



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**PULMONER EMBOLİDE COPEPTİNİN TANISAL
DEĞERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra ALINCAK

KAYSERİ 2013



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**PULMONER EMBOLİDE COPEPTİNİN TANISAL
DEĞERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra ALINCAK

**Danışman
Doç. Dr. Polat DURUKAN**

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TSU-12-4084 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.**

KAYSERİ 2013

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar LİSTESİ	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. PULMONER EMBOLİ EPİDEMİYOLOJİSİ	5
2.2. PULMONER EMBOLİ PATOGENEZİ.....	6
2.2.1. Normal Hemostaz ve Venöz Trombüs Oluşumu.....	6
2.2.2. Pulmoner Embolinin Fizyopatolojisi	7
2.3. PULMONER EMBOLİ ETİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	11
2.4. PULMONER EMBOLİ KLİNİĞİ.....	14
2.4.1. Derin Ven Trombozunda Belirti ve Bulgular	14
2.4.2. Pulmoner Embolide Belirti ve Bulgular	15
2.5. PULMONER EMBOLİ TANISI.....	21
2.5.1. Akciğer Grafisi	21
2.5.2. Elektrokardiyografi.....	22
2.5.3. Ekokardiyografi	22
2.5.4. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografisi.....	23
2.5.5. Spiral Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi	23
2.5.6. Akciğer Sintigrafisi.....	24
2.5.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme	24
2.5.8. Pulmoner Anjiyografi	25
2.5.9. Konvansiyonel Venografi	25
2.6. PULMONER EMBOLİDE LABORATUVAR	25
2.6.1. Arteriyel Kan Gazları.....	25

2.6.2. D-dimer	25
2.6.3. Kardiyak Troponin T	26
2.6.4. Natriüretik Peptidler	26
2.7. Pulmoner Embolide Tanı Algoritmaları.....	27
2.7.1. Acil Polikliniğine Başvuran Stabil Hastalarda Tanı Algoritması.....	27
2.7.1.1. Birinci aşama:.....	27
2.7.1.2. İkinci aşama:	28
2.7.1.3. Üçüncü aşama:	28
2.7.2. Masif Pulmoner Emboli Düşünülen Hastalarda Tanı Algoritması.....	28
2.8. PULMONER EMBOLİ TEDAVİSİ	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	51
6. SONUÇLAR	60
KAYNAKLAR	60
TEZ ONAY SAYFASI.....	83

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Venöz tromboemboli için risk faktörleri.....	13
Tablo 2.	Pulmoner embolili hastalarda belirti ve bulguların sıklığı.....	16
Tablo 3.	Wells (Kanada) pulmoner emboli klinik tahmin skorlaması	19
Tablo 4.	Modifiye Geneva skorlaması	20
Tablo 5.	Pulmoner emboli ayırıcı tanısındaki hastalıklar.....	20
Tablo 6.	Masif pulmoner embolide trombolitik kullanımı.....	30
Tablo 7.	Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları	31
Tablo 8.	Vücut ağırlığına göre UFH uygulanması	32
Tablo 9.	Pulmoner emboli tanısında onaylanmış DMAH ve fondaparinux rejimleri	33
Tablo 10.	Hasta grubunun cinsiyet dağılımı	38
Tablo 11.	Kontrol grubu gönüllülerinin cinsiyet dağılımı	39
Tablo 12.	Hasta grubunun başvuru anındaki şikayetleri	39
Tablo 13.	Cinsiyete göre hastaların özgeçmişinde bulunan hastalıklar	40
Tablo 14.	Hasta grubunun vital bulgu ortalamaları.....	40
Tablo 15.	Pulmoner embolili hastaların tam kan sayımı değerlerinin ortalamaları	40
Tablo 16.	Pulmoner embolili hastaların hastaneye kabuldeki biyokimyasal değerlerinin ortalamaları	40
Tablo 17.	Pulmoner embolili hastaların ortalama kan gazı değerleri.....	41
Tablo 18.	Pulmoner embolili hastaların 0. saat copeptin seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması:	42
Tablo 19.	Pulmoner embolili hastalarda 0, 12 ve 24. saat ortalama copeptin seviyeleri	42
Tablo 20.	Cinsiyete göre 0, 12 ve 24. saat ortalama copeptin seviyeleri	42
Tablo 21.	Pulmoner embolili hastalarda troponin ve 0. saat copeptin seviyeleri arasındaki ilişki	43
Tablo 22.	Copeptin 0. saat ve D-dimer seviyeleri arasındaki ilişki	43

Tablo 23. Kan gazı pH'ı ile copeptin, troponin ve D-dimer seviyeleri arasındaki ilişki.....	44
Tablo 24. Pulmoner arter basıncı normal ve artmış olan hastalarda copeptin seviyeleri arasındaki ilişki	45
Tablo 25. Sağ ventrikül boşluk boyutları ile copeptin 0. saat, PAB ve EF seviyeleri arasındaki ilişki	46
Tablo 26. Masif, submasif ve nonmasif PE'li hastalar arasında copeptin seviyeleri ilişkisi.....	49

PULMONER EMBOLİDE COPEPTİNİN TANISAL DEĞERİ

ÖZET

Amaç: Pulmoner emboli (PE) tüm dünyada sıkça rastlanılan bir sağlık problemidir. Mortalite ve morbiditesi yüksek olup tanı koymanın güç olduğu bir hastalıktır. Ayrıca tanı ve tedavi giderleri de ülke ekonomilerine yük getirmektedir.

Günümüzde PE tanısı koyabilmek için laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Tam kan sayımı (CBC), biyokimya (BK) değerlendirmeleri kesin tanı koydurmaktan uzaktır. D-dimer ölçümü sık olarak kullanılmaktadır. Fakat PE harici bazı hastalıklarda da artabilmesi nedeniyle güvenilirliği düşüktür.

Yeni tanı yöntemlerinin bulunması ile, mortalite, morbidite ve maliyetler azalacaktır.

Bu çalışmada PE'li hastalarda plazma copeptin seviyelerinin artıp artmadığını ve PE'de copeptinin tanisal değerini araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışma 01.06.2012 ve 31.12.2012 tarihleri arasında acil servise başvuran PE tanısı konulan ardışık 100 hasta ve kontrol grubuna alınan 30 sağlıklı gönüllü ile prospektif olarak yapılmıştır.

Acil servise başvuran ve PE tanısı konulan hastalardan serum copeptin, CBC, BK, D-dimer ve troponin ölçümü için 10 mL kan örneği alındı. Copeptin için 3 mL olarak alınan kan örnekleme 12 ve 24. saatlerde tekrarlandı. Daha öncesinde herhangi bir hastalık anamnezi vermeyen ve normal fizik muayene bulgularına sahip 30 sağlıklı gönüllü kontrol grubuna alınarak çalışmaya dahil edildi.

Elde edilen serum örneklerinin biyokimyasal olarak değerlendirilmesi ile saptanan değerlerin istatistiksel olarak analizleri yapıp birbirleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Pulmoner embolili hastaların 0. saat ortalama copeptin seviyeleri 0.75 ± 0.57 ng/mL, kontrol grubu için bir kez bakılan ortalama copeptin seviyeleri 0.48 ± 0.27 ng/mL idi.

Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.05$). Hastaların 0, 12 ve 24. saat copeptin seviyeleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Transtorasik ekokardiyografide sağ ventrikül boyutları artmış olan hastalarda copeptin 0. saat ortalama seviyeleri daha yüksekti ve seviyeleri 0.81 ± 0.52 ng/mL olarak bulundu. Sağ ventrikül boyutları artmış ve normal olan hastalarda 0. saat ortalama copeptin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). Pulmoner arter basıncı artmış ve normal olan hastalar arasında copeptin seviyelerinde anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

0. saat copeptin seviyeleri açısından masif ve submasif hastalar arasında ve submasif non-masif hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). En yüksek copeptin seviyeleri masif PE'li hastalarda ölçüldü.

Sonuç: Pulmoner emboli tanısı konulmuş hastalar ile kontrol grubunda 0. saat copeptin seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmuş olsak da, acil serviste PE'den şüphelenilen hastalarda PE'nin varlığını belirlemede copeptinin yardımcı bir biyokimyasal parametre olarak kullanılabilmesi için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Masif PE tanılı hastaların submasif PE'li hastalara göre, submasif PE'li hastaların non-masif PE'li hastalara göre 0. saat copeptin seviyelerinin anlamlı olarak yüksek bulunmuş olması, copeptinin PE şiddetinin belirlenmesinde daha ön planda olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, venöz tromboemboli, copeptin

DIAGNOSTIC VALUE OF COCEPTIN IN PULMONARY EMBOLISM

ABSTRACT

Aim: Pulmonary embolism is a common health problem all over the world. It has high mortality and morbidity rates and it is difficult to diagnose it. Furthermore diagnostic and treatment cost cause a high load to government economics.

Nowadays, laboratory and imaging systems are used to diagnose pulmonary embolism. Complete blood count, biochemistry surveys are not useful for definite diagnosis. D-dimer measurement is frequently used. But its reliability is not so high because it also increases in diseases other than pulmonary embolism.

Its mortality, morbidity and costs will decrease with new diagnostic methods.

In this study we aimed to search whether plasma copeptin levels increase or not in pulmonary embolism patients and its diagnostic value.

Patients and method: The study was carried out prospectively with 100 consecutive patients who came to emergency department and diagnosed as pulmonary embolism and with 30 healthy volunteers as control group between the dates 01.06.2012 and 31.12.2012.

Ten mL blood sample was drawn from the patients who came to emergency department and diagnosed as pulmonary embolism for measurement of serum copeptin level, complete blood count, serum biochemistry, D-dimer and troponin level. Repeated blood samplings for copeptin were drawn at 12th and 24th hours as 3 mL. 30 healthy volunteers who had normal physical examination findings and didn't show any sign of disease were included in the study as control group.

Serum samples were evaluated biochemically, data were analyzed statistically and they were compared with each other.

Findings: Mean copeptin levels of the patients with pulmonary embolism 0.75 ± 0.57 ng/mL at 0th hour. Mean copeptin levels that were measured once at the beginning for the control group was 0.48 ± 0.27 ng/mL. There was statistically significant difference between these groups ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between

0th, 12th and 24th hour levels of copeptin ($p>0.05$). There was no significant difference between male and female patients ($p>0.05$).

In the patients whose right ventricle size increased by transthoracic echocardiography, mean copeptin levels were higher and the levels were found as 0.81 ± 0.52 ng/mL. In the patients whose right ventricle sizes increased and in normal patients, at 0th hour there is a statistically significant difference on behalf of mean copeptin levels. There was no significant difference between patients who had high pulmonary arterial pressure and normal patients ($p>0.05$).

At 0th hour, there were statistically significant difference between massive and submassive pulmonary embolism patients and submassive and nonmassive pulmonary embolism patients. ($p<0.05$). The highest copeptin levels were measured in massive pulmonary embolism patients.

Result: Even if we found a significant difference in terms of copeptin levels between patients diagnosed as pulmonary embolism and control group at 0th hour, we consider that comprehensive studies are needed in order to use copeptin as a conducive biochemical parameter in determining existence of pulmonary embolism. In the patients who were diagnosed as massive pulmonary embolism, when compared with submassive and nonmassive patients 0th hour, copeptin levels were significantly higher. We consider that copeptin may be a more important parameter in determining the severity of pulmonary embolism.

Key Words: Pulmonary embolism, venous thromboembolism, copeptin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli pulmoner arteriyel ağacın genellikle alt ekstremitte derin venlerinden ya da pelvik venlerden kaynaklanan pıhtı ile tıkanması ile oluşan klinik durumun adıdır (1). Pulmoner arter ve/veya dalları, genellikle sistemik venler aracılığı ile taşınan trombüs ile tıkanırken, nadiren trombüs dışı maddeler ile (yağ, hava, tümör hücresi, amniyon sıvısı, septik materyal) de tıkanabilir. Pulmoner damar yatağındaki tıkanıklık sıklıkla derin bacak venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçalara bağlı gelişmekte (%90'ın üzerinde) iken, diğer trombüs dışı nedenler nadiren karşımıza çıkmaktadır (2,3). Pulmoner emboli derin ven trombozunun (DVT) bir uzantısı olup, hazırlayan sebeplerin aynı olması nedeniyle klinik tanımlamada bu iki olayı ifade eden venöz tromboemboli (VTE) terimi de kullanılmaktadır (1).

Pulmoner emboli mortalite ve morbiditesi yüksek, bazen tanısı güç olan ve tekrarlayabilen bir hastalıktır. Hastalığın tanı ve tedavisi kadar VTE riski altındaki bireylerin korunması da önemlidir (4). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre VTE'nin yıllık ortalama insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla beraber artar ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir (5-7).

Tedavi edilmeyen vakalarda PE'nin mortalitesi %25-30 iken, tedavi edilen vakalarda mortalite %2-8'e kadar düşmektedir (8,9). Hastane ölümlerinin %5-10'unu PE oluşturmaktadır (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda bir milyondan fazla kişinin PE'den etkilendiği tahmin edilmektedir (10,11). Bunların yaklaşık 300.000 kadarının öldüğünü bildiren çalışmalar vardır (6,12). Vakaların çoğunda otopsiye kadar tanı

konulamamaktadır (13,14). Pulmoner emboli geçiren ve yaşayan hastaların da yaklaşık 2/3'ünde doğru tanı konulamamaktadır (15).

Klinik tablo embolinin sayısına, büyüklüğüne, yerine, enfarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmamasına, hastanın yaşı ve önceki kardiyak rezervine bağlı olarak çok değişken olabilir. Pulmoner emboliye özgü olmayan klinik semptom ve belirtiler, semptomsuz bir tabloda masif atak sonucu ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpazede görülebilir (4). Bulguların silik olması durumunda ise tanı güçleştirmektedir. Büyük bir trombus sessizce başlayıp sonrasında semptomatik hale gelerek ölümcül olabileceği gibi, kardiyak rezervi yetersiz olan hastalarda ufak bir trombus bile majör semptomlarla kendini gösterebilir. Tekrarlayan, mortalite ve morbiditesi yüksek olan bu hastalıkta tanının hızla konularak tedavinin başlanması mortaliteyi azaltacağı için tanıya götüren testler önem arz etmektedir. Bu yüzden klinik kuşku varlığında ileri tetkiklere karar verilmelidir (16).

Pulmoner emboliden şüphelenilen hastalarda PE varlığını ortaya koymak için çeşitli laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Örneğin son yıllarda yaygın olarak kullanılmakta olan D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombusu parçalaması sonucu salınan fibrin yıkım ürünüdür (17,18). D-dimerin DVT ve PE tanısında sensitivitesi %94-98 ve spesifisitesi %50-60 arasında bulunmuştur (18,19). Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, kalp yetmezliği, kanser, ağır enfeksiyonlar, sistemik lupus eritematozus ve gebelik gibi durumlarda da test pozitif bulunabilir (20). Normal serum D-dimer düzeyi, yüksek klinik olasılıklı hastalarda PE'yi dışlatamaz. Hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Bu nedenle kullanımı önerilmemektedir. Negatif prediktif değeri %80'in altında olan D-dimerin düşük serum düzeyleri, PE yönünden yüksek riskli gruplarda (kanser, yoğun bakım hastası, ileri yaş, hastanede yatanlarda) PE'yi tek başına dışlayamamaktadır (21).

Troponin-T kalp kaslarına spesifik bir enzimdir. Masif PE'ye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımının da azalması ile beraber sonuçta sağ ventrikül kaslarında mikroenfarktüsler oluşur ve bu alanlardan troponin salınımı artar (22). Artmış serum troponin seviyesi sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir. Artmış

troponin seviyeleri PE'li hastalarda risk belirlenmesinde sıkça kullanılsa da tek başına tanısal belirteç olarak kullanıldığında hassasiyeti düşüktür (23).

Sağ ventrikül yüklenmesine bağlı ventriküllerin gerilmesi ile natriüretik peptidlerin seviyesinde artış olabilir (21). Fakat pulmoner hipertansiyona yol açan kalp yetmezliği ve pekçok durumda natriüretik peptidlerin seviyeleri artış gösterebileceği için PE tanısında kullanılmaları uygun değildir (24).

Transtorasik ekokardiyografi (TTE), alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi (USG), spiral bilgisayarlı tomografi (BT) arteriyografi ve venografi, manyetik rezonans (MR) görüntüleme, pulmoner anjiyografi, akciğer sintigrafisi PE tanısında kullanılabilen görüntüleme yöntemleridir (4). Fakat tüm merkezlerde bu metotlara ulaşmak kolay değildir. Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PE'de kesin tanı sağlayan, altın standart test olarak kabul edilir. Ancak selektif pulmoner anjiyografi bile subsegmental arterlerdeki trombüsler için tanısal olamayabilir (25). Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı %0.5, major morbidite oranı %1 civarındadır. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) çalışmasında pulmoner anjiyografi uygulanmış 1111 hastanın anjiyografileri değerlendirildiğinde; 5 hastada ölüm, 4 hastada resüsitasyon ya da entübasyon gerektiren solunum yetmezliği, 3 hastada diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği, 2 hastada transfüzyon gerektiren hematoma gelişimi gibi majör komplikasyonların geliştiği belirtilmiştir. Ölen hastaların ve solunum yetmezliği gelişen hastaların 2'sinde PE saptanmamış olması ve hastaların %3'de anjiyografinin tanısal olmaması nedeniyle konvansiyonel anjiyografiden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (26).

Pulmoner emboli tanısı koymada ucuz, güvenilir, kolay ve hızlı ulaşılabilir, spesifikite ve sensitivitesi yüksek bir biyokimyasal marker bulunmamaktadır. Bilim insanları tarafından ileride tanısal değeri olabilecek pekçok endojen molekül üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. Copeptin de üzerinde çeşitli alanlarda araştırma yapılan moleküllerden birisidir.

Antidiüretik hormon (ADH) olarak da bilinen Arginin vazopressin (AVP), endokrin, hemodinamik ve osmoregülatuar etkilere sahip çok fonksiyonlu bir nonapeptiddir (27). Homeostatik dengenin bozulduğu, hipotalamo-pitüiter-adrenal bezi aktive eden akut

stres durumlarında adrenal stres hormonu olan kortizol seviyesi artar. Birçok stres faktörü tarafından uyarılan majör hipotalamik stres hormonu AVP'dir. Enfeksiyöz durumların beraberindeki hipotansif, hipoksik, hiperosmolar ve asidotik uyarının dolaşımdaki AVP düzeyini arttırdığı bilinir (28). Kalp yetmezliği ve şokun farklı durumlarında da AVP seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (29,30). Dolaşan AVP; 164 amino asit uzunluğunda sinyal peptid, AVP, Nörofizin 2 ve copeptinden meydana gelen pre-pro-vazopressin isimli prekürsör protein molekülünden köken almaktadır (31). Copeptin AVP prekürsörünün C-terminal parçasıdır. Lösinden zengin, glikozile 39 aminoasitlik bir peptid yapıdadır. Copeptin AVP ile eşit miktarda üretilir ve hipotalamustan pitüiter beze aynı yoldan salınır (31,32). Arginin vazopressin pulsatil salgılanan, büyük oranda plateletlere bağlanan ve hızla dolaşımdan uzaklaştırılan kararsız bir moleküldür ve dolaşımdaki seviyelerinin ölçülmesi zordur (33,34). Copeptin ise plazma ve serumda daha uzun süre tespit edilebilen, daha kararlı bir moleküldür (32). Copeptin direkt olarak AVP seviyelerini yansıtır (35). Septik ve hemorajik şok, kardiyovasküler hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve inme gibi durumlarda plazmada copeptin seviyeleri artmakta ve bu artış aynı zamanda AVP artışını da göstermektedir. Bu hastalıklarda copeptin ölçümünün kullanılması tanısal ve prognostik değer kazanmaktadır (34,36,37).

Pulmoner emboli şüphesi uyandıracak semptom ve bulgularla acil servislere başvuran hastalarda PE prevalansı %30 civarında seyretmektedir (4). Tedavi ile %25-30'ları bulan mortalitenin dramatik olarak azalması, acil servislerde hızlı hareket etmenin, tanıya hızla ulaşmanın önemine işaret etmektedir. Hemorajik şok, sepsis, kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü (AMI) ve inme durumlarında kan copeptin seviyelerinin arttığını gösteren çalışmaların rehberliğinde; biz de tromboembolik bir durum olan ve tanı konulmasında gecikildiği takdirde mortalite ve morbiditesi artan bir hastalık olan PE'de kan copeptin düzeylerini araştırarak, bu hastaların tanısında kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Pulmoner emboli, pulmoner arter ve/veya dallarının genellikle sistemik venler aracılığı ile taşınan trombüs ve nadiren de trombüs dışı maddeler ile (hava, yağ, tümör hücresi, amniyon sıvısı, septik materyal) tıkanması durumudur (1,2). Pulmoner damar yatağındaki tıkanıklık sıklıkla derin bacak venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçalara bağlı gelişmekte (%90'ın üzerinde), diğer trombüs dışı nedenler nadiren karşımıza çıkmaktadır (2,3).

Pulmoner emboli, AMI ve inmeden sonra üçüncü en sık görülen akut kardiyovasküler hastalıktır (38). Pulmoner emboli mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen ve bazen tanısı güç olan önlenebilir kardiyovasküler acil bir durumdur. Eşlik eden hastalıkların klinik tabloyu maskeleymesi ve semptomların çok geniş bir yelpazede görülmesi nedeniyle tanı koymak güç olabilir (4). Tedavi edilen olgularda mortalitenin %2-8'e kadar düşmesi nedeniyle tanının hızla konulabilmesi çok önemlidir (8,9,39). Fakat otopsi çalışmalarının sonuçlarına göre olguların çoğunda ölüm öncesinde PE kuşkusunun olmadığı belirlenmiştir (40).

2.1. PULMONER EMBOLİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Bazı çalışmalar ABD'nde yılda bir milyondan fazla kişinin PE'den etkilendiğini tahmin etmektedir (10,11). Venöz tromboemboli için yıllık ortalama insidans yaklaşık 1/1000 olup yaşla beraber artar ve 80 yaşından sonra 45 yaş ve altına göre yaklaşık risk 10 kat daha fazladır (5-7). PE için ise yıllık insidansın 71-117/100.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (6,10). Avrupa Kardiyoloji Birliği'nin PE çalışma raporunda yıllık olgu

sayısı Fransa için 100.000, İngiltere ve Galler için 65.000 ve İtalya için 60.000 olarak belirtilmiştir (22). Kadın ve erkeklerde benzer oranlarda görülmesine karşın; genç yaş bayanlarda oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavileri, gebelik ve lohusalık nedenlerinden dolayı görülme sıklığı biraz daha fazladır (6,41,42). Sistolik arteriyel hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kanser, takipne, TTE’de sağ ventriküler hipokinezi ve hastanın 70 yaş üzerinde olması PE’li hastaların artmış mortalite riski ile anlamlı olarak ilişkilidir (42,43).

2.2. PULMONER EMBOLİ PATOGENEZİ

2.2.1. Normal Hemostaz ve Venöz Trombüs Oluşumu

Normal kan akışı; koagülan, antikoagülan ve fibrinolitik sistemler arasındaki hassas dengenin korunmasıyla sağlanmaktadır (44). Bu hemostatik denge hem kanamayı hem de uygun olmayan pıhtı oluşumunu önlemektedir. Bu iki süreç arasındaki dinamik uyumsuzluk tromboz gelişimine neden olmaktadır (45).

Trombüs, vasküler sistemin içinde kan elemanlarından gelişen anormal kitle formasyonudur ki, normal hemostaz mekanizmalarının uygun olmayan aktivasyonu sonucu gelişir (46). Trombüsün uzak lokalizasyonlara taşınması ile embolik olaylar meydana gelir. Bu süreç; vasküler, hücrel ve humoral faktörlerin birbiriyle kompleks etkileşimlerinin sonucunda ortaya çıkmaktadır. Kanda dolaşan aktive koagülasyon faktörlerinin klirensinin bozulması, venöz kapakçıkların anatomik yapısı sonucu gelişen geriye akım ve göllenme olması alt ekstremitte venlerinde trombüs gelişiminde suçlanan faktörlerdir (45). Trombozun patofizyolojisinde 3 ana faktör bulunmuştur. Bunlar; damar duvarındaki bozukluklar, kan akımının bozulması ve kandaki faktörlerin prokoagülasyon yönünde değişmesidir (47). Damardaki zedelenme ile hemostaz mekanizmaları harekete geçer. Öncelikle bölgesel kan akışını azaltacak primer etken olan damar spazmı gelişir (48).

İkinci aşamada damardan adenosin difosfat (ADP) ve benzer bazı kimyasal mediyatörler salgılanır. Bunun sonucunda trombosit adezyonu, agregasyonu ve trombosit tıkacı oluşturulur (46). Trombositlerden tromboksan A₂ (TxA₂), ADP ve diğer agonistlerin salgılanması daha fazla trombosit agregasyonuna ve trombozun

büyümesine neden olmaktadır. Trombositler aktive oldukları zaman hemen yapışma ve kümeleşme özelliğine sahiptirler (49).

Üçüncü aşamada koagülasyon kaskadı devreye girer. Koagülasyon kaskadı, serin proteaz enzimlerden oluşan ve sıkı bir mekanizmayla kontrol edilen bir düzendir. Genellikle endotel hasarı sonucunda bütün hücrelerde bulunan doku faktörü (TF) açığa çıkar. Faktör VII ile birlikte TF kompleks oluşturarak faktör X’u aktive eder. Bu aktivasyon; direkt yol ya da faktör IX aktivasyonu yolu olmak üzere iki yolla gerçekleşebilir. Faktör IXa oluşuktan sonra faktör VIIIa’nın yardımıyla faktör X aktive edilir. Faktör Xa, trombositler ve faktör V ile birlikte protrombini (faktör II) trombine (faktör IIa) çevirir. Daha sonra trombin, fibrinojeni fibrine çevirir. Fibrin, faktör XIIIa’yı kullanarak anstabil primer trombosit tıkaçı stabil solid agregata çevirir. Fibrin oluşumuna kadar olan bu süreç sekonder hemostaz olarak da bilinir (45).

Normal fizyolojik şartlarda pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktörler:

1. **Antitrombin III (AT III):** Trombinin plazmadaki major inhibitörüdür. Trombini bağlayıp, fibrinojene etki etmesini engeller. Heparin ile birleştiğinde, AT III’ün trombinin uzaklaştırma yeteneği 10 kat artar. Diğer pıhtılaşma faktörlerini de inhibe eder.
2. **Trombomodulin:** Trombini bağlayarak doğal bir antikoagülan olan protein C’yi aktive eder. Aktive protein C ise protein S kofaktörlüğü ile FVa ve FVIIIa’nın enzimatik yıkılmasını sağlar. Antikoagülan aktivite geliştirir.
3. **Plazmin:** Hemostaz sağlandıktan sonra “fibrinoliz” ile aşırı fibrin oluşumu engellenir. Yaralanan dokular ve damar endoteli yavaş bir şekilde doku plazminojen aktivatörü (TPA) salgılamaya başlarlar. Pıhtı oluşuktan bir süre sonra, plazminojen plazmine çevrilir ve pıhtı ortadan kaldırılır. Plazmin protrombin, FV, FVIII, fibrinojen, FXII gibi maddeleri eriten proteolitik enzim görevi yapar (46,49).

2.2.2. Pulmoner Embolinin Fiziopatolojisi

1856’da Virchow damar içi pıhtılaşmaya yol açan 3 faktör tanımlamıştır. Virchow triadı da denilen bu faktörler:

1. Staz

2. Lokal veya sistemik hiperkoagülabilité
3. Damar endotel hasarı (47,50).

Venöz staz en önemli faktör olarak kabul edilmiş olsa da bugün için kabul edilen görüş; staz ve hiperkoagülabilitenin birlikte venöz trombüs oluşumunda damar endotel hasarından daha önemli rol oynadığı yönündedir (11). Damar duvar hasarı özellikle pelvik ve kalça operasyonları gibi major cerrahi girişimler sonrasında VTE için önemli predispozan faktör olmaktadır (51). Staz ve türbülans normal laminar akımı bozarak trombositlerin endotelle temasına neden olur. Aktive pıhtılaşma faktörleri kana karışmaz, pıhtılaşma faktör inhibitörlerinin staz alanına ulaşması gecikir. Endotelial hücrelerin aktive olması, pıhtılaşma sisteminin aşırı aktivasyonu veya antikoagülan mekanizmasının inhibisyonu ile trombüs oluşumuna neden olur (47,49).

Venöz sistemden kalkan trombüsün oluşturduğu PE'nin oluşturacağı klinik ve fizyolojik sonuçlar:

- a) Tıkanan pulmoner arter yatağının genişliğine
- b) Embolinin akciğerde oluşturacağı değişikliklere
- c) Pulmoner emboli öncesi hastanın kardiyopulmoner fonksiyonel kapasitesine bağlıdır (4).

Pulmoner emboliye bağlı olarak akciğerde bazı fizyopatolojik değişiklikler meydana gelir. Tıkanan damar yatağının beslediği akciğer dokusunda perfüzyon kesilmesine rağmen ventilasyon devam eder. Bu bölgeler 'alveoler ölü boşluk' alanları olarak değerlendirilir. Total ölü boşluk artar. Artmış ölü boşluk karbondioksit eliminasyonunu bozar (50). Arteriyel PCO_2 'ye medüller kemoresöptörlerin duyarlılığı artmaz ve hipokseminin de katkısıyla 'hiperventilasyon' gelişir. Hiperventilasyon ve artmış ölü boşluk ventilasyonunun etkisiyle 'alveoler hipokapni' ortaya çıkar (52,53). Alveollerde oluşan hipokapni ve kesilen pulmoner dolaşım nedeniyle tıkanan yerin distalinde bronkokonstrüksiyon ve alveoler kollaps eğilimi gelişir (11).

Pulmoner emboliyi takip eden süreçte tıkanan damarın distalindeki alveoler alandaki sürfaktan yapımı bozulur (54). Sürfaktan azalması ile alveoler kollaps, atelektazi (24-48 saat içinde), alveoler ödem ve hemoraji ortaya çıkar. Ventilasyon alanlarının da kaybı

ile ventilasyon-perfüzyon (V/Q) dengesinin bozulduğu akciğer alanları oluşur (52). Ventilasyon-perfüzyon uygunsuzluğu oksijen ve karbondioksit transferini bozar. Perfüzyona göre ventilasyon daha iyidir (55). Bu durumda akciğer içindeki kan akımının yeniden düzenlenmesi gerekir. Kılcal damar yatağında akımın azaldığı bölgeler ve tıkanmamış damarların bulunduğu aşırı akım bölgeleri V/Q uyumsuzluğuna yol açarak, hipoksemiye katkıda bulunur (53,56). Venöz kan akciğerdeki gaz değişim ünitesine uğramaksızın arteriyel sisteme girdiğinde şantlar oluşur. Etkilenen akciğer dokusundaki sürfaktan eksikliği ve hemorajiden kaynaklanan atelektazi de ventilasyon-perfüzyon oranlarının azalmasına ve arteriyel hipoksiye katkıda bulunur (50). İntrakardiyak şant ise patent foramen ovaleden gelişir. Hastaların yaklaşık üçte birinde, açık foramen ovale aracılığı ile sağdan sola şant sonucunda, sağ ve sol atriyum arasında tersine dönmüş basınç gradiyenti ağır hipoksemiye ve paradoksal embolizasyon ile inme riskinin artmasına yol açar (56).

Trombüs üzerinde biriken trombositlerden, hasarlı endotel hücreleri ve akciğer mast hücrelerinden çeşitli nörohumoral maddeler salınır. Serotonin ve TxA_2 en önemli mediatörler olmak üzere, histamin, araşidonik asit metabolitleri, lökotrienler, PAF, $\text{PGF}_{2\alpha}$ salınan vazokonstriktör maddelerdir (57). Trombüslerden salınan bu vazoaktif maddeler ile bronkokonstrüksiyon ve pulmoner arterde vazokonstriksiyon meydana gelir (58). Ventilasyonun devam ettiği alanlarda V/Q dengesizliği oluşur. Pulmoner yatakta periferik vasküler direnç artışı ile dolaşım daha da azalır. Refleks yolla da vazospazm gelişir (57). Venöz oksijen basıncı düşük olan PE'li hastada sağ ventrikül yetmezliğinin gelişmesi arteriyel hipoksemiye katkıda bulunur. Kardiyak output düşmesi ile dokulara oksijen sunumu azalır. Sonuçta akciğerde hemodinamik kompiyans azalır. Alveolo-arteriyel oksijen farkı artmıştır ve hipokapni vardır. Akut PE'nin hemen başlangıcında hiperkapninin varlığı, hem anatomik hem de fizyolojik ölü boşlukların artmış olduğu masif emboliye işaret eder. Genellikle arteriyel ve venöz kanda PCO_2 normal ya da normalin altındadır. Respiratuar alkaloz vardır. Arteriyel pO_2 'nin (paO_2) azalması ve alveoler-arteriyel oksijen gradyentindeki artış en sık görülen gaz değişim anormalligidir (50,52). Hastaların yaklaşık %20'sinde paO_2 ve alveoler-arteriyel oksijen gradyenti normal bulunabilir (22). Hipoksemi gelişim mekanizmaları:

- a) V/Q oranının bozulması
- b) Azalan kan kardiyak atım hacmi nedeni ile arteriyel-venöz oksijen farkının artması

c) Atelektazi ve ödem nedeniyle ventilasyonun kaybolduğu alanlarda ve artan pulmoner arteriyel basınca (PAB) bağlı var olan arteriyo-venöz anastomozların açılması nedeni ile şant gelişmesidir (4,52,53).

Akciğer dokusu üç kaynaktan oksijen temin eder:

- 1) Ventilasyon
- 2) Pulmoner dolaşım
- 3) Bronşiyal dolaşım (53)

Pulmoner emboli sırasında ventilasyon ve pulmoner dolaşım durur. Ancak bronşiyal dolaşım sistemik dolaşımdan kanlandığı için etkilenen bölgeyi beslemeye devam eder. Yaklaşık %10 hastada pulmoner ve bronşiyal dallar arasındaki anastomozlara rağmen küçük çaplı periferik damarların tıkanması ile enfarktüs ortaya çıkar. Önceden kardiyopulmoner hastalığı olanlarda enfarktüs oranları daha yüksektir (50,53,59).

Akut PE'nin esas sonuçları hemodinamiktir ve pulmoner arter yatağının %30-50'si tromboemboli ile tıklandığında aşikar hale gelir (50,60). Damar yatağının %50'den fazlasının aniden tıklandığı masif emboli sonrası PAB'nın kısa sürede 40 mmHg'nın üzerine çıkması ile akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyonu ve kardiyovasküler kollaps (sistemik hipotansiyon, şok) gelişir (52,53,60). Önceden kardiyovasküler hastalığı olanlarda damar yatağının az bir bölümünün tıkanması bile PAB'nda ciddi yükselmelere yol açar (53).

Pulmoner emboli atağını atlatan hastalarda sistemik sensörler sempatik sistemi aktive eder. İnotropik-kronotropik uyarılma ve Frank-Starling mekanizması, artmış PAB ile sonuçlanır. Bu durum istirahat halinde sol ventrikül dolumu ve debisinin düzenlenmesine yardımcı olur. Sistemik vazokonstriksiyon ile beraber bu kompensatuvar mekanizmalar sistemik kan basıncını stabilize eder (61). Kompensatuvar inotropik ve kronotropik uyarılma uzun vadede sağ ventrikül işlevlerini korumada yetersiz kalabilir. Sağ ventrikül oksijen gereksinimindeki artış ve azalmış koroner perfüzyon gradiyenti bu yıkıcı etkiye katkıda bulunur (62).

Bir iki gün içinde vücudun endojen trombolitik sisteminin aktive olması ile tıkanan damarların rekanalizasyonu başlar ve 10-14 gün içerisinde büyük ölçüde tamamlanır.

Tamamen rekanalize olması 4-8 haftayı bulur (63). Ancak olguların sadece yarısında tam rezolüsyon gelişir. Diğer yarısında ise trombüs organize olur ve rezidüel trombüs kalır. Nadiren bazı olgularda rekanalizasyon gelişmez, pulmoner hipertansiyon gelişir. Tekrarlayan mikrotromboemboliler de pulmoner hipertansiyon ile sonuçlanabilir (64).

2.3. PULMONER EMBOLİ ETİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

1991-95 yılları arasında yapılan oniki postmortem çalışmaya ilişkin meta-analizde PE olgularının %70'inde klinik şüphe duyulmadığı belirtilmektedir. Bu nedenle PE için risk faktörlerinin bilinmesi oldukça önemlidir (40,65).

Virchow tarafından tanımlanan triadda yer alan staz, hiperkoagülabilité ve damar endotel hasarı trombüs oluşumunda rol alan faktörlerdir. Venöz tromboemboli olgularının %75'inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanırken, %25 olgu ise idiyopatik olarak kalır (4,7,39).

Kadın ve erkekler VTE'den benzer oranlarda etkilenmesine rağmen, oral kontraseptiflerin, gebelik ve lohusalığın trombüs gelişimini kolaylaştırıcı etkilerinden dolayı genç yaş bayanlarda oranlar hafifçe artmış olarak bulunmaktadır (6,41,42,66).

Venöz tromboemboli insidansı özellikle 45 yaş sonrasında anlamlı bir şekilde artar (5,7,66). Hansson ve ark yaptıkları bir çalışmada PE'li hastaların yaş ortalamasının 62 olduğunu, hastaların yaklaşık %65'inin ise 60 yaş üzerinde olduğunu bulmuşlardır. Elli yaş altı ile karşılaştırıldığında 80 yaş üzerinde olan hastalarda gözlenen oranlar 10 kat daha yüksek bulunmuştur (67).

Derin ven trombozu hastane ilişkili en sık önlenabilir ölüm nedenidir (66). Hospitalize edilen hastalardaki ölümlerin %10'unun sebebi PE'dir (8,66). Kronik hastalıkları nedeniyle hospitalize edilen hastalarda 100 kat kadar artmış VTE riski vardır (68). Kısa süreli immobilizasyon (1-2 gün) bile VTE riskini arttırmaktadır (69,70). Dahili servislerde yatan hastaların %20 kadarında, cerrahi servislerde yatan hastaların ise %40 kadarında VTE gelişmektedir (66,71). Dahili hastalık nedeniyle hospitalize edilen hastalardan; kalp yetmezliği, orak hücreli anemi, HIV enfeksiyonu, nefrotik sendrom, diyabet, romatoid artrit ve hipotiroidiye sahip olma durumunda artmış VTE riski vardır (72).

Alt ekstremitedeki DVT'nun %70-80'i popliteal ve süperfisiyal femoral venden kaynaklanır (73). Proksimal venlerdeki DVT'nda PE riski daha fazladır (63,74). Tedavi almayan semptomatik proksimal DVT olan hastaların %50'den fazlasında 3 ay içinde semptomatik PE geliştiği görülmüştür (22,50). Son 45-90 gün içinde gerçekleşen major cerrahi girişim VTE riskini 6-22 kat artırır (39).

İnme geçiren ve heparin profilaksisi almayan hastalarda iki hafta içinde %50 oranında DVT gelişir, PE riski ise %10 kadardır (74). Akut MI geçiren hastalarda %5-35, konjestif kalp yetmezliği (KKY) nedeniyle hospitalize olan hastalarda %10-22 VTE gelişme riski vardır (75,76). Düşük ejeksiyon fraksiyonunda VTE için artmış risk vardır. Ejeksiyon fraksiyonunun %20 den az olması, VTE insidansında 38 katlık bir artış ile ilişkili bulunmuştur (77). Yapılan çalışmalarda KOAH akut alevlenmesi ile hastaneye yatan hastalarda PE prevalansının %19-29 arasında olduğu belirtilmekte olup, postmortem veriler daha yüksek rakamlara işaret etmektedir (78). Kanserli hastalar kanser olmayan hastalara göre 2-4 kat artmış VTE insidansına sahiptir (79). Kanserli hastalarda %4-20 oranında VTE saptanır (80). VTE için pankreatik kanserlerde en yüksek risk gösterilmiş olup; myeloproliferatif maligniteler, lenfomalar, beyin, mide, ve mesane kanserlerinde de sık olarak görülmektedir (72,79). Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1.4-21.5 kat daha fazladır. İmmüsupresif ya da sitotoksik ilaç alanlarda risk daha da artar (81).

Beden kitle indeksi 30 kg/m^2 'nin üzerinde olan kişilerde VTE riski 2-3 kat artar (7,41,66). Diyabet (DM), hipertansiyon (HT), dislipidemi ve sigara içimi PE için bağımsız risk faktörü değildir (82). Edinsel ve kalıtsal risk faktörleri tablo 1'de gösterilmiştir (16).

Tablo 1. Venöz tromboemboli için risk faktörleri

GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ	KAZANILMIŞ RİSK FAKTÖRLERİ
Antitrombin III eksikliği	İleri yaş
Protein C eksikliği	Son 3 ayda cerrahi(örn:pelvik,kalça)
Protein S eksikliği	Kanser
Faktör V Leiden mutasyonu	İmmobilizasyon
Aktive Protein C rezistansı (FV mutasyonu olmadan)	Travma
Protrombin G20210A mutasyonu	Spinal kord hasarı
Disfibrinojenemi	Gebelik-Lohusalık dönemi
Plazminojen eksikliği	Polistemia vera
Hiperhomosisteinemi	Antifosfolipid sendromu
Faktör VIII artışı	Oral kontraseptif ilaçlar
Antikardiyolipin antikorları	Hormon replasman tedavisi
Faktör VII eksikliği	Kemoterapi
Faktör IX artışı	Santral venöz kateterizasyon
	Konjestif kalp yetmezliği
	VTE geçirme öyküsü
	Nefrotik sendrom

Santral venöz kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda üst ekstremitede DVT ve PE gelişim riski artmaktadır (83).

Gebelikte VTE riski 3 ila 10 kat artış gösterebilmektedir (84). Özellikle post-partum dönemde, pre-eklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksek olup, postpartum dönemde 20 kata kadar artabilir (69,85). Oral kontraseptif kullanımı da riski artıran bir faktördür ve VTE riskini 3 kat kadar artırır (50,66,86). Postmenapozal hormon replasman tedavisi VTE riskini 2-6 kat artırır. Risk yaş ve obezite ile beraber artarken; estrogen dozu artması ve progesteron eklenmesi ile daha da artmaktadır (86,87).

Hereditör trombofili VTE olgularının %50 kadarında bulunmaktadır. Genel olarak popülasyonda Protein C ve S eksikliği az görülürken (%0.2-0.5), VTE olgularında %5-

10 civarında görülür (69,88). En sık görülen herediter trombofili etkeni olan aktive protein C rezistansının toplumda taşıyıcılığı %4-6 iken, tekrarlayan VTE'si olan hastalarda %20-60 oranında görülmektedir (89). Protrombin G20210A mutasyonunun ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonlarının da riski arttırdığına dair bulgular mevcuttur (88,89). Bazı hasta gruplarında genetik risk faktörlerinin özellikle araştırılması gerekir (4). Bunlar ;

- Kırk yaş altında gelişen ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan VTE ataklarında
- Ailesel VTE öyküsü bulunanlarda
- Olağandışı yerlerde (batın içi venlerde, üst ekstremitelerde) tromboz gelişenlerde
- Tekrarlayan VTE öyküsü olanlarda
- Varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda
- Yenidoğan döneminde tromboz öyküsü olanlarda

Trombofili araştırmasına Faktör V Leiden, protrombin G20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikoru varlığının incelenmesi ile başlayıp, ardından daha az sıklıkla görülen AT III, Protein C ve S eksikliğinin araştırılması daha uygun bir yaklaşımdır olacaktır (88,89).

2.4. PULMONER EMBOLİ KLİNİĞİ

Pulmoner embolide tanıya giden yol, klinik kuşku ile başlar. Otopsi çalışmalarının sonuçlarına göre olguların çoğunda ölüm öncesinde PE kuşkusunun olmadığı belirlenmiştir (13,14,40).

2.4.1. Derin Ven Trombozunda Belirti ve Bulgular

Pulmoner embolide ana neden, özellikle alt ekstremitelerde derin venlerden kaynaklanan trombüslere (2,3). Derin ven trombozu %90 alt ekstremitelerde derin venlerden kaynaklanır. Popliteal ven ve daha yukarıdaki venlerden kaynaklanan DVT olan hastaların %50'den fazlasında PE ortaya çıkar. Pulmoner embolinin kaynağı nadiren iliak venler, renal venler, sağ kalp ve üst ekstremitelerde venleri olabilir (22,50).

Derin ven trombozuna bağlı ağrı, duyarlılık, eritem, ısı artışı, gide bırakan ödem, şişlik veya ayağın dorsofleksiyonu ile gelişen baldır ağrısı olarak tanımlanan Homan's belirtisi gibi klinik belirti ve bulgular, olguların %50'sinden azında bulunurlar (90,91).

2.4.2. Pulmoner Embolide Belirti ve Bulgular

Pulmoner emboli, DVT'nun başlamasından yaklaşık 3-7 gün sonra gelişir. Klinik bulgular, semptomsuz bir tablodan masif bir atak sonucu ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir (92,93).

Klinik belirti ve bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/çok sayıda), lokalizasyonuna, enfarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmamasına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir (4). Pulmoner embolide önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, ani gelişen dispne ve takipne en sık rastlanan belirti ve bulgudur (70). PIOPED I ve II çalışmasında; daha önce kardiyopulmoner hastalık öyküsü olmayan hastalarda dispne %73 görülme oranı ile en sık rastlanılan belirtidir (20,70,91). İstirahat dispnesi anlamlıdır ama eforla da görülebilir (20). Plöretik ağrı ve öksürük de sık görülen belirtilerdir (91). Takipne (20/dk'dan fazla solunum) hastalarda en sık görülen bulgudur. PIOPED I ve II çalışmalarında daha önce kardiyopulmoner hastalık öyküsü olmayan PE'li hastalarda %70 ve %54'lük oranlarda görülmüştür. İkinci en sık bulgu ise taşikardidir (20,70,94). Boyun venlerinde dolgunluk, sağ ventriküler lift, 2. ses pulmoner komponentinde şiddetlenme hastaların %21'inde görülür (93). Ateş her zaman görülen bir bulgu değildir ve hastaların sadece %6'sında 38.3⁰ C'yi geçer (16,95).

PIOPED II çalışmasında dispne, takipne ya da göğüs ağrısı, PE'li hastaların %90'dan fazlasında bildirilmiştir (91,96). Fakat belirti ve bulgular sadece PE'ye özgü değildir (16,97). Plöretik ağrı kardiyopulmoner hastalık öyküsü olmayan PE'li hastalarda hemoptiziden daha sık görülür (20,94). Hemoptizi sıklıkla balgamda kan çizgilenmesi şeklinde ya da hafifçe pembeye boyanma şeklinde olup, komplike kanama şeklinde de görülebilir. Plöretik ağrı dışı göğüs ağrısı olağan değildir (94). Ağrının nedeni genellikle hemoptizinin eşlik ettiği pulmoner enfarkt ya da alveoler kanamaya yol açan distal embolilerdir (16,98). Öksürük genellikle nonproduktif olarak görülse de, bazen berrak, pürülan ya da kanlı balgam ile beraber olabilir (70).

Daha önceden kardiyopulmoner hastalığı olmayan hastalarda pulmoner emboli ile ilişkili bu belirti ve bulguların kombinasyonlarının varlığı uygun trombolitik tedavi

alabilecek hastaların saptanmasını sağlayıp süreci hızlandırabilir. Fakat bu kombinasyonlar PE için spesifik değildir ve varlığı her zaman ileri değerlendirme kararını etkilemez (20).

Akut PE'nin en ciddi klinik tablosu olan dolaşım kollapsı bulunan hastalarda bile dispne ve takipne olmayabilir (91,94,98).

Senkop PE'de nadir bir bulgu olup, ileri derecede azalmış kardiyak rezervin önemli bir göstergesi olarak kabul edilir (16). Yaşlılarda senkop ile başvuru gençlere göre daha siktir. Buna karşılık yaşlılarda yan ağrısı ve hemoptizi daha az görülmektedir (4). Dispne ve takipne gençlerde yaşlılara göre daha sık görülür. Dispne ve takipne ana veya lobar dallarda yerleşen trombüs varlığında daha sık görülen bir belirtidir (20). Pulmoner emboli tanısı konulan hastalarda belirti ve bulguların sıklığı tablo 2'de gösterilmiştir (99,100).

Tablo 2. Pulmoner embolili hastalarda belirti ve bulguların sıklığı

Belirtiler:	%	Bulgular:	%
Dispne	80	Takipne (>20/dk)	70
Göğüs ağrısı (plöretik)	52	Taşikardi (>100/dk)	26
Göğüs ağrısı (substernal)	12	DVT bulguları	15
Öksürük	20	Ateş (>38.5)	7
Hemoptizi	11	Siyanoz	11
Senkop	19		

Olguların %60-70'inde daha küçük trombüsler daha periferik ve küçük pulmoner arterlere ulaşarak, pariyetal plevrayı etkileyen inflamatuvar yanıtı başlatıp, plöretik göğüs ağrısına ve plevral sıvıya neden olabilirler (50). Periferik tıkanmalarda enfarktüs gelişme olasılığı daha yüksek olup, %10 civarındadır. Altta yatan kardiyopulmoner hastalığa ait damar problemleri enfarktüs gelişimini kolaylaştırır (59). Bu olgularda hemoptizi ve plöretik göğüs ağrısı daha siktir. Bu hastalarla yapılan çalışmalarda emboli şiddetinin daha az olduğu görülmüştür (20).

Pulmoner emboli klinik tabloları;

- Masif
- Submasif
- Non-masif (minör) olarak sınıflandırılır (4).

Masif PE’de büyük bir trombus akciğerlere ulaştığında, ana pulmoner arter veya lobar dallarının bifurkasyonlarına yerleşip, pulmoner damar yatağının %50’den fazlasını ani olarak tıkaması ile hemodinamik bozukluğa neden olur (50). Santral damarların tıkanmalarında dispne ve hipoksemi bulguları daha ön plandadır. Pulmoner arterdeki tıkanma ve vazokonstrüksiyona yol açan mediyatörlerin salınımı ile sağ ventrikül ard yükü artar. Kardiyak output sürdürülmeye çalışılırsa PAB ve sağ ventrikül iş yükü artış meydana gelir. Bu iş yüküne dayanılamadığı noktada akut sağ kalp yetmezliği gelişir (52). Sağ ventriküler dilatasyon triküspit regürjitasyonuna yol açar ve sol ventrikül dolma basıncını da etkileyerek neticede hipotansiyona yol açar. Aortik basıncın düşmesi ve sağ ventrikül basınçlarında artışa bağlı sağ koroner arterin komprese olması nedeniyle miyokard perfüzyonu bozulur. Miyokarda oksijen sunumunun kısıtlanması neticesinde iskemi gelişir (50,52 ,92).

Masif embolili hastalar; hipoksemi ve düşük kardiyak output nedeniyle ciddi dispnesi, takipnesi olan ve senkop gelişebilen hastalardır (50). Hastalarda hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg), hipoksemi ve artmış kardiyak iş yükü nedeniyle göğüs ağrısı olabilir (22). Anksiyete ve substernal baskı hissi vardır. Kardiyak outputun azalmasına bağlı olarak siyanoz, periferik soğukluk, şiddetli taşikardi, apati, oligüri, mental konfüzyon görülebilen bulgulardır (50). Pulmoner 2. ses sert, Gallop ritmi, sternumun sol kenarı boyunca triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm duyulabilir, venöz dolgunluk saptanabilir (16,50,52). Semptomatik PE’li olguların %10’u semptomların başlamasından sonra birkaç saat içinde kaybedilir (22,40,72). Olguların %5-10’unda PE şok ya da hipotansiyon ile kendini belli eder (92,93). Ölümünün %90’dan fazlası tanı konulamadığı için tedavi almayan hastalarda ortaya çıkar (66,101).

Olguların %5-10'unda görülen masif PE'de nedeni açıklanamayan ani başlangıçlı dispne, takipne ve taşikardi atakları ön plandadır. Masif PE'nin mortalitesi %30-40 civarındadır (52,112).

Submasif PE; pulmoner arteriyel ağacın %30-50 kadarı trombüs ile tıkanmıştır. Sistemik kan basıncı korunur, genellikle hipotansiyon gelişmez. Fakat ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu(dilatasyon, hipokinezi,PAB artışı) bulguları mevcuttur (4).

Non-masif (minör) PE'de ise sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal bulunur. Klinik olarak tanı koymanın zor olduğu gruptur. Açıklanamayan göğüs ağrısı, takipne ya da göğüs ağrısı varlığında tanısal testler yapılmalıdır (102). Akut minör (nonmasif) PE'si olan hastalarda pulmoner arteriyel ağacın %50'den daha azı tıkanmıştır ve genellikle hastalarda semptom yoktur. Bu hastalarda ortalama pulmoner arter basıncı nadiren 25 mmHg'yı aşar. Non-masif PE sağ ventrikülde genişleme yapmaz, ventrikül fonksiyonları iyi korunur, hipotansiyon gelişmez, venöz kan basıncı korunur ve kalp sesleri normaldir (50).

Pulmoner embolili hastalarda ölümlerin çoğu tanı konulduktan sonraki ilk birkaç saat içinde olmaktadır (22,72). Hastaların 30 günlük süreçteki mortalite oranları %10-30 arasında değişmektedir ve PE'li hastalardaki ani ölüm oranları %20-25 olarak tahmin edilmektedir (42,43). 1985'ten beri yapılan otopsi serilerinde PE'ye %19 oranında rastlanılmaktadır (20). Klinik olarak PE'den şüphelenilen hastalarda, klinik bulgular, rutin laboratuvar verileri tanıyı koymada ya da ekarte etmede yetersiz kalmaktadır. Tanı koymayı sağlayacak metotların invaziv olma, komplikasyon riski ve kolay ulaşılamama gibi sebeplerinden dolayı, ileri inceleme gereksinimini belirleyecek olasılık düzeylerinin belirlenmesi gündeme gelmiştir (8).

Pulmoner emboli 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 skorlama yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skorlamalardan ilki; Wells skorlaması olup, "Kanada" skorlaması olarak da bilinir (tablo 3). İkinci skorlama ise modifiye Geneva skorlamasıdır (tablo 4) (16).

Akut PE'den şüphelenilen 1260 yatan ve ayakta hastayı içeren bir kohort çalışmasından Wells skoru geliştirilmiştir. Hastalar düşük, orta ve yüksek olasılık düzeylerine göre sınıflandırılmışlardır. Yüksek olasılık grubundakilerin %50'sine, orta olasılık grubundakilerin %18,8'ine, düşük olasılık grubundakilerin %2'sine PE tanısı konulmuştur (96,103).

Tablo 3. Wells (Kanada) pulmoner emboli 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 PE 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 olasılık

*Veya: ≤4 .0 puan: PE klinik olasılığı zayıf

>4.0 puan: PE klinik olasılığı kuvvetli

Acil servise PE şüphesi ile başvuran hastalarda pulmoner anjiyografi kontrollü dört çalışmayı içeren bir analizde Wells ve Geneva skorlamasının uygulandığı olgularda; düşük olasılıklı kliniği olanlarda PE prevalansı %10, orta olasılıklılarda %30-40 ve yüksek olasılıklı bulunanlarda %67-81 olarak saptanmıştır (104,105). Bu bulguların rehberliğinde, düşük-orta klinik skorlamanın özellikle D-dimer gibi diğer non-invaziv tanı yöntemlerinin negatifliği ile birlikte PE'yi dışlayabileceği öngörülmektedir (4).

Tablo 4. Modifiye Geneva skorlaması

Bulgu	Puan*
>65 yaş	1
Daha önce DVT veya PE öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi ya da ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94/dk	3
Kalp hızı: >95/dk	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

Pulmoner emboli ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar tablo 5’de sıralanmıştır (106):

Tablo 5. Pulmoner emboli ayırıcı tanısındaki hastalıklar

Akut MI	Perikardit
KOAH	Perikard Tamponadı
Konjestif Kalp Yetmezliği	Primer Pulmoner Hipertansiyon
Aort Diseksiyonu	İntratorasik Malignite
Pnömoni veya bronşit	Kaburga Kırığı
Kardiyomyopati	Kostokondrit
Bronşiyal Astma	Kas-iskelet Sistemi İlişkili Ağrılar
Pnömotoraks	Anksiyete

2.5. PULMONER EMBOLİ TANISI

Pulmoner emboli tanısı için önce kuşku gerekir. Hikaye, klinik ve fizik muayene bulguları özgün değildir. Akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), biyokimyasal inceleme ve arter kan gazının klinik değerlendirmeye katkısı vardır. Ancak kesin tanı için görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır (16,98).

2.5.1. Akciğer Grafisi

Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PE'li hastaların yaklaşık %16-24'ünde akciğer grafisi normaldir (70,107).

PIOPED çalışmasına göre; akciğer grafisi bulgularında en sık radyolojik bulgu olarak atelektazi ya da pulmoner parankimal anormallikler (%69) gözlenmektedir. Sıklık sırasına göre bulgular şunlardır (91):

- 1- Çizgisel atelektazi (subsegmental) veya parankimal anormallikler (%69)
- 2- Plevral sıvı (%47)
- 3- Plevral tabanlı yoğunluk artışı (Hampton hörgücü) (%34): Pulmoner enfarktüsün klasik radyolojik bulgusudur. Sıklıkla plevral tabanlı, tepesi akciğer hiluslarına doğru uzanan, üçgen veya konik şekilde yoğunluk artışıdır. Embolik ataktan 24 saat sonra görülebilir. En yaygın sağ alt lob bazalinde, çoğu kez de kostofrenik sulkusta yerleşmiştir.
- 4- Diyafragma yükselmesi (%28)
- 5- Azalmış pulmoner damarlanma (%21)
- 6- Santral pulmoner damarlarda genişleme (Fleischner bulgusu) (%15)
- 7- Kalp boyutlarında büyüme (%12)
- 8- Bölgesel oligemi (Westermarck bulgusu) (%7)
- 9- Pulmoner ödem (%4)
- 10- Genişlemiş sağ desenden pulmoner arter görüntüsü de pulmoner embolizmde bir radyolojik bulgu (Palla işareti) olabilir.

Bu bulgular PE'ye özgü değildir. Akciğer grafisi, klinik olarak PE'yi taklit edebilen pnömotoraks, pnömoni, sol kalp yetmezliği, tümör, lobar kollaps, kot fraktürü ve plevral effüzyonun dışlanması açısından önemlidir (50).

2.5.2. Elektrokardiyografi

Hastaların %30'unda EKG bulguları normal olabilir (70). Miyokard enfartüsü ve perikardit gibi kardiyak kökenli hastalıkların ayırıcı tanısında EKG özellikle faydalıdır. Elektrokardiyografideki temel değişiklikler sağ ventrikül basınç yükü ile ilişkilidir. Anterior derivasyonlarda düşük voltajlı QRS kompleksleri PE'ye işaret edebilir. Akut kor pulmonaleyi destekleyen $S_1Q_3T_3$, sağ dal bloğu ve sağ aks deviasyonu gibi bulgular PE olgularında saptanabilecek EKG değişiklikleri olup, PE'ye özgü değildir (108). En sık görülen bulgular ST segment ve T dalga değişiklikleridir (70,92,108). T dalga değişikliklerinin nedeni açık değildir. Otopside normal koroneri olan hastalarda miyokardiyal nekroz gösterilmiştir (109,110). Hastalarda en sık görülen EKG bulgusu sinüs taşikardisidir (50).

Görülebilecek EKG bulguları; sinüs taşikardisi, atriyal fibrilasyon (yeni gelişen), atriyal ekstrasistoller, sağ dal bloğu, $S_1Q_3T_3$ paterni, DIII ve aVF'de Q dalgası, sağ aks sapması, sağ ventrikül yüklenmesine bağlı anterior derivasyonlarda T dalga negatifliği, ST elevasyon ya da depresyonları olarak belirtilebilir (4).

2.5.3. Ekokardiyografi

Akut PE'li hastalarda prognozun belirlenmesi ve tedavinin seçiminde sağ ventrikül disfonksiyonu son derece önemli bir göstergedir (52). Tanısı konulan hastaların %50 kadarında sağ ventrikül disfonksiyonuna işaret eden bulgular vardır ve bu mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Olguların yaklaşık %25'inde sağ ventrikül dilatasyonu saptanmaktadır (22,52). Ekokardiyografi masif ve submasif PE'de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesini sağlar. Masif PE ile karışabilen aort disseksiyonu, perikard tamponadı, AMI ve kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır (22). Stabil olmayan klinik durumu ile sağ ventrikül işlev bozukluğu bulgularının saptandığı hastalarda yatak başı tedaviler ile yetinilecek ise, PE'ye yönelik tedavi kararının çok hızlı alınmasını sağlar (22,50).

Sağ ventrikül dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ odacıklarda mobil trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı PE'li hastaların TTE'sinde gözlenebilecek değişikliklerdir (111,112).

Submasif PE olgularında sağ ventrikül dilatasyonunun varlığı erken mortalite riskini gösterebilen bir durumdur ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoagulan yerine trombolitik tedavi önerilir. Erken mortalite riski yüksek bu alt grubun belirlenmesinde ekokardiyografik incelemenin yeri önemlidir (22,111).

Ekokardiyografide sağ ventrikül boyutunun sol ventriküle oranının ≥ 0.9 olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Sağ ventrikül hipokinezisi mortalite riskini yaklaşık 2 kat artırır (112,113).

Ekokardiyografinin sağ atriyum, sağ ventrikül ve pulmoner arter içindeki emboliyi göstermede sensitivitesi düşüktür. Sağ atriyum ve ventrikül içindeki trombus %10-15 oranında ekokardiyografi ile gösterilebilir (114). Transözefageal ekokardiyografi trombusları göstermede TTE'ye göre daha iyi sonuçlar verir (111). Ekokardiyografi, şok tablosu ile acil servise gelen ve masif PE'den kuşkulanan olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır (22).

2.5.4. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografisi

Pulmoner emboli olgularının %90'ından fazlası bacaklardaki derin venlerde gelişen trombüslere bağlı ortaya çıkar (2,3). Klasik venografi kullanılarak yapılan çalışmalarda, PE olduğu kanıtlanmış hastalarda %70 oranında DVT bulunmuştur. Derin ven trombozlarının %70-80 civarında proksimalde, %20-30 civarında ise distal venlerde yer aldığı görülmektedir. Olguların %50 kadarının asemptomatik olduğu saptanmıştır (115,116). Derin ven trombozunun araştırılması için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon USG'si, iki yönlü doppler USG ve renkli doppler USG yer almaktadır (117).

Kompresyon USG'nin proksimal DVT için duyarlılığı %90'ın üzerindeyken, özgüllüğü %95 civarındadır (118).

2.5.5. Spiral Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

Spiral BT anjiyografi pulmoner arter yatağındaki trombusu segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Dedektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegment ve ötesi periferik trombusları saptamadaki duyarlılığı artar (119-121). Son zamanlarda yapılan PIOPED II çalışmasında çok dedektörlü spiral BT ile PE için sensitivitesinin %83,

spesifitesinin %96 olduğu bulunmuştur (122). Sintigrafiye göre önemli bir avantajı vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir. Bu da ayırıcı tanıda önemli bir özelliktir (123). Son yıllarda spiral BT anjiyografi sırasında aynı protokolün bir parçası olarak yapılan BT venografi çekimleri ile alt ekstremité proksimal venlerinin incelemesi sağlanmaktadır (122).

2.5.6. Akciğer Sintigrafisi

Ventilasyon / Perfüzyon sintigrafisi, PE tanısında kullanılan non-invaziv bir tanı yöntemidir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arteriyel dolaşımın radyonüklid işaretli partiküller ile mikroembolizasyonu temeline dayanmaktadır. Perfüzyon sintigrafisi ventilasyon çalışmaları ile beraber uygulanır (22). Genellikle Teknesyum 99m, Xenon 133 ile işaretli mikroparçacıklar kullanılır. Pulmoner arter dallarında tıkanma olan yerlerin distaline bu parçacıklar geçemeyeceği için, oluşan görüntülere göre yorumlama yapılır. Perfüzyonun olmadığı alanlarda ventilasyonun normal olması ise PE'nin kanıtıdır (124).

Sintigrafi, BT anjiyografi bulunmayan merkezlerde, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT'nin tanı sağlamadığı durumlarda, kontrast madde allerjisi öyküsü veya renal bozukluğu olan hastalar için alternatif bir seçenektir (125). Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite, vs), plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu nedenle ventilasyon sintigrafisi perfüzyon sintigrafisine eklendiğinde spesifite artmaktadır (126).

2.5.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Pulmoner arterler içinde trombüsün doğrudan görüntülenmesini sağlar. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeni ile gebelerde kullanılabilir. Hareket artefaktlarının yarattığı görüntüleme sorunları nedeniyle spiral BT'den daha az kullanılır (127).

2.5.8. Pulmoner Anjiyografi

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PE’de kesin tanı sağlayan, altın standart test olarak kabul edilir (25). Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı %0.5, morbidite oranı %1 civarındadır. Bu nedenle konvansiyonel anjiyografiden mümkün oldukça kaçınılmalıdır. İleri pulmoner hipertansiyon, sol dal bloğu, kontrast madde alerjisi, gebelik, renal yetmezliği olanlarda kontrendikedir (26).

2.5.9. Konvansiyonel Venografi

Kontrast venografi, alt ekstremitte ve daha üstündeki DVT tanısı için altın standarttır . PE’den kuşkulandığında, görüntüleme tekniklerinin kullanımıyla kesin tanıya ulaşamadığı durumlarda DVT araştırılması için venografi uygulanabilir (117).

2.6. PULMONER EMBOLİDE LABORATUVAR

Pulmoner emboli olgularında lökositoz, serum laktat dehidrogenaz, aspartat aminotransferaz, C-reaktif protein düzeyinde, ve sedimantasyon hızında artış saptanabilir. Ancak bu bulgular PE için özgün değildir (4).

2.6.1. Arteriyel Kan Gazları

Akut PE’li hastalarda arteriyel hipoksemi ve respiratuvar alkaloz sık gözlenen değişikliklerdir. Hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır (70,99). Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. Arteriyel oksijen saturasyonu %95 ve üzerinde ise mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür (128). Daha önceden kardiyopulmoner hastalığı olmayan akut PE’li hastalarda arteriyel kan gazında parsiyel oksijen basıncı normal olabilir (50,70,91)

2.6.2. D-dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (18). Derin ven trombozu ve PE için tanısal sensitivite %94-98 ve spesifisite %50-60 arasında bulunmuştur (16,19,20). Yatan hastalarda, cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır enfeksiyonlar, gebelik gibi durumlarda test pozitif bulunabilir (20).

D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir (129). Kantitatif ölçüm için Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA) ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri, kalitatif ölçümler için Mikrolateks, “Red cell” aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır (130-132). Bu testler arasında klasik lateks aglütinasyon testi ve red cell aglütinasyon testi (SimpliRED) en az duyarlı, ELISA ve turbidimetrik test ise en duyarlı olanlardır (132).

Ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan, düşük ve orta klinik olasılık taşıyan hastalarda D-dimer negatifliği PE dışlanmasında kullanılabilir (4,18). Yüksek klinik olasılıkta ve PE yönünden yüksek riskli gruplarda (kanser, yoğun bakım hastası, ileri yaş, hastanede yatanlarda) düşük serum D-dimer düzeyi, PE’yi tek başına dışlayamaz (Negatif prediktif değer <80) (133).

D-dimer seviyesi, pulmoner ana gövdede embolisi olan hastalarda ve akciğerin %50’den fazlasında perfüzyon defekti gösteren hastalarda en yüksek seviyededir (134).

2.6.3. Kardiyak Troponin T

Kalp kaslarına spesifik bir enzimdir (23). Masif PE’ye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sağ ventrikül kaslarında mikroenfarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan troponin salınımı artar (16,23). Artmış serum troponin düzeyi sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir. Masif PE nedeniyle kaybedilen hastaların otopsisinde, koroner arterlerin açık olmasına rağmen gelişen transmural sağ ventrikül enfarktüsü saptanmıştır (135,136). Kardiyak troponin T’nin artmış olması erken mortalite ve komplikasyonlar ile bağlantılı bulunmuştur (137,138).

2.6.4. Natriüretik Peptidler

Ventrikül işlev bozukluğuna bağlı olarak artmış miyokard gerilmesiyle beyin natriüretik peptid (BNP) salınımının arttığı gösterilmiştir (139). Akut PE’de BNP ya da N-terminal proBNP (NT-proBNP) düzeylerinin, sağ ventrikül işlev bozukluğu ve hemodinamik bozulmanın ağırlığını yansıttığını gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. BNP

yüksekliğinin erken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (140,141). Troponin, BNP ve NT-proBNP ölçümlerinin, prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PE'li olguların nonmasif olgulardan ayırt edilmesinde yararlı olabileceği bildirilmiştir (140).

2.7. Pulmoner Embolide Tanı Algoritmaları

Pulmoner emboli kuşkusu ile başlanan antikoagülan tedavinin yüksek kanama riski taşıması, tanının en kısa sürede doğrulanmasını ya da dışlanmasını gerektirir. Kuşku duyulan hastaların ancak %25'ine objektif testlerle (spiral BT, Doppler USG) doğrudan tanı konulabilmektedir (113,142).

İnvaziv ve pahalı girişimlere gereksinimleri azaltmak amacı ile ampirik klinik değerlendirme, D-dimer, alt ekstremité kompresyon USG'si, seri venöz USG, V/Q sintigrafisi ve spiral BT anjiyografi gibi değişik tanı yöntemlerini içeren farklı algoritmalar üretilmiştir (142-144).

2.7.1. Acil Polikliniğine Başvuran Stabil Hastalarda Tanı Algoritması

2.7.1.1. Birinci aşama:

Pulmoner emboliyi düşündüren semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PE prevalansı yaklaşık %30 civarındadır (4,145). Bu nedenle algoritmik yaklaşımda ilk aşama; pulmoner embolinin dışlanması ve gereksiz tanısal testlerin uygulanmasının önlenmesidir.

1. Klinik olasılık değerlendirmesi.
2. D-dimer testi: Yüksek duyarlılıklı klasik ELISA, hızlı ELISA ve turbidimetrik testlerin negatif bulunduğu düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda PE dışlanır. İleri inceleme gereksizdir (20,133).
3. Yüksek klinik olasılıklı olarak değerlendirilen hastalarda düşük negatif prediktif değer nedeniyle D-dimer testinin yerine spiral BT anjiyografi, V/Q sintigrafisi gibi ileri görüntüleme yöntemleri kullanılması önerilmektedir (121,124).

2.7.1.2. İkinci aşama:

Pulmoner emboli tanısı ilk aşamada dışlanamayan hastalarda ikinci aşamaya geçilir (4,124-129):

1. Klinik olarak düşük/orta olasılıklı değerlendirilen hastalarda tek dedektörlü spiral BT'nin normal bulunması tek başına PE'yi dışlamaya yetmez. Bu durumda PE'nin dışlanması için alt ekstremité USG ile proksimal trombüsün negatif bulunması gereklidir.
2. Çok dedektörlü spiral BT aynı durumda tek başına dışlama için yeterli olabilmektedir.
3. Çok dedektörlü spiral BT'si normal bulunan yüksek klinik olasılıklı hastalarda incelemeye alt ekstremité USG veya V/Q sintigrafisi ile devam edilmesi gerekir. Perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması durumunda PE dışlanmaktadır.
4. Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi sonucu, eğer hastada önceden geçirilmiş PE öyküsü yoksa ya da klinik olasılık düşük değilse tanı koydurucudur.
5. Düşük/orta olasılıklı sintigrafide ek testlere gereksinim vardır. Pulmoner tromboemboliye tanısall yaklaşımda, sintigrafi ve alt ekstremité kompresyon USG'si birlikte kullanılabilir. Sintigrafi ve alt ekstremité USG incelemesi normal bulunarak PE'nin dışlandığı çalışmalarda üç aylık VTE riski ortalama %0.6 civarındadır.

2.7.1.3. Üçüncü aşama:

İlk iki aşamada PE tanısı hala doğrulanamamış veya dışlanamamış ise artık üçüncü aşama inceleme için pulmoner anjiyografi ve venografi gibi "altın standart" testlere başvurulur. Klinik olarak stabil PE olgusunda pulmoner anjiyografinin başlıca endikasyonu; PE kuşkulu bir hastada yüksek klinik olasılık saptanmasına karşın, diğer non-invaziv testler ile PE tanısının dışlanamamasıdır (4).

2.7.2. Masif Pulmoner Emboli Düşünülen Hastalarda Tanı Algoritması

Masif PE hızla ölümcül olabileceği için semptomların varlığında, ayırıcı tanısı (aort diseksiyonu, miyokard enfarktüsü ve perikard tamponadı gibi) yapılarak acil tedavi başlanabilmesi için acilen ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır (112).

Sağ ventrikül disfonksiyon ve/veya dilatasyon bulguları saptanan hastalarda olanak varsa hasta başında alt ekstremitte kompresyon USG'si ile DVT varlığı araştırılmalıdır. Ultrasonografide pozitif sonuç alınması trombolitik tedaviye başlanması için yeterlidir. Eğer USG incelemesi yapılamazsa veya negatif bulunmuş ise derhal spiral BT anjiyografi veya pulmoner anjiyografi yapılmalıdır. Pulmoner anjiyografi tanı ile birlikte tedavinin de yönlendirilmesine (lokalize fibrinolizis, mekanik fragmentasyon ve perkütan tromboembolektomi gibi) olanak sağlar (4).

2.8. PULMONER EMBOLİ TEDAVİSİ

Pulmoner emboli ve DVT'nun tedavi ilkeleri aynıdır. Üç temel tedavi yaklaşımı söz konusudur (4):

- a. **Reperfüzyon tedavisi:** Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomi.
- b. **Antikoagülan tedavi:** Yeni trombüs oluşumunu engeller ve mevcut trombüsün genişlemesini önler.
- c. **Vena kava inferior (VKİ) filtreleri:** Trombüsün akciğere ulaşmasını mekanik olarak engeller.

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

Reperfüzyon tedavisinde trombolitik ilaçlarla trombüs rezolüsyonunun ilk 24 saat içinde heparine göre çok hızlı olduğu gösterilmiştir (146). 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 düşmesinin geliştiği masif PE'dir (147,148). Trombolitik tedavi yapılmadan önce gereksiz invaziv girişimlerden (özellikle arteriyel) sakınılmalıdır (4). Hipotansiyon olmaksızın; seçilmiş yüksek riskli hastalarda (ciddi hipoksemi, geniş perfüzyon defektlerinin varlığı, sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikülde serbest trombüs ve foramen ovale açıklığı varlığı) eğer kanama riski düşükse trombolitik tedavi önerilir (22,148). Masif PE'de trombolitik amaçlı kullanılan ilaçlar tablo 6'da gösterilmiştir (22).

Tablo 6. Masif pulmoner embolide trombolitik kullanımı

İlaç	Uygulanma şekli
Streptokinaz	250.000 IU yükleme dozu olarak 30 dakikada, takiben 100.000 IU/saat 12-24 saat Hızlı rejim:1.5 milyon IU/2 saatte
Ürokinaz	4400 IU/kg yükleme dozu olarak 10 dakikada, takiben 4400 IU/kg/saat 12-24 saatte Hızlı rejim: 3 milyon IU/2 saatte
rtPA*	Yükleme dozu yapılmaksızın, 50 mg/saat ile 2 saatlik tedavi

rtPA*: Rekombinant doku plazminojen aktivatörü

Streptokinaz, β -hemolitik streptokok kültüründen elde edilen bir polipeptiddir. Ucuz olmasına karşın allerjik reaksiyonlar ve hipotansiyon gibi yan etkilere daha fazla yol açar. İki saatlik infüzyon zamanı ve etkisinin hızlı ortaya çıkması nedeniyle hipotansiyon/şok tablosu varlığında hemodinaminin hızla düzeltilmesi için rtPA tercih edilmelidir (22,149,150). Önceden heparin başlanan ve trombolitik tedavi nedeni ile daha sonra kesilen hastalarda trombolitik ilaç infüzyonu tamamlandıktan sonra aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) kontrolü yapılır. Daha önceden heparin başlanmamış hastalarda bu kontrole gerek yoktur. Ölçülen aPTT değeri normalin üst sınırının iki katından az ise; yükleme dozu yapılmaksızın 18 IU/kg/ saat dozunda unfraksiyone heparin (UFH) tedavisine başlanmalıdır. Eğer aPTT değeri söz edilen sınırı aşmış ise aPTT ölçümü her dört saatte bir tekrarlanmalı ve istenilen değere gelindiğinde UFH tekrar başlanmalıdır (4,22).

Trombolitik tedaviye rağmen ilk birkaç saate hemodinamisi düzelmeyen hastalarda ve trombolitik uygulaması kontrendike olan olgularda cerrahi embolektomi uygulanır (151). Günümüzde, olanak ve yeterli tecrübe varsa, kateter embolektominin cerrahi embolektomiden önce denemesi önerilir. Bu mekanik yöntemlerle birlikte trombolitik tedavi kombine olarak uygulanabilmektedir (152,153).

Antikoagülan tedavi, PE kuşkusu orta ve yüksek olan hastalarda yüksek kanama riski yoksa tanı dışlanana kadar derhal düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), UFH veya

fondaparinux ile tedavi başlanmalıdır. Tanı kesinleştğinde heparin veya fondaparinux tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir (148). Tablo 7’de trombolitik tedavinin kontrendike olduğu durumlar gösterilmiştir (22).

Tablo 7. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları

Mutlak	Göreceli
Hemorajik ya da orijini bilinmeyen inme	Son 6 ay içindeki geçici iskemik atak
Son 6 ay içindeki iskemik inme	Oral antikoagülan tedavi
Santral sinir sistemi hasarı ya da tümörleri	Gebelik ya da postpartum ilk hafta
Son 3 hafta içindeki major travma ya da cerrahi	Kompresyon uygulanamayan kateter girişleri
Son 3 hafta içindeki kafa yaralanması	Travmatik resüsitasyon
Son 2 ay içinde geçirilen gastrointestinal kanama	Refrakter hipertansiyon (sist TA>180 mmHg)
Aktif kanama varlığı	İlerlemiş karaciğer hastalığı
	Enfektif endokardit
	Aktif peptik ulkus

Bu gruptaki ilaçlar masif olmayan olgularda başlangıç tedavisi, masif olgularda ise idame tedavisi olarak planlanır. Etkisini antitrombin üzerinden gösteren UFH, yarı ömrünün kısa olması, aPTT ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lere göre daha avantajlıdır (4,22).

Unfraksiyone heparin intravenöz (iv) infüzyon veya subkutan (sc) enjeksiyon yolu ile uygulanabilir. İnfüzyonda başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin iv bolus uygulanır. Ardından, 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızda %5’lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir. Etkin doza ulaşmada takibi aPTT değeri ile yapılmaktadır. Normal aPTT değeri 25-35 saniyedir. Heparin için önerilen “hedef aPTT değeri”, hastanın bazal değerinin 1.5-2.5 katı olmalıdır. İstenilen aPTT düzeyine çıkana kadar ilk 24 saat boyunca “her altı saatte bir” aPTT değeri ölçülür. İstenilen aPTT düzeyine ulaşıldıktan sonra günlük ölçümlere geçilir. Aksi takdirde aPTT istenilen düzeye gelinceye kadar “altı saatte bir” bakılmaya devam edilir. Subkutan uygulamada ise 333 IU/kg yükleme dozunu takiben günde iki defa sc 250 IU/kg dozda devam edilir. Hedef aPTT değerine ulaşıldığında (genellikle ilk 24 saat içinde) tedaviye varfarin eklenir. Ardışık iki gün uluslararası normalizasyon değeri (INR) 2.0-3.0 arasında

bulunduğunda UFH kesilir. Tablo 8’de UFH tedavisine ilişkin uygulamalar gösterilmiştir (4,154-157).

Tablo 8. Vücut ağırlığına göre UFH uygulanması

Değişken	Heparin dozu
Başlangıç heparin dozu	80 UI/kg bolus, sonra 18 IU/kg/saat infüzyon
aPTT* < 35 sn (1.2×kontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat arttır
aPTT 35-45 sn (1.2-1.5×kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat arttır
aPTT 46-70 sn (1.5-2.3×kontrol)	Heparin dozunda değişiklik yapma
aPTT 71-90 sn (2.3-3.0×kontrol)	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt
aPTT > 90 sn (>3.0×kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durudur, sonra infüzyon hızını 3IU/kg/saat azalt

aPTT*: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Unfraksiyone heparin tedavisinin en sık görülen yan etkisi kanamadır. Major kanama komplikasyonu %0-2 arasındadır. Son bir ay içinde ameliyat öyküsü, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, ciddi trombositopeni, antiplatelet tedavisi (aspirin, klopidogrel, vb) ve aPTT’nin aşırı uzaması gibi durumlarda kanama riski yüksektir. Ağır trombositopeni varlığında, heparine aşırı duyarlılığı olan hastalarda, dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda ve intrakraniyal kanama kuşkusunda, UFH mutlak olarak kontrendikedir (22,158).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler, heparinin enzimatik veya kimyasal depolimerizasyonu ile elde edilirler. Unfraksiyone heparinden farkı, faktör Xa’yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir. Unfraksiyone heparin ile karşılaştırıldığında DMAH’lerin biyoyararlanımları daha iyi, yarılanma süreleri ise daha uzundur (2-4 kat). Düşük molekül ağırlıklı heparinler UFH’den daha az majör kanamaya yol açarlar. Protrombin zamanı (PT) ve aPTT’de herhangi bir uzamaya yol açmamaları nedeniyle kullanımları sırasında monitörizasyona gerek yoktur (159).

Fondaparinux, aktif faktör X’un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Antitrombin III’e selektif olarak bağlanan fondaparinux, Faktör Xa’nın antitrombin III ile nötralizasyonunu yaklaşık 300 kat artırarak koagülasyon kaskadını bloke ederek hem trombin oluşumunu hem de trombüs gelişimini önler. Tablo 9’da DMAH ve fondaparinuxun PE’de onaylanmış tedavi rejimleri gösterilmektedir (4,22).

Tablo 9. Pulmoner emboli tanısında onaylanmış DMAH ve fondaparinuks rejimleri

İlaç	Uygulanma şekli
Enoksoparin	1 mg/kg/12 saat veya 1.5 mg/kg/24 saat (180 mg'ı geçmeyecek)
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU'yi geçmeyecek)
Nadroparin	85.5 IU/kg/12 saat veya 171 IU/kg/24 saat (17100 IU'yi geçmeyecek)
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat
Fondaparinuks	50 kg altında 5 mg/gün 50-100 kg arası 7.5 mg/gün, 100 kg üzeri 10 mg/gün

Fondaparinuks, trombini inaktive etmez ve trombosit fonksiyonları üzerinde bilinen etkisi yoktur. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz sc uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. Pulmoner embolinin hem profilaksi hem de tedavisinde kullanılabilir. Tedavi dozu 50 kg altında hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arası hastalarda 7,5 mg/gün ve 100 kg'ın üstü hastalarda 10 mg/gün'dür (156).

Oral antikoagülanlardan en çok kullanılan ajan 'sodyum varfarin' dir. K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin (protrombin, faktör VII, faktör IX ve faktör X) sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler. Oral antikoagülanların, UFH veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye eklenmesi uygun olur (4). Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek olgularda oral antikoagülanlar daha geç dönemde tedaviye eklenebilir. Başlangıç dozu 5 mg/gün'dür (160). Antikoagülan tedaviye tek başına, doğrudan "oral antikoagülan" ile başlanmamalıdır. Bunun nedeni oral antikoagülanların sadece pıhtılaşma faktörlerini değil aynı zamanda antikoagülan etkisi olan "protein C" ve "protein S"yi de inhibe etmeleridir. Etkileri geç (yaklaşık 48-72 saat) başlar (4). İlk günden itibaren günlük INR ölçümü ile antikoagülan etkisi izlenir. INR değeri istenen aralığa ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır (161).

Venöz tromboemboli nüks riski taşıyan bir hastalıktır. Nüks ve komplikasyonların önlenmesi amacıyla tedavinin uzatılması gerekir. Bu yaklaşıma sekonder profilaksi denir (4,21). Bunun içinde genellikle oral antikoagülanlar kullanılır. Oral antikoagülan dozu INR 2-3 arasında olacak şekilde ayarlanır. İlk VTE atağı sonrası hastada risk faktörü varlığı araştırılır (160,161). İmmobilizasyon, medikal hastalık, östrojen tedavisi, gebelik, cerrahi veya travma gibi geri döndürülebilir ya da geçici risk faktörleri mevcut ise üç aylık profilaksi önerilir. Bu hastalarda antikoagülan tedavinin uzatılması nüks azaltılması açısından daha fazla yarar sağlamaz (162,163). İdiyopatik olgularda ilk atak sonrası profilaksi süresi en az üç ay veya daha uzun süreli (altı ay) olmalıdır (164).

Lupus antikoagülanı varlığı, kanıtlanmış Protein C veya S eksikliği, homozigot faktör V Leiden veya homozigot protrombin G20210A taşıyıcıları, ilk atakları bile olsa sürekli (yaşam boyu) oral antikoagülan kullanımı için adaydırlar (157).

İki veya daha fazla tekrarlayan idiyopatik veya trombofilik VTE olgularında en az 12 ay veya sürekli profilaksi önerilir (165). Sekonder profilaksi döneminde venöz doppler USG ile kalıntı trombüsün izlenmesi, tedavi süresini belirlemede yol göstericidir. Oral antikoagülan tedavi sonrası D-dimer düzeylerinin yüksek seyretmesi ya da kalıntı venöz trombüs varlığı nüks için önemli belirleyici faktörlerdir (166,167).

Vena Kava İinferior filtreleri için başlıca endikasyonlar;

- 1.Yüksek kanama riski nedeniyle antikoagülan tedavi için kontrendikasyon varlığı,
2. Antikoagülan tedavi sırasında major kanama komplikasyonu gelişmesi (157).

Yapılan prospektif, kontrollü çalışmalarda VKİ filtrelerinin PE gelişimini azalttığı, buna karşılık pulmoner emboli mortalitesini ya da nüks oranlarını değiştirmediği saptanmıştır (168,169).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonunun desteği ile Etik Kurul onayı alınarak (Tarih:06.03.2012, Karar no: 2012/203, Proje Kodu: TSU-12-4084) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

01.06.2012-31.12.2012 tarihleri arasında acil servise başvuran ve PE tanısı konulan 100 hasta ardışık ve ileriye dönük olarak hasta ve/veya hasta yakınlarının bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF) okutulup onaylarının alınması sonrasında çalışmaya dahil edildi.

Acil servise başvuran ve PE tanısı konulan hastalar tedavileri başlanarak takibe alındı. Acil tıp asistanları tarafından hasta ve /veya yakınlarına BGOF okutularak onayı alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar için oluşturulan standart formlar (Ek1) acil tıp asistanları tarafından dolduruldu. Hastaların kişisel bilgileri, hikaye ve özgeçmişleri, risk faktörleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve BT sonuçları formlara işlenerek kayıt altına alındı.

Kontrol grubu olarak hastalık öyküsü olmayan, normal fizik muayene bulgularına sahip 18 yaş üzeri 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi.

Hastalardan başvuru anında serum copeptin, CBC, BK, D-dimer ve troponin değerlerine bakılabilmesi için 10 mL kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri bekletilmeden Gülser-Dr. Mustafa Gündoğdu Merkez Laboratuvarında analizleri yapıldı. Copeptin için 3 mL olarak alınan venöz kan EDTA'lı tüpe konulup, ters-yüz edilerek çalkalanması sonrasında santrifüj tüpüne aktarıldı. Serumun ayrışması için yaklaşık 1 saat kadar

bekletilen örnekler 3500 devir/dk'da 10 dk kadar santrifüj edildi. Ayrıışan serum ependorf tüpüne aktarıldı. Serumun bozulmaması için üzerine aprotinin ilavesi sonrasında test gününe kadar -70 °C'lik dondurucuda muhafaza edildi. Çalışma planlamasına uygun olarak hastalarda 12 ve 24. saatlerde ayrı ayrı olarak alınan kan örnekleri aynı işlemlere tabi tutularak dondurucuda saklandı.

Copeptin için muhafaza edilmekte olan örnekler çalışma gününde işlem öncesinde oda ısısına çıkarılarak çözülmeleri sağlandı. Gülser-Dr. Mustafa Gündoğdu Merkez Laboratuvarında Phoneix Pharmaceuticals in. firmasının copeptin human EIA kit EK-065-032 nolu test kiti kullanılarak sandwich ELISA yöntemiyle el ile çalışılarak değerler kantitatif olarak ölçüldü.

Hastalar acil serviste değerlendirilip tanılarının konulmasının ardından göğüs hastalıkları anabilim dalı ile konsülte edildi. Tedavileri başlanılan hastalar klinik tabloya göre göğüs hastalıkları servisine veya yoğun bakım ünitesine alındı. Hastaların bir kısmı yer olmaması nedeniyle dahiliye ve anestezi yoğun bakıma yatırıldı. Yer açılmaması nedeniyle takip ve tedavileri acil serviste devam etmekte olan bir kısım hasta ise durumlarının stabil seyretmesi üzerine göğüs hastalıklarının da önerisi ile acil servisten taburcu edilmiştir.

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 18 yaş altı hastalar
- Böbrek yetmezliği olan hastalar
- Dekompanse kalp yetmezliği olan hastalar
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar
- Pnömonisi olan hastalar
- Gebeliği olan hastalar
- Bilinen bir kanser öyküsü olan hastalar
- Adrenal yetmezliği olan hastalar

-Akut koroner sendromu olan hastalar

İstatistiksel Değerlendirme:

Veriler IBM SPSS Statistics 20 paket programında değerlendirildi. Özet istatistikler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, 25. ve 75. persentil değerleri olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare analizinin exact yöntemi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılımına Shapiro–Wilk testi ile bakıldı. Veriler normal dağılım göstermediği için iki grup karşılaştırmalarında Mann–Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırma testi olarak Dunn testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Sayısal değişkenlerin arasındaki ilişkiye Spearman Korelasyon Analizi ile bakıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 100 hasta çalışma grubu olarak, 30 sağlıklı gönüllü de kontrol grubu olarak, toplamda 130 kişi dahil edilmiştir. Klinik ve laboratuvar değerlendirme ile PE'den şüphelenilen 100 hastanın tamamına spiral BT anjiyografi ile PE tanısı konuldu. Acil servis başvurusu sonrasında 1 hasta acil servisteki takibinde ve 17 hasta yatırıldığı servislerdeki takiplerinde olmak üzere toplam 18 hasta exitus olmuştur.

Pulmoner emboli tanısı alan hastaların 48'i (%48) erkek, 52'si (%52) kadın idi. Kontrol grubu gönüllülerin ise 19'u (%63.3) erkek, 11'i (36.7) kadın idi. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı tablo 10'da, kontrol grubu gönüllülerin cinsiyetlerine göre dağılımı ise tablo 11'de gösterilmiştir. Pulmoner emboli tanılı hasta grubunun yaş ortalaması $66,46 \pm 16.76$ /yıl idi, kontrol grubunu yaş ortalaması ise 34.27 ± 11.43 idi.

Tablo 10. Hasta grubunun cinsiyet dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Erkek	48	48
Kadın	52	52
Toplam	100	100

Tablo 11. Kontrol grubu gönüllülerinin cinsiyet dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Erkek	19	63.3
Kadın	11	36.7
Toplam	30	100

Hastaları başvuru yakınması olarak nefes darlığı 64 (%64), göğüs ağrısı (plöretik vasıfta) 34 hastada (%34), senkop 18 hastada (%18), çarpıntı 11 hastada (%11), ateş 6 hastada (%6), angina benzeri göğüs ağrısı 4 hastada (%4), ve hemoptizi 2 hastada (%2) şikayet olarak belirtilmiştir. Hasta grubunun başvuru anındaki şikayetleri tablo 12’de verilmiştir.

Hastaların özgeçmişinde; 19 hastada (%19) koroner arter hastalığı (KAH), 35 hastada (%35) hipertansiyon, 6 hastada (%6) serebrovasküler hastalık (SVH), 19 hastada (%19) Diyabetes Mellitus (DM) ve 6 hastada (%6) DVT öyküsü vardı. Hasta grubunun özgeçmişlerinde bulunan hastalıklar tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 12. Hasta grubunun başvuru anındaki şikayetleri

Başvuru anındaki şikayet	Sayı (n)
Nefes darlığı	64
Göğüs ağrısı (plöretik)	34
Senkop	18
Çarpıntı	11
Ateş	6
Göğüs ağrısı (angina benzeri)	4
Hemoptizi	2

Tablo 13. Cinsiyete göre hastaların özgeçmişinde bulunan hastalıklar

	KAH	HT	DM	SVH	CERRAHİ	DVT
Erkek	12	9	7	2	7	4
Kadın	7	26	12	4	10	2
Toplam	19	35	19	6	17	6

Hasta grubunun vital bulgu ortalamaları tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Hasta grubunun vital bulgu ortalamaları

Parametre	Ortalama±SS
Sistolik KB (mmHg)	119.90±22.93
Diastolik KB (mmHg)	73.29±15.92
Nabız (/dk)	102.17±20.11
Ateş (°C)	36.69±0.79
Solunum sayısı (/dk)	21.85±3.55

Pulmoner embolili hastaların hastaneye kabuldeki tam kan sayımı değerlerinin ortalamaları tablo 15’te verilmiştir.

Tablo 15. Pulmoner embolili hastaların tam kan sayımı değerlerinin ortalamaları

Parametre	Ortalama±SS
Hb(gr/dL)	12.72±2.19
Htc(%)	39.80±6.76
WBC($\times 10^3/\text{mm}^3$)	11.09±4.20
Plt($\times 10^3/\text{mm}^3$)	261.30±122.41

Pulmoner embolili hastaların hastaneye kabulünde bakılan biyokimyasal değerlerinin ortalamaları tablo 16’de verilmiştir.

Tablo 16. Pulmoner embolili hastaların hastaneye kabuldeki biyokimyasal değerlerinin ortalamaları

Parametre	Ortalama±SS
BUN (mg/dL)	25,20±12,08
Cr (mg/dL)	0,84±0,25
Na (mmol/L)	137,14±4,11
K (mmol/L)	4,53±0,78
D-dimer (µgr/dL)	7879,87±8906,53
CK (µ/L)	136,01±265,17
CK-MB (µ/L)	31,51±34,46
Troponin (ng/mL)	0,18±0,42

Hastaların ortalama kan gazı değerlerinin tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Pulmoner embolili hastaların ortalama kan gazı değerleri

Parametre	Ortalama±SS
pH	7.45±0.06
sPO ₂	74.01±13.62
sPCO ₂	29.50±7.08

Kullanılan çalışma kiti için plazma copeptin normal aralığı 0.3-0.6 ng/mL idi. Kontrol grubu olarak çalışmaya 30 sağlıklı gönüllünün alınmasının nedeni sağlıklı erişkinlerde plazma copeptin seviyelerinin tespit edilmesi ve PE’li hastalar ile sağlıklı kişiler arasında plazma copeptin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını belirlemektir. Bu yüzden kontrol grubundan sadece bir kez kan alınarak plazma copeptin seviyeleri çalışıldı. Sağlıklı kişilerde plazma ortalama copeptin değerleri (ortalama±SS) 0.48±0.27 ng/mL olup, PE’li hastaların 0. saat ortalama copeptin değerleri 0.75±0.57 ng/mL idi. Bu iki değer birbiri ile kıyaslandığında istatistiki olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grubu arasındaki ortalama copeptin değerleri tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Pulmoner embolili hastaların 0. saat copeptin seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması:

	PE'li Hasta (n=100)	Kontrol (n=30)	p
Copeptin 0. saat (ng/mL)(±SS)	0.75±0.57	0.48±0.27	0.014

Çalışmaya alınan 100 hastanın 0. saat ortalama copeptin seviyesi (ortalama±SS) 0.75±0.57 ng/mL, 12. saat ortalama copeptin seviyesi 0.98±1.72 ng/mL, 24. saat copeptin seviyesi ise 1.01±1.72 ng/mL idi. Bu üç grup kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ($p>0.05$). Tablo 19’de hastaların 0, 12 ve 24. saat ortalama copeptin seviyeleri verilmiştir.

Tablo 19. Pulmoner embolili hastalarda 0, 12 ve 24. saat ortalama copeptin seviyeleri

Saat	Copeptin±SS(ng/mL)	p
0. saat	0.75±0.57	0.304
12. saat	0.98±1.72	
24. saat	1.01±1.72	

Hastalar cinsiyete göre ayrılarak 0, 12 ve 24. saatlerde bakılan ortalama copeptin seviyeleri kadınlarda daha yüksek olmasına rağmen Mann-Whitney U testi kullanılarak kıyaslandığında, erkek ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Cinsiyete göre 0, 12 ve 24. saat ortalama copeptin seviyeleri tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Cinsiyete göre 0, 12 ve 24. saat ortalama copeptin seviyeleri

	Erkek (n=48)	Kadın (n=52)	p
Copeptin 0. saat (ng/mL)±SS	0.68±0.44	0.82±0.66	0.627
Copeptin 12. saat (ng/mL)±SS	0.84±0.55	1.10±2.33	0.282
Copeptin 24. saat (ng/mL)±SS	0.76±0.47	1.24±2.33	0.920

Copeptin 0. saat ortalama seviyesi ile troponin düzeyi arasında zayıf bir ilişki vardı ($r=0.21$). Bu gruplar kendi aralarında kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0.05$). Copeptinin 12 ve 24. saatlerde bakılan seviyeleri ile troponin ortalamaları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Copeptin ve troponin seviyeleri arasındaki ilişki tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21: Pulmoner embolili hastalarda troponin ve 0. saat copeptin seviyeleri arasındaki ilişki

	Ortalama±SS	p
Copeptin 0.saat (ng/mL)	0.75±0.57	0.855
Troponin (ng/mL)	0.18±0.42	

Pulmoner embolili hastaların 0, 12 ve 24. saat ortalama copeptin seviyeleri ile D-dimer ortalama seviyelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında; D-dimer ve copeptin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı görüldü ($p>0.05$). D-dimer ve copeptin 0. saat seviyeleri arasındaki ilişki tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. Copeptin 0. saat ve D-dimer seviyeleri arasındaki ilişki

	Ortalama±SS	p
Copeptin 0.saat (ng/mL)	0.75±0.57	0.133
D-dimer (µgr/dL)	7879,87±8906,53	

Hastaların kan gazı değerlerine bakıldığında alkalozu olan hastalar ($pH>7.45$) ile kan gazı pH’ı normal aralıkta olan hastalarda ($pH:7.35-7.45$) copeptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Hipoksi ($pO_2<80$ mmHg) olan ve olmayan ($pO_2\leq 80$ mmHg) hastalar ile hipokapnisi olan ($pCO_2<35$ mmHg) ve olmayan ($pCO_2\geq 35$ mmHg) hastalar karşılaştırıldığında bu hastaların 0, 12 ve 24. saat copeptin seviyeleri arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Bu hasta gruplarının troponin ve D-dimer seviyeleri ile karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı

farklılık görülmedi. Bu hastaların kan gazı pH'ı ile copeptin, troponin ve D-dimer seviyeleri arasındaki ilişki tablo 23'de gösterilmiştir.

Tablo 23. Kan gazı pH'ı ile copeptin, troponin ve D-dimer seviyeleri arasındaki ilişki

	pH		p
	(7.35- 7.45)	(>7.45)	
Copeptin 0. saat (ng/mL)±SS	0.89±0.68	0.63±0.43	0.073
Copeptin 12. saat (ng/mL)±SS	0.93±0.72	0.97±2.36	0.120
Copeptin 24. saat (ng/mL)±SS	0.88±0.71	1.12±2.35	0.406
Troponin (ng/mL)	0.20±0.42	0.18±0.44	0.797
D-dimer (µgr/dL)	7506.32±7647.89	7801.71±10206.78	0.930

Kan gazında alkalozu olan hastalar ile normal değerlere sahip hastalar arasında yaş yönünden anlamlı farklılık vardı (p=0.02). Alkalozu olan hasta grubunun yaş ortalamasının normal kan gazı pH değerine sahip olanlara göre düşük olduğu görüldü. İki grup arasında sPCO₂ yönünden anlamlı farklılık vardı (p=0.017). Alkalozu olan hastaların sPCO₂ değerlerinin daha düşük olduğu görüldü. Bu iki grup arasında kan üre azotu (BUN), kreatinin ve kan sodyumu (Na) değerleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Kan üre azotu için p değeri 0.033 , kreatin için p değeri 0.01 ve kan sodyumu için p değeri 0.026 olarak bulunmuştur. Gruplara bakıldığında BUN, kreatinin ve kan sodyumu ortalama değerlerinin alkalozu olan hastalarda daha düşük olduğu görülmüştür.

Hastaların TTE bulgularına göre PAB değeri 25 mmHg ve üzeri olanlar PAB'ı artmış olarak değerlendirildi. 79 hastanın PAB'ı artmış olarak bulundu (%79). PAB'ı artmış olan hastalarda copeptin ortalama değerlerinin PAB'ı normal olan gruba göre artmış olduğu görülse de Mann-Whitney U testi ile değerlendirildikleri zaman copeptin değerleri yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Bu hastaların ortalama copeptin değerlerine ait ilişki tablo 24'de gösterilmiştir.

Tablo 24. Pulmoner arter basıncı normal ve artmış olan hastalarda copeptin seviyeleri arasındaki ilişki

	PAB(mmHg)		p
	Artmış (n=79)	Normal (n=21)	
Copeptin 0.saat (ng/mL)±SS	0.75±0.52	0.75±0.73	0.361
Copeptin 12. saat (ng/mL)±SS	0.98±1.90	0.96±0.80	0.526
Copeptin 24. saat (ng/mL)±SS	1.02±1.89	0.97±0.86	0.574

Hastalarda TTE ile değerlendirilme sonrasında sağ ventrikül boşluk boyutlarında artış tespit edilen 57 hasta ve ventrikül boyutları normal olan 43 hasta karşılaştırıldığında iki grup arasında copeptin 0. saat, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve PAB değişkenleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Grupların 0. saat copeptin ortalamalarına ilişkin p değeri 0.028, EF ortalamalarına ilişkin p değeri 0.012 ve PAB ortalamalarına ilişkin p değeri 0.000 bulunmuştur. Copeptin 0. saat ve PAB ortalama seviyelerinin sağ ventrikül boyutları artmış olan hastalarda daha yüksek olduğu, EF ortalama değerlerinin ise sağ ventrikül boyutlarının artmış olduğu hastalarda daha düşük olduğu görülmüştür. Sağ ventrikül boşluk boyutları ile copeptin 0. saat, PAB ve EF seviyeleri arasındaki ilişki tablo 25’de gösterilmiştir.

Pulmoner embolili hastalarda TTE’da segmenter duvar hareket bozukluğu tespit edilen hastalar (n=17) ile duvar hareketleri normal olan hastalarda (n=83) 0, 12 ve 24. saat copeptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). Segmenter duvar hareketine göre iki grup arasında BUN ve EF değerleri yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Segmenter duvar hareket bozukluğu olanlarda BUN ortalama değerlerinin daha yüksek, EF ortalama değerlerinin ise daha düşük olduğu görüldü. Segmenter duvar hareket bozukluğu olan ve olmayan hastalarda PAB değerleri ile karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da PAB ortalama değerlerinin segmenter duvar hareket bozukluğu olan hastalarda daha fazla olduğu görüldü.

Tablo 25. Sağ ventrikül boşluk boyutları ile copeptin 0. saat, PAB ve EF seviyeleri arasındaki ilişki

	Sağ Ventrikül Boyutu		P
	Artmış (n=57)	Normal (n=43)	
Copeptin 0. saat (ng/mL)±SS	0.81±0.52	0.69±0.63	0.028
Copeptin 12. saat (ng/mL)±SS	0.80±0.57	1.20±2.54	0.773
Copeptin 24. saat (ng/mL)±SS	0.86±0.72	1.21±2.49	0.499
PAB (mmHg)	42.19±14.67	28.30±15.91	0.000
EF (%)	51.96±8.19	56.14±7.51	0.012

Hastalar masif, submasif ve nonmasif olarak üç gruba ayrıldı. Masif PE'si olan hasta sayısı 17 idi. TTE'de sağ ventrikül yetmezlik bulguları olan fakat hemodinamisi stabil seyreden submasif PE'li hasta sayısı 52 idi. Transtorasik ekokardiyografide sağ ventrikül etkilenme bulguları olmayan nonmasif PE'li hasta sayısı 31 idi. Bu şekilde üç gruba ayrılan hastalarda Kruskal-Wallis testi uygulanarak yapılan istatistiksel analizlerde sistolik KB, diyastolik KB, nabız, D-dimer, PAB, EF ve copeptin 0. saat değerlerinde anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$).

Sistolik KB değerleri açısından gruplar arası farklılığa bakıldığında submasif PE'li hastalar ile masif PE'li hastalar arasında ve nonmasif PE'li hastalar ile masif PE'li hastalar arasında anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Sistolik KB ortalamaları masif PE grubunda daha düşüktü. Submasif PE'li hastalar ile nonmasif PE'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Diyastolik KB değerleri açısından submasif PE'li hastalar ile masif PE'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Masif PE'li hastalar daha düşük KB ortalamasına sahiptiler. Submasif PE'li hastalar ile nonmasif PE'li hastalar arasında, nonmasif PE'li hastalar ile masif PE'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Nabız değerleri açısından bakıldığında masif PE'li hastalar ile nonmasif PE'li hastalar arasında, submasif PE'li hastalar ile nonmasif PE'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Masif ve submasif PE'li hastalar daha yüksek ortalama

nabız değerlerine sahiptiler. Submasif PE'li hastalar ile masif PE'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

D-dimer değerleri açısından bakıldığında masif PE'li hastalar ile nonmasif PE'li hastalar arasında, masif PE'li hastalar ile submasif PE'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). D-dimer ortalama değerleri masif PE'li hastalarda en yüksek ortalamaya sahip iken, en düşük ortalama değerler nonmasif PE'li hasta grubunda görülmekte idi. Submasif PE'li hastalar ile nonmasif PE'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Kan gazı sPO_2 değerlerine bakıldığında submasif PE'li hastalar ile nonmasif PE'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Submasif hastalarda sPO_2 değerleri daha yüksekti. Submasif PE'li hastalar ile masif PE'li hastalar arasında, masif PE'li hastalar ile nonmasif PE'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunmasa da masif PE'li hastalarda $sPCO_2$ ortalama değerlerinin daha düşük olduğu görüldü.

Transtorasic ekokardiyografide bakılan PAB değerleri açısından karşılaştırıldığında masif PE'li hastalar ile nonmasif PE'li hastalar arasında, submasif PE'li hastalar ile masif PE'li hastalar arasında ve submasif PE'li hastalar ile nonmasif PE'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). Gruplar arasında en yüksek ortalama PAB değerleri masif PE'li hastalarda gözlenirken, en düşük ortalama değerler nonmasif PE'li hastalarda görülmekte idi.

Transtorasic ekokardiyografide saptanan ortalama EF değerleri açısından karşılaştırıldığında nonmasif PE'li hastalar ile submasif PE'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). Masif PE'li hastalar ile nonmasif PE'li hastalar arasında, masif PE'li hastalar ile submasif PE'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Submasif PE'li hasta grubunda ortalama EF değerleri en düşük olup, en yüksek değerler nonmasif PE'li hasta grubunda idi.

0. saat ortalama copeptin seviyeleri karşılaştırıldığında masif PE'li hastalar ile nonmasif PE'li hastalar arasında, submasif PE'li hastalar ile nonmasif PE'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Masif PE'li hastalar ile submasif PE'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Masif PE'li hastalarda

copeptin 0. saat ortalama seviyeleri en yüksek düzeyde iken , nonmasif PE'li hastalarda ortalama seviyeler en düşük seviyede idi. Üç hasta grubunun copeptin 0,12 ve 24 saat ortalama seviyeleri arasındaki ilişkisi tablo 25'de gösterilmiştir.

Bu üç gruptaki hastalar arasında troponin ortalama seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da ($p>0.05$), masif PEli hastalarda ortalama troponin seviyelerinin daha yüksek olduğu, nonmasif PE'li hastalarda ise ortalama troponin seviyelerinin daha düşük olduğu görülmüştür.

Hastaların EKG'leri değerlendirildiğinde 26 hastada (%26) atriyal fibrilasyon (AF), 47 hastada (%47) T dalga inversiyonu, 17 hastada (%17) sağ dal bloğu, 29 hastada (%29) S1Q3T3 paterni mevcuttu. S1Q3T3 paterni görülen ve görülmeyen hastaların 0, 12 ve 24. saat copeptin ortalama seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). Atriyal fibrilasyonu olan ve olmayan hastalarda 0 ve 12. saat copeptin ortalama seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken ($p>0.05$), 24. saat copeptin, BUN, kreatin, EF, yaş ve nabız ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). Atriyal fibrilasyonu olan hastaların 24. saat copeptin, nabız, BUN, kreatin ve yaş ortalamalarının daha yüksek olduğu görüldü. Atriyal fibrilasyonu olan hastaların EF'u AF olmayanlara göre daha düşüktü. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da 0 ve 12. saat copeptin ve PAB ortalama değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. T dalga inversiyonu olan hastalarda olmayanlarla karşılaştırıldığında sistolik KB, diyastolik KB ve nabız ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). T dalga inversiyonu olan hastalarda sistolik ve diyastolik KB ortalama değerlerinin T dalga inversiyonu olmayanlara göre daha düşük olduğu, nabız ortalama değerlerinin ise daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 26. Masif, submasif ve nonmasif PE’li hastalar arasında copeptin seviyeleri ilişkisi

	Pulmoner Emboli			P
	Masif	Submasif	Nonmasif	
Copeptin 0. saat (ng/mL)±SS	0.84±0.50	0.80±0.56	0.63±0.62	0.029
Copeptin 12. saat (ng/mL)±SS	0.92±0.84	1.15±2.30	0.71±0.56	0.560
Copeptin 24. saat (ng/mL)±SS	1.05±1.21	1.17±2.21	0.72±0.73	0.104

Taşikardisi olan ve olmayan hastalarda 24. saat copeptin ortalama seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$). Taşikardisi olan hastalarda 24. saat copeptin ortalama seviyeleri daha yüksekti. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasa da 0 ve 12. saat copeptin ortalama seviyelerinin taşikardisi olan hastalarda daha yüksek olduğu görüldü. Sağ dal bloğu olan ve olmayan hastalar arasında 0, 12 ve 24. saat copeptin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Hastaların anamnezleri değerlendirildiğinde KAH öyküsüne sahip olan ve olmayan hastalarda copeptin 12. saat ortalama seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0.05$). KAH öyküsü olmayanların 12. saat copeptin seviyeleri daha yüksekti. Bu hastaların 0 ve 24. saat copeptin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu hasta grubunda KAH öyküsüne sahip olmayanların ortalama copeptin seviyeleri daha yüksekti. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamış olsa da KAH öyküsü olan hasta grubunda PAB ortalama değerlerinin KAH öyküsü olmayan gruba göre daha yüksek olduğu görüldü ($p>0.05$).

Son 3 ay içinde major cerrahi geçiren hastalar ile geçirmemiş hastalar arasında copeptin 0, 12 ve 24. saat ortalama seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$). Bu hastaların D-dimer ortalama değerleri ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). Cerrahi geçirme öyküsü olan hastaların D-dimer ortalama değerlerinin daha yüksek olduğu, cerrahi geçirme öyküsü olan hastaların yaş ortalamalarının daha düşük olduğu görülmektedir.

Diyabetes Mellitus öyküsüne sahip olan ve olmayan hastalarda copeptin, D-dimer, troponin, PAB ve sağ ventrikül boyut ve duvar hareket bozukluğu yönünden anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Derin ven trombozu öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında 0, 12 ve 24. saat copeptin, troponin ve D-dimer ortalama seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hipertansiyon öyküsüne sahip hastalar ile sahip olmayan hastalar arasında 0, 12 ve 24. saat copeptin, ve D-dimer ortalama seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). 0, 12 ve 24. saat ortalama copeptin seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da HT olan hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Hipertansiyonu olan hastalarda troponin ortalama değerleri HT olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p<0.05$). Hipertansiyonu olan hastalarda troponin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur.

Exitus gerçekleşen ve sağ kalan hastalar arasında copeptin 0, 12 ve 24. saat copeptin ortalama seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Exitus ile kaybedilen ve sağ kalan hastalar karşılaştırıldığında troponin, D-dimer, EF ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Exitus gerçekleşen hastalarda bunların ortalama değerlerinin daha yüksek olduğu, EF ortalama değerlerinin ise daha düşük olduğu görülmüştür.

Serebrovasküler hastalık öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında 0, 12 ve 24. saat copeptin, D-dimer ve troponin seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Nefes darlığı, göğüs ağrısı ve senkop yakınması olan ve olmayan hastaların 0, 12 ve 24. saat copeptin, D-dimer ve troponin seviyelerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Bu çalışmada copeptinin cut-off değeri 0.85, sensitivitesi %35, spesifitesi %96.6, pozitif prediktif değeri % 97.2, negatif prediktif değeri 30.9 olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Tüm dünya çapında önemli bir sağlık problemi olan PE, myokard enfarktüsü ve inmeden sonra 3. ensık görülen kardiyovasküler hastalıktır (38). ABD’de yılda bir milyondan fazla kişinin PE’den etkilendiğı tahmin edilmektedir (10,11). Bu vakaların da 300.000 kadarının öldüğü belirtilmektedir (6,12). Mortalite ve morbiditesi yüksek olan bu hastalığın aynı zamanda Amerikan ekonomisine yıllık maliyeti 1.5 milyar dolar olarak hesaplanmıştır (170). Mortalite, morbidite ve tedavi maliyetleri yüksek olan bu hastalığın spesifik olmayan semptom ve bulguları nedeniyle tanısının konmasında da güçlükler vardır. Eşlik eden hastalıkların klinik tabloyu maskeleymesi, semptomların geniş bir yelpazede görülmesi nedeniyle tanının konulması ve öntanı aşamasında PE’den kuşulanılması güçtür. Otopsi çalışmaları olguların çoğunda ölüm öncesinde PE şüphesinin olmadığına işaret etmektedir (4,40).

İlk kez 1972 yılında tanımlanan copeptin AVP prekürsörünün C-terminal parçasıdır. Lösinden zengin, glikozile 39 aminoasitlik peptid yapıda bir moleküldür. Dolaşan AVP 164 amino asit uzunluğundaki sinyal peptid, AVP, Nörofizin 2 ve copeptinden meydana gelen pre-pro- vazopressin isimli prekürsör protein molekülünden köken almaktadır (31). Arginin vazopressin endokrin, hemodinamik ve osmoregülatuvar etkilere sahip çok fonksiyonlu bir nonapeptiddir (27). Pulsatil salgılanması, büyük oranda plateletlere bağlanması ve hızla dolaşımdan uzaklaştırılan kararsız bir molekül olması nedeniyle dolaşımdaki seviyelerinin ölçülmesi zordur (33,34). Arginin vazopressin ile eşit miktarda üretilen ve aynı yoldan dolaşıma verilen copeptin ise plazma ve serumda daha uzun süre kalan, oda ısısında daha uzun süre muhafaza edilen, daha kararlı bir

moleküldür (31,32). Septik ve hemorajik şok, kardiyovasküler hastalıklar, KOAH ve inme gibi durumlarda plazmada copeptin seviyeleri artmakta ve bu artış aynı zamanda AVP artışını da göstermektedir. Bu hastalıklarda copeptin ölçümünün kullanılması tanısal ve prognostik değer kazanmaktadır (34,36,37). Copeptin çalışmamızda bu yüzden biyokimyasal marker olarak seçilmiştir.

Pulmoner emboli tüm yaş gruplarında görülebilmesine rağmen yaşla birlikte insidansın arttığı bir hastalıktır. Özellikle 45 yaş üzerinde sıklığı artmakta, 80 yaş civarında ise 45 yaş ve altına göre 10 kat fazla görülmektedir (5-7). Hansson ve ark yaptığı bir çalışmada PE'li hastaların yaş ortalaması 62 olarak bulunmuş ve hastaların yaklaşık %65'inin 60 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir (67). Silverstein ve ark tarafından 25 yıllık süreçte 2218 hasta ile yapılmış olan retrospektif bir çalışmada ortalama yaş 61.7 ± 20.4 yıl olarak bildirilmiştir (6). Tsai ve ark tarafından VTE insidansı ve risk faktörlerinin araştırmaya yönelik olarak 19.293 hasta ile yapılmış çalışmada yaş ortalamasının 59 yıl olduğu belirlenmiştir (7). Carson ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada 399 PE'li hastanın %81.7'si 40 yaş ve üzerinde bulunmuştur (8). Grifoni ve ark tarafından 209 PE'li hasta ile yapılmış çalışmada yaş ortalaması 65 ± 15 yıl bulunmuştur (180). Bu çalışmada ise hastaların yaş ortalaması 66.46 ± 16.76 (22-93) olarak bulunmuştur. Yaş açısından veriler literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Literatürde PE'nin her iki cinsde de benzer oranlarda görüldüğü belirtilmektedir (6,41,42). Silverstein ve ark tarafından doğurganlık çağındaki kadınlarda VTE oranları biraz daha fazla olmakla beraber tüm yaş gruplarında erkek/kadın oranını erkeklerde hafifçe fazla olmak üzere 1.2/1 olarak bildirilmiştir (6). Tsai ve ark yaptıkları bir çalışmada VTE oranlarının erkeklerde biraz daha fazla olduğunu bulmuşlardır (7). Carson ve arkadaşları tarafından 399 PE hastası ile yapılan çalışmada erkek hasta oranı %53.6 olarak bulunmuştur (8). Anderson ve ark her iki cinsde de PE oranlarını benzer bulmuşlardır (10). Bu çalışmada hastaların 48'i erkek, 52'i kadındı. Kadın ve erkekler arasındaki oranlar birbirine yakın olup, literatür ile uyumludur.

İleri yaşın mortaliteyi arttırdığına ilişkin veriler mevcuttur (42,43). Horlander ve ark 20 yıllık retrospektif analize ait çalışmalarında en fazla ölümün 75-84 yaş grubunda olduğunu bulmuşlardır (181). Bu çalışmada ölen 18 hastanın yaş ortalaması 66.00 ± 11.45 idi. Ölen hastalarda yaş ortalaması sağ kalan hasta grubuna göre biraz daha

yüksek olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla 112 acil hizmetleri, 1. ve 2. basamak sağlık kuruluşları tarafından yaşı ileri ve altta yatan komorbid hastalığı olan hastaların üniversite hastanesine direkt sevk edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yapılan bir çalışmada 117 PE'li hastanın %73'ünde ensik belirti olarak dispne, ikinci sırada %66 oranında plöretik ağrı, üçüncü sırada %37 oranında öksürük tespit edilmiştir (70). Miniati ve ark tarafından yapılan çalışmada PE tanısı konulmuş 202 hastada; dispnenin %84, plöretik göğüs ağrısının %44, angina benzeri ağrının %16 oranında tespit edildiği bildirilmiştir (99). PIOPED II çalışmasında %73 oranında görülen dispne en sık belirti olarak bulunmuştur (91). Bu çalışmada en sık belirti olan nefes darlığı literatürle uyumlu olarak hastaların %64'ünde tespit edilmiştir. Bu çalışmada ikinci en sık belirti olarak %34 hastada bildirilen plöretik vasıftaki göğüs ağrısı yine literatürdeki oranlara yakın bulunmuştur. Miniati ve ark tarafından yapılan çalışmada senkop görülme sıklığı %26 olarak bildirilmiştir (99). Goldhaber ve ark 2454 hasta ile yaptıkları çalışmada senkop oranını %14 olarak bildirmişlerdir (182). Bu çalışmada ise senkop %18 hastada tespit edilmiştir ve bu durum literatür ile uyumludur.

Yapılan bir çalışmada PE'li hastalarda takipne %70 hastada, ral %51 ve taşikardi %30 hastada tespit edilmiştir (91). Miniati ve ark tarafından yapılan çalışmada takipne %70 hastada, taşikardi %24 hastada tespit edilmiştir (99). Stein ve ark'nın 383 hasta ile yaptıkları bir çalışmada 38,3⁰C ve üzeri ateş hastaların sadece %6'sında bulunmuştur (95). Bu çalışmada ateş %6 oranında görülmüş olup literatür ile uyumludur. PIOPED I ve II çalışmalarında %70 ve %54'lük oranlarda görülen takipne, bu çalışmada %58 oranında olup literatür ile uyumludur. Bu çalışmada taşikardi %46 oranında hastalarda görülmüştür. Taşikardi bu çalışmada literatür verilerinin daha üzerinde bir oranda tespit edilmiştir.

Septik ve hemorajik şok, kardiyovasküler hastalıklar, KOAH ve inme gibi durumlarda plazmada copeptin seviyeleri artmakta ve bu artış aynı zamanda AVP artışını da göstermektedir. Bu hastalıklarda copeptin ölçümünün kullanılması tanısallık ve prognostik değer kazandırmaktadır (34,36,37). Literatür çalışmalarına bakıldığında copeptine ait çalışmaların en çok kardiyak hastalıklar (genellikle kalp yetmezliği ve AMI) ile ilişkili olarak yürütüldüğü görülmektedir. Bu çalışmada PE tanısı konulan hastalarda ortalama

copeptin 0. saat değerleri 0.75 ± 0.57 ng/mL, kontrol grubunun ortalama copeptin değerleri ise 0.48 ± 0.27 ng/mL olarak bulunmuş olup, iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu. PE tanısı konulan hastaların 0, 12 ve 24. saat copeptin ortalama değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Hastalarda tanı konularak hızla tedaviye başlanması olası copeptin seviyelerinin artışı engellediğini düşünmekteyiz.

Khan ve ark tarafından AMI geçiren 980 hastanın 764 güne kadar olan süreçteki izlemleri ile gerçekleştirilmiş bir prospektif çalışmada copeptin seviyelerinin ilk gün anlamlı bir şekilde pik yaptığı, sol ventrikül fonksiyonları bozulan, ST elevasyonlu AMI geçiren, ölüm gerçekleşen ve kalp yetmezliği ile yeniden başvuran hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Bu hastalarda cinsiyet yönünden copeptin seviyelerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (173). Bu çalışmada da kadın ve erkekler arasında copeptinin 0, 12, ve 24. saatte bakılan ortalama değerleri açısından anlamlı fark yoktu.

Pulmoner emboli gibi tromboembolik bir hadise olan AMI, dünya çapında ölüm ve iş göremezliğin en sık nedenidir. Amerika ve Avrupa’da yılda yaklaşık 15 milyon kişi göğüs ağrısı ve AMI’ı destekleyen diğer semptomlarla acil servislere başvurmaktadır. Özellikle non-ST AMI düşünülen hastalarda tanının kesin olarak dışlanması maliyet ve zaman gerektirir. Hastalarda 6 ila 9 saat boyunca monitörizasyonu ve seri kan örneklemelerinin yapılmasını zorunlu kılar. Reichlin ve arkadaşlarının AMI düşündüren bulgularla acil servise başvuran 487 hasta ile yaptıkları çalışmada, başlangıçta AMI’den şüphelenilen hastaların az bir kısmında (%17, 81 hasta) nihai tanı AMI olarak tespit edilmiştir. Akut MI tanısı konulan hastalarda copeptin seviyelerinin başlangıçta troponin T seviyeleri $0.01 \mu\text{gr/L}$ ’nin altında olanlarda (medyan 75.9 pmol/L , IQR $26.0\text{--}158.3 \text{ pmol/L}$) troponin T seviyesi $0.01 \mu\text{gr/L}$ ’nin üzerinde olanlara (medyan 11.7 pmol/L , IQR $6.2\text{--}45.5 \text{ pmol/L}$, $p < 0.001$) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Akut MI tanılı hastalarda copeptin ile zaman arasında anlamlı negatif korelasyon ($r = -0.44$, $p < 0.001$) olduğu, troponin T ile zaman arasında pozitif korelasyon ($r = 0.51$, $p < 0.001$) olduğu bulunmuştur. Copeptinin, troponin T’nin henüz negatif olduğu erken dönemde (ilk 4 saatte) AMI tanısı konulan hastalarda anlamlı şekilde yüksek bulunması, troponin T birlikte kombine kullanıldığında AUC’de 0.97’ye varan artış sağlaması, troponin T ile beraber kullanıldığında %98.8 sensitivite ve %99.7 negatif prediktif değer ile AMI’nü dışlayabilmesi nedeniyle troponin ile beraber

kullanılabilecek iyi bir marker olduğu belirtilmektedir (171). Bu çalışmada copeptin 0, 12 ve 24. saat ortalama seviyeleri ile ortalama troponin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak, masif, submasif ve nonmasif PE'li hastalardaki troponin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da ortalama copeptin düzeylerinin masif PE grubunda daha yüksek olduğu görülmektedir. Copeptinin 0. saat ortalama seviyeleri açısından masif PE'li hastalar ile nonmasif PE'li hastalar arasında, submasif PE'li hastalar ile nonmasif PE'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur. Buna göre, pulmoner embolinin şiddeti arttıkça copeptin seviyesi de artmaktadır. Daha kapsamlı yapılacak çalışmaların desteği ile pulmoner embolinin şiddetini belirlemede copeptin seviyesinin kullanılabileceği düşünülmektedir.

Pulmoner emboliye özgün olmayan semptom ve bulgular; semptomsuz bir tablodan masif bir atak sonucu ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir (92,93). Ayrıca olguların %25'de altta yatan bir risk faktörü bulunamamıştır (39). Otopsi çalışmalarına ilişkin veriler PE olgularının %70'de ölüm öncesinde klinik şüphe duyulmadığını belirtmektedir (40,65). Bu kadar çok tanısı atlanılan bu hastalıkta tanıya giden süreçte D-dimerden başlayarak, alt ekstremitte kompresyon USG'si, BT anjiyografi ve pulmoner angiografiye uzanan tanısal yöntemler kullanılmaktadır. Sağlık hizmet sisteminin tüm kademelerinde bu yöntemlere ulaşmanın mümkün olamaması, zaman alması ya da maliyetlerin yüksek olması nedeniyle doğruluk oranı yüksek biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç vardır.

D-dimer endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür. D-dimer koagülasyon ve fibrinolitik aktivasyonun belirteci olarak en sık kullanılmakta olan biyokimyasal belirteçtir. Righini ve arkadaşlarının analiz ettiği çalışmalarda akut DVT ve PE'de kantitatif ELISA veya otomatik türbidimetrik D-dimer testlerinin (cutt-of<500 µg/l) sensitivitesinin %95 ve spesifitesi %50 civarında bulunmuştur. En azından düşük ve orta klinik olasılığı olan hastalarda bu sınırın altındaki D-dimer değerleri ile akut VTE tanısı dışlanmaktadır. Yüksek klinik olasılığa sahip hastalarda D-dimer testi nadiren sınır değerin altında bulunduğundan negatifliğine güvenilmemelidir. Negatif sonuca rağmen PE olasılığı %3'ün üzerinde bulunmaktadır (170). Yatan hastalarda, cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır infeksiyonlar, gebelik, ileri yaş gibi durumlarda test

pozitif bulunabilir (20). Spesifitesinin düşük olması nedeniyle VTE'yi doğrulamak için görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulur.

Bu çalışmada PE'li hastaların ortalama D-dimer seviyeleri $7879,87 \pm 8906,53 \mu\text{gr/L}$ olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama D-dimer seviyeleri coceptinin 0, 12 ve 24. saatlerde bakılan ortalama seviyeleri ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu da D-dimerin klinik kullanımının ve belirleyiciliğinin PE'de bir marker olarak henüz üzerinde çalışılmaya başlanan coceptine göre daha ön planda olduğunu, coceptinin D-dimere paralellik göstermediğini düşündürmektedir.

Potocki ve ark'nın koroner öyküsü olan ve AMI düşündüren bulguları olan 1170 hasta ile yaptıkları çalışmada nihai tanısı AMI olan hastalarda coceptin seviyelerinin AMI olmayan hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Copeptinin kardiyak troponin T ile kombine kullanımı ile AUC'de 0.94 varan artış olmakta ve AMI'yı dışlamada negatif prediktif değeri %99.5'in üzerine çıkmaktadır. Copeptin bir yıllık mortaliteyi belirlemede güçlü ve bağımsız bir değişken olarak bulunmuştur. Düşük coceptin seviyeleri ile beraber kardiyak troponin T'nin düşük seviyelerinin her ikisinin de artmış olduğu hastalar ile karşılaştırıldığında prognozun çok daha iyi olduğu ve mortalitenin 360 günlük süreçte %23.1-33.8 seviyelerinden %2.8-3.6 civarına düştüğü görülmüştür (172). Bu çalışmadaki PE'li hastalarda 90 günlük süreçte mortalite oranlarına bakıldığında exitus gelişen ve sağ kalan hastalarda troponin ve D-dimer seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, eksitus gelişen hastalarda seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Fakat coceptin 0, 12 ve 24. saat seviyelerinde bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu da coceptinin PE'de prognozu belirlemede bir marker olarak kullanımının sınırlı olacağını düşündürmektedir.

Potocki ve ark nefes darlığı ile acil servise başvuran hastalarda coceptinin tek başına ya da NT pro-BNP ve BNP ile beraber prognostik değerini araştırmışlardır. Hastalardaki dispnenin şiddeti New York Heart Association (NYHA) sınıflamasına göre değerlendirilmiştir; yokuş çıkarken nefes darlığı oluşması NYH II, düz zeminde yürürken ortaya çıkması NYH III, istirahatle ortaya çıkması NYH IV olarak sınıflandırılmış. Çalışmada akut dekompanse kalp yetmezliği, KOAH akut alevlenmesi, pnömoni, maligniteye bağlı akut komplikasyon, akut PE, hiperventilasyon ve diğerleri

olarak yedi tanı grubu oluşturulmuş. Hastalarda yaş ortalaması 74 ± 12 yaş (medyan 77), cinsiyet ise %52 erkek, %48 kadın olarak bildirilmiştir. Primer tanı 154 hastada (%54) akut dekompanse kalp yetmezliği, 57 hastada (%20) KOAH akut alevlenmesi, 32 hastada (%11) pnömoni, 8 hastada (%3) akut PTE olarak belirlenmiştir. Hastaların %80’de NYH III veya IV. derece nefes darlığı bulunmuş. Hastalardaki copeptin medyan değeri 21 pmol/L olarak bulunmuş olup, dekompanse kalp yetmezlikli hastalarda copeptin ortalamaları akut dekompanse kalp yetmezliği dışı tanılı hastalara göre (34 pmol/L, 11 pmol/L, $p < 0.0001$) daha yüksek bulunmuştur. 30 günlük süreçte ölen 29 hastada copeptin seviyeleri sağ kalan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (108 pmol/L, 18 pmol/L, $p < 0.0001$). Copeptin için 30 günlük mortaliteyi saptamada AUC 0.83 ile NT pro-BNP’ye göre daha yüksek bulunmuştur. Kardiyovasküler risk faktörleri ve NT pro-BNP ile birlikte değerlendirildiğinde copeptin tüm hastalarda ve özellikle dekompanse kalp yetmezliği hastalarında kısa dönem mortalitenin en güçlü bağımsız belirleyicisi olarak bulunmuştur. Bu çalışmada natriüretik peptid seviyelerinden bağımsız olarak copeptinin kısa dönem mortalite için umut verici prognostik bir marker olduğu, NT-pro BNP seviyeleri yüksek olsa bile düşük copeptin seviyesi olan hastalarda kısa dönem prognozun mükemmel olduğu belirtilmiştir (174).

Katan ve ark tarafından akut iskemik inme hastalarında copeptinin prognostik değerini araştırmaya yönelik yapılmış prognostik çalışmada 362 hasta değerlendirilmiştir. Ölen hastalarda sağ kalanlara göre copeptin seviyelerinin 3 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Bu çalışmada iskemik inmeli hastalarda copeptinin mortalite için güçlü ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (175). Bu çalışmada ise hastaların %6’sında SVH öyküsü vardı. İmmobilizasyona yol açan bu durumda, SVH öyküsü olan ve olmayan hastalarda copeptin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Sağ ventrikül disfonksiyonun varlığı PE’li hastalarda prognozun belirlenmesi ve tedavinin seçiminde son derece önemli bir rol oynar (52). Sağ ventrikül dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ odacıklarda mobil trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı PE’li hastaların EKO’sunda gözlemlenebilecek değişikliklerdir (111,112). Ekokardiyografide dört boşluk

görüntülemelerde sağ ventrikülün sol ventrikül end-diyastolik çapına oranının 1'den büyük olması, paradoksal sağ ventriküler septal sistolik hareket, sağ ventrikül end-diyastolik çapının 30 mm'den daha fazla olması ve PAB'ın artmış olması bulgularından bir ya da daha fazlasının varlığında sağ ventrikül disfonksiyonundan söz edilir.(185) Sağ ventrikül/sol ventrikül oranı ≥ 0.9 olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Sağ ventrikül hipokinezi mortalite riskini yaklaşık 2 kat arttırır (112,113). Ribeiro ve ark 126 PE'li hastada TTE ile değerlendirme yaptıkları çalışmada 70 hastada ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu tespit etmişlerdir. Sağ ventrikül disfonksiyonunun hastane içi mortalitenin en güçlü belirleyicisi olduğu ve sağ ventrikül fonksiyonları normal olanlara göre 6 kat artmış mortalite riski olduğunu saptamışlardır (176). Bu çalışmada hastaların %57'sinde sağ ventrikül boşluk boyutlarının artmış olduğu (end-diyastolik çapta artma), hastaların %79'unda PAB'nın artmış olduğu bulunmuştur. Sağ ventrikül boyutları artmış ve normal olan hastalar karşılaştırıldığında copeptin 0. saat seviyeleri, PAB ve EF açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Copeptin seviyeleri ve PAB değerlerinin sağ ventrikül boşlukları artmış olan hastalarda daha yüksek, EF değerlerinin ise daha düşük olduğu görüldü. Sağ ventrikül boyutları artmış olan hastalarda copeptin seviyelerinin anlamlı yüksek bulunması ve bu hastalarda PAB'ın da anlamlı olarak artmış olduğunun görülmesinin hastalığın şiddetini belirlemede (Masif, submasif, non-masif) yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmada hastaların %79'unda PAB'da artış tespit edilmiş olup PAB'ı artmamış hastalar ile karşılaştırıldığında copeptin 0, 12 ve 24 saatlerdeki seviyeler arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Ayrıca segmenter duvar hareket bozukluğu olan ve olmayan hastaların copeptin seviyeleri arasında anlamlı fark yoktu.

Jochberger ve arkadaşları yaptıkları çalışmada copeptin seviyelerini kritik hastalarda sağlıklı gruba göre yüksek bulmuşlardır. Ayrıca kardiyak cerrahi geçirmiş hastalarda copeptin seviyelerini sepsis ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olan hastalardan daha yüksek bulmuşlardır (178).

Morgantheler ve arkadaşları babunlarda hemorajik şok oluşturarak yaptıkları çalışmada copeptin değerlerinin saatler içinde anlamlı olarak arttığı ve kanama ile beraber maksimum seviyeye ulaştığını göstermişler, kritik hastalarla yaptıkları çalışmalarda ise copeptin seviyelerinin SIRS, sepsis, ciddi sepsis ve septik şoka doğru anlamlı olarak arttığını tespit etmişlerdir. Septik şoktaki copeptin konsantrasyonlarını sağlıklı kişilere

göre 30 kat, SIRS hastalarına göre ise 6 kat daha yüksek bulmuşlardır. Septik şoktan ölen hastalarda yoğun bakıma kabuldeki copeptin seviyelerinin sağ kalanlara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir ve hastalık ciddiyetini göstermede copeptinin ek bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir (179).

Bu çalışmada PE'li hastalarda copeptin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunsa da, copeptin seviyelerinin D-dimer ile paralellik göstermemesi, hasta popülasyonunun ileri yaş grubunda olması, altta yatan komorbid hastalıklar olması ve copeptin seviyelerinin hangi hastalıklarda arttığının kesin olarak bilinmemesi copeptinin PE tanısında diagnostik belirteç olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir.

Çalışmada masif embolili hastaların submasiflere göre , submasif hastaların non-masiflere göre copeptin seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Sağ ventrikül boyutları artmış olan hastalarda 0. saat copeptin seviyelerinin sağ ventrikül boyutları normal olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Bu veriler bize copeptinin PE şiddetinin belirlenmesinde daha ön planda olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

- Pulmoner emboli tanısı konulan hastalarda sağlıklı gönüllülere göre plazma copeptin seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Hastaların yaş grubunun ileri olması altta yatan komorbid hastalıklar ve copeptinin hangi hastalıklarda arttığının kesin olarak bilinmemesi nedeniyle, copeptinin pulmoner emboli tanısı koymada şu an için diagnostik bir test olamayacağını düşünmekteyiz.
- Pulmoner embolili hastalarda plazma copeptin seviyelerinin mortaliteyi belirlemede yeterli bilgi vermediği tespit edilmiştir. Copeptinin prognozu öngörmede bir marker olarak kullanılamayacağını düşünmekteyiz.
- Sağ ventrikül boyutları artmış olan hastalarda ve massif pulmoner embolili hastalarda plazma copeptin seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu ve pulmoner emboli şiddeti ile plazma copeptin seviyeleri arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Copeptin seviyelerinin pulmoner emboli şiddetinin belirlemede daha ön planda olduğunu düşünmekteyiz.
- Copeptinin pulmoner emboli tanısında diagnostik bir marker olarak kullanılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Karen KK Sheares How do I manage a patient with suspected acute pulmonary embolism? Clinical Medicine 2011, Vol 11, No 2: 156–9.
2. Jorens PG, Van Mark E, Snoecks A, Parizel PM. Nonthrombotic pulmonary embolism ERJ August 1, 2009 vol. 34 no. 2 452-474.
3. Girard P, Sanchez O, Leroyer C, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. Chest 2005;128: 1593-600.
4. NY:Arseven O, Sevinç C, Alataş F ve ark. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi 2009;10:7-47.
5. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. Thromb Haemost 1999; 82: 610-9.
6. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; A 25-year population-based study. Arch Intern Med. 1998; 158: 585-93.
7. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Arch Intern Med 2002; 162: 1182-9.
8. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. N Engl J Med 1992; 326: 1240-5.
9. Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. JAMA 1998; 279: 458-62.
10. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. Arch Intern Med 1991;151:933–938.
11. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 1975;17:257–270.
12. Heit JA, Cohen AT, Anderson FA. VTE Impact Assessment Group. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the U. S. Blood 2005; 106:267

13. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? J R Soc Med 1989;82:203-5.
14. Bergqvist D, Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. Br J Surg 1985;72:105-8.
15. Arseven O. Akut Pulmoner Embolizm. Göğüs Hastalıkları Acilleri. Ekim N, Türктаş H,ed. Ankara, 2000; 247-265.
16. Tapson VF. Acute pulmonary embolism The New England Journal of Medicine 2008; 358: 1037-52.
17. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, 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.
18. J Kelly, A Rudd, RR Lewis, BJ Hunt. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism Archives of internal medicine, 2002 - Am Med Assoc
19. Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. Clin Chem 2003; 49: 184-6
20. 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. Ann Intern Med 2004; 140: 589-602.
21. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. Eur Respir J 2003;22:649–653.
22. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P ve ark Akut Pulmoner Embolide Tanı ve Tedavi Kılavuzu Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavisi Görev Grubu European Heart Journal 2008; 29, 2276-2315.
23. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. Chest 2003; 123: 1947-52.
24. Melanson SE, Laposata M, Camargo CA Jr, et al. Combination of D-dimer and amino-terminal pro-B-type natriuretic Peptide testing for the evaluation of dyspneic patients with and without acute pulmonary embolism. Arch Pathol Lab Med 2006; 130:1326-9.

25. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999; 210: 689-91.
26. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-8.
27. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergman A, Redl H, Crain MC. Copeptin, A Stable Peptide of the Arginine Vasopressin Precursor, is Elevated in Hemorrhagic and Septik Shock. *Shock*, Vol.28, No. 219-226, 2007.
28. Stolz D, Crain MC, Morgenthaler NG, Leuppi J, et al. Copeptin, C-Reactive Protein, and Procalcitonin as Prognostic Biomarkers in Acute Exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131; 1058-67.
29. Goldsmith SR, Gheorghiade M: Vasopressin antagonism in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46:1785-1791.
30. Jochberger S, Mayr VD, Luckner G, Wenzel V, Ulmer H, Schmid S, et al: Serum vasopressin concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006, 34:293-299.
31. Land H, Schutz G, Schmale H, Richter D: Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin/neurophysin II precursor. *Nature* 295:299Y303, 1982.
32. Holwerda DA: A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur J Biochem* 28:334Y339, 1972.
33. Repaske DR, Medlej R, Gültekin EK, Krishnamani MR, Halaby G, Findling JW. Heterogeneity in clinical manifestation of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus caused by a mutation encoding Ala-1 9Val in the signal peptide of the arginine vasopressin/neurophysin II/ copeptin precursor. *J Clin Endocrinol Metab* 82:51Y56, 1997.
34. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, et al. C-Terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study *Circulation* 2007, 115:2103-2110.

35. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A: Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006, 52; 112-119.
36. Morgenthaler NG, Copeptin: A Biomarker of Cardiovascular and Renal Function *Congest Heart Fail*. 2010;16(4)(suppl 1):S37–S44.
37. Chai SB, Hui YM, Li XM, Tang CS. Plasma Levels of Copeptin in Patients with Coronary Heart Disease. *Heart Vessels* 2009; 24;79-83.
38. Giuntini C, DiRicco G, Marini C, et al. Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest* 1995;107(suppl):3S-9S.
39. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ .Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary EmbolismA Population-Based Case-Control *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809-815.
40. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 978-81.
41. Wong P, Baglin T. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism *Phlebology* 2012 27: 2.
42. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: I4-I8.
43. Cushman M, Tsai A, Heckbert SR, et al. Incidence rates, case fatality, and recurrence rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolus: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *The American Journal of Medicine*, 2004, vol 117;19-25.
44. Launis BK, Graham BD. Understanding and preventing deep venous thrombosis and pulmonary thromboembolism. *AACN Clin Issues* 1998; 1: 91-9.
45. Carvalho ACA. Hemostasis and thrombosis. In: Schiffman FJ, ed. *Hematologic pathophysiology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998:161-244.
46. Wilson WA, Gharavi AE. Hypercoagulable state. *Ann Intern Med* 1997; 127: 112
47. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. 9. baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1996; ss: 463-469.
48. Yao JS. Presidential address: Venous disorders-reflections of the past three decades. *J Vasc Surg* 1997; 5: 727-35.

49. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. JP Lippincott Company, Philadelphia, 1994:81-93.
50. Riedel M: Venous Tromboembolic Disease, Acute Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Clinical Presentation, And Diagnosis. Heart. 85: 229-240, 2001.
51. White RH, Romano PS, Zhou H, et al: Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. Arch Intern Med 1998;158:1525–1531.
52. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: Epidemiology, pathophysiology and diagnosis. Circulation 2003; 108: 2726-2229.
53. Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. Chest 1992; 101: Suppl: 163S-171S.
54. Kroegel C, Reissig A, Principle Mechanisms Underlying Venous Thromboembolism Epidemiology, Risk Factors, Pathophysiology and Pathogenesis Respiration 2003;70:7-30.
55. Itti E, Nguyen S, Robin F, et al. Distribution of ventilation/perfusion ratios in pulmonary embolism: an adjunct to the interpretation of ventilation/perfusion lung scans. J Nucl Med. 2002;43:1596–1602.
56. Sergysels R. Pulmonary gas exchange abnormalities in pulmonary embolism. In: Morpurgo M, ed. Pulmonary Embolism. New York: Marcel Dekker, 1994. p89-96
57. Yvo M. Smulders Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction Cardiovascular Research 48 (2000) 23–3.
58. Oates JA, FitzGerald GA, Branch RA, Jackson EK, Knapp HR. Cardiovasc Dis disease: clinical implications prostaglandin and. thromboxane A2 formation (part 1 of 2). New Engl J Med 1988;319:689–698.
59. Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS, et al. Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. N Engl J Med 1977; 296: 1431-4.

60. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28:288-294.
61. James E. Dalen. Pulmonary Embolism: What have we learned since Virchow? Natural History, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002; 122: 1440–56.
62. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:870-874.
63. Kearon C. The Epidemiology of Venous Thromboembolism Circulation. 2003;107:I-22-I-30.
64. Markel A, Meissner M, Manzo RA, et al. Deep venous thrombosis: rate of spontaneous lysis and thrombosis extension. *Int Angiol* 2003; 22: 376-82.
65. Horlander KT; Mannino DM; Leeper KV. Pulmonary Embolism Mortality in the United States, 1979-1998An Analysis Using Multiple-Cause Mortality *Arch Intern Med*. 2003;163(14):1711-1717.
66. P Wong, T Baglin. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism *Phlebology* 2012 27: 2;45.
67. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. ‘The Study of Men Born in 1913’. *Arch Intern Med* 1997;157:1665–1670.
68. Heit JA, Melton LJ III, Lohse CM, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs. community residents. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1102–10.
69. Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism Circulation. 2003;107:I-9-I-16 .
70. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
71. Heit JA, O’Fallon WM, Petterson TM. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study *Arch Intern Med*. 2002;162(11):1245-1248 *JAMA*.
72. Stein PD, Matta F. Acute Pulmonary Embolism *Curr Probl Cardiol* 2010;35:314-376.

73. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis CMAJ October 24, 2006 vol. 175 no.
74. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous Thromboembolism After Acute Stroke Stroke. 2001;32:262-267.
75. Dean SM, Abraham W. Venous Thromboembolic Disease in Congestive Heart Failure Congestive Heart Failure Volume 16, Issue 4, pages 164–169, July/August 2010.
76. Darze ES, Latado AL, Guimarães AG, Guedes RAV, et al. Acute Pulmonary Embolism Is an Independent Predictor of Adverse Events in Severe Decompensated Heart Failure Patients Chest. 2007; 131(6):1838-1843.
77. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. J Clin Epidemiol 2001;54: 810-6.
78. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A. Pulmonary Embolism in Patients with Unexplained Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence and Risk Factors Ann Intern Med. 2006;144(6):390-396.
79. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. Am J Med 2006;119:60-8.
80. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. Lancet. 1998;351:1077-1080.
81. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch Intern Med 2006; 166: 458-64.
82. Petter Quist-Paulsen A, Næss IA, Cannegieter SC, Romundstad PR, et al. Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2) haematol January 1, 2010 vol. 95 no. 1 119-125.
83. Mir MA. Superior vena cava filters: hindsight, insight and foresight Journal of Thrombosis and Thrombolysis December 2008, Volume 26, Issue 3, pp 257-261.
84. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. Crit Care Med 2005; 33: (10 Suppl) S294-S300.

85. 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: 470–84.
86. Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, et al. Population based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997; 349: 83-8.
87. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-80.
88. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thrombo embolism in patients with common thrombophilia. *Arch Intern Med* 2006; 166: 729-36.
89. Dahlback 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 USA*. 1993;90:1004–1008.
90. Susan R. Kahn, The Clinical Diagnosis of Deep Venous Thrombosis Integrating Incidence, Risk Factors, and Symptoms and, MSc *Arch Intern Med*. 1998;158(21):2315-2323.
91. PD Stein, A Beemath, F Matta. Clinical Characteristics of Patients with Acute Pulmonary Embolism Data from PIOPED II Published in final edited form as: *Am J Med*. 2007 October; 120(10): 871–879.
92. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
93. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:496-501.
94. Beemath A, Stein PD, Skaf E, et al. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98:793-5.
95. Stein PD, Afzal A, Henry JW, et al. Fever in acute pulmonary embolism. *Chest* 2000;117:39-42.
96. 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.

97. Palla A, Petruzzelli S, Donnamari V, et al. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995;107:21-4.
98. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974-979.
99. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-871.
100. Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1991;68:1723-1724.
101. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;**117**:1711-1716.
102. Stein PD, Willis PW III, DeMets DL. History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Am J Cardiol* 1981;47:218-23.
103. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a Simple Clinical Model to Categorize Patients Probability of Pulmonary Embolism: Increasing the Models Utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83:416-420
104. Van Belle A, Buller HR, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of Managing Suspected Pulmonary Embolism Using an Algorithm Combining Clinical Probability, D-dimer Testing, and Computed Tomography. *JAMA* 2006;295:172-179.
105. Perrier A, Bounaemeaux H. Cost-effective Diagnosis of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 475.
106. Kostadima E, Zakynthinos E, Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment *Hellenic J Cardiol* 48: 94-107, 2007.
107. Stein PD, Willis PW III, DeMets DL, et al. Plain chest roentgenogram in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Am J Noninvas Cardiol* 1987;1:171-6.

108. Stein PD, Dalen JE, McIntyre KM, et al. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:247-57.
109. Horn H, Dack S, Friedberg CK. Cardiac sequelae of embolism of the pulmonary artery. *Arch Intern Med* 1939;64:296-321.
110. Dack S, Master AM, Horn H, et al. Acute coronary insufficiency due to pulmonary embolism. *Am J Med* 1949;7:464-77.
111. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1416 patients. *Chest* 2008; 133: 358-62.
112. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1995; 16: 534-8.
113. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med* 2003; 24: 13-28.
114. Cheriex EC, Sreeram N, Eussen YF, et al. Cross sectional Doppler echocardiography as the initial technique for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *BrHeart J* 1994;72:52-7.
115. Kasper W, Meinertz T, Henkel B, et al. Echocardiographic findings in patients with proved pulmonary embolism. *Am Heart J* 1986;112:1284-90.
116. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1044-9.
117. Lensing AWA, Büller HR. Objective tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Hull RD, Pineo GF (eds). *Disorders of thrombosis*. Philadelphia: Saunders, 1996; p: 239-57.
118. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 128: 243-5.
119. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001;219:629-636.
120. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-

- hold technique comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;185:381-387.
121. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003;227:455-460.
 122. 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;354:2317-2327.
 123. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spinal computed tomography replace the ventilation perfusion scan. *Clin Chest Med* 2003;24:29-38.
 124. Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1987;13 Suppl. S6-10.
 125. 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.
 126. 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.
 127. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999; 210: 353-9.
 128. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, et al. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003; 115: 203-8.
 129. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-94.
 130. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, et al. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002; 40: 133-44.
 131. Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clin Chem* 2003; 49: 1846-53.

132. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1006-11.
133. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II investigators. *Am J Med* 2006; 119:1048-55.
134. Galle C, Papazyan JP, Miron MJ, et al. Prediction of pulmonary embolism extent by clinical findings, D-dimer level and deep vein thrombosis shown by ultrasound. *Thromb Haemost* 2001;86:1156-60.
135. Giannitsis E, Müller-Bardoff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102; 211-7.
136. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez OP, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988;9:534-540. 147. 147.
137. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106:1263-1268.
138. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632-1636.
139. Kruger S, Merx MW, Graf J. Utility of brain natriuretic peptide to predict right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108:e94-e95.
140. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyrna M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003;22:649-653.
141. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003; 107: 2545-7.
142. Stein PD, Hull RD, Saltzman HA, Pineo G. Strategy for diagnosis of patients with suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1993; 103: 1553-9.

143. Musset D, Parent F, Meyer G, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002; 360: 1914-20.
144. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004; 116: 291-9.
145. Kruip MJHA, Leclercq MGL, Van der HC, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 138: 941-51.
146. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003; 24: 73-91.
147. 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.
148. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 163S-696S.
149. Califf RM, White HD, Van de WF, et al. for the GUSTO I Investigators. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries(GUSTO-I) Trial. *Circulation* 1996; 94: 1233-8.
150. Meneveau N, Schiele F, Metz D, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: Immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1057-63.
151. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legallery P, Didier-Petit K, Briand F et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129:1043-1050.
152. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002;105:1416-1419.
153. Clarke DB. Pulmonary embolectomy re-evaluated. *Ann R Coll Surg Engl* 1981; 63: 18-24.

154. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weightbased heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med* 1996; **156**: 1645-1649.
155. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Jhonston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119: 104-9.
156. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119: 176-93.
157. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. American College ofChest Physicians- Evidence based clinical practice guideliness (8th edition). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2008; 133: 454S-545S.
158. Quinlan DJ, McQuinlan A, Eikelboom JW. Low-molecularweightheparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140: 175-83.
159. Van Dongen CJ, Van den BAG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 18: CD001100.
160. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631-9.
161. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Dokuzuncu baskı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti., 2000: 584-617.
162. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007; 334: 674.
163. Pinede, L, Ninet, J, Duhaut, P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103: 2453.

164. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425.
165. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 19.
166. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent VTE after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous Idiopathic event in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108: 313-8.
167. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent VTE. *Ann Intern Med* 2002; 137: 955-60.
168. Becker DM, Philbrick JT, Selby JB. Inferior vena cava filters: Indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1985-94.
169. Girard P, Stern JB, Parent F. Medical literature and vena cava filters: so far so weak. *Chest* 2002; 122: 963-7.
170. Righini M, Perrier A, de Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: twenty years later. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1059–1071.
171. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:60–68
172. Potocki M, Reichlin T, Thalmann S, Zellweger C, et al. Diagnostic and prognostic impact of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T in patients with pre-existing coronary artery disease and suspected acute myocardial infarction *Hert* 2012;98:558-565.
173. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, et al. C terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation*. 2007;115:2103–2110.
174. Potocki M, Breidthardt T, Mueller A, Reichlin T, et al. Copeptin and risk stratification in patients with acute dyspnea *Critical Care* 2010, 14: R213.
175. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, Schuetz P, et al. Copeptin: A Novel , Independent Prognostic Marker in Patients with Ischemic Stroke *Ann Neurol* 2009;66:799-808.

176. 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;134:479-87. [PMID: 9327706].
177. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Stoiser B, Struck J, Morgenthaler NG, et al. Comparison of Copeptin, B-Type Natriuretic Peptide, and Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Chronic Heart Failure Prediction of Death at Different Stages of the Disease *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(4):266-272
178. Jochberger S, Morgenthaler NG, et al. Copeptin and Arginine Vasopressin Concentrations in Critically Ill Patients *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* November 1, 2006 vol. 91 no. 11 4381-4386.
179. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, et al. Copeptin, A Stable Peptide of the Arginine Vasopressin Precursor, Is Elevated in Hemorrhagic and Septic Shock *Shock*: August 2007 - Volume 28 - Issue 2 - pp 219-226
180. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-Term Clinical Outcome of Patients With Acute Pulmonary Embolism, Normal Blood Pressure, and Echocardiographic Right Ventricular Dysfunction *Circulation.* 2000;101:2817-2822
181. Kenneth T. Horlander, David M. Mannino; Kenneth V. Leeper, Pulmonary Embolism Mortality in the United States, 1979-1998 An Analysis Using Multiple-Cause Mortality Data *Arch Intern Med.* 2003;163(14):1711-1717.
182. Goldhaber S, Visani L, De Rosa M, Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) *The Lancet* Volume 353, Issue 9162, 24 April 1999, Pages 1386–1389)
183. Goldhaber SZ, Echocardiography in the Management of Pulmonary Embolism *Ann Intern Med.* 2002;136:691-700.

EKLER

EK 1. ONAM–I FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Gönüllünün

Adı, Soyadı, Adresi :

Varsa protokol ve Tel. No :

BİLGİLENDİRME

Bu klinik çalışmanın amacı kan copeptin düzeyinin (bazı hastalık durumlarında kanda düzeyi artan hormonal yapı) pulmoner emboli (akciğer atardamarlarında pıhtı oluşması) tanısında, pulmoner emboli şiddetinin belirlenmesinde ve D-Dimer (diğer bir tanı koydurucu parametre) gibi tanısal belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını göstermek.

Bu tıbbi uygulamanın hastalığınızın teşhisine katkı sağlayacağı beklenmektedir.

Bu çalışmanın herhangi bir yan etkisi yoktur.

Bu çalışma için hastadan (sizden) 12 saat arayla 3 defa kan alınacaktır. Her seferinde yaklaşık 4 cc olarak alınacaktır. Alınan bu kanda Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında kan Copeptin düzeyine bakılacaktır.

Fakültemiz Etik Kurulu bu çalışmanın Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğunu onaylamış olup çalışma denetime açıktır.

Çalışma öncesinde bu tıbbi uygulamayı anladığınızı ve çalışmamız için kan örneği vermeyi kabul ettiğinize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmaya katılmakta özgürsünüz. Başlangıçta kabul edip daha sonra fikir değiştirip, hiçbir gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır.

GÖNÜLLÜ OLURU

Aşağıda imzası bulunan ben, pulmoner embolide copeptin'in tanısal değeriyle ilgili planlanan, klinik çalışma hakkında, Dr.ZEHRA ALINCAK'tan tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim. Bu tıbbi uygulamanın yöntem olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun kurallarına uygun olarak yapıldığı ve yapılacak işlemlerin sakıncalarının olmadığı bana anlatıldı. Ayrıca bana, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi.

Bunun, denetime açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı.

Beni muayene eden doktora, daha önceki ve şu andaki tüm hastalıklarımı ve şu anda uygulanan tedaviyi bildirdiğimi teyid ederim. Son dört haftada herhangi bir çalışmada yer almadım.

Aşağıda imzası bulunan doktordan bu bilgileri aldıktan sonra ben, yapılması planlanan çalışmanın özelliklerini ve sonuçlarını (muhtemel geçici yan etkiler de dahil) anlıyorum. Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiçbir sakınca olmadan, çalışmadan çekilebileceğimi teyid ediyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim ya da bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında mahremiyetime saygı gösterileceğine inanıyorum. Bu şartlar altında sözkonusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:

Bilgilendirmeyi yapan

Gönüllü

Kuruluş Görevlisi Tanık

Dr. Adı, Soyadı

Adı, Soyadı

Adı, Soyadı

Dr. ZEHRA ALINCAK

İmza:

İmza:

İmza:

Tel: 0532 4103753

Not: Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasisinin oluru alınacaktır.

EK 2. ONAM–II FORMU

OLUR VEREMEYECEK DURUMDA OLAN GÖNÜLLÜLER İÇİN VELİ / VASİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Gönüllünün

Adı, Soyadı, Adresi :

Varsa protokol ve Tel. No :

Gönüllünün Velisi / Vasisi

Adı, Soyadı, Adresi :

Varsa protokol ve Tel. No :

BİLGİLENDİRME

Bu klinik çalışmanın amacı kan copeptin (bazı hastalık durumlarında kan düzeyi artan hormonal yapı) düzeyinin pulmoner emboli (akciğer atardamarlarında pıhtı oluşumu) tanısında, pulmoner emboli şiddetinin belirlenmesinde ve D-Dimer (diğer bir tanı koydurucu parametre) gibi tanısal belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını göstermek.

Bu tıbbi uygulamanın **hastanızın** hastalığının **teşhisine katkı sağlayacağı** beklenmektedir.

Bu çalışmanın herhangi bir yan etkisi yoktur.

Bu çalışma için hastadan 12 saat arayla 3 defa kan alınacaktır. Her seferinde yaklaşık 4 cc olarak alınacaktır. Alınan bu kandan kan Copeptin düzeyi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında çalışılacaktır.

Fakültemiz Etik Kurulu bu çalışmanın Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğunu onaylamış olup çalışma denetime açıktır.

Çalışma öncesinde hastanızdan kan örneği alınmasını kabul ettiğinize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir.

Hasta yakınları olarak bu çalışmaya katılmakta özgürsünüz. Başlangıçta kabul edip daha sonra fikir değiştirip, hiçbir gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır.

GÖNÜLLÜ OLURU

Aşağıda imzası bulunan ben, pulmoner embolide copeptin'in tanısal değeriyle ilgili planlanan, klinik çalışma hakkında, **Dr.ZEHRA ALINCAK**'tan tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim. Bu tıbbi uygulamanın yöntem olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun kurallarına uygun olarak yapıldığı ve yapılacak işlemlerin sakıncalarının olmadığı bana anlatıldı. Ayrıca bana, bu

çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi.

Bunun, denetime açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı.

Hastamı muayene eden doktora, daha önceki ve şu andaki tüm hastalıkları ve şu anda uygulanan tedaviyi bildirdiğimi teyid ederim. Son dört haftada herhangi bir çalışmada **hastam** yer almadı.

Aşağıda imzası bulunan doktordan bu bilgileri aldıktan sonra ben, yapılması planlanan çalışmanın özelliklerini ve sonuçlarını (muhtemel geçici yan etkiler de dahil) anlıyorum. Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiçbir sakınca olmadan, **çalışmadan hastamı çekebileceğimi** teyid ediyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim ya da bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında hastamın mahremiyetine saygı gösterileceğine inanıyorum. Bu şartlar altında sözkonusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın hastamın katılmasını kabul ediyorum.

Tarih:

Bilgilendirmeyi yapan

Gönüllü Velisi / Vasisi

Kuruluş Görevlisi Tanık

Dr. Adı, Soyadı

Adı, Soyadı

Adı, Soyadı

Dr. ZEHRA ALINCAK

İmza:

İmza:

İmza:

Tel: 0532 4103753

Not: Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasisinin onamı alınacaktır.

EK 3. PULMONER EMBOLİDE COPEPTİNİN TANISAL DEĞERİ

Hastanın Adı soyadı:.....Protokol No:.....Geliş Tarihi:../../2011

Hastanın yaşı:.....Cinsiyeti: E / K Geliş Saati:.....

VİTAL BULGULAR:

T/A:.....mmHg SS:...../dk Ateş:.....°C Nb:.....dk

ŞİKAYETİ:

ÖZGEÇMİŞ:

AKS:.....DVT:.....SVH:.....
KOAH(ASTIM):.....DM:.....HT:.....
MALİGNİTE:.....CERRAHİ GİRİŞİM:.....OKS kullanımı:.....
GEBELİK:.....

EKG:

Taşikardi, S1Q3T3, T dalga inversiyonu, Aritmi.....
Diğer:
Normal EKG (Spesifik değişiklik yok)

BK: Acil Servis

Troponin-I Hb: BUN:
CK:CKMB: Htc: Cre:
WBC: Na: D-Dimer:
Plt: K:.....

KAN GAZI:

PH:.....spo2:.....spco2:.....

GÖRÜNTÜLEME:

-EKO:
-PA AC:
-Toraks CT:
-
Sintigrafi(varsa)
.....
-USG:

COPEPTİN:

O. saat:.....
12.saat:.....
24.saat:.....

TANI:

YATTIĞI SERVİS ve TEDAVİ :

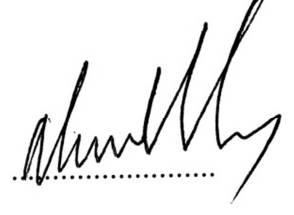
SONUÇ:

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Zehra ALINCAK'a ait **“Pulmoner Embolide Copeptinin Tanısal Değeri”** adlı çalışma, jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 25/06/2013

Başkan : Prof. Dr. Levent Aygün 

Üye : Prof. Dr. Nurullah Günay 

Üye : Doç. Dr. Polat Durkan 