be predicted with 93% sensitivity and 72% spesificity. Similarly, HFABP increases mostly in massive PTE group, and if cut-off point accepted as 1,4ng/mL, it could predict thrombolytic therapy with 88% sensitivity and 87% spesificity. Short term (6 months) mortality was 29.3% and mortality rate was 7.3% and complication risk out of mortality was 12.2% in our PTE patients. Complications and mortality were all seen in massive PTE cases.

Key words: Acute pulmonary embolism, echocardiographic, cardiac bioparameters, thrombolytic therapy

GİRİŞ

Pulmoner tromboembolizm (PTE), pulmoner arter veya dallarının sistemik derin venöz sistemden, çoğunlukla bacak derin venlerinden kaynaklanan trombus ile tıkanması sonucu oluşan, mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır (1). Pulmoner tromboemboli ve derin ven trombozunun (DVT) genellikle birlikte olması sebebiyle, tanımlarken iki olayı da ifade eden venöz tromboembolizm (VTE) terimi de kullanılabilir (2).

Pulmoner tromboembolizmde klinik tablo kolayca gözden kaçabilecek kadar belirsiz olabileceği gibi masif PTE olgularındaki gibi ani ölümlere yol açacak kadar ciddi ve ölümcül olabilir. Pulmoner tromboemboli tanısı konulamayan hastalarda mortalite %30'lara çıkarken, doğru tanı konulup uygun tedavi verilen olgularda bu oran %3'lere kadar düşmektedir (3). Pulmoner tromboembolizmi takiben erken dönemde, özellikle ilk 3 ay içinde mortalite oranları daha yüksek olduğundan (4) hızlı tanı konulup tedavi başlanması mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından çok önemlidir.

Pulmoner tromboembolili hastalarda prognoz ve PTE türünü (masif/submasif/nonmasif) belirlemede, tedavi seçiminde Ekokardiyografi (EKO) ile sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesi son derece önemlidir. Ekokardiyografi günümüzde PTE tanı algoritmalarında özellikle masif (hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği) ve submasif PTE şüphesi olan hastalarda ilk yapılması gereken tanısal işlem olarak yer almaktadır (4). Mortalite hızları, sağ ventrikül disfonksiyonu (SVD) saptanan masif PTE için %30'lara kadar yükselebilirken, submasif PTE bu oran %3-15 arasında, nonmasif PTE olgularında ise %1'in altındadır (4).

Konjestif kalp yetersizliği (KKY) ile akut koroner sendromların tanısında uzun yıllardır kullanılan, miyokard hasarında serum düzeylerinde artış gözlenen kardiyak Troponin-T (cTn-T) , N terminal pro-brain natriüretik peptid (NT-proBNP), Heart type fatty acid binding protein (HFABP) ve myoglobin (Mb) gibi kardiyak belirteçlerin, PTE'de kötü prognoz ve erken mortalite ile ilişkili olabilecekleri

konusunda bazı yayınlar mevcuttur (5-8). Özellikle HFABP'in; cTn-T, NT-proBNP ve Mb'e göre daha değerli olduğu ve erken dönem komplikasyonları göstermede ve başvurudaki PTE risk sınıflamasında daha üstün olduğu bildirilmiştir (9,10). Bu belirteçlerden hangisinin PTE prognozunu üzerinde daha üstün olduğu ile ilgili kesin kanıtlar henüz yoktur ve bu konudaki çalışmalar da oldukça kısıtlıdır.

Bu çalışmamızda, PTE tanısı ile kliniğimize yatırılmış hastalarda EKO bulguları ile HFABP, NT-proBNP, cTn-T, Kreatin Kinaz Miyokard Band (CK-MB), Myoglobin gibi kardiyak biyobelirteçlerin masif, submasif ve nonmasif PTE türlerinde düzeyleri ile kısa dönem mortalite üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1.PULMONER TROMBOEMBOLİZM

2.1.1.Tanım

Pulmoner tromboembolizm (PTE), pulmoner arter veya dallarının sistemik derin venöz sistemden kaynaklanan trombüs ile tıkanması sonucu gelişen bir hastalık durumudur. Pulmoner tromboembolizmin %75'inden fazlası bacaklardaki derin venlerde oluşan trombüslerden gelişir. Bu olguların da yaklaşık %75'inde proksimal venler etkilenmiştir (2).

DVT ve pulmoner embolizm birlikteliği venöz tromboembolizm (VTE) olarak ifade edilmektedir (2).

Pulmoner tromboembolizmin klinik olarak masif, submasif ve nonmasif olarak sınıflandırılır. Masif PTE'de akut sağ kalp yatmezliğine bağlı olarak hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrest eşlik eder. Submasif PTE'de ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyon bulgularına rağmen sistemik kan basıncı normal olup şok tablosu mevcut değildir. Nonmasif PTE'de ise sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal olarak bulunur.

2.1.2.Tarihçe

Emboli ve tromboz fenomeni ile birlikte damar içinde pıhtılaşmaya yol açan 3 ana faktör ilk kez 1856 yılında Ruldoph Virchow tarafından tanımlanmıştır (2,3).

Bunlar:

1. Damar endotel hasarı
2. Hiperkoagülabilite
3. Alt ekstremitelerde venöz stazdır.

Bu 3 faktör günümüzde bilinen klasik Virchow triadını oluştururlar.

2.1.3.Epidemiyoloji;

PTE son yıllarda sıklığı giderek artan ve tedavi edilmeyen vakalarda genellikle ölümcül seyredebilen bir hastalıktır. Hastalık sıklıkla 40-45 yaşlarından sonra görülmeye başlarken, insidansı yaşla birlikte giderek artmaktadır. Otopsilerde önemli patolojik değişiklik yapacak PTE sıklığı %7-9 arasında bildirilmektedir (11).

Pulmoner embolinin yıllık insidansının 23-69/100000 olduğu tahmin edilmektedir. Olmsted-Minnesota'da yapılan retrospektif bir çalışmada, ABD'de ortalama yıllık insidansın 1000 kayıtlı hastada 1 epizod olduğu tahmin etmekte, bu sonuç bize yıllık insidansın yaklaşık 100000 olgu olduğunu göstermektedir (3,12).

Pulmoner tromboembolizmin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve erkeklerde daha sık görüldüğüne dair yayınlar olmakla beraber yatan hastalarda kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta görüldüğü saptanmıştır (Rölatif risk E/K=1,1) (13).

1998 yılında ABD'de PTE'ye bağlı vaka ölüm oranı (ölen olgu sayısının 100 PTE hastasına oranı) %7.7 olarak saptanmıştır (14). Tedavi edilmeyen olgularda ölüm oranları %26-37'ye kadar yükselmektedir (15,16). Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) çalışmasında ise bu oran %2,5 olarak bulunmuştur (17). PTE tanısı konulamayan hastalarda mortalite %30'lara çıkarken, doğru tanı konulup uygun tedavi verilen olgularda bu oran %3'lere kadar düşmektedir. Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner hastalıklar ve ileri yaş ile ilişkilidir (3,4).

Ülkemizdeki PTE sıklığı ise yeterli ve düzenli veri bulunmadığı için hesaplanamamaktadır.

2.1.4.Risk Faktörleri

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler, damar endotel hasarı, hiperkoagülabilitate ve venöz staz olarak bilinmektedir. PTE olgularının %75'inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır. PTE'li hastaların %70'inde VTE olması, VTE'li olguların %50'den fazlasında PTE gelişmesi ve postmortem çalışmalarda her iki durum arasında kuvvetli ilişki bulunması nedeniyle PTE ve VTE birlikte değerlendirilir.

Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda ise kanser ve trombofili olasılığı daha yüksektir. Edinsel ve kalıtsal risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir (2).

Tablo-1. PTE risk faktörleri

Kalıtsal risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
Antitrombin III eksikliği	İleri yaş
Protein C eksikliği	Nefrotik sendrom
Protein S eksikliği	Şişmanlık
Aktive Protein C rezistansı	Uzun süreli seyahat
Faktör V Leiden Mutasyonu	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Protrombin G20210A mutasyonu	İmmobilizasyon
Hiperhomosisteinemi	Kanser
Faktör VIII artışı	Konjestif kalp yetersizliği
Konjenital disfibrinojenemi	Miyokard infarktüsü
Antikardiyolipin antikolları	İnme
Plazminojen eksikliği	Oral kontraseptif kullanımı
Faktör VII eksikliği	Hormon replasman tedavisi
Faktör IX artışı	Kemoterapi
	Santral venöz kateter
	Spinal kord yaralanması
	Polisitemia vera
	Gebelik/Lohusalık
	Travma

2.1.4.1.Kazanılmış Risk Faktörleri;

Tromboz gelişiminde majör risk faktörünü cerrahi girişimler oluşturmaktadır. Özellikle ortopedik, nöroşirürjik, jinekolojik ve ürolojik cerrahilerde yüksek oranlarda (%30-50) bildirilmektedir. Ayrıca majör travmatik zedelenmelerden özellikle kafa, omurilik ve pelvik bölgeler yüksek risk ile ilişkilidir (18). Ayrıca

kullanılan anestezi ajanlarının koagülasyon mekanizmasını etkilemeleri, damar hasarı ve lokal doku travması sonucu salınan trombojenik faktörler PTE gelişiminden sorumludur (19). Özellikle 40 yaşın üzerindeki hastalarda 30 dakikayı geçen malignite cerrahisi ve ortopedik işlemlerin uygulanacağı hastalar DVT açısından yüksek riskli gruptadır. Bu grupta proksimal DVT gelişme oranı %10-20, fatal PTE gelişme oranı ise %1-5 oranındadır (20).

Major abdominal cerrahide DVT sıklığı %15-30, kalça fraktürü operasyonunda %50-75, spinal kord yaralanmalarında ise %50-100'dür. Major travmalardan özellikle pelvis ve alt ekstremitte travmalarında immobilizasyonun da etkisiyle özellikle 5-7. günlerde PTE riski artmıştır. Alt ekstremitte kırığı olan hastaların %60'ında PTE saptanmıştır. Travmalı hastalar antikoagülan tedavinin kontrendikasyonu açısından hızlıca değerlendirilmeli, kontrendikasyon yoksa etkili ve güvenli profilaksi hemen başlanmalıdır (19,21).

Tablo-2 Cerrahi operasyonlara bağlı risk faktörleri

Cerrahi Girişim Türü	DVT Riski (%)	Ölüme Yol Açan PTE Riski (%)
Kalça Kırığı	25-30	2-4
Kalça Replasmanı	20-30	2-4
Diz Replasmanı	20-30	2-4
Abdominal veya Pelvik Kanser Cerrahisi	20	0,5-1,0
Kanser Dışı Abdominal Cerrahi	5-7	0,5
Koronar Arter By-pass Cerrahisi	5-7	0,5

İnme geçiren hastalarda PTE, klinik olarak %1,7- 5 oranında görülmektedir. Özellikle paralitık bacakta %28-73 oranında subklinik DVT geliştiği ve %10 oranında PTE geliştiği saptanmıştır (3).

Miyokard infarktüsü geçiren hastalarda PTE görülme oranı %5-35, KKY hastalarında % 9-21 arasındadır (2). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA)H)

olanlarda akut ataklarda %3,3-8,9 oranında PTE saptanmıştır (2). Özellikle KOAH akut atakta PTE riski belirgin olarak artmaktadır. Diabetes mellitus hastalarında da PTE riski yüksektir (2).

Yaygın malign hastalığı olan, kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda; akciğer, over, beyin, pankreas, mide, böbrek ve kolon kanserlerinde PTE riski daha yüksektir. Lenfoma, lösemi ve myeloproliferatif sendromda da risk artarken baş-boyun kanserlerinde artmadığı görülmüştür (22). Kanserli hastalardaki PTE patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte tümör hücrelerinin prokoagülan madde ve/veya sitokin üretimi, tümörle ilişkili inflamasyon ve tümör hücrelerinin trombin ve plazmin sistemi ile etkileşime girmeleri sonucu trombus oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir.

Gebelikte venöz dönüş kısıtlaması ve hiperkoagülabilité eğilimi nedeni ile tromboz riski en az 5 kat artar (23). Özellikle post-partum dönemde, pre-eklampsi gelişenlerde, zenci ırkta, genç gebelerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksektir. Oral kontraseptif kullanımı da riski artıran diğér bir faktördür. Genç kadınlarda oral kontraseptif kullanım süresi ile ilişkili olmaksızın, herhangi bir sürede DVT riskinde artış görülse de bu risk ilk 4 ayda belirgin artmıştır (24). Hormon replasman tedavisi postmenapozal kadınlarda PTE riskini 3 kat artırırken bu risk yaş ve obezite ile daha da artmaktadır. Hormon replasman tedavisinde östrojenin dozu arttıkça ve progesteron eklendikçe risk artmaktadır (25).

Obezite özellikle kadınlarda PTE için risk faktörüdür. Vücut Kitle İndeksi >30 kg/m² olan kadınlarda obez olmayanlara göre DVT riski 2,4 kat, PTE riski ise 2,9 kat artmıştır (22).

Sigara, PTE için bağımsız risk faktörüdür. Günde 15 adet ve daha fazla sigara içen erkeklerde, içmeyenlere göre PTE riski 2,8 kat artmıştır. Obezite ve sigara içiminin 30-55 yaş arası kadınlarda PTE için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (26,27).

Son yıllarda özellikle santral venöz kateter, transvenöz pacemaker uygulaması gibi invaziv işlemlerin artması nedeniyle üst ekstremité venöz trombozu görülme

sıklığı artmıştır. İnvaziv girişim yapılan vakaların %40'ında PTE geliştiği saptanmıştır (28-30).

Havayolu yolculuğunda uçuş süresinin uzunluğu ile orantılı olarak PTE riski artmaktadır. DVT ve ölümcül PTE için 3-18 saatlik uçuşlar risk faktörüdür. Uzun süreli yolculuklarda (10000km üzerindeki) PTE insidansı %5'e kadar çıkmaktadır (31).

Önceden geçirilmiş VTE öyküsü nüks için majör risk faktörleri arasındadır. Ayaktan başvuran hastalarda yapılan prospektif kohort çalışmada akut olaydan 2, 5 ve 8 yıl sonra nüks riskleri sırasıyla %18, %25 ve % 30 bulunmuştur (32).

2.1.4.2.Kalıtsal Risk Faktörleri

Kalıtsal trombofili, VTE olgularının yaklaşık %25-50'sinde bulunur (4). En sık rastlanan iki faktör ise Faktör V Leiden ve Protrombin G 21210A mutasyonlarıdır. Bu iki faktör %50-60 olguda birlikte bulunur. Protein C, Protein S ve Antitrombin III eksiklikleri ikinci sıklıkla saptanmaktadır (33,34). Faktör V Leiden mutasyonu, doğal bir antikoagülan eksikliğine sebep olan aktive Protein-C eksikliğine sebep olur (35). Heterozigot taşıyıcılarda yaşam boyu VTE riski 5-10 kat artar, bu oran homozigot taşıyıcılarda 80 kata ulaşabilir (36).

Ülkemizde herediter trombofili ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda en sık rastlanan herediter faktörün Faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, VTE'li grupta ise %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir. Ayrıca Faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de VTE'de anlamlı olduğu bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi ise sağlıklı toplumda da yüksek olması nedeniyle anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmamıştır (2).

Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan PTE atakları, ailede PTE öyküsü, olağan dışı bölgelerde (üst ekstremité, batin içi venler) tromboz, tekrarlayıcı PTE öyküsü, warfarine bağıli deri nekrozu öyküsü, neonatal tromboz öyküsü olan hasta gruplarının genetik risk faktörleri açısından özellikle araştırılması gerekmektedir (37).

2.1.5. Klinik

Pulmoner tromboembolizmde tanıya giden yol, klinik kuşku ile başlar. Bunun için başlangıçtaki semptom ve bulguların yanında risk faktörlerinin varlığı dikkate alınmalıdır. Klinik bulgu ve belirtiler, nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi ve bacak şişliğidir. Önceden kardiyopulmoner hastalığı olmayan hastalarda dispne ve takipne en sık görülen semptom ve bulgudur. Özellikle dispne ve taşikardi ile başvuran, akciğer grafisi normal bulunan ve bu durumu başka bir hastalık ile açıklanamayan hastalarda PTE'den kuşklanılmalıdır.

Fizik muayene bulguları ise, takipne, taşikardi, inspiryum sonu raller, P2 sesinde sertleşme, plevral frotman, ateş yüksekliği, siyanoz, hipotansiyon, konfüzyon ve şok tablosu ile karşımıza çıkabilir. Takipne olguların %70'inde ortaya çıkan bir bulgudur (22).

Tablo-3. PTE'de Semptom ve bulgular

Semptomlar	Bulgular
Dispne	Takipne (>20/dk)
Öksürük	Taşikardi (>100/dk)
Göğüs ağrısı	İnspiryum sonu raller
Yan ağrısı	P2 sesinde sertleşme
Hemoptizi	Plevral frotman
Çarpıntı	Ateş yüksekliği
Hırıltı	S3, S4
Terleme	Hipotansiyon, şok
Anksiyete	

Klinik bulgular, semptomsuz bir tablodan masif bir atak sonucu ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir. Travma veya yoğun bakım hastalarında klinik tanı çok daha güç ve yanlışlık olasılığı yüksektir. Pulmoner embolide önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, ani gelişen dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Dispne ve takipneyle birlikte plöretik ağrı olguların yarıdan fazlasında bulunur. Hemoptizi, olguların %10'undan daha azında görülür. Klinik semptom ve bulgular embolinin

büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir.

2.1.5.1 PTE Klinik Tabloları

Pulmoner emboli klinik tabloları, masif, submasif ve non-masif olarak sınıflandırılır. Masif pulmoner embolide, hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Submasif pulmoner embolide, normal sistemik kan basıncına karşılık ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları söz konusudur. Non-masif pulmoner embolide ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal bulunur.

PTE kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. Bu amaçla iki klinik skorlama yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skorlamalardan ilki; Wells skorlaması olup, “Canadian” skorlaması olarak da bilinir (Tablo-4). İkinci skorlama ise Modifiye Geneva skorlamasıdır (Tablo-5).

Tablo-4. Wells (Canadian) PTE klinik tahmin skorlaması

Bulgu	Puan*
DVT semptom ve bulguları varlığı	3.0
Alternatif tanı olasılığı düşük	3.0
Taşikardi (>100/dk)	1.5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5
Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü	1.5
Hemoptizi	1.0
Kanser varlığı	1.0

* Total skor: <2.0 puan : Düşük klinik olasılık, 2.0- 6.0 puan : Orta klinik olasılık, >6.0 puan : Yüksek klinik olasılı veya ≤4 puan: PTE klinik olasılığı zayıf, >4 puan: PTE klinik olasılığı kuvvetli

Tablo-5. Modifiye Geneva skorlaması

Bulgu	Puan*
> 65 yaş	1
Daha önce DVT veya pulmoner tromboemboli öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitte ağrısı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı 75-94/dakika	3
Kalp hızı >95/dakika	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4

* 0-3 puan : Düşük olasılık, 4-10 puan: Orta olasılık, ≥ 11 puan : Yüksek olasılık

Bu iki klinik skorlamanın daha çok polikliniklerde ve acil servislerde değerlendirilen hastalarda uygulanması önerilmektedir. Yatan hastalarda veya travma servislerinde gelişen PTE 'de bu skorlamaların güvenilirliği bilinmemektedir (22).

Acil polikliniğe PTE kuşkusu ile başvuran hastalarda yapılan, pulmoner anjiyografi kontrollü 4 çalışmayı içeren bir analizde, Wells ve Geneva skorlamasının uygulandığı olgulardan kliniği düşük olasılıklı olarak bulunanlarda PTE prevalansı %10, orta olasılıklılarda %30-40 ve yüksek olasılıklı bulunanlarda %67-81 olarak saptanmıştır (38). Bu bulgular, düşük/orta klinik skorlamanın, özellikle D-dimer gibi diğer non-invaziv tanı yöntemlerinin negatifliği ile birlikte, PTE'nin dışlanmasını öngörebileceğini göstermektedir.

2.1.6. Tanı

Pulmoner tromboembolizm tanısı için klinik ve fizik muayene bulguları özgün değildir. Akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazlarının klinik değerlendirmeye katkısı vardır. Ancak bunlar kesin tanı için yeterli olamazlar.

2.1.6.1 Akciğer Grafisi

Akut PTE şüphesi olan hastalarda ilk yapılması gereken tetkiklerden biridir. Pulmoner embolili olgularının %20-25'inde akciğer grafisi normal olabilir. En sık

görülen radyolojik değişiklikler şu şekilde özetlenebilir: Atelektazi veya parankimal anomali, plevral sıvı, Hampton hörgücü, diyafragma yükselmesi, santral pulmoner damarlarda genişleme, pulmoner damarlanmada azalma-bölgesel oligemi (Westermark belirtisi), lineer atelektaziler.

2.1.6.2 Elektrokardiyografi (EKG)

Miyokard infarktüsü, perikardit gibi ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların dışlanması önem taşır. Pulmoner tromboembolizmde en sık görülen EKG bulgusu sinüs taşikardisidir. En sık saptanan değişiklikler, non-spesifik ST segment ve T dalga değişiklikleridir. Bunun dışında özellikle masif PTE olgularında DII, DIII ve aVF'de büyük p dalgaları, sağ ventrikül yüklenme bulguları, sağ dal bloğu, sağ eksen sapması, S1Q3T3 paterni ve atriyal aritmiler görülebilir (39). Nonmasif PTE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir.

2.1.6.3 Arteriyel Kan Gazları (AKG)

Akut PTE'li hastalarda arteriyel hipoksemi ve respiratuar alkaloz sık gözlenen değişikliklerdir. Hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır. Arteriyel oksijen saturasyonun ≥ 95 olan olgularda mortalite riski hipoksemik hastalara göre daha düşüktür (40). Pulmoner tromboembolizmde parsiyel oksijen basıncı (P_{aO_2}) düşmesi ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti $P(A-a)O_2$ yükselmesi görülebilir. Ancak bu bulgular da spesifik değildir. $P(A-a)O_2$ normal olması PTE'yi dışlayamaz. PTE olgularının %20'sinde P_{aO_2} normal olarak bulunmuştur.

2.1.6.4 D-dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (41,42). D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür (43,44). Klinik olasılığı yüksek olan hastalar hariç negatif D-Dimer testi PTE dışlanmasında oldukça güvenilirdir. Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır infeksiyonlar, SLE, gebelik vb. durumlarda da test pozitif bulunabilir (44). Bu hastalıklarda D-dimer düzeyi yüksek olabildiğinden pozitifliği tanı koymaktan çok PTE için incelemeye devam edilmesi gerektiğini göstermektedir.

2.1.6.5 Akciğer Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi (V/Q Sintigrafisi)

Önceleri kullanımı çok yaygın olan sintigrafi, özellikle Çok Detektörlü Bilgisayarlı Tomografi (BT) anjiyografisi sonrası daha az sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Pulmoner tromboembolizmin karakteristik bulgusu olan, ventilasyonun olduğu ancak perfüzyonu bozulmuş olan parankimin (mismatch defekt) saptanması esasına dayanır. Sintigrafi, BT anjiyografisi bulunmayan hastanelerde, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT'nin tanı sağlamadığı (nondiagnostik bulunduğu) durumlarda, kontrast madde allerjisi öyküsü veya renal bozukluğu olan hastalar için alternatif bir seçenektir. Pulmoner tromboembolizm sonrası endojen trombolitik aktivite nedeniyle tıkalı damarlarda hızlı bir reperfüzyon gelişeceğinden PTE'den kuşkulanan hastalarda sintigrafi mümkün olduğu kadar erken (ideali ilk 24 saat içinde) çekilmelidir.

Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir (45). Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vs), plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri de sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu durumlarda ventilasyon sintigrafisi, akut PTE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ancak ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek (mismatch defekt) perfüzyon sintigrafisinin duyarlılığını artırır.

Ventilasyon sintigrafisi çekilemediği durumlarda perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilebilir. Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan, normal akciğer grafisine sahip olan PTE kuşkulu hastalarda çekilecek perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması PTE tanısının dışlanması için yeterlidir. Normal perfüzyon sintigrafisi bulguları saptanan PTE kuşkulu hastalarda PTE riski %1'in altında bulunmuştur (45,46). Tek başına orta-düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi (tanı koydurucu olmayan) PTE'yi dışlayamaz veya PTE tanısı koyduramaz. V/Q sintigrafisi klinik skora ile birlikte değerlendirilmelidir. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PTE'yi büyük ölçüde dışlar (45).

PIOPED çalışmasında yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan PTE kuşkulu hastaların %96'sında anjiyografi ile de pulmoner emboli saptanmıştır (45). Bu durumda antikoagülan tedavi başlanması önerilir. Yüksek

olasılıklı sintigrafi bulguları saptanan hastalarda eskiden geçirilmiş PTE öyküsü mevcut veya benzer eski sintigrafik bulgular var ise ya da klinik düşük olasılıklı ise tanı koydurucu değildir. Alternatif bir görüntüleme yöntemine (örneğin spiral BT) başvurulmalıdır.

Pulmoner tromboembolizme tanısal yaklaşımda, sintigrafi ve alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi birlikte kullanılabilir. Sintigrafi ve alt ekstremitte ultrasonografi (USG) incelemesi normal bulunarak PTE'nin dışlandığı çalışmalarda üç aylık VTE riski ortalama %0,6 civarında bildirilmiştir (47,48).

2.1.6.6 Spiral BT-Anjiyografi

V/Q sintigrafisiyle karşılaştırıldığında daha çabuk sonuç vermesi, çekim süresinin daha kısa olması nedeni ile birçok merkezde birincil tarama testi olarak kullanılmaktadır. BT anjiyografi pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Dedektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegmenter ve periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar (22).

Çok Detektörlü Spiral BT ile yapılan PIOPED II çalışmasında düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda yöntemin negatif prediktif değeri sırasıyla %96 ve %89 bulunmuştur. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı PTE kuşkulu hastalarda ise ancak %60 olarak saptanmıştır (49).

Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezlikli ve kreatinin klirensi 50ml/dakika altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir. Bu değerleri sınırda olan hastalar inceleme öncesi ve sonrası yeterli düzeyde hidrate edilmelidir.

BT'nin sintigrafiye göre önemli bir avantajı, vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojilerini de gösterebilmesidir.

Son yıllarda Spiral BT anjiyografisi sırasında aynı protokolün bir parçası olarak yapılan BT venografi çekimleri ile alt ekstremitte proksimal venlerinin eş zamanlı incelemesi sağlanmaktadır. BT venografi ile iliyak ven ve vena kava inferior da görüntülenebilmektedir. PIOPED II çalışmasında Çok Detektörlü Spiral BT'nin PTE tanısı için duyarlılığı %83 iken, BT venografi ile bu oranın %93'e yükseldiği bildirilmiştir (49).

2.1.6.7 Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografisi

Pulmoner embolizm, büyük ölçüde alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır. Klasik venografi kullanılarak yapılan çalışmalarda, PTE olduğu kanıtlanmış hastalarda derin ven trombozlarının %60 civarında proksimalde, %20 civarında ise distal venlerde yer aldığı ve bu olguların yaklaşık %50'sinin asemptomatik olduğu saptanmıştır (50).

Pulmoner tromboemboli kuşkulu hastada alt ekstremitte ultrasonografisinin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar. En iyi tanı yöntemi venografi olmakla beraber USG'nin semptomatik proksimal DVT tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğü %90'ın üzerindedir (51). DVT ile ilgili klinik bulguların varlığında kompresyon USG'si ile proksimal trombüs tanı şansı artmaktadır. Ultrasonografisi tanısız olmayan ancak PTE kuşkusu olan olgularda seri ultrasonografik izlem (5, 7, 14. günler) önerilir. Tedavi edilmeyen distal trombüs proksimale doğru büyüyeceğinden dolayı ultrasonografinin en azından bir hafta sonra tekrarı yöntemin tanı değerini artırmaktadır (52). Sekonder profilaksi sürecinin bitiminde ultrasonografi ile rezidüel trombüslerin varlığının araştırılması, sekonder profilaksi süresinin belirlenmesinde yararlıdır.

2.1.6.8 Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme tekniği, pulmoner arterler içinde trombüsün doğrudan görüntülenmesini sağlar. Görüntü elde etmek için gereken zaman kısadır. Gadolinum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilebilir. Bu teknik renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı yan etki öyküsü olan hastalarda BT anjiyografiye alternatif olarak kullanılabilir. MRG, diğer tekniklerle görüntülemenin güç olacağı pelvis ve vena kava inferiordaki trombüslerin saptanması için yararlı olabilir. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeni ile gebelerde kullanılabilir.

Hareket artefaktların yarattığı görüntüleme sorunları nedeniyle spiral BT'den daha az kullanılır. Subsegmental pulmoner arterleri göstermede etkinliği spiral BT'den düşüktür (53).

2.1.6.9 Ekokardiyografi(EKO)

Ekokardiyografi rutin olarak PTE tanısında kullanılmamakla birlikte, tanı konulan hastalarda riskin belirlenmesi, prognoz tayini ve şok tablosu ile acile

başvuran ve masif embolizmden kuşkulanan olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır (54).

Pulmoner tromboembolili olguların yaklaşık %25'inde sağ ventrikül disfonksiyonu saptanmaktadır. EKO masif/submasif PTE'de oluşabilecek SVD'u veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PTE ile karışabilen aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır.

Bir meta-analizde, EKO'da SVD bulguları olan hastalarda PTE'ye bağlı mortalite riskinin iki kat yüksek olduğu saptanmıştır. Sağ ventrikül/sol ventrikül çapı oranı ≥ 0.9 olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (55).

EKO, şok tablosu ile acil servise gelen ve masif embolizmden kuşkulanan olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır.

EKO PTE'nin erken tanısı dışında hastalığın takibinde ve özellikle de tedaviye rağmen ileri aşamada gelişebilecek kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonların erken saptanmasında önemli yer tutmaktadır. Emboli tedavisi tamamlanan hastaların tedavi sonrasında EKO kontrolü yapılması, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişimini saptamak için önemlidir.

2.1.6.10 Pulmoner anjiyografi

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PTE'de kesin tanı sağlayan, altın standart test olarak kabul edilir. Ancak selektif pulmoner anjiyografi bile subsegmental arterlerdeki trombüsler için tanısal olamayabilir. PIOPED çalışmasında duyarlılığı %98, özgüllüğü ise %95-98 olarak bulunmuştur.

Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı %0,5, major morbidite oranı %1,3 olarak bulunmuştur (22). Bu nedenle uygun endikasyon varlığında yapılması önerilmektedir.

2.1.6.11 Kardiyak Biyobelirteçler

Kardiyak troponin-T ve I, miyokard hücre hasarına bağlı olarak, iskemik semptomların başlangıcından sonraki 4-6 saat içerisinde plazmada saptanmaya ve 10 gün ile 2 hafta kadar yüksek kalmaya devam eder.

Masif pulmoner emboliye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan troponin salınımı artar.

Pulmoner tromboembolizmde, cTnT düzeyi yüksekliği klinik durumun ciddiyeti ile doğru orantılıdır. Yüksek cTnT düzeyi olan hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonu, uzamış hipotansiyon ve ciddi hipoksemi daha fazla görölmektedir. Masif ve submasif PTE olgulardaki cTnT düzeyleri karşılaştırıldığında, masif PTE hastalarında daha yüksek bulunmuştur (10). cTnT'nin artmış olması erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur (56-58).

Miyokard hasarında Myoglobin(Mb) düzeyi artmakta ve kardiyak troponinlerden daha erken dönemde yükselerek ölçülebilir hale gelmektedir (22). Sağ ventrikül disfonksiyonu olan 46 PTE olguda; Mb yüksekliği olan 21 hastadan 3'ünde (%33) mortalite saptanırken, Mb düzeyi normal olan 25 hastada mortaliteye rastlanmamıştır (59).

N-terminal Brain-natriüretik peptid (NT-proBNP):

BNP, kan dolasımına bir prohormon olarak salınmaktadır. Otuz iki aminoasitten oluşun biyolojik olarak aktif BNP ve 76 aminoasitten oluşun biyolojik olarak inaktif N-terminal proBNP'ye ayrılmaktadır. BNP atriyal natriüretik peptid, C-tip natriüretik peptid ve ürodilantinden oluşun natriüretik peptid ailesinde yer alan bir nörohormondur. BNP insan beyninde de bulunmakla birlikte esas olarak ventriküler miyokardiyumda sentezlenip salgılanır (60). Miyokardiyal hasar sonucu BNP düzeyi hemen artmadığı için semptomların başlangıcından 6 saatten az süre geçmiş olan vakalarda negatif saptanabilir (61). Brain-natriüretik peptid ayrıca Primer Pulmoner Hipertansiyon (PHT), Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH), Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY) ve KOAH gibi sağ ventrikül basıncının arttığı durumlarda da yükselir (22). Yapılan gözlemsel bir çalışmada, akut PTE tanısı konulan 73 hastada serum BNP düzeyleri >90 pg/ml olanlarda ölüm, kardiyopulmoner resüsitasyon, mekanik ventilasyon, vazopresör tedavi, tromboliz ve embolektomi gibi istenmeyen klinik sonlanımlar saptanmıştır (62).

Heart type fatty acid binding protein (HFABP)

Heart type fatty acid binding protein; 12-15 kDa ağırlığında, 132 aminoasitten oluşan SVD ve ventrikül hasarının erken belirteci olan küçük stoplazmik bir proteindir. Miyokardial homeostasis için önemlidir. Kalp, enerjisinin %50-80'ini lipid peroksidasyonu ve HFABP aracılığıyla olan yağ asitlerinin intraselüler transportu ile sağlar (63). Myoglobinden daha kardiyoselektiftir, miyokard hasarını göstermede duyarlılık ve özgüllüğü daha yüksektir. Miyokard hasarı sonucu cTnT ve Mb'den daha hızlı bir şekilde kan dolaşımına salınır; semptomlar başladıktan sonraki ilk 90. dakikada yükselir, 6. saatte pik yapar ve 12-24 saat içinde normal seviyeye düşer (64). İskelet kası hasarı, elektrokardiyoversiyon, kardiyopulmoner resüsitasyon ve renal yetmezlikte özgüllüğü azalır (65,66).

Kalp kasındaki konsantrasyonunun iskelet kasına göre daha yüksek olması, alt sınırının çok düşük olması nedeniyle myoglobine göre daha uygun bir kardiyak belirteçtir (64).

Çalışmalarda PTE hastalarının 30 günlük takiplerinde mortalite üzerine etkili tek belirteç olarak bulunmuş ve erken dönem (30 gün) komplükasyonları göstermede cTn-T, NT-proBNP ve Mb'e göre daha değerli bulunmuştur (8).

Özellikle SVD'u EKO ile desteklenen olgularda HFABP pozitifliği kötü prognozu yansıttığı ve negatif HFABP varlığında EKO'nun ek prognostik bilgi sağlamadığı gösterilmiştir (5). Heart type fatty acid binding proteinin >6 ng/mL olduğu durumlarda, PTE'ye bağlı erken mortalite için pozitif prediktif değeri (PPD) %23-37 ve negatif prediktif değeri (NPD) %96-100 olarak saptanmıştır (5,8). Başka bir çalışmada ise H-FABP düzeyi KTEPH risk belirlenmesinde ümit vaat edici yeni bir tanısal belirteç olduğu gösterilmiştir (67).

2.1.7 Tedavi

VTE'nin klinik tabloları olan DVT ve PTE tedavileri birlikte ele alınmalıdır. DVT ve PTE tedavileri aynıdır. Üç temel tedavi yaklaşımı söz konusudur;

a. Antikoagülan tedavi: Yeni trombüs oluşumunu engeller ve mevcut trombüsün genişlemesini önler. [Fraksiyone olmamış heparin (unfractionated heparin "UFH"), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), direkt trombin inhibitörleri, fondaparinuks, danaparoid ve K vitamini antagonistleri]

b. Reperfüzyon tedavisi: Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomi

c. Vena cava inferior filtreleri: Trombüsün akciğere ulaşmasını mekanik olarak engeller.

Tedaviye başlamadan önce hastalığın şiddeti ve tedavinin hastada oluşturabileceği kanama riski değerlendirilmelidir.

2.1.7.1 Kanama Riskinin Belirlenmesi

Aktif iç organ kanaması ve yeni oluşmuş spontan intrakranial kanama antikoagülasyon için mutlak kontrendikasyon oluşturur. Bu durumda DVT varlığı ve vena cava inferiora filtre takılması endikasyonu gözden geçirilir. Son iki hafta içinde cerrahi tedavi, travma geçirmiş olmak, kanama diyatezi, kontrol altına alınamayan hipertansiyon (sistolik>200mmHg, diyastolik>120mmHg) ve diğer kanama riski bulunan durumlar göreceli kontrendikasyonlardır.

2.1.7.2 Hastalık şiddetinin belirlenmesi ve tedavi seçimi

PTE tanısı konulan hastalar masif, submasif ve nonmasif olarak klinik durumlarına göre ayrıldıktan sonra tedavi kararı verilir. PTE kuşkusu orta ve yüksek olan hastalara yüksek kanama riski yoksa tanısı dışlanana kadar derhal DMAH, UFH veya fondaparinux ile antikoagülan tedavisi başlanmalıdır.

Kanıtlanmış nonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat sonunda (eğer UFH başlanmış ise aPTT normalin 1,5 katından fazla ölçüldüğünde) oral antikoagülan eklenmesi önerilir. Ardışık 2 gün INR değeri 2,0-3,0 arasında bulunduğunda heparin kesilir ve tedaviye yalnızca oral antikoagülan ile devam edilir.

Hipotansiyon ve/veya şok tablosunun geliştiği masif emboli durumlarında kontrendikasyon yok ise ilk tercih trombolitik tedavidir. Hipotansiyon gelişmeyen fakat ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan ve/veya BT'de sağ ventrikül/sol ventrikül oranı \geq 0.9 saptanan olgularda erken mortalite belirgin olarak yüksektir (68,69). Bu nedenle günümüzde sağ ventrikül fonksiyonunun bozulduğu submasif olgularda da trombolitik tedavi önerilmektedir (70,71).

Kardiyak biyobelirteçlerin yüksekliği ile mortalite arasında ilişki saptanmıştır. Akut PTE'de pulmoner arter obstrüksiyonu ve pulmoner damar direncindeki artışa

bağlı olarak sağ ventrikülün mekanik yükü artar ve ventrikül duvar stresi patolojik seviyelere çıkarak akut bir sağ ventrikül dilatasyonuna yol açar. Bu durumda NT-proBNP, HFABP'in kandaki miktarlarında artış saptanır. Normal veya düşük kan basıncı varlığında, akut sağ ventrikül dilatasyonu ve hipokinezi ciddi miyokard iskemisine sebep olabilir ve troponin değerleri bu durumda yükselebilir.

Pulmoner tromboembolizm cTnT düzeyi yüksekliği klinik durumun ciddiyeti ile doğru orantılıdır. Yüksek cTnT düzeyi olan hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonu, uzamış hipotansiyon ve ciddi hipoksemi daha fazla görülmektedir. Sağ ventrikül aşırı yüklenmesi olan olgularda cTnT ve NT-proBNP düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Masif ve submasif PTE olgularındaki cTnT düzeyleri karşılaştırıldığında, masif PTE hastalarında daha yüksek bulunmuştur (8).

BNP büyük ölçüde ventriküler miyositlerden salınır. Özellikle KKY'de tanı ve prognozunda kullanılan bir belirteçtir. Salınan NT-proBNP miktarının ventriküler volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğundan PTE olgularında düzeyinin arttığı gösterilmiştir (8,22). BNP ayrıca primer PHT, KTEPH, KKY ve KOAH gibi sağ ventrikül basıncının arttığı durumlarda da yükselir (22). Miyokardiyal hasar sonucunda BNP düzeyi hemen artmadığı için semptomların başlangıcından 6 saatten az süre geçmiş olan vakalarda negatif saptanabilir (72). Heart type fatty acid binding protein (HFABP) yüksekliğinin miyokard hasarının erken bir göstergesi olduğu ve troponinlere göre daha değerli bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (5). Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri (EKO, spiral BT, NT-proBNP, EKG bulguları, fizik muayene bulguları) ve miyokard hasarı belirteçleri (troponinler, HFABP) araştırılarak yüksek riskli submasif olgular saptanmalıdır.

PTE'de trombolitik ajanlar (rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA), streptokinaz ve ürokinaz) trombüsü aktif olarak eriterek, pulmoner perfüzyon, hemodinami, gaz değişimi ve sağ ventrikül fonksiyonlarında hızlı düzelme sağlar. Trombolitik ilaçlarla trombüs rezolüsyonunun ilk 24 saat içinde heparine göre çok hızlı olduğu, buna karşılık izleyen 5-7 gün sonunda pulmoner perfüzyondaki düzelmenin benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir (73). Trombolitik tedavi için ana endikasyon, kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni

ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun (sistolik TA <90 mmHg veya 15 dakika içinde arteriyel tansiyonun bazal değere göre ≥ 40 mmHg düşmesi) geliştiği masif pulmoner embolizmdir (74-76). Trombolitik tedavinin semptomların başlangıcından itibaren ilk 14 gün içinde etkili olduğu, bu süre uzadıkça tedavinin etkinliğinin azaldığı kabul edilmektedir (77,78). Bu nedenle, semptomların başlangıcından sonra 14 günden fazla süre geçen olgularda trombolitik tedavi uygulanması önerilmez.

2.1.7.3 Vena Cava Inferior Filtreleri (VCI)

Trombüsün akciğere ulaşmasını mekanik olarak engeller. Yapılan prospektif kontrollü çalışmalarda VCI filtrelerinin PTE gelişimini azalttığı ancak mortalite ve nüks oranlarını değiştirmediği saptanmıştır (79).

VCI filtreleri için başlıca endikasyonları;

1. Yüksek kanama riski nedeniyle antikoagölan tedaviye kontrendike olması,
2. Antikoagölan tedavi sırasında major kanama komplikasyonu gelişmesidir.

2.1.7.4 Pulmoner embolektomi

Antikoagölan ve trombolitik tedaviye yanıt alınamayan ya da bu tedavilerin kontrendike olduğu, hemodinamik olarak unstabil olan masif PTE olgularında uygulanan alternatif bir yöntemdir. Cerrahi embolektomide mortalite %25-60 iken, embolektomi öncesi kardiyak arrest öyküsü olan masif PTE olgularında ise mortalite %70-80'e yükselmektedir (80,81). Embolektomi sonrası VCI'a filtre takılması tartışmalıdır. Ancak tekrarlayan PTE durumu veya antikoagölan tedaviye kontrendikasyon bulunan hastalarda VCI'a filtre konulmalıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ekim 2010-Mayıs 2012 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran hastalardan, spiral BT veya Ventilasyon-Perfüzyon sintigrafisi ile akut PTE tanısı konulan 42 hasta dahil edildi. Hastaların klinik değerlendirilmesi yapılarak HT, DM, Koroner arter hastalığı (KAH) ve kanser gibi komorbidite varlığı ile PTE için majör risk faktörleri sorgulandı. Akut PTE tanısı konulan hastalardan ilk 2 saat içerisinde arter kan gazı (AKG), D-dimer, C-Reaktif Protein (CRP), cTn-T, CK-MB, Myoglobin, NT-proBNP ve HFABP analiz için alındı.

Tanı esnasında transtorasik EKO tetkiki yapıldı. Ekokardiyografide hastaların özellikle RV çapları ve fonksiyonları, Triküspit kapak yetmezlikleri, sistolik ve ortalama pulmoner arter basınçları, interventriküler septum hareketleri, ventrikül içi aktif trombus varlığı değerlendirildi. EKO ile sağ ventrikül dilatasyonu (parasternal pencereden diyastol sonu çapı >3cm veya subkostal ya da apikal pencereden sağ ventrikülün sol ventrikülden daha geniş görülmesi), interventriküler septumun sola deviasyonu ile birlikte mitral kapak hastalığı olmaması durumunda, sağ atriyal basınçların artmış olması (sol ventrikül yetersizliği veya inferior vena kavada inspiratuar kollapsın olmaması) sağ ventrikül disfonksiyonu olarak tanımlandı.

Hastaların kardiyak biyobelirteçleri ve EKO'ları tedavinin 6. ayında da tekrarlandı; ancak trombolitik tedavi uygulanan hastalarda bu parametreler trombolitik tedavi sonrası 24. saatte yine tetkik edildi.

Başka bir merkezde PTE tanısı konulan ve tanıdan önce kardiyopulmoner resüsitasyon yapılan olgular çalışmaya alınmadı.

Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul Komitesi tarafından uygun bulundu ve çalışma öncesi her hastadan imzalı bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

3.1. Ölçümler

Hastalardan alınan kanlar, santrifüje edilip serum analizine kadar -80°C'de saklandı. Örnekler çalışılacağı gün oda ısısında çözünmeye bırakıldı. Plazma NT-proBNP için CUSABIO/NT-proBNP/Catolog Number: CSB-E05152h ve plazma

HFABP için CUSABIO/h-FABP/Catolog number: CSB-E09185h elisa kitleri kullanıldı.

Kitlerin içerisinde hazır bulunan belirteçle kaplı mikrotiter plate'in belirlenmiş kuyucuklarına belirteç monoklonal antikoru/standart belirteç ve örnek konuldu. Örnek ve standart içindeki belirteç, kuyucuklarda bağlı bulunan belirteç monoklonal antikorlara bağlanmak için yarıştı. İnkübasyon sonrasında örnek ve standart içindeki serbest belirteç/monoklonal antikorlar yıkama ile ortamdan uzaklaştırıldı. Daha sonra enzim-kaplı ikincil antikorlar kuyucuklara eklendi ve bu antikorlar kuyucuklara bağlı monoklonal antikorlara bağlandı. Bağlanmamış olan enzim-kaplı ikincil antikorlar yıkama ile ortamdan uzaklaştırıldı. Kuyucuklara sabitlenmiş ikincil antikora bağlı-enzimin kromojen substratı ortama eklendiğinde reaksiyon ortamı renklendi. Reaksiyon kuyucuklara hidroklorik asit eklenerek durduruldu ve oluşan rengin absorbansı 450 nm'de okundu. Örneklerin belirteç konsantrasyonu standart değerler kullanılarak oluşturulan grafikten hesaplandı.

3.2. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler, Statistics Programme for Social Scientists (SPSS) 10.0 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı bilgiler ortalama \pm standart sapma ve sayı-yüzde ile gösterildi. Tekrarlı ölçümleri bulunan niteliksel değişkenler için Cochran Q testi, McNemar testi, Marjinal Homojenlik testi, tekrarlı ölçümleri bulunan ölçümsel değişkenler için İki Eş arasındaki Farkın Önemlilik testi, Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek testi, Friedman testi ve alt grup farklılıkları için Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi, gruplar arası karşılaştırmalar için İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi, Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis Varyans Analizi, alt grup farklılıkları için Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U testi ve niteliksel değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare analizi kullanıldı.

Spearman korelasyon analizleri, PaO₂ basıncı, sistolik ve ortalama Pulmoner arter basınçları (PAB), cTn-T, HFABP ve Nt-pro BNP değerleri arasında yapıldı.

Trombolitik tedavi alan ve almayan hastalarda, ortalama PAB, sistolik PAB, PaO₂, cTn-T, Myoglobin, CK-MB, HFABP ve NT-pro BNP için trombolitik tedaviyi öngörme açısından ROC analizleri yapıldı.

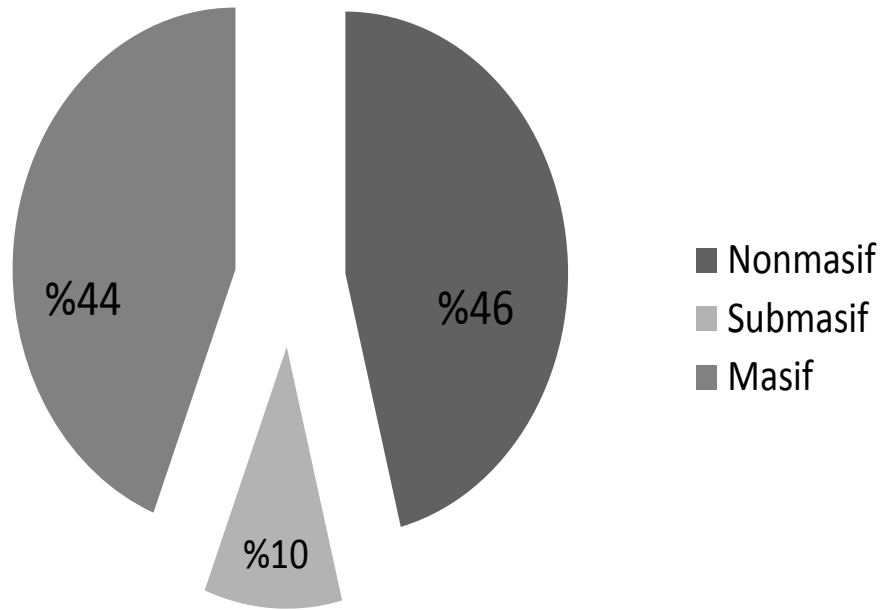
$p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 42 hastadan biri çalışmaya devam etmediği için çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirilen 41 hastanın 17'si erkek (%41), 24'ü kadındı (%59). Hastaların yaş aralığı 28-80 olup, yaş ortalaması ise 60,5(±13,8) yılıdır.

Olguların 19'unda (%46,3) nonmasif, 4'ünde (%9.8) submasif ve 18'inde (%43,9) masif PTE kliniği mevcuttu (Şekil-1).

Şekil-1. Olguların Emboli derecelerine göre dağılımı



Olgulara ait demografik özelliklerin, nonmasif, submasif ve masif PTE gruplara göre farklılıkları Tablo-6'de görülmektedir.

Nonmasif, submasif ve masif PTE grupları arasında yaş, cinsiyet, komorbidite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-6). Hastaların %75,6'sı hiç sigara içmemiş, %14,6'sı sigarayı bırakmıştı ve %9,8 hasta ise halen sigara içmekteydi.

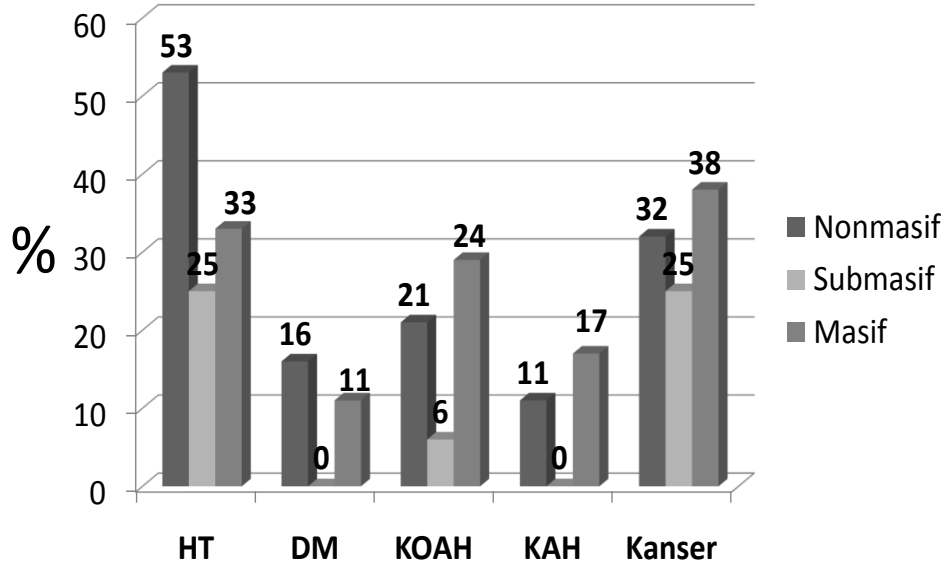
Tablo-6: Pulmoner Tromboemboli (PTE) olgularının (n=41) komorbidite varlığı ile majör risk faktörlerinin gruplara göre demografik özellikleri

	Nonmasif PTE n:19 (%46,3)	Submasif PTE n:4 (%9,8)	Masif PTE n:18 (%43,9)
Yaş (yıl)	60,8±15,2	62,3±9,9	59,7±13,7
Kadın (n=24,%59)	10 (%25)	3 (%7)	11 (%27)
Erkek (n=17,%41)	9 (%22)	1 (%2)	7(%17)
Hipertansiyon	10 (%24,2)	1 (%2,4)	6 (%14,6)
Diyabet	3 (%7,3)	0 (%0)	1 (%2,4)
KOAH	3 (%7,3)	1 (%2,4)	5 (%12,2)
KAH	2 (%4,8)	0 (%0)	3 (%7,3)
Kanser	6 (%14,6)	1 (%2,4)	5 (%12,2)
Cerrahi	3 (%7,3)	0 (%0,0)	4 (%9,8)
Uzun Süreli Seyahat	1 (%2,4)	0 (%0,0)	0 (%0)
İmmobilizasyon	4 (%9,8)	1 (%2,4)	4 (%9,8)
Genetik	1 (%2,4)	0 (%0,0)	2 (%4,8)
PTE Öyküsü	1 (%2,4)	0 (%0)	0 (%)
Trombolitik Tedavi Alanlar	0 (%0)	1 (%2,4)	14 (%34,1)

KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı,PTE: Pulmoner Tromboemboli

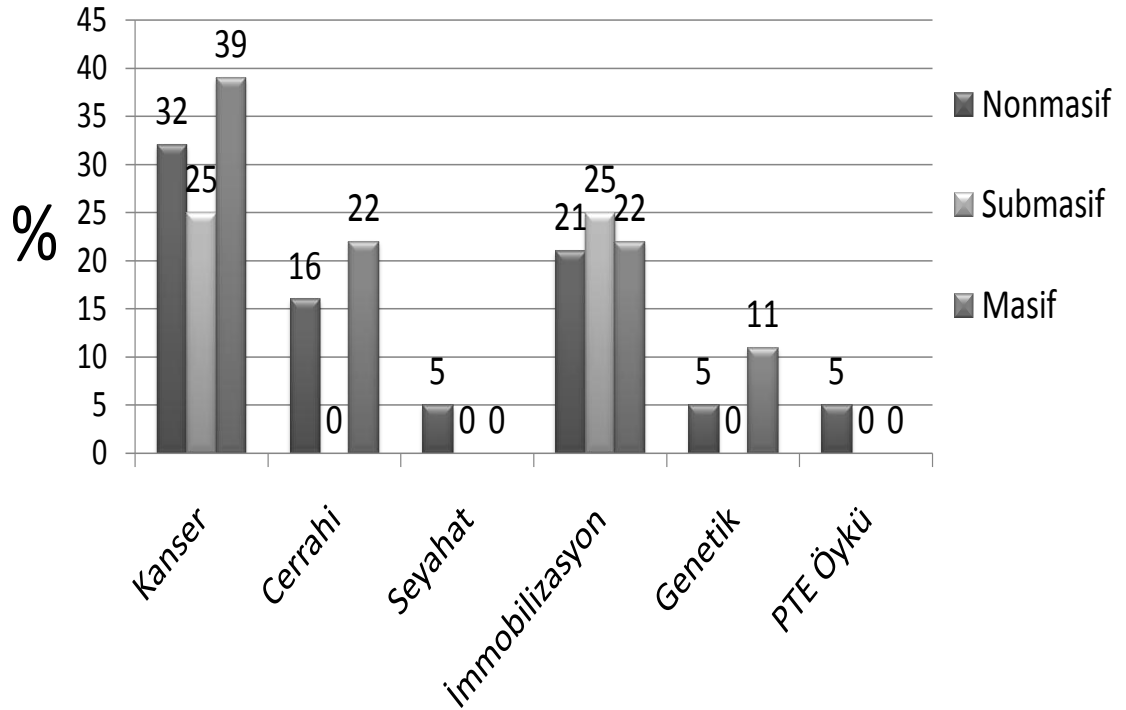
Tüm gruplarda en sık komorbid hastalık hipertansiyon (%41,5) ve kanser (%29,3) idi (Şekil-2).

Şekil-2. Pulmoner Tromboemboli derecesine göre komorbid hastalıklar



Majör risk faktörleri içerisinde en sık görülenler bütün gruplarda sırasıyla kanser (%29), immobilizasyon (%19,5) ve cerrahi girişim (%17,1) idi (Şekil-3).

Şekil-3. Emboli derecelerine göre risk faktörleri.



Hastalarımızda en sık görülen malignite akciğer kanseri (%17,1) idi (Tablo-7).

Tablo-7: Malignitesi olan hastalarda saptanan kanser tipleri.

Kanser Tipleri	n= 12 %
Akciğer Kanseri	7 (%17,1)
Endometriyum kanseri	2 (%4,9)
Karaciğer-Safra kanseri	1 (%2,4)
Pankreas kanseri	1 (%2,4)
Hematolojik kanser	1 (%2,4)

Pulmoner tromboemboli tanısı, bir hastada (%2,4) V/Q sintigrafisi ile, 40 hastada (%97,6) ise spiral BT anjiyografi ile konuldu. Hastaların spiral BT anjiyografi özelliklerini Tablo-8’de gösterilmektedir. Hastaların %32,5’inde pulmoner arterde genişleme, %22,5’inde lineer atelettazi, %20’inde parankimal infiltrasyon ve %12,5’inde plevral effüzyon saptandı.

Tablo-8. Hastaların spiral BT anjiyografi özellikleri.

Spiral BT Anjiyografi Bulguları	n=40 %
Pulmoner Arterde Genişleme	13 (%32,5)
Atelettazi	9 (%22,5)
Parankimal İnfiltrasyon	8 (%20)
Plevral Efüzyon	5 (%12,5)
Sağ Ventrikül Genişlemesi	3 (%7,5)

Olgularda trombüs lokalizasyonu incelendiğinde; %43,9 oranında pulmoner arterlerde yaygın tutulum (ana pulmoner, lobar ve segmenter arterler) söz konusu iken; %7,3 oranında santral pulmoner arterlerde ve %48,8 oranında segmenter arterlerde yerleşim vardı.

Tanı anında Doppler USG yapılan hastalardan, masif grupta %78, submasif grupta %50, nonmasif grupta ise %57,1 oranında DVT saptandı. Tedavinin 6. ayında yapılan kontrol Doppler USG'de ise masif gruptan 1 hastada akut, 2 hastada kronik DVT saptanırken, nonmasif gruptan ise 1 hastada akut, 1 hastada kronik DVT vardı.

Olguların AKG değerleri ve serum CRP, Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), Albumin ve Platelet değerleri arasında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo-9).

Tablo-9. Pulmoner Tromboemboli olgularının tanı anındaki bazı laboratuvar bulguları

	Nonmasif Grup n:19	Submasif Grup n:4	Masif Grup n:18	P
PaO ₂ (mmHg)	64,0±11,0	48,3±13,2	54,7±10,2	0,084
CRP (mg/dl)	4,7±3,5	6,6±4,9	6,1±5,3	0,632
ESH (mm/saat)	52,3±35,3	47,3±42,9	37,0±20,5	0,332
Platelet (/mm ³)	279,5±67,5	243,2±96,2	263,1±1,7	0,432
Albumin (g/dl)	3,6±0,4	3,2±0,9	3,5±0,5	0,371

PaO₂: Parsiyel arteriyel Oksijen basıncı, CRP: C-Reaktiv Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Olgular EKO bulguları açısından karşılaştırıldığında nonmasif, submasif ve masif PTE gruplarının tanı anında yapılan EKO'larında sistolik ve ortalama PAB'ları arasında anlamlı bir farklılık saptandı (her ikisi için p=0,001) (Tablo-10). Gruplar tanı anında yapılan EKO'larında sistolik PAB açısından ikişerli karşılaştırıldığında ise; masif ile submasif grupları arasında ve submasif ile nonmasif grupları arasında anlamlı bir fark saptanmazken (p>0,05); masif PTE hastalarının sistolik PAB'ları (65,9±22,3 mmHg), nonmasif PTE hastalarından (39,2±22,7 mmHg) anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.0001). Pulmoner tromboemboli hastalarının sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (EF) her 3 grupta tanı anında (sırasıyla nonmasif; %58,3, submasif; %58,8, masif; %57,9) ve 6.ayda (sırasıyla nonmasif; %62,3, submasif; %61,7, masif; %62,9) normal sınırlarda olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmadı. İnterventriküler septum deviasyonu masif emboli tanılı 18 hastanın yarısında tanı anında yapılan

EKO'larında saptanırken, submasif emboli tanılı 4 olguda ise interventriküler septumun sola deviasyonu söz konusu değildi. Sağ ventrikül çap artışı ise, 18 masif PTE hastasının 17'sinde (%94,4) tanı anında saptanırken, submasif emboli hastalarının ancak yarısında (%50, n=2) saptandı(Tablo-10). Trombolitik tedavi sonrası ise bu hastalarda sağ ventrikül çap artışı sebat etmemekteydi.

Tablo-10. PTE Olguların tanıda ve tedavinin 6. ayında ölçülen kardiyak biyobelirteçler ve ekokardiyografi ölçümleri

	Nonmasif Grup n:19		Submasif Grup n:4		Masif Grup n:18		p	
	Tanı	6.ay	Tanı	6.ay	Tanı	6.ay	Tanı	6.ay
sPAB (mmHg)	39,2±22,7	27,3±4,2	47,0±13,6	25,0±0	65,9±22,3	31,3±12,1	0,001	0,521
oPAB (mmHg)	28,9±18,3	19,5±2,9	34,5±30,1	18,0±0	44,3±13,8	22,8±8,7	0,001	0,404
RVD	0 (%0)	0 (%0)	4(%100)	0 (%0)	18 (%100)	1 (%5,5)		
cTn-T (ng/mL)	0,03±0,05	0,01±0,01	0,03±0,02	0,01±0,00	0,09±0,13	0,01±0,01	0,178	0,879
Myoglobin (ng/mL)	66,8±52,2	34,2±12,9	72,9±88,3	44,3±12,7	69,6±87,9	31,0±19,5	0,663	0,337
CK-MB (ng/mL)	3,2±4,3	1,3±0,8	12,1±18,9	1,5±0,3	9,8±10,2	6,7±7,0	0,183	0,290
HFABP (ng/mL)	1,1±0,1	0,8±0,2	1,7±0,9	0,8±0,1	1,8±0,4	0,7±0,2	0,001	0,463
NT- proBNP (pg/mL)	113,1±29,7	100,2±9,0	160,1±38,4	91,7±21,4	183,3±56,4	89,2±9,3	0,001	0,151
D-dimer (mg/mL)	5,8±5,3	0,4±0,3	18,3±14,4	0,420,2	10,7±10,9	0,6±0,5	0,106	0,758

sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basınç, oPAB: Ortalama Pulmoner Arter Basınç, RVD: Sağ Ventrikül Disfonksiyonu, cTn-T: Kardiyak Troponin-T, CK-MB: Kreatin Kinaz-Miyokard Band, HFABP :Heart Type Fatty Acid Binding Protein, NT- proBNP: N- Terminal Brain Natriüetik Peptit

Kardiyak belirteçlerden cTn-T, Myoglobin, CK-MB tanı anında PTE grupları arasında anlamlı bir fark göstermedi ($p>0,05$) (Tablo-10). Ancak HFABP ve NT-proBNP değerleri, PTE grupları arasında tanı anında anlamlı olarak farklı saptandı ($p=0,001$). HFABP ve NT-proBNP düzeyleri, nonmasif PTE hastalarında en düşükken (sırasıyla $1,1\pm0,1$ ng/mL ve $113,1\pm29,7$ pg/mL) masif PTE hastalarında en yüksekti (sırasıyla $1,8\pm0,4$ ng/mL ve $183,3\pm56,4$ pg/mL, $p=0,001$) (Tablo-10).

Kardiyak biyobelirteçler tedavinin 6. ayında ise PTE grupları arasında anlamlı bir fark oluşturmadı ($p>0,05$) (Tablo-10). Ancak tanı anındaki cTn-T ($0,03\pm0,05$ ng/mL), HFABP ($1,9\pm0,1$ ng/mL) ve NT-proBNP ($113,1\pm29,7$ pg/mL) düzeyleri, tedavinin 6. ayında anlamlı azalmalar gösterdi (sırasıyla $0,01\pm0,01$ ng/mL $p=0,021$, $0,8\pm0,2$ ng/mL $p=0,0001$, $100,2\pm9,0$ pg/mL $p=0,0001$). Myoglobin ve CK-MB düzeylerinde ise tedavinin 6. ayında, tanı anına göre, azalmalar görülse de istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo-10).

Gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde; nonmasif PTE tanılı hastalarda tanı anına göre sistolik PAB ($39,2\pm22,7$ mmHg) ve ortalama PAB ($28,9\pm18,3$ mmHg) ile NT-proBNP ($113,1\pm29,7$ pg/mL) değerleri tedavinin 6. ayında azalma gösterse de istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $27,3\pm4,2$ mmHg, $19,5\pm2,9$ mmHg, $100,2\pm9,0$ pg/mL) ($p>0,05$). Ancak tanı anındaki HFABP değerleri ($1,9\pm0,1$ ng/mL), tedavinin 6. ayında anlamlı olarak daha düşük saptandı ($0,8\pm0,2$ ng/mL, $p=0,028$).

İncelenen kardiyak belirteçler submasif PTE hastalarında da 6. ayda, tanı anına göre azalmalar gösterdi, ancak gruptaki hasta sayısının azlığı nedeni ile ($n=4$) istatistiksel analiz yapılamadı.

Masif PTE hastalarda tedavinin 6. ayında ölçülen sistolik ($65,9\pm22,3$ mmHg) ve ortalama PAB'ları ($44,3\pm13,8$ mmHg) tanı anındaki değerlere göre (sırasıyla $39,2\pm22,7$ mmHg ve $28,9\pm18,3$ mmHg) ölçülenlere göre anlamlı olarak azaldı (her ikisi için $p=0,003$). Benzer şekilde masif PTE hastalarında HFABP ve NT-proBNP değerleri tedavinin 6. ayında (sırasıyla $0,7\pm0,2$ ng/mL ve $89,2\pm9,3$ pg/mL) tanı anına göre (sırasıyla $1,8\pm0,4$ ng/mL ve $183,3\pm56,4$ pg/mL) anlamlı olarak düştü (her ikisi için $p=0,002$).

Tanı anında bakılan D-dimer düzeyleri, PTE grupları arasında anlamlı bir fark oluşturmadı ($p>0,05$) (Tablo-10). Ancak tanı anı ile tedavinin 6. ayındaki düzeyleri her bir grup için karşılaştırıldığında ise, her üç PTE grubunda da D-dimer düzeylerinin 6.ayda anlamlı olarak azaldığı saptandı (her bir grup için $p<0,0001$).

Trombolitik tedavi, 14'ü masif (%77,7), 1'i submasif (%25) olmak üzere 15 PTE hastasına uygulandı.Trombolitik tedavi verilen olgularda PaO₂, pulmoner basınçlar ve kardiyak belirteçlerin değerlendirilmesi Tablo-11'de verilmiştir.

Tanı anında ölçülen değerlere göre, trombolitik tedavi sonrası 24.saatte PaO₂ anlamlı olarak yükseldi (sırasıyla 53,9±10,7 mmHg ve 73,8±10,3 mmHg)($p=0.043$) (Tablo-11). Tedavinin 6. ayında ölçülen PaO₂ değerleri trombolitik tedaviden sonra ölçülen PaO₂ değerlerine göre daha yüksekti, fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.068$) (Tablo-11).

Trombolitik tedavi sonrası 24. saatteki sistolik PAB değerleri, tanı anındaki değerlere göre anlamlı olarak düştü (sırasıyla 38,2±18,3 mmHg ve 65,9±23,8 mmHg)($p=0,001$). Sistolik PAB'ındaki düşme 6. ayda daha fazlaydı (29,12±10,6 mmHg) ($p=0,0001$) (Tablo-11).

Trombolitik tedavi sonrası 24.saatteki ortalama PAB değerleri, tanı anındaki değerlere göre anlamlı olarak düştü (sırasıyla 28,70±15,02 mmHg ve 44,40±14,32 mmHg)($p=0,001$). Sistolik PAB'ındaki düşme 6. ayda daha fazlaydı (21,00±6,90 mmHg) ($p=0,0001$) (Tablo-11).

Trombolitik tedavi verilen 15 hastanın hepsinde sağ ventrikül çap artışı vardı. Trombolitik tedavi sonrası 24. saatte yapılan EKO'da ise sadece bir hasta (78 yaşında, Hematolojik ve Larenks karsinomlu, 10.gün exitus olan hasta) dışındaki 14 hastada, sağ ventrikül çapında düzelme gözlemlendi.

Kardiyak troponin-T değerleri trombolitik tedavi sonrası anlamlı olarak azaldı (sırasıyla 0,09±0,13 ng/mL ve 0,01±0,09 ng/mL)($p=0.043$). Myoglobin ve CK-MB değerlerinde ise tanı anında alınan, trombolitik tedavi sonrası elde edilen değerler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,068$, $p=0,285$).

Tanı anındaki HFABP (1,8±0,4 ng/mL) ve NT-pro BNP (194,2±51,3 pg/mL) değerleri, trombolitik tedavi sonrası 24. saatteki düzeylerinde anlamlı olarak azaldı (sırasıyla 1,0±0,1 ng/mL ve 107,4±15,6 pg/mL) (her ikisi için p=0,0001) (Tablo-11).

HFABP ve NT-proBNP'nin 6. aydaki düzeyleri (sırasıyla 0,7±0,2 ng/mL ve 86,7±8,1 pg/mL), trombolitik tedavi sonrası 24. saatteki düzeylerinden de (sırasıyla sırasıyla 1,0±0,1 ng/mL ve 107,4±15,6 pg/mL) anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla p=0,001, p=0,017) (Tablo-11).

Tablo-11. Trombolitik tedavi verilen olgularda PaO₂, pulmoner basınçlar ve kardiyak belirteçlerin değerlendirilmesi

	Tanı Anında	Trombolitik sonrası 24. Saat	Tedavinin 6. ayı	p*
PaO ₂ (mmHg)	53,9±10,7	73,8 ±10,3	77,0±10,1	0,043
sPAB (mmHg)	66,0± 23,9	38,2 ± 18,3	29,2±10,6	0,001
oPAB (mmHg)	44,4±14,3	28,7±15,0	21,0±6,9	0,001
cTn-T (ng/mL)	0,1±0,1	0,01±0,01	0,01±0,01	0,043
Myoglobin (ng/mL)	35,2±12,4	34,3±20,2	25,8±12,9	0,285
CK-MB (ng/mL)	14,3±13,0	7,3±11,0	6,7±7,3	0,068
HFABP (ng/mL)	1,8±0,4	1,0±0,1	0,7±0,2	0,0001
NT-pro BNP (pg/mL)	194,2±51,3	107,4±15,6	86,7±8,1	0,0001

*= Tanı anındaki ile trombolitik sonrası 24.saatteki değerler arasındaki p değeri.

PaO₂: Parsiyel arteriyel Oksijen basıncı, sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı, oPAB: Ortalama Pulmoner Arter Basıncı, cTn-T: Kardiyak Troponin-T, CK-MB: Kreatin Kinaz-Miyokard Band, HFABP :Heart Type Fatty Acid Binding Protein, NT- pro BNP: N-terminal Brain Natriüetik Peptid

Tablo-12: Trombolitik tedavi alan ve almayan olgularda arteriyel oksijen basıncının (PaO₂), sistolik ve diyastolik pulmoner arter basınçlarının (PAB) ile kardiyak biyobelirteçlerin tanı anı ile 6. aydaki düzeyleri arasındaki fark (Δ) değerlendirilmesi.

Δ = Tanı-6.ay	T rombolitik Tedavi alan (n=15)	Trombolitik Tedavi almayan (n=26)
PaO ₂ (mmHg)	23,1	17,52
sPAB (mmHg)	36,8	15,50
oPAB (mmHg)	23,4	11,10
cTn-T (ng/mL)	0,08	0,02
Myoglobin (ng/mL)	9,4	5,8
CK-MB (ng/mL)	7,6	1,8
HFABP (ng/mL)	1,1	0,45
NT-pro BNP (pg/mL)	107,5	20,64

PaO₂: Parsiyel arteriyel Oksijen Basıncı, sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı, oPAB:Ortalama Pulmoner Arter Basıncı, cTn-T: Kardiyak Troponin-T, CK-MB: Kreatin Kinaz-Miyokard Band, HFABP :Heart Type Fatty Acid Binding Protein, NT- pro BNP : N-Terminal Brain Natriüetik Peptit

Çalışma sürecinde 5'i erkek, 7'si kadın toplam 12 (%29,3) hasta 6 aylık izlemde kaybedildi. Bu hastalardan 3 tanesinin ölüm nedeni PTE'i (%7,3) idi. Hastaların yarısı (n=6) ilk 30 gün içinde (%14,6) kaybedildi. Ölen hastaların çoğu (n=8, %75) nonmasif PTE grubundandı (Tablo-13).

Tablo-13. Ölen 12 hastanın özellikleri

Yaş	71,0±8,0
Kadın/Erkek	5 (%41)/ 7 (%59)
Nonmasif Grup	8 (%67)
Submasif Grup	1(%8)

Masif Grup	3 (%25)
Erken Ölüm (<30gün)	6 (%50)
Geç Ölüm (≥30 gün)	6 (%50)
Kanser	8 (%66)
Hipertansiyon	5 (%41)
KAH	4 (%33)
KOAH	3 (%25)
İmmobilizasyon	2 (% 16)
RVD	6 (%50)
sPAB (mmHg)	48,9±27,1
oPAB (mmHg)	35,0±16,8
D-Dimer (mg/mL)	12,3±9,9
CK-MB (ng/mL)	1,7±1,0
cTn-T (ng/mL)	0,04±0,03
HFABP (ng/mL)	1,2±0,4
NT-proBNP (pg/mL)	123,9±37,3

KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, RVD: Sağ Ventrikül Disfonksiyonu, sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basınç, oPAB:Ortalama Pulmoner Arter Basınç, cTn-T: Kardiyak Troponin-T, CK-MB: Kreatin Kinaz-Miyokard Band, HFABP :Heart Type Fatty Acid Binding Protein, NT- pro BNP : N-Terminal Brain Natriüetik Peptit

Yaşayan ve ölen olguların sistolik ve ortalama PAB, HFABP, NT-proBNP ve D-dimer düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo-14).

Tablo-14. Yaşayan ve ölen olguların değerleri

	Yaşayan (n=29)	Ölen (n=12)	p
sPAB(mmHg)	53,7±24,4	48,9±27,1	0,508
oPAB(mmHg)	37,2±17,4	35,0±16,8	0,789
HFABP (ng/mL)	1,5±0,5	1,2±0,4	0,225
NT-proBNP (pg/mL)	159,1±58,1	123,9±37,3	0,062
D-Dimer (mg/mL)	9,0±10,3	12,3±9,9	0,309

sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basınç, oPAB: Ortalama Pulmoner Arter Basınç, HFABP: Heart Type Fatty Acid Binding Protein, NT- pro BNP: N-Terminal Brain Natriüetik Peptit

Emboli nedeniyle ölenler ile serebrovasküler olay (SVO), KAH ve kanser gibi diğer sebeplerden ölen hastaların sistolik ve ortalama PAB, NT-proBNP ve HFABP değerleri karşılaştırıldığında; emboli nedeni ile ölen hastalarda sistolik, ortalama PAB ve HFABP değerleri, diğer sebeplere bağlı ölenlerden daha yüksekti; fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Ancak emboliye bağlı ölenlerdeki NT-proBNP değerleri diğer sebeplere bağlı ölenlerden anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $168,0\pm28,64$ pg/mL ve $107,3\pm24,7$ pg/mL), ($p=0,025$)(Tablo-15).

Tablo-15. Emboli ve Diğer ölüm sebeplerinin sistolik PAB, ortalama PAB, NT-proBNP ve HFABP sonuçlarının karşılaştırması

	Emboliden Ölüm (n=3)	Emboli Dışı Ölüm (n=9)	p
sPAB (mmHg)	72,3±39,9	40,1±16,5	0,279
oPAB (mmHg)	49,3±22,7	29,6±11,6	0,189
HFABP (ng/mL)	1,6±0,4	1,1±0,2	0,209
NT-proBNP (pg/mL)	168,0±28,6	107,3±24,7	0,025

sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basınç, oPAB: Ortalama Pulmoner Arter Basınç, HFABP: Heart Type Fatty Acid Binding Protein, NT- pro BNP : N-Terminal Brain Natriüetik

Toplam 5 hastada ölüm dışı komplikasyon gelişti. Bu komplikasyonlar kronik PTE, pulmoner hipertansiyon ve PTE nüksü olarak değerlendirildi. Komplikasyon gelişen hastaların klinik özellikleri Tablo-16'de gösterilmiştir.

Tablo-16. Pulmoner Tromboemboli (PTE) hastalarında komplikasyonlar

	Nonmasif PTE (n:19, %46,3)	Submasif PTE (n:4, %9,8)	Masif PTE (n:18, %43,9)
PTE'ye Bağlı Ölüm	2 (%11,1)	0	1 (%5,3)
Diğer Nedenlerden Ölüm	6 (%31,5)	1 (%25)	2 (%11,1)
Kronik PTE	1(%5,3)	0 (%0)	3 (%16,7)
Pulmoner HT	0 (%0)	0 (%0)	2 (%11,1)
PTE Nüks	1 (%5,3)	0 (%0)	0 (%0)

Ölüm dışı komplikasyon gelişen hastaların tedavinin 6. ayındaki sistolik ve ortalama PAB, HFABP ve NT-proBNP düzeylerinde azalmalar mevcuttu ancak hasta sayısının az (n=5) olması nedeni ile istatistiksel analiz yapılmadı (Tablo-17).

Tablo-17. Ölüm dışı komplikasyon gelişen hastalarda sistolik ve ortalama PAB ile HFABP ve NT-proBNP düzeylerinin değerlendirilmesi

	Tanı	Tedavinin 6. Ayı
sPAB (mmHg)	68,4	40,0
oPAB (mmHg)	48,0	28,20
HFABP (ng/mL))	1,6	0,7
NT-proBNP (pg/mL)	168,6	91,8

sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basınç, oPAB: Ortalama Pulmoner Arter Basınç, HFABP: Heart Type Fatty Acid Binding Protein, NT- pro BNP : N-Terminal Brain Natriüetik

Tanı anında ölçülen PaO₂, sistolik PAB, ortalama PAB, CRP, Troponin-T, Myoglobin, D-dimer, HFABP ve NT-proBNP değerleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Hastalarda PaO₂ düzeyleri, sistolik ve ortalama PAB (sırasıyla r= -0,469, p= 0,005, ve r= - 0,480, p= 0,005), Troponin-T (r= -0,357, p= 0,045), HFABP (r= -0,344, p= 0,05), NT-proBNP (r= -0,0446, p= 0,009) ile anlamlı olarak negatif korelasyon gösterdi.

Hastalarda sistolik PAB, Troponin-T ($r= 0,336$, $p= 0,03$), HFABP ($r= 0,446$, $p= 0,005$) ve NT-proBNP ($r= 0,390$, $p= 0,016$) ile anlamlı olarak pozitif korelasyonlar gösterdi.

Troponin-T düzeyleri, HFABP ($r= 0,398$, $p= 0,016$) ve NT-proBNP ($r= 0,402$, $p= 0,015$) düzeyleri ile anlamlı korelasyon gösterdi.

Hastalarda HFABP düzeyleri ile NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r= 0,710$, $p=0,001$).

D-dimer, CRP, CK-MB ve myoglobin düzeyleri ise incelenen hiçbir parametre ile korelasyon göstermedi ($p>0,05$).

Trombolitik tedavi alan ve almayan hastalarda, ortalama PAB, sistolik PAB, PaO₂, cTn-T, Myoglobin, CK-MB, HFABP ve NT-pro BNP için trombolitik tedaviyi öngörme açısından ROC analizleri yapıldı. Sistolik PAB, HFABP ve NT-pro BNP'nin trombolitik tedavi alan hastaları öngörmedeki ROC analizlerinde anlamlı sonuçlar bulunurken, ortalama PAB, PaO₂, cTn-T, Myoglobin, CK-MB'de ise istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç yoktu ($p>0,05$).

Sistolik PAB'nin trombolitik tedavi alan ve almayan hastalardaki ROC analizinde, Eğri Altındaki Alan (EAA) 0,776 olarak sonuçlandı. Cut-off değeri 47,5 mmHg alındığında ise sensitivitesi %93, spesifitesi %71 olarak sonuçlandı.

Trombolitik tedavi alan ve almayan hastalardaki HFABP'nin ROC analizinde ise; EAA= 0,804, cut-off değeri 1,4 ng/mL için sensitivitesi %87, spesifitesi %88 olarak sonuçlandı.

Trombolitik tedavi alan ve almayan hastalardaki NT-proBNP'nin ROC analizinde ise; EAA= 0,851, cut-off değeri 131,4 pg/mL için sensitivitesi %93, spesifitesi %72 olarak sonuçlandı.

Hastalarda PTE'ye bağlı ölen ($n=3$) ile diğer nedenlere bağlı ölen ($n=9$) hastalar arasında ve komplikasyon gelişen hasta sayısının ($n=5$) az olmaları nedeni ile ROC analizi yapılamadı.

TARTIŞMA

Bu çalışma ile akut PTE hastalarının demografik, klinikopatolojik ve sağkalım özelliklerinin saptanması, tanı anında, trombolitik tedaviden 24 saat sonra ve PTE tedavisinden 6 ay sonra ölçülen kardiyak belirteçlerin akut PTE’de ağırlık, risk, komplikasyonlar, prognoz ve kısa dönem mortaliteyi belirlemedeki etkinlikleri araştırıldı.

Akut PTE’li hastalarda ekokardiyografi ile tespit edilen sağ ventrikül disfonksiyonu kötü prognoz ve erken ölümün bağımsız ve güçlü bir göstergesidir (82). Sağ ventrikül disfonksiyonu hastalığın klinik şiddetini belirlemede yol gösterici rol oynadığı gibi aynı zamanda seçilecek tedavi kararını da belirleyebilir. Normotansif PTE olgularında risk değerlendirmesi de çoğunlukla ekokardiyografi ile yapılmaktadır (83,84). Bu nedenle hastalar klinik bulgulara ve ekokardiyografik incelemede sağ ventrikül disfonksiyon/dilatasyon varlığına göre nonmasif, submasif ve masif olarak alt gruplara ayrıldı.

Çalışmamızda akut PTE hastalarının ortalama yaşlarının $60,5\pm 13,8$ yılı ve hastaların %59’u kadın ve %41’i erkekti. Bilinenin aksine çalışmamızda akut PTE sıklığının kadın popülasyonda daha fazla olduğu saptanmıştır (2). Bu durumu açıklayacak şekilde risk faktörleri başta olmak üzere bir özellik söz konusu değilse de bu verimiz, PTE’nin erkek cinsiyette daha sık olduğu bilgisine yönelik kuşku doğurmaktadır.

Çalışmaya katılan hastaların %9,8 aktif sigara içicisi, %14,6 sigarayı bırakmış ve %75,6’sı ise daha önce hiç sigara içmemiştir. Severinsen ve ark. yayınladığı Danimarka takip çalışmasında VTE sıklığının özellikle aktif sigara içenlerde daha fazla olduğu gösterilmiştir (85). Ayrıca Dursunoğlu ve ark.’nın çalışmasında ise özellikle erkeklerde sigara içme alışkanlığı ve VTE riski olarak sigaranın, kadınlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (86). Çalışmamızda ise PTE tanısı konulan hastaların büyük çoğunluğunun sigara içme öyküsü yoktu. Sigara içme öyküsü olanların ise genel popülasyona benzer şekilde %70’ini erkek cinsiyeti oluşturuyordu.

PTE’ye neden olan bir çok risk faktöründen çalışmamızda en sık görüleni malignite (%29) idi. En sık görülen komorbid hastalıklar ise HT (%41) ve kanserdi (%29). Bu sonuçlar, Cushman ve ark. (87) tarafından yayınlanan çalışmadaki risk

faktörleri ile benzerlikler göstermektedir. Tsai ve arkadaşlarının çalışmasında, diyabetes mellituslu hastalarda PTE riskinin arttığı belirtilirken, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı ile ilişki saptanamamıştır (26). Hastalarımızın %26'sında ise herhangi bir komorbidite bulunamaması PTE'nin bazen risk faktörü olmadan da veya idiyopatik başka sebeplere bağlı gelişebileceğini gösteriyordu. Çalışmamızda trombofilik genetik faktör araştırması yapılmaması bir eksiklik olarak değerlendirilebilirse de hastalarımızın çoğunluğunun ileri yaşta olmaları ve genelde önceki tromboemboli öyküsü bulunmaması bu gereksinimi ortadan kaldırmaktadır.

Hastaların BT bulguları incelendiğinde; %32,5'inde pulmoner arterde genişleme, %22,5'inde lineer atelektazi, %20'inde parankimal infiltrasyon ve %12,5'inde plevral effüzyon saptanmıştır. Karabulut N. ve arkadaşlarının (88) 2008 yılında yayınladıkları çalışmada emboli tanısı olan ve olmayan hastaların BT bulgularını değerlendirmişler. Sonuçta, PTE tanılı hastalarda BT'de en sık atelektazi (%55), ikinci ve üçüncü sıklıkta ise sırasıyla buzlu cam görünümü (%43) ve konsolidasyon (%39) tespit edilmiştir. Bu çalışmada pulmoner arter çaplarının ortalamaları PTE'li hastalarda ve PTE olmayan hastalarda istatistiksel fark olmadığı vurgulanmış fakat pulmoner arter çapının normalden geniş olması değerlendirilmemiştir. Çalışmamızdaki hastalarımızın da BT bulguları da yine aynı radyolog ekibi tarafınca değerlendirilmiş olmasına rağmen pulmoner arter çapları da değerlendirildiği için en sık BT bulgumuz pulmoner arterde genişleme olarak tespit edilmiştir. Parankimal lezyonların benzer popülasyondaki olgularımızda daha az sıklıkla görülmesi ise interaobserver yorum farklılığı ile açıklanabilir.

Hastalarımızda tanı anında yapılan Doppler USG tetkiklerinde %78 oranında derin ven trombozu saptandı. Girard ve ark. (89) bir çalışmalarında hastalarında %82 tespit edilen %82 DVT değerine yakındır. Çalışmamızda tedavinin 6. ayında yapılan kontrol Doppler USG'de ise, 5 hastada DVT'un sürdüğü saptandı. Böylece sekonder profilaksi sürecinin bitiminde ultrasonografi ile rezidüel trombüslerin varlığının araştırılması, sekonder profilaksi süresinin belirlenmesinde yararlı oldu.

Çalışmamızda, CRP, serum albumin, ESR ve platelet sayısı açısından masif, submasif ve nonmasif PTE tanılı hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Halbuki, Chung ve ark.(90) ve Kline ve ark.(91) yapılan çalışmalarda CRP'nin tanı

anında ve tedaviden sonraki 6. ayda alınan kontrollerinde sağ ventrikül çapı ve mortalite ile ilişkili olduğu ve platelet aktivasyonu ile de emboli arasında ilişkinin olduğu gösterilmiştir. Abul ve ark. (92) ise CRP'inin PTE saptanan 56 hastanın 36 aylık takiplerinde, ölen hastalarda yaşayan hastalara göre CRP düzeylerinin yüksek olduğu saptanmış fakat iki grup arasında istatistiksel fark gözlenmemiş. Çalışmamızdaki gibi PTE tanılı ve nonmasif, submasif ve masif olarak gruplara ayrılmış hastalarda CRP düzeyi ile ilgili yapılmış bir çalışma literatürde yoktu. Bulgularımıza dayanarak, CRP, serum albümin, ESR ve platelet sayılarının nonmasif, submasif ve masif grupların ayırımında yani klinik durumu belirlemede önemsiz olduğu görüşündeyiz.

Hastalarımızda tanı anında bakılan D-dimer düzeyleri PTE grupları arasında anlamlı bir fark oluşturmadı. Ancak tanı anı ile tedavinin 6. ayındaki düzeyleri her bir grup için karşılaştırıldığında, her üç PTE grubunda da D-dimer düzeylerinin 6.ayda anlamlı olarak azaldığı saptandı. Bu durum fibrinolitik sistemdeki olayların zaman içinde düzeldiğini gösteriyor olabilir.

Hastalar mortalite yönünden değerlendirildiğinde ise D-dimerin yaşayan ve ölen hastalardaki değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Halbuki Aujeski ve ark. D-dimer düzeyi yüksek olanlarda mortalitenin arttığını göstermiştir (93). D-dimer düzeyi <1500 mcg/l olanlarda mortalite %1.1 iken, >5500 mcg/l olanlarda mortalite %9.1'e yükselmiş olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Grau ve ark. ise Riete çalışmasında, D-dimer düzeyinin tüm PTE ilişkili ölümlerde bağımsız bir öngörücü faktör olduğunu ve 3 aylık takip süresince D-dimer düzeyi arttıkça (>5000 ng/ml) takipte mortalitenin 2.9 kat arttığını göstermişlerdir (94). Çalışmamızda ise ölen hastalardaki D-dimer değerleri yaşan hastalardaki değerlerden yüksekti, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadı. Hasta sayımızın azlığı ve dolayısıyla ölen ve yaşayan hasta sayılarının da az olması bunda etkili olup, önemli bir çalışma kısıtlamasıdır. Tanı aşamasında sık kullanılan ve kolay ulaşılabilir bir yöntem olan D-dimer ölçümünün mortaliteyi öngörmeye katkısı daha geniş hasta grubu ile araştırılmalıdır.

Çalışma hastalarımızda klinik olarak PTE ağırlıktıkça gerek sistolik, gerekse ortalama PAB'larının daha yüksek olduğunu saptandı. Başka bir deyişle; ortalama ve sistolik PAB ortalamaları en yüksek masif PTE hastalarında saptanırken, nonmasif

grupta bu basınçlar en düşük düzeylerde idi ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca sistolik PAB'nın trombolitik tedaviyi öngörme düzeyindeki değerleri ROC analizinde anlamlı olarak saptandı. Cut-off değeri için 47,5mmHg alındığında %93 sensitivite ve %71 spesifite ile sistolik PAB'ı trombolitik tedaviyi öngördürmekteydi. Literatürde hipotansiyon gelişmeyen fakat ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan ve/veya BT'de sağ ventrikül/sol ventrikül oranı $\geq 0,9$ saptanan olgularda erken mortalite belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiş (68,69) ve sağ ventrikül fonksiyonunun bozulduğu submasif olgularda da trombolitik tedavi önerilen çalışmalar vardır (70,71). Literatürde PAB'larının trombolitik tedaviyi öngörmesinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmadı. PTE'de görülen sağ boşluklarda genişleme ve interventriküler septumun sol ventriküle basısı gibi PTE'nin kliniğinin şiddetini belirlemede yardımcı olan EKO bulgularına, sensitivitesini yüksek bulduğumuz sistolik PAB değerlendirilmesinin de eklenmesi görüşündeyiz. Daha geniş gruplarda ve PTE gelişimi öncesi değerlerine ulaşılabilen hastalar için değişimi araştıran sistolik PAB değerlendirme çalışmalarıyla, trombolitik tedavi endikasyonu için en uygun cut-off değerlerinin belirlenebileceğini düşünüyoruz.

HFABP miyokardiyal hasarı erkenden gösteren yüksek duyarlıklı bir belirteçtir. Kaczynska ve arkadaşlarının yaptığı 77 akut PTE'li olguda HFABP düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada; masif PTE'li olgularda plazma HFABP konsantrasyonu yüksek değerlerde olmasına rağmen, nonmasif ve submasif gruplardan istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır (8). Puls ve arkadaşlarının çalışmasında, serum HFABP düzeyleri akut PTE'de sağ ventrikül hasar ve fonksiyon bozukluğunu erken dönemde gösteren ve akut PTE'ye bağlı erken komplikasyon ve ölümü öngördüren bir belirteç olduğu belirtilmektedir (5). Hastalarımızda tanı anında ölçülen HFABP değerleri PTE grupları arasında anlamlı bir fark oluştururken, HFABP düzeyleri nonmasif PTE hastalarında en düşük ve masif PTE hastalarında en yüksekti. Ayrıca trombolitik tedaviyi öngörmede HFABP'nin ROC analizi anlamlı olarak değerlendirildi. Cut-off değeri 1,4ng/mL kabul edildiğinde, %87 sensitivite ve %88 spesifite ile HFABP trombolitik tedaviyi öngördürmekteydi. Daha fazla sayıda nonmasif, submasif ve masif PTE olgularında HFABP değerlerinin çalışılması, hastaların klinik şiddetini ve trombolitik tedavi

endikasyonunu belirlemede EKO bulgularına ve klinik duruma katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren diğer belirteç ise NT-proBNP'dir. Kaczynska ve arkadaşlarının çalışmasında NT-proBNP konsantrasyonu, submasif PTE'li olgularda nonmasif ve masif gruplara göre yüksek olarak bulunmuştur (8). Klok ve ark. tarafından 13 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, artmış BNP'nin sağ ventrikül disfonksiyonu ve 30 günlük mortalite ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtilmektedir (95). Benzer şekilde Lega ve ark. 23 çalışmadan oluşan meta-analizlerinde, BNP'nin, akut PTE ilişkili mortalite, tüm sebeplere bağlı mortalite ve ciddi yan etkiler yönünden anlamlı olarak ilişkili olduğu rapor etmişlerdir (96). Çalışmamızda ise NT-proBNP düzeyleri masif PTE grubunda en yüksekken nonmasif grupta en düşük düzeylerdeydi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Ayrıca NT-proBNP'nin emboliye bağlı ölümlerde emboli dışı sebeplerden ölen hastalar arasındaki düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olması literatürle benzerdi. Çalışmamızda PTE dışı sebepler nedeni ile kaybedilen hasta sayısının (n=9), PTE'ye bağlı kaybedilen hasta sayısından (n=3) fazla olması ve PTE dışı ölüm sebeplerinin en sık nonmasif PTE hastalarda görülmesi sebebiyle, beklenilenin aksine ölen hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin daha düşük seviyelerde saptanmasına sebep olduğu düşüncesindeyiz.

Yine çalışmamızda yapılan korelasyon analizinde NT-proBNP sistolik PAB, cTN-T, HFABP ile pozitif korelasyon izlenmesi ve NTpro-BNP'nin cut-off değeri 131,4pg/mL alındığında, %93 sensitivite ve %72 spesifite ile trombolitik tedaviyi öngördürmesi emboli derecesiyle korelasyonunun yüksek olduğunu gösterdi. Daha fazla sayıda nonmasif, submasif ve masif PTE olgularında NTpro-BNP değerlerinin çalışılması, hastaların klinik şiddetini ve trombolitik tedavi endikasyonunu belirlemede EKO bulgularına ve klinik duruma katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Hastaların 6. ayda değerlendirilen HFABP ve NT-proBNP serum düzeyleri arasında nonmasif, submasif ve masif PTE grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaması ve tanı anındaki HFABP düzeyleri ile tedavinin 6.ayındaki düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olması, tedaviden sonra HFABP değerlerinin normal düzeylere gerilediğini destekler nitelikteydi. Literatürde

tedaviden sonraki 6.ayda HFABP düzeylerinin değerlendirildiği çalışmaya rastlanmadı.

Son zamanlarda, trombolitik tedavinin etkinliğini araştıran biyobelirteçler çalışılmaktadır. Andresen ve ark. hemodinamik olarak stabil fakat sağ ventrikül disfonksiyonu ve/veya miyokardiyal hasarı bulunan 14 akut PTE hastasına anjiyografi eşliğinde trombozlu bölgeye katater trombolitik tedavi uygulamışlar ve 8. saatte BNP düzeyleri ile sistolik PAB değerlerinde anlamlı olarak düşme saptamışlardır, c-TnT düzeyinde ise anlamlı fark saptamamışlar (97). Çalışmamızda ise trombolitik tedavi sonrası hastalarda PaO₂, sistolik PAB, ortalama PAB, c-TnT, HFABP ve NT-proBNP değerlerinde trombolitik tedavi öncesindeki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Bu istatistiksel fark HFABP, NT-pro BNP ve PAB'lar için daha belirgindi. Trombolitik tedavi sonrası EKO'nun ve kardiyak biyobelirteçler düzeylerinin tekrar değerlendirilmesinin, trombolitik tedavinin etkinliğini ortaya koymada katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz. Literatürde trombolitik tedavi sonrası kardiyak biyobelirteçlerin ve EKO'nun değerlendirildiği çalışma sayısının az olması nedeni ile daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması konuya önemli katkılar sağlayacaktır.

Çalışmamızda trombolitik tedavi verilen olgularda tanı anındaki serum Myoglobin ve CK-MB değerleri ise, trombolitik tedavi sonrası tanı anındaki değerlere göre anlamlı bir fark oluşturmadı. Literatürde ise trombolitik tedavi sonrası Myoglobin ve CK-MB'nin değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmadığı gibi kas yıkımının düzeyini değerlendirecek çalışma dizaynlarına gereksinim vardır.

Olgularımızı emboli derecelerine göre nonmasif, submasif ve masif olarak 3 grupta incelediğimizde, tanı anında bakılan serum Troponin, Myoglobin ve CK-MB değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadı. Kaczynska ve ark.'nın çalışmasında, masif PTE'li olgularda Troponin düzeyleri, nonmasif ve submasif gruplara göre anlamlı derecede yüksek saptandığı bildirilmiştir (8). Yine aynı çalışmada troponin düzeyleri, tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Myoglobinin prognostik değerini araştıran bir çalışmada ise, myoglobin yüksekliği saptanan hasta grubunda hastane mortalitesi %33.3 oranında iken, myoglobin seviyesi normal olan hastalarda hastane mortalitesi hiç

görülmemiştir (98). Aynı çalışmada cTnT düzeyleri ile hastane mortalitesi arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda hasta sayısının azlığı nedeni ile kardiyak biyobelirteçler ile mortalite arasındaki ilişki analiz edilmemiştir.

Akut PTE'li hastalarda mortalite yüzdeleri hastalığın derecesine bağlıdır. Türk Toraks Derneği PTE Rehberinde yer verilen bilgiye göre, tedavi edilmemiş embolilerde mortalite oranı %30'lara yükselirken, tedavi edilenlerde bu oran %2-8 dir. Çalışmamızda 6 aylık takip süresince 41 PTE hastasının 12'sinde (%29,3) mortalite gelişti. Üç ölüm (%7,3) PTE kaynaklıyken, 9 ölüm (%22,0) PTE dışı nedenlere bağlı olarak gelişti. On sekiz masif PTE hastasından ikisinde (%11,1) PTE'ye bağlı ve 19 nonmasif PTE hastasının birinde (%5,3) PTE'ye bağlı ölüm gerçekleşirken, submasif grupta PTE'ye bağlı ölüm görülmedi. Hastalarımızdaki mortalite oranları, literatürde belirtilen mortalite oranları içinde alt sınıra daha yakındır.

Altı aylık takip sürecinin sonunda 5 hastada (%12,2) ölüm dışı komplikasyon gelişti. Bunlar kronik PTE, pulmoner hipertansiyon ve rekürren PTE idi . Vasküler kalıcı komplikasyonların gelişebileceğinin bilinmesi, PTE hastalarının akut olay tedavisinin tamamlanmasından sonra da izlenmesi gerektiğine işaret etmektedir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda elde edilen başlıca sonuçlar şu şekildedir;

- Akut PTE tanısı konulan hastaların masif, nonmasif, submasif olarak sınıflanması, özellikle kardiyak belirteçlerin yararlılığını artırmaktadır. İzlem süresinin 6 ay olması tedavi etkinliğini ve komplikasyonları değerlendirmeye olanak tanımaktadır.
- Tanı anında bakılan CRP, Albumin, ESR, platelet ve D-dimer açısından masif, submasif ve nonmasif PTE tanılı hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmaması bu belirteçlerin yararlılığının sınırlı olduğunu göstermektedir.

- Klinik olarak PTE ağırlaştıkça gerek sistolik, gerekse ortalama PAB'larının daha yüksek olduğunu saptandı. Ortalama ve sistolik PAB ortalamaları en yüksek masif PTE hastalarında iken, nonmasif grupta bu basınçlar en düşük düzeylerde idi ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Masif PTE saptanmasında hastanın klinik özelliklerinin yanı sıra, ekokardiyografik değerlendirmede sağ ventrikül disfonksiyonu ve PAB değerlendirmesi önemlidir.
- Klinik olarak PTE ağırlaştıkça sistolik ve ortalama PAB'ları giderek artmaktadır. Sistolik PAB için 47,5mmHg değeri cut-off olarak kabul edildiğinde, %93 sensitivite ve %71 spesifite ile trombolitik tedavi öngörülebilir. PTE'de görülen sağ boşluklarda genişleme ve interventriküler septumun sol ventriküle basısı gibi PTE'nin kliniğinin şiddetini belirlemede yardımcı olan EKO bulgularına, sensitivitesini yüksek bulduğumuz sistolik PAB değerlendirilmesinin de eklenmesi görüşündeyiz.
- HFABP düzeyleri en çok masif PTE grubunda artmaktadır ve cut-off değeri 1,4ng/mL kabul edildiğinde %87 spesifite, %88 sensitivite ile trombolitik tedavi öngörülebilir.
- Benzer şekilde klinik olarak PTE hastaları ağırlaştıkça NT-proBNP düzeyleri giderek artmaktadır. NT-proBNP için cut-off değeri 131,4pg/mL kabul edildiğinde %93 sensitivite ve %72 spesifite ile trombolitik tedavi öngörülebilir.
- Literatürde trombolitik tedavi sonrası kardiyak biyobelirteçlerin ve EKO'nun değerlendirildiği çalışma sayısının az olması nedeni ile daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması konuya önemli katkılar sağlayacaktır.
- PTE hastalarımızda kısa dönem (6 aylık) toplam mortalite oranı %29,3; PTE'den ölüm oranı %7,3 ve ölüm dışı komplikasyon gelişme oranı ise %12,2 olarak saptandı. PTE'ye bağlı ölüm ve komplikasyonlar en sık masif PTE hastalarında gözlenmektedir.

- Daha fazla sayıda hastanın klinik olarak gruplandırıldığı, EKO bulgularının ve kardiyak biyobirteçlerin tanı anında, trombolitik tedavi sonrasında ve tanıdan sonraki 6.ayda ayrıntılı değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Arseven O. Akut Pulmoner Embolizm. Gögüs Hastalıkları Acilleri. Ekim N, Türktas H, ed. Ankara, 2000; 247-65
2. Arseven O. ve ark., Pulmoner Embolizm Tanı ve Uzlaşı Raporu , Türk Toraks Dergisi, Cilt 10, Ek 11, Eylül 2009.
- 3 British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax 2003; 58: 470-484
4. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism.: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2008 Sep;29(18):2276-315.
5. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, et all. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. Eur Heart J. 2007 Jan;28(2):224-9.
6. Mareike Lankeit, Dietrich Friesen, John Aschoff, Claudia Dellas, Gerd Hasenfub, Hugo Katus, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. European Heart Journal (2010) 31, 1836–1844.
7. Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, Rosset A, Turck N, Sanchez JC, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. Thromb Res. 2008;121(5):617-24.
8. Kaczynska A, Pelsers M, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JF, Pruszczyk P.. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism, Clin Chim Acta. 2006 Sep;371(1-2):117-23.
9. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. Eur Heart J. 2008 Jun;29(12):1569-77.

10. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, Perrier A, Bounameaux H, Turck N, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost.* 2009 Mar;7(3):391-8.
11. Daisley H. Pulmonary embolism as a cause of death. *West Ind Med J* 1990;39:86-90.
12. Konstantinides SV. Acute Pulmonary Embolism Revisited. *Heart.* 2008 Jun;94(6):795-802
13. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol.* 2005 Jun 15;95(12):1525-6.
14. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004;93:1197–1199.
15. Hermann RE. Pulmonary embolism a clinical and pathologic study with emphasis on effect of prophylactic therapy with anticoagulants. *Am J Surg* 1961;102:19-28.
16. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet.* 1960 Jun 18;1(7138):1309-12.
17. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1992 May 7;326(19):1240-5.
18. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost.* 1999 Aug;82(2):610-9.
19. Shackford SR, Davis JW, Hollingsworth-Fridlund P, Brewer NS, Hoyt DB, Mackersie RC. Venous thromboembolism in patient with major trauma. *Am J Surg.* 1990 ;159(4):365-9
20. Merli GJ. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism prophylaxis in orthopedic surgery. *Med Clin North Am.* 1993 ;77(2):397-411
21. Clagett GP, Anderson FA Jr, Geerts W, Heit JA, Knudson M, Lieberman JR, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest.* 1998;114:531-60

22. Stein Paul D. Pulmonary Embolism , Second Edition, John Wiley & Sons, 2007
23. Ston SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. Crit Care Med. 2005;33:294-300.
24. Kujovich JL. Hormones and pregnancy: thromboembolism risk for women. Br J Haematol 2004; 126: 443-54.
25. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. Gend Med 2005; 2 (suppl A): 18-27.
26. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. Arch Intern Med. 2002 May 27;162(10):1182-9.
27. Tapson VF. The Role of Smoking in Coagulation and Thromboembolism in Chronic Obstructive. Pulmonary Disease. Proc Am Thorac Soc. 2005;2(1):71-7.
28. Polak JF. Venous ultrasound and doppler sonography. In: Goldhaber SZ, ed. Prevention of Venous Thromboembolism. New York: Marcel Dekker 87-126, 1993.
29. Kooij JD, van der Zant FM, van Beek EJ, Reekers JA. Pulmonary embolism in deep venous thrombosis of the upper extremity: more often in catheter-related thrombosis. Neth J Med. 1997 Jun;50(6):238-42.
30. Frizzelli R, Tortelli O, Di Comite V, Ghirardi R, Pinzi C, Scarduelli C. Deep venous thrombosis of the neck and pulmonary embolism in patients with a central venous catheter admitted to cardiac rehabilitation after cardiac surgery: a prospective study of 815 patients. Intern Emerg Med. 2008 Dec;3(4):325-30.
31. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizières M, Sordelet D, Lapandry C, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. N Engl J Med. 2001 Sep 13;345(11):779-83.
32. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long term clinical course of acute venous thrombosis. Ann Intern Med 1996; 125:1-7

33. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic State associated with venous thrombosis: a qualitative overview and purpose classifications system. *Ann Intern Med* 2003; 138:128-34
34. Dahlback, B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. 2008 ;112(1):19-27.
35. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Feb 1;90(3):1004-8.
36. Price DT, Ridger PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic diseases.: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997; 127: 895-903.
37. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation*. 2006 Jul 11;114(2):28-32
38. Perrier A, Bounaemeaux H. Cost-effective diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001;86:475-87.
39. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV . Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2005; 25 (5):843-8.
40. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM.. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003;115:203-8.
41. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, et al. Canadian Pulmonary Embolism Diagnosis Study (CANPEDS) Group. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144:812-21.

42. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140: 589-602.
43. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-94.
44. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162: 747-56.
45. 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.
46. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990; 97: 23-6.
47. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129: 997-1005.
48. Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, Panju AA, Brill-Edwards P, Coates G, et al. A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1994;154: 289-97.
49. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2317-27.
50. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-94.
51. Topson VF. Pulmonary Embolism. In: Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, (eds), *Hurts's The Heart*(10th ed). Vol. 2. New York, McGraw-Hill Co, 1625-1643, 2000

52. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovela F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 1998; 316:17-20.
53. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, Kumar AB, Davis SJ, Fallon MJ, et al. Acute pulmonary embolism diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999; 210: 353-9.
54. Goldhaber SZ. Echocardiography in the Management of Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med.* 2002;136: 691-700,.
55. Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164:1685–9.
56. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003;123:1947-52.
57. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102; 211-7.
58. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta analysis. *Circulation* 2007; 116: 427-33.
59. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez Onsurbe P, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 1988;9(5):534-40.
60. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2008, 34(12), 2147-56.
61. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003;108(18):2191-4.
62. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003;107: 2545-7.
63. Storch J, Thumser AE. The fatty acid transport function of fatty acid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 2000;1486:28-44.

64. Alhadi HA, Fox KA. Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty-acid-binding protein. *QJM* 2004;97:187-98.
65. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology* 2003;99:96-104.
66. Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig WH, Hermens WT, Kragten HA, Maessen JG, et al. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid-binding protein. *Circulation*. 1995 Nov 15;92(10):2848-54.
67. Gorski J, Hermens WT, Borawski J, Mysliwiec M, Glatz JF. Increased fatty acid-binding protein concentration in plasma of patients with chronic renal failure. *Clin Chem* 1997;43:193-5.
68. ten Wolde M, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164(15):1685-9.
69. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101(24):2871-22
70. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2008; 29:2276-315
71. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 110(20): 3276-80
72. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;108(18):2191-4.

73. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003;24:73-91.
74. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ, American College of Chest Physician. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):110S-12S.
75. Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for patients with pulmonary embolism who are hemodynamically stable but have right ventricular dysfunction: pro. *Arch Intern Med* 2005;165:2197-9.
76. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347(15):1143-50.
77. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58(6):470-84.
78. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;80:184-8.
79. Greenfield LJ. The PREPIC Study Group. Eight-year followup of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005 Jul 19;112(3):416-22.
80. Dauphine C, Omari B. Pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1240-4.
81. Clarke DB. Pulmonary embolectomy re-evaluated. *Ann R Coll Surg Engl* 1981;63:18-24.
82. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9.

83. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J*.1997 Sep;134(3):479-87.
84. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101(24):2817-22.
85. Severinsen, MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Journal of J Thromb Haemost*. 2009 Aug;7(8):1297-303.
86. Dursunoglu N, Baser S, Dursunoglu D, Moray A, Kiter G, Ozkurt S,et al. Pulmoner emboli tanılı olguların klinik ve laboratuvar bulgularında erkek-kadın farkları. *Tuberkuloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55(3): 246-252
87. Cushman, M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44(2): 62-9.
88. Karabulut N, Kiroğlu Y. Relationship of parenchymal and pleural abnormalities with acute pulmonary embolism: CT findings in patients with and without embolism. *Diagn Interv Radiol* 2008;14(4):189-96.
89. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. Hight prevalence of detectable deep venous thrombosis in patient with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999;116:903-908.
90. Chung T, Connor D, Joseph J, Emmett L, Mansberg R, Peters M, et al. Platelet activation in acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2007; 5(5):918-24.
91. Kline JA, Zeitouni R, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Comparison of 8 Biomarkers for Prediction of Right Ventricular Hypokinesis 6 Month After Submassive Pulmonary Embolism. *Am Heart J*. 2008;156:308-314.
92. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. *J Investig Med*. 2011 Jan;59(1):8-14.

93. Aujesky D, Hayoz D, Yersin B, Perrier A, Barghouth G, Schnyder P, et al. Exclusion of Pulmonary Embolism Using C-Reactive Protein and D-Dimer. *Thromb Haemost.* 2003;90:1198-203.
94. Grau E, Tenías JM, Soto MJ, Gutierrez MR, Lecumberri R, Pérez JL, et al. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1937-41.
95. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(4):425-30.
96. Lega JC, Lacasse Y, Lakhal L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta- analysis. *Thorax.* 2009;64:869-875.
97. Andresen M, Gonza'lez A, Mercado M, Dı'az O, Meneses L, Fava M et al. Natriuretic peptide type-B can be a marker of reperfusion in patients with pulmonary thromboembolism subjected to invasive treatment. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:659–66.
98. Pruszczyk P, Bochowicz A, Kostrubiec M, Torbicki A, Szulc M, Gurba H, et al. Myoglobin stratifies short-term risk in acute major pulmonary embolism. *Clin Chim Acta.* 2003;338(1-2):53-6.