

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP
ANABİLİM DALI

**ANGIOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM
DÜZEYİNİN AKUT PULMONER EMBOLİ
TANISINI BELİRLEMEDEKİ DEĞERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Engin Deniz ARSLAN

Uzmanlık Tezi

İZMİR 2006

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP
ANABİLİM DALI

**ANGİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM
DÜZEYİNİN AKUT PULMONER EMBOLİ
TANISINI BELİRLEMEDEKİ DEĞERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Engin Deniz ARSLAN

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Rıdvan ATILLA

ÖNSÖZ:

Galilei'ye,
Karanlığa karşı savaşı sonuna dek götürdüğü için;
Eğitmenlerime,
Konumumda ki emeklerinden ötürü;
Aileme,
Hep yanımda oldukları için;
Ve tabii ki birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım personel, sekreter, paramedik, hemşire ve
doktor arkadaşlarıma...
Sonsuz Teşekkürler.

Engin Deniz ARSLAN

İÇİNDEKİLER

1. Tablo Dizini
2. Kısaltmalar
3. Özet
4. Summary
5. Giriş ve Amaç
6. Genel Bilgiler
7. Gereç ve Yöntem
8. Bulgular
9. Tablolar
10. Tartışma
11. Sonuç
12. Kaynaklar
13. Ekler

I. TABLO DİZİNİ

- Tablo 1. Pulmoner embolide semptomlar ve fizik bakı bulguları.**
- Tablo 2. Klinik ve sintigrafik olasılıkların birlikte değerlendirilmesi**
- Tablo 3. Pulmoner Emboli şüphesi olan hastaların tanımlanması**
- Tablo 4. Pulmoner Emboli için risk faktörleri**
- Tablo 5. Wells klinik olasılık sınıflaması**
- Tablo 6. Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi sonuçlarına göre olasılık sınıflaması**
- Tablo 7. Pulmoner embolide ekokardiyografi bulguları (apikal, subkostal veya transözafagial) bulguları**
- Tablo 8. Çalışmadan dışlama ölçütleri**
- Tablo 9. PE tanısı alan olgular ile almayan olgular arasında yaş ortalamalarının karşılaştırılması**
- Tablo 10. PE tanısı alan olgular ile almayan olgular arasında ACE değerlerinin karşılaştırılması**
- Tablo 11. PE tanısı almayan olgular ile kontrol grubunun ACE değerlerinin karşılaştırılması.**
- Tablo 12. PE tanısı alan olgular ile kontrol grubunun ACE değerlerinin karşılaştırılması.**
- Tablo 13. Her iki cinsin ACE değerleri açısından karşılaştırılması**
- Tablo 14. PE tanısının her iki cins açısından karşılaştırılması**
- Tablo 15. PE tanısı alan olgularda ACE düzeyinin her iki cins açısından karşılaştırılması**
- Tablo 16. Olguların öndegelen başvuru yakınmaları**
- Tablo 17. Olguların vital bulguları**
- Tablo 18. Olgularda D-dimer düzeyi**
- Tablo 19. Olguların D-dimer düzeyi ile ACE değerlerinin karşılaştırılması**
- Tablo 20. Olguların Wells skorları ile ortalama ACE değerlerinin karşılaştırması**
- Tablo 21. PE tanılı hastalarda fibrinolitik tedavi alan ile almayan olguların ortalama ACE değerlerinin karşılaştırması**
- Tablo 22. PE tanılı hastalarda taburcu olanlar ile ölen olguların ortalama ACE değerlerinin karşılaştırması**

Şekil 1. PE öntanıli olgularda izlenen iş akış şeması

Grafik 1. Çalışmamızdaki grupların ortalama serum ACE değerleri

Grafik 2. Çalışmamızdaki olguların başvuru yakınmalarına göre dağılımları

Grafik 3. Çalışmamızdaki PE tanısı alan olgularda kullanılan görüntüleme yöntemi

II. KISALTMALAR:

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AH	: Anfraksiyone Heparin
APTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
BTPA	: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiografi
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	: Derin Ven Trombozu
GDB	: Genel Durum Bozukluğu
INR	: International Normalized Ratio
PE	: Pulmoner Emboli
SaO ₂	: Arteriyel Oksijen Saturasyonu
tPA	: Doku Plasminojen Aktivatörü (Tissue Plasminogen Activator)
USG	: Ultrasonografi
V/Q	: Ventilasyon Perfüzyon
VTE	: Venöz Tromboembolik Olay

III. ÖZET:

ANGİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM DÜZEYİNİN AKUT PULMONER EMBOLİ TANISINI BELİRLEMEDEKİ DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

Giriş ve amaç: Pulmoner emboli (PE); tanı koyma araçlarındaki ilerlemelere karşın halen tanı ve tedavideki gecikmelerden ötürü morbititesi ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ise; pulmoner vasküler alanda üretilen ve pek çok akciğer rahatsızlığında değişik düzeylerde bulunan bir dipeptidazdır. Çalışmamızda acil servise başvuran hastalar içinde ACE düzeyinin PE'yi tanıyıp tanıyamayacağını, tedavi yöntemini belirleyip belirleyemeyeceğini ve prognozu hakkında bilgi verip veremeyeceğini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Acil servise başvuran ve çalışma algoritmasına göre PE düşünülen tüm olgulardan ACE düzeyi için kan alındı. Ek olarak kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllülerden de kontrol kan örneği alındı. Çalışma protokolündeki tanısal testler sonucu hastalar PE (+) yada PE (-) olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grupta ve kontrol grubunda ACE düzeyi bakıldı ve karşılaştırmalar yapıldı.

Bulgular: Çalışmamıza alınan toplam 67 olgunun 34'ü kadındı. 28/67 (%42) olgu PE (+) grubu oluşturdu (19 kadın, %68). PE (+) hastalarla PE (-) hastaların ACE düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0.894$). PE (+) grup ile kontrol grubu arasında ve PE (-) grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla, $p=0.040$ ve $p=0.017$). PE (+) grupta cinsiyetler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (%68 kadın, $p=0.034$). Çalışmamızda yer alan kadın ve erkek olgular arasında ACE düzeyi ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0.306$). PE (+) kadın olguların ACE düzeyi ortalamasının, PE (+) erkek olguların ACE düzeyi ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p=0.046$). PE (+) hastalarda fibrinolitik tedavi alan ve almayan olguların ACE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0.834$). PE (+) hastalarda majör klinik olay geçiren, hastanede ölen ya da tedavi sonrası taburcu olan olguların ACE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0.511$).

Sonuç: ACE her ne kadar PE (+) grupta, sağlıklı bireylere göre anlamlı yüksek bulunsa da; acil serviste PE ntanlı olgular içinde PE tanısı alan hastaları seememekte, tedavi yönelimlerini belirleyememekte ve prognozu ngrememektedir.

Anahtar Sözcükler: Pulmoner Emboli, Anjiotensin Dönüştürücü Enzim, Acil Servis.

IV. SUMMARY:

THE VALUE OF THE ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME LEVELS IN DETERMINING THE DIAGNOSIS OF THE ACUTE PULMONARY EMBOLISM

Study Objective: Pulmonary embolism (PE) is a still on going disease with high rates of morbidity and mortality because of delays in the diagnosis and treatment, despite progresses in the diagnostic tools. Angiotensin Converting Enzyme (ACE) is a dipeptidase which is produced in the pulmonary vasculature and found at the different levels in the different pulmonary diseases. In our study, we investigated ACE level if it determines the diagnosis and management of PE and also if it predicts the prognosis of the disease in the patients who present to the emergency department (ED).

Methods: Patients were grouped into two groups as PE (+) group and PE (-) group according to algorithm in the study. A control group of 16 healthy volunteers were also formed. The blood samples were taken from both groups and control group and ACE levels were studied and analyzed.

Results: We had 67 patients at the study (34 women, %68). 28/67 patients (%42) were in PE (+) group. There was no statistically difference between P (+) and P (-) groups in means of ACE levels ($p=0.894$). In both PE (+) and PE (-) groups, ACE levels were significantly higher according to ACE levels of control group (respectively, $p=0.040$ and $p=0.017$). In PE (+) group, 19/28 were women and 9/28 were men and the differences between the genders were statistically significant (68% women vs 32% men, $p=0.034$). There were no differences in ACE levels between both P (+) and P (-) groups according to the gender ($p=0.306$). The ACE levels of women in PE (+) group, were significantly lower than ACE levels of men in PE (+) group ($p=0.046$). There were no differences in ACE levels of patients in PE (+) group which fibrinolytic therapy had been given or not ($p=0.834$). There were no differences between ACE levels of patients who had major clinical events and died in the hospital or discharged at the end of the therapy in PE (+) group ($p=0.511$).

Conclusion: Although the ACE levels of patients in PE (+) group were significantly higher than healthy volunteers, in ED, the ACE levels could not determine PE statistically and could not predict the management and prognosis.

Key Words: Pulmonary embolism, Angiotensin Converting Enzyme, Emergency Department.

V. GİRİŞ ve AMAÇ

Pulmoner emboli (PE); genellikle derin baldır venlerinden kaynaklanan trombüslerin embolizasyonu sonucu ortaya çıkan pulmoner arteriyel sistemin değişik derece ve lokalizasyondaki tıkkayıcı hastalığıdır.

PE tanısının konmasında yalnızca öykü ve fizik bakının yetersiz olmasından dolayı; acil servislerde ulaşılabilirlik ölçütünde pek çok tanısall test kullanılmaktadır. Bunlar; arteriyel kan gazı, D-dimer, akciğer grafisi, alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi(V/Q), bilgisayarlı tomografi pulmoner angiografisi (BTPA), magnetik rezonans angiografisi ve pulmoner arteriografidir.

Angiotensin dönüştürücü enzim (ACE); renin-angiotensin- aldesteron sisteminde yer alan, angiotensin I'i angiotensin II' ye dönüştüren ve pulmoner vasküler yapıda endotel hücrelerinde üretilen bir dipeptidazdır (1).

PE tanısı, bulgu ve belirtilerinin yanı sıra laboratuvar testlerinin de özgün olmaması nedeniyle oldukça güçtür. Tanı ve tedavideki gecikmelerin ise morbidite ve mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir.

ACE'nin pulmoner vasküler yatakta üretilmesi, ACE düzeyinin değişik solunum sistemi hastalıklarından etkilenmesi ve PE'nin aslen pulmoner vasküler sisteminin hastalığı olması nedeniyle; ACE düzeyinin PE için bir belirteç olabileceğini düşündük (2-6) ve acil serviste PE öntanlı olgular arasında, ACE düzeyi ile PE arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

VI. GENEL BİLGİLER

VI. A. EPİDEMİYOLOJİ

PE; venöz tromboembolik hastalıklar grubunun en yüksek mortalite ve morbiditeye sahip klinik formudur. ABD’de her yıl yaklaşık 600.000 yeni olguya tanı konmakta (7) ve insidansının yılda 60–70/100.000 yeni olgu olduğu bildirilmektedir (8). Yeni tanı konulan olguların yaklaşık %10 kadarının ilk saat içinde öldüğü, tedavi ile mortalitenin %2–10 arasında olduğu bildirilmektedir (9). Tedavi edilmeyenlerde mortalite %26 olarak bildirilmekte ve aynı oranda rekürren emboli olduğu gözlenmektedir (10). Acil servise nabızsız elektriksel aktivite ile getirilen arrest olgularının %36’sında nedenin PE olduğu bildirilmektedir (11).

VI. B. ETYOLOJİ

PE’nin büyük çoğunluğunun nedeni tromboembolidir ve % 80–90 kadarı alt ekstremitte derin ven trombozlarından (DVT) kaynaklanır (9). Bir DVT baldırdan uyluğa doğru ne kadar proksimalde ise, klinik olarak tanınan embolizasyon sıklığı artmaktadır (11). PE’nin geri kalan kısmının büyük çoğunluğu üst ekstremitte derin ven trombozundan ve diğerleri de yağ, hava, septik emboli gibi non-trombotik nedenlerden kaynaklanır.

PE’nin nedeni genelde DVT olduğu için, DVT riski taşıyan hastalar aynı zamanda PE için de risk taşımaktadırlar. DVT için risk faktörleri 19. yüzyılın ortalarında Virchow tarafından endotel hasarı, venöz staz ve hiperkoagülibilite olarak tanımlanmıştır. Günümüzde PE olan hastalara bakıldığı zaman çoğunda yatkınlık yaratan genetik bir faktörün olduğu ancak trombozun oluşması için çevresel bir etkenin genetik yatkınlığın üzerine eklendiği görülmektedir. Bu genetik yatkınlık ve çevresel etkenler aşağıda sıralanan durumlarda görülür:

1)STAZ

- İmmobilite
- Geçirilmiş cerrahi
- Yanık
- Stroke
- Spinal kord yaralanması
- Konjestif kalp yetmezliği

2)ENDOTEL HASARI

- Travma
- Cerrahi
- Yanık
- Kataterizasyon

3)HİPERKOAGÜLOBİLİTE

- Antitrombin III eksikliği
- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği
- Aktive Protein C rezistansı
- Faktör V mutasyonu
- Protrombin gen mutasyonu
- Hiperhomosistinemi
- Antifosfolipid antikolarlar
- Malignite
- Oral kontraseptif kullanımı
- Östrojen tedavisi
- Gebelik ve Postpartum dönemi
- Nefrotik sendrom
- Heparin ile indüklenen trombositopeni
- İnflamatuvar barsak hastalıkları
- Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
- Behçet hastalığı

STAZ: Venöz göllenme ile koagulasyon faktörlerinin aktive olduğu düşünülmektedir (12). Derin venlerin kapakçıklarının arkasında kalan cepçikler, büyük venöz sinüsler ve venöz sistemin bifurkasyon bölgeleri düşük kan akımına ve staza yatkın bölgelerdir (13).

ENDOTEL HASARI: Kan damarlarındaki endotel tabakası kan hücre ve proteinleri ile subendotelyal doku arasında bariyer oluşturur. Bu bariyerin bozulması ile kontakt faz

koagülasyon proteinlerini aktive eder ve aynı zamanda trombosit agregasyonuna neden olur (13).

HİPERKOAGÜLOBİLİTE: Venöz tromboemboli için en önemli risk faktörüdür (14). Hiperkoagülobiliteye yatkınlık yaratan durumlar, DVT'li hastaların %25'inden fazlasında görülmektedir ve bu durumların insidansı idiyomatik DVT ve tekrarlayan DVT'li hastalarda daha sık görülür (15). Bunların arasında antitrombin III eksikliği özel bir öneme sahiptir, çünkü bu durumda tedavide kullanılan heparin etkisiz kalacaktır.

Polisitemi de tromboz riski hematokrit artışı ve eşlik eden kan viskozitesinin artışı ile ilişkilidir. Hematokrit değerinin ve kan viskozitesinin normal değerlere düşürülmesi ile majör trombotik komplikasyonların belirgin olarak azaldığı bildirilmektedir (23).

Perioperatif dönemde endotel hasarı minimalde olsa DVT görülebilir. 21'i elektif ve 24'ü acil olmak üzere abdominal ve pelvik girişim uygulanan 45 hasta üzerinden yapılan çalışmada, çoğu asemptomatik olmak üzere %11.1 oranında alt ekstremitelerde DVT belirlenmiştir (16). Ayrıca abdominal laparoskopik girişimlerde de artmış abdominal basınçtan dolayı trombotik komplikasyonların olduğu ve özellikle tromboembolik hastalık öyküsü ve variköz venleri olanlarda trombotik komplikasyon riskinin artabileceği bildirilmektedir (17). Diz ve kalça operasyonları ve diğer bölgelere uygulanan cerrahi girişimlerden sonra da venöz tromboembolik olay (VTE) değişen oranlarda bildirilmektedir (18–21).

Ciddi arter hastalığı gibi belirgin kontrendikasyonu olmayan ve cerrahi girişim uygulanacak hastalarda mekanik kompresyon ile (varis çorabı gibi) tromboz profilaksisi uygulamanın kabul edilebileceği ve tromboz için artmış riski bulunanlarda farmakolojik ajanlardan yararlanabileceği ancak bunlardan da anfraksiyone heparin (AH) ve düşük molakül ağırlıklı heparinin (DMAH) dekstran ve oral antikoagulan tedavisinden daha etkin olduğu bildirilmektedir (22).

Kateterizasyon bağlı tromboz, özellikle femoral ven kanulasyonundan sonra görülmektedir ve femoral ven tromboz riski yüksek yoğunluklu dekstroz infüzyonu ile artmaktadır. Aksiller ve subklavian tromboz insidansı da transvenöz kalp pili ve uzun dönemli santral ven kateterizasyonu ile artmaktadır (11). Üst ekstremitelerde DVT'sini inceleyen bir çalışmada kateterizasyon %22.4 oranında sorumlu tutulmuştur (24).

Genel anestezi cerrahiden sonra DVT gelişiminde bağımsız bir risk olarak belirlenmiş, regional anestezinin genel anesteziye göre tromboembolizmi önlemede ek yarar sağlayabileceği bildirilmektedir (22).

İmmobilite VTE için önemli bir risk faktörüdür. Bakımevinde kalan yaşlılarda VTE 100 hasta yılında 1.30 olarak bildirilmektedir (25). Ayrıca gerçek insidansı bilinmese de seyahatlere bağlı trombotik olaylar görülmektedir (26).

Malignite prokoagulan aktiviteye sahip madde üretimine bağlı olarak VTE insidansını arttırmaktadır. Epidemiyolojik verilere göre VTE hastalığının kendisinden sonra en sık ikinci ölüm nedenidir. Rekürren VTE ve mortalite, VTE ve malignitesi olanlarda yalnızca VTE'si olanlara oranla 3 kat fazla bulunmuştur (27). Ayrıca hastanede yatan her yedi kanser hastasından birinin PE'den öldüğü düşünülmektedir. Kansere bağlı trombozun risk faktörleri, tümörün tipi, anti-tümör tedavi, cerrahi ve immobilite olarak belirtilmekte, idiopatik VTE'nin kanser prediktörü olabileceği, provake eden faktör olmaksızın VTE atağı geçirenlerin % 10'unda sonradan malignite belirlendiği bildirilmektedir (28).

Tromboz ile ilişkili en sık görülen malignitenin toplumdaki prevalanslarıyla uyumlu olarak meme, kolon ve akciğer kanserleri olduğu; hastalık prevalansı gözönüne alındığında pankreas, over ve beyin tümörleri olduğu bildirilmektedir (29).

Kemoterapi, prokoagulan proteinleri artırıp, antikoagulanları azaltarak PE riskini artırır. Kemoterapi alan hastalarda VTE insidansı yıllık olarak %11 olarak öngörülmekte ve bunun aldığı ilacın tipine bağlı olarak % 20 lere ulaşabileceği bildirilmektedir (30).

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları fibrinojeni artırıp, antitrombin III ü azaltarak DVT ve PE riskini artırır. Bu hastalarda VTE 3 kat daha fazla görülmektedir (31).

Kronik akciğer hastalığı, obezite, özgeçmişinde VTE öyküsü olanlar DVT ve PE için risk oluşturan diğer hastalıklardır (32).

VI. C. PATOFİZYOLOJİ:

Öncesinden kalp ve solunum sistemi ile ilgili hastalığı olmayanlarda hastalığın klinik ve patofizyolojik manifestasyonları direkt olarak embolinin boyutuna bağlıdır. Gerçektende angiografik obstrüksiyonla ortalama pulmoner arter basıncı, sağ aratrium basıncı, parsiyel oksijen basıncı ve nabız ile sıkı bir doğrusal ilişki vardır. Ancak komorbid hastalığı olanlarda bu ilişki kaybolur. Sonuçta komorbid hastalığı olanlarda sağ ventrikül fonksiyon kaybı ile embolik obstrüksiyonun boyutu arasında öngörülebilir bir bağ kurulamaz (13).

PE'deki patofizyolojik değişiklikler iki ana başlıkta incelenebilir:
1.HEMODİNAMİK ETKİLER:

Tromboembolinin tıkadığı vasküler alanda oluşan mekanik etkiyle birlikte, salınan vazoaktif mediatörlerin ortak etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Tromboemboli pulmoner vasküler alanı tıkamasıyla pulmoner vasküler direnç artar ve pulmoner arteriyal basınçla beraber sağ ventrikül basıncının artmasına neden olur. Eğer pulmoner vasküler yatağın %50 veya daha fazlası tıkanırse akut kor pulmonale gelişir. Vasküler alanda trombositlerin degranülasyonu ile serotonin, histamin, prostoglandin gibi mediatörler salınarak bronkokonstrüksiyon ve vazokonstrüksiyona neden olurlar. Bu iki olayın toplu etkileşimi eğer belirgin bir vasküler alanı tutarsa trikuspit kapağın yetmezliğinden hemodinamik kollapsa kadar uzanan bir klinik oluşturur.

PE çoğu zaman tanınmayan ve tekrarlayan antite olduğu için birçok hastada çok sayıdaki küçük embolilerle kronik kor pulmonale gelişir. Ayrıca vasküler alanda oluşan trombüs organizasyon ve rekanalizasyon ile iyileşirken damar duvarı elastisitesini kaybeder ve bu da kronik pulmoner hipertansiyon gelişimine neden olur.

2.GAZ DEĞİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLER:

PE'nin ilk sonucu olarak akciğerin bazı alanlarındaki perfüzyonun bozulması sonucu, normal ventile olan alanların ölü boşluk ventilasyonuna dönüşmesidir.

Kan akımı azalmasından sonra yaklaşık 24 saat içinde sürfaktan yapımı belirgin olarak azalmaya başlar ve atelektazi gelişir. Bunu çoğu olguda sıvı transüstasyonu izler ve alveoler infiltrasyon gelişir ve uygun gaz değişimini bozar.

Gelişen pulmoner hipertansiyon sonucu intrapulmoner A-V anastomozlar açılarak şant oluşur.

Tüm bunların etkileşiminin net sonucu hipoksemdir. Ayrıca mediatörler aracılığıyla bronkokonstrüksiyon ve pulmoner refleksler aracılığıyla hiperventilasyon gelişir. Hipoksemi ve hipoksiye yanıt olarak kardiyak outputu arttırmaya çalışır ve sonuçta bu kompensatuar mekanizmalarla küçük embolilerde belirgin hipoksi ve pH değişimi gözlenmez.

VI. D. KLİNİK

a) DVT KLİNİK BULGULARI

Karakteristik bulgular bacakta ödem, ayağın dorsal fleksiyonu ile ağrı duyulması olarak tanımlanan Homans bulgusu, gastrokinemius kasına basınç uygulamakla ağrı duyulması ve oklüde venin kordon şeklinde palpe edilmesidir.

b) PE KLİNİK BULGULARI

PE'de görülebilen semptom ve fizik bakı bulguları Tablo 1'de sıralanmıştır. PE ile ilgili olarak genelde üç değişik klinik tablo tanımlanır.

1)MASSİF PE: Pulmoner arteial sistemin en az yarısının ya da iki lobar arterin beslediği alandan daha fazlasının oklüde olduğu durumdur. Trombüs genellikle bilateraldir. Hastalardaki asıl bulgu dispne ve pozitif inotropik desteğe gereksinim gösteren hipotansiyondur. Hastalar şok tablosundadırlar ve hastalarda trikuspid yetmezliğine bağlı üfürüm duyulabilir.

2)SUBMASSİF PE: Hastalarda eforla ya da dinlencede olabilen açıklanamayan dispne, oksijen desteğiyle düzelebilen hipoksileri vardır. Genelde akciğer alanının %30'dan fazlası perfüze olmaz. Bu hastalar normotansif olmalarına karşın ekokardiyografide sağ ventrikül yüklenme bulguları vardır.

3)NONMASSİF PE: Normal sistemik arteyal tansiyon ve normal sağ ventrikül fonksiyonu ile gider.

4)PULMONER ENFARKT: Genelde plörötik göğüs ağrısı vardır. Bazen de hemoptizi görülebilir. Emboli genelde daha periferde plevra ve diaframa yakın lokalizasyondadır.

Yapılan bir çalışmada PE belirlenen hastaların %13'ünde başvuru anında nabzın sistolik kan basıncına oranı olarak tanımlanan şok indeksi 1 ve üstünde bildirilmektedir. Aynı çalışmada PE olduğu kanıtlanmış ve ekokardiyografisi yapılan hastaların %62'sinde sağ ventrikül disfonksiyonu olduğu bildirilmektedir (33).

Yapılan başka bir çalışmada da PE olduğu kanıtlanan hastaların %13'ü şok ya da kardiyak arrest ile %9'u şok olmaksızın hipotansif olarak başvurduğu bildirilmektedir. %31 normotansif PE'li hastada sağ ventrikül disfonksiyonu bulunmuş, sağ ventrikül disfonksiyonu olan normotansif hastaların %10'unda sonradan PE'ye bağlı şok geliştiği ve bunlarında yarısının öldüğü belirtilmektedir (34).

Tablo 1. Pulmoner Embolide semptomlar ve fizik bakı bulguları.

Semptomlar	Fizik Muayene Bulguları
<ul style="list-style-type: none">• Dispne• Göğüs ağrısı• Hemoptizi• Öksürük• Senkop• Çarpıntı• Terleme• Bacakta şişlik, kızarıklık	<ul style="list-style-type: none">• Takipne• Ral• Taşikardi• Üfürüm• Wheezing• DVT bulguları• Siyanoz• Hipotansiyon

VI. E. PULMONER EMBOLİ TANISI ve KULLANILAN TESTLER:

PE tanısının konmasında yalnızca anamnez ve fizik bakının yetersiz olmasından dolayı; acil servislerde ulaşılabilirlik ölçütünde pek çok tanısal test kullanılmaktadır. Bunlar; arteryal kan gazı, D-dimer, akciğer grafisi, alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi pulmoner angiografisi (BTPA), magnetik rezonans angiografisi ve pulmoner arteriografidir. Sayılan bu testlerin değişik bileşimleri ile algoritmeler oluşturularak, PE tanısının konulmasına ya da dışlanılmasına çalışılmaktadır. Bedel etkinlik kavramı çerçevesinde algoritmelerin başında bir pretest klinik olasılık sınıflaması yapılır.

1)PRETEST KLİNİK OLASILIK SINIFLAMASI:

PE ile ilgili olarak değişik merkez ve otoriteler tarafından değişik pretest klinik olasılık sınıflaması geliştirilmiştir. Bunlar Wells, Wicki, ve formal olmayan ampirik skorlama sistemi ile hastaları aldıkları puanlar üzerinden düşük, orta yada yüksek olasılıklı olarak sınıflarlar, yada Kline ve arkadaşlarının geliştirdiği sistemle düşük D-dimer düzeyleri ile hastada PE'nin dışlanmasının güvenli olup olmadığını değerlendirirler. Ayrıca bir de klinisyenin öngörüsünün prediktif değeri vardır ki; Wells ve Wicki skorlama sistemi ile karşılaştırılabilir değere sahiptir.

Wells ve Wicki sınıflama sisteminde değerlendirildiğinde hastaların %40-49'u düşük klinik olasılık grubunda bulunmuş ve PE olasılığı % 10 dan daha az olarak değerlendirilmiş. Olguların %6-7'si %65'den daha fazla olasılıkla PE olmak üzere yüksek riskli grup, geri kalan yaklaşık yarısı ise %20-40 olasılıkla orta riskli grup olarak değerlendirildiği bildirilmektedir(7).

2)AKCİĞER GRAFİSİ:

Olguların yaklaşık yarısından fazlasında anormal bulgular olmasına karşın, normal ya da normale yakın akciğer grafisi olmasına rağmen solunum sıkıntısı olan hastalarda PE

olasılığı yüksektir. PE'si olanlarda gözlenen bulgular ise plevral effüzyon, atelektazi, hemidiafram yüksekliği, oligemi alanları (Westenmark bulgusu), ve kama şeklinde infiltrasyondur (Hampton hörgücü). Forbes ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada normal akciğer grafisi ile PE'nin tanısının konulduğu ya da dışlanıldığı sintigrafik çalışma sonuçlarının arttığını belirtmektedirler (35).

Akciğer grafisi ayrıca pnomoni ya da pnomotoraks gibi PE'yi taklit eden hastalıkları ayırt etmeye yarar.

3)ELEKTROKARDİYOGRAFI:

PE tanısını koydurmaz ancak PE tanısı konulmuş hastaların çoğunda sağ dal bloğu, SIQ3T3 paterni, göğüs derivasyonlarında T dalgası negatiflikleri ve ekstremiteler derivasyonlarında düşük voltaj bulgularından biri ya da birkaçı bulunur. En sık bulunan bulgunun göğüs derivasyonlarındaki T dalgası negatifliği olduğu, hastalığın şiddeti ile uyumlu olduğu, tedavi ile düzeldiği ve altı gün içinde düzelmesinin etkin tedaviyi gösterdiği vurgulanmaktadır (36). Ayrıca hastalığın risk belirlenmesinde etkin ve ucuz bir araç olduğu belirtilmektedir (37).

4)ARTER KAN GAZI:

Her ne kadar açıklayacak bir neden bulunamadığında hipoksemi PE için önemli bir bulgu olsa da, normal arter kan gazı ve alveoler arterial oksijen gradient değerleri PE'yi dışlamakta yetersiz olarak değerlendirilmektedir (38).

5)EKOKARDİYOGRAFI:

PE'nin hem tanısında hemde prognozunun belirlenmesinde önemli bir araçtır. Bulgular sağ kalp boşluklarının dilatasyonunu, apeksi korunmuşken sağ ventrikül hipokinezisini (McCullen bulgusu), anormal interventriküler septal hareketi, trikuspid regürjitasyonunu, vena cava inferiorun inspiratuar kollapsının kaybını ve nadiren trombüsün direk görülmesini içerir. Hasta normotansif de olsa sağ ventrikül işlevinde bozulmanın gözlenmesi artmış mortalite ile gider (39,40).

6)D-DİMER:

D-dimer ler, çapraz bağlı fibrin polimerlerinin yıkım ürünüdürler. Bu nedenden dolayı plazmada varlıkları endovasküler trombotik süreci gösterir. Üç tip test tanımlanmıştır: "SimpliRED" niteliksel kırmızı hücre aglütinasyonu, "Vidas" hızlı niceliksel enzim bağlı immünsorbant (ELISA), ve "MDA" lateks aglütinasyon testleri.

Her üçünün de normal değerlerinin düşük klinik olasılık ile kullanıldığı zaman PE yi ekarte edeceği, Vidas ve MDA ile orta olasılıklı PE'yi dışlayacağı belirtilmiştir (44–46).

7)DOPPLER ULTRASONOGRAFİ:

Venöz tromboembolik hastalıklar grubunun ilk manifestasyonu olan DVT nin tanısında etkili bir yöntemdir. Probla yapılan kompresyonla venin oklüde olmaması tanı için önemli bir ölçüttür. Yüksek klinik kuşkuya rağmen tanısız olmayan sonuçlar elde edildiğinde PE tanısına yardımcı olması amacıyla ya da PE tanısı konulmuş hastalarda tedavinin etkinliğini izleme amacıyla yapılabilir.

Venografi ile tanısı konulmuş asemptomatik DVT'li hastaların sintigrafileri PE açısından %70 oranında yüksek olasılıklı, %12 orta ve düşük olasılıklı ve %6 çok düşük olasılıklı olarak değerlendirilerek(41), PE tanısı konulmuş hastaların da %37'sinde doppler USG ile ve yarısına venografi ile DVT tanısı aldığı bildirilmektedir (42).

8)V/Q SİNTİGRAFİSİ:

Iyot131 işaretli albümin makroagregatlarının akciğerde tutunma prensibine dayanır. Ksenon (Xe) ile yapılan ventilasyon sintigrafisinde eklendiği zaman özgüllük artmaktadır. V/Q sintigrafisinin PE tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğünün tanımlanması PIOPED çalışması ile yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre yüksek olasılıklı sintigrafi PE için oldukça özgündür (%88), ancak PE'li olguların yalnızca %41'inde yüksek olasılıklı sintigrafi belirlenmiştir. Normal sintigrafi PE'yi dışlar. Olguların çoğunda arada kalan düşük ve orta olasılıklı sintigrafi sonuçları elde edilir ve bu da klinisyeni herhangi bir tanıya götürmez. Bu durumda diğer tanısız incelemelere gerek vardır.

Sintigrafi sonuçları değerlendirildikten sonra özgüllüğün artırılması için sintigrafik olasılık klinik olasılıkla birlikte değerlendirilir (Tablo 2). Buna göre yüksek klinik olasılıkla beraber yüksek sintigrafik olasılık varsa PE olasılığı %96 dır. Her iki olasılık da düşük olduğu zaman PE olasılığı %4'dür.

Tablo 2. Klinik ve sintigrafik olasılıkların birlikte değerlendirilmesi (43).

		KLİNİK OLASILIK (%)		
		Yüksek	Orta	Düşük
SİNTİGRAFİK OLASILIK (%)	Yüksek	96	88	56
	Orta	66	28	16
	Düşük	40	16	4

9) BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ PULMONER ANJİOGRAFİ (BTPA):

V/Q sintigrafisinden daha özgündür. Multidedektörlü ince kesit tarama olanağı veren BT lerin kullanıma girmesiyle periferik trombüsler daha iyi görüntülenmekte ve tanısal doğruluk oranı artmaktadır. PE tanısı damar içi dolma defekti, damar duvarında dar açılar, tıkalı bir damarda genişleme ve arter içinde kontrast maddenin aniden sonlanması ile konur. Ayrıca parankim incelemesinde PE ye ait ikincil bulguları da gösterebilir. BTPA' nın bir diğer avantajı da PE tanısı dışlanan olgularda alternatif tanı olanağını sunmasıdır. BTPA, massif olmayan PE'de önerilen ilk görüntüleme yöntemi olmuştur ve iyi kalitede çekilmiş PE için tanısal olmayan BTPA dan sonra tanısal işlem ya da tedaviye gerek olmadığı belirtilmektedir (47). Swensen ve arkadaşları PE ön tanısıyla BTPA'sı çekilen ve PE tanısı almayan 1010 hastayı 3 ay süresince izlemiş ve DVT inisidansını %0.5 fatal PE insiansını %0.3 olarak bulmuşlardır (48).

10) PULMONER ANJİOGRAFİ:

Halen PE tanısında altın standarttır. PIOPED çalışmasında lobar PE'de %98, segmental PE'de %90, subsegmental PE'de %66 gözlemciler arası görüş birliği vardır. Ayrıca %0.5 dolayında olan mortalitesi, her yerde yapılamaması ve maliyeti diğer dezavantajlarıdır. Girişimsel olmayan testlerde tanı konulamadığında ve antikoagulan kullanılmamasının zararlı olabileceği durumlarda yapılır.

PE tanısı için kullanılan bu tanısal testlerin değişik kombinasyonları ile çeşitli algoritmeler ortaya konulmuş ve algoritmelere uygun olarak PE tanısı konulmaya ya da dışlanılmaya çalışılmıştır (8,49–52). Bu işlemler yapılırken genelde altın standart olarak pulmoner anjiografi öngörülmüş olsa da, bu testin kendi içerisinde barındırdığı olumsuzluklar nedeniyle pek çok araştırmacı artık hastanın izlem ve tekrarlayan PE ya da ölüm gibi sonuçların olup-olmamasını önermektedir (7).

VI. F. TEDAVİ:

Hasta çok çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkacağı için doğru ve hızlı tanı ile birlikte doğru ve hızlı risk sınıflaması yapılmalı ve ona göre tedavi edilmelidir. Destek olarak oksijen başlanmalı, ağrı kontrolü sağlanmalı ve gerekli durumlarda inotropik destek sağlanmalı ve mekanik ventilasyon için hazır olunmalıdır. Embolinin tedavisi ise tekrarlayan embolizasyonları önlemeyi, fibrinolizisi ve embolektomiye içerir.

Fibrinolitik tedavi hemodinamik anstabilitesi olan ya da normal vital bulgulara rağmen sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda heparine göre daha iyi bir seçenektir. Sağ ventrikül fonksiyonlarının ve pulmoner perfüzyonun hızla düzelmesi tekrarlayan embolizasyon ve ölüm oranında azalma sağlayabilir.

Trombolizis amacıyla t-PA 100mg dozunda 2 saatlik infüzyonla ya da streptokinaz 250.000 U yükleme dozunu takiben 100.000 U/saat dozunda 24 saat uygulanır.

Anfraksiyone Heparin (AH) var olan trombüsün çözünmesinde herhangi bir katkısı yoktur. Daha fazla trombüs oluşumunu önleyerek var olan fibrinolitik mekanizmalar ile oluşmuş olan trombüsün lizisine olanak tanır. Trombin, F XIIa, F XIa, F Xa, F IXa'yı inhibe eden antitrombin III'e bağlanarak etki gösterir. 80U/kg yükleme dozunun ardından 18U/kg dozunda infüzyona geçilir. Etkinliği her 6 saatte bir, aktive parsiyel tromboplastin zamanıyla (APTT) kontrol edilir. APTT düzeylerinin kontrolünün 1.5 ile 2.5 katı arasında tutulması önerilir.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH), AH'in plazma proteinlerine daha az bağlanan fragmanlarıdır. Bundan dolayı DMAH'lerin biyoyararlanımı daha yüksek, yarı ömürleri daha uzun ve daha öngörülebilir doz yanıt ilişkisi vardır.

Oral Antikoagulanlar K vitaminine bağlı faktörler olarak bilinen FII, FVII, FIX ve FX'un aktivasyonu için gerekli olan gama karboksilasyonu önleyerek etki gösterir. Tam antikoagulan etki için 5 gün gerekir. Tedavinin başlangıç döneminde protein C ve protein S düzeylerinin düşmesine bağlı olarak trombojenik bir potansiyel oluşur. Bu dönemde heparin ile birlikte kullanmak bu prokoagulan etkiyi önler. Oral antikoagulan tedaviye genellikle heparin başlandıktan birkaç saat sonra başlanır ve heparin ile beş gün birlikte kullanılarak etkin INR düzeyi elde edildikten sonra tek başına devam edilir.

Oral antikoagulan tedavinin izlenmesi INR'ye bakılarak yapılır ve genelde INR düzeyinin 2 ile 3 arasında olması hedeflenir. Tedavi süresi 3 ile 6 ay arasındadır ve tromboz riski yüksek olanlarda doz ve süre arttırılabilir.

Embolektomi kateter yardımıyla ya da cerrahi olarak yapılabilir. Genelde anstabil hastada fibrinolitik tedavi kontrendike ise veya fibrinolitik tedavi başarısız olmuşsa düşünölmektedir.

Uygun antikoagulan tedaviye rağmen tekrarlayan embolileri varsa ya da PE varlığında antikoagulasyon kotrendike ise vena cava inferiora filtre konularak önlem alınabilir. Bu durumda filtre renal venlerin distaline yerleştirilir. Filtre DVT'ü önlemediğı için uygun olduğı zaman antikoagulan tedavinin başlanması gerekir.

VII. GEREÇ ve YÖNTEM:

Çalışma popülasyonunun belirlenmesi ve veri toplanması:

Çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra 6 aylık dönem içinde, 24 saat uzman hizmeti veren Dokuz Eylül Üniversitesi Acil Servisinde yapıldı.

Öykü ve fizik bakı sonrasında akut PE kuşkusu olan hastalar çalışmaya alındı. PE kuşkusu yaratan belirti ve bulgular Tablo 3'te, PE'nin risk faktörleri ise Tablo 4'te belirtilmiştir. Çalışmaya alınan hastalara PE'nin klinik olasılığının belirlenmesi için Wells klinik olasılık sınıflaması uygulandı (Tablo 5). PE kuşkusu olan tüm hastalardan D-dimer analizi yapıldı ve hastalara PE tanısal algoritmi (Şekil 1) uygulandı. Wells sınıflamasına göre düşük klinik olasılık grubundakilerden D-dimer düzeyi normal sınırlar içerisinde olanlarda tanısal testler sonlandırıldı (9,14). Düşük klinik olasılık grubundan olup, D-dimer düzeyi yüksek olanlar ile Wells ölçütlerine göre düşük klinik olasılık grubunun dışında kalanlara (orta ve yüksek olasılık grubundakiler) BTPA çekildi. BTPA sı PE için tanısal olmayan ve kliniği açıklayacak alternatif tanı ortaya konamayan hastalara alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografisi yapılarak; DVT lehine bulgu saptanan olgulara PE tanısı konuldu.

Düşük klinik olasılıkla birlikte D-dimer düzeyi normal olanlar ve BTPA'sı PE için olumsuz olup; yapılan alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografisinde DVT lehine bulgu saptanmayanlar hastalarda PE yok kabul edildi.

BTPA' sı PE için tanısal olanlar ile BTPA' sı tanısal olmayıp alt ekstremitte venöz doppler ultrasonunda DVT lehine bulgu saptanan olgulara PE tanısı konuldu

BTPA ile. PE tanısının standardize edilmesi amacıyla hastaların BTPA sonuçları radyoloji uzmanı tarafından yorumlanarak onaylandı. (BTPA uygulamaları ek-2 de tanımlandı). Radyolojik kontrast madde alma kontrendikasyonu olan (Böbrek yetmezliği, kontrast madde alerjisi) veya BTPA uygulanamayan hastalara ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi (V/Q Scan) uygulanmıştır. Bu hastalar için V/Q Scan olasılık sınıflaması ölçütleri Tablo 6'da gösterildi. Sintigrafi sonucu yüksek olasılıklı olarak bildirilenler PE tanısı aldı; normal olarak bildirilenler de pulmoner emboli dışlandı, aradaki bildirimlerde ise BTPA' sı PE için tanısal olmayan hastalarda olduğu gibi alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografisi yapıldı. DVT tanısı için proba vene yapılan bası sonucu ven lümeninin tamamen kapanmaması ölçüt alındı. Doppler USG'sinde DVT bulgusu olan hastalar PE tanısı aldılar. Doppler USG sonucu olumsuz olan hastalarda ise PE tanısı dışlandı. Bilinç bulanıklığı, hemodinamik anstabilite (TA<90 mmHg, O₂ Saturasyonu<%90, hipotansiyona yol açan

taşıkardi) vb nedenlerle BTPA ve V/Q scan yapılamayarak ekokardiyografi ile değerlendirildiler. PE'de ekokardiyografi bulguları Tablo 7'de belirtilmiştir.

PE kuşkusu olan hastalardan Tablo 8'de belirtilen (hasta dışlama ölçütleri) ölçütlere sahip olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinden kalp enzimleri (Troponin I, kreatin fosfokinaz MB alt tipi (CK-MB), Myoglobin), D-dimer, ACE düzeyleri için kan alındı. Kalp enzimleri ve D-dimer düzeyleri hemen çalışılırken, ACE düzeyi için alınan kan ise, 2000g'de 10 dakika santrifüj edilerek çalışılmak üzere -60°C' da saklandı. Ayrıca ACE'nin çalışılacağı gün, bilinen herhangi bir rahatsızlığı olmayan 16 gönüllüden ACE düzeyi bakılmak üzere kan alındı. Diğer örnekler aynı anda buzdolabından çıkarılarak 30°C' de çözülmüş ve alınan kanlarla birlikte ACE düzeyi ölçülmek üzere; DEÜ Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında Trinity Biotech firmasının "Sigma Angiotensin Converting Enzym; Procedure 305-UV" kiti kullanılarak "Furanacryloyl-L-Phenylalanyl-glycylglycine (FAPGG)" nin ACE tarafından hidrolizine dayanan spektrofotometrik yöntemle, Roche firmasının Hitachi Moduler P modül otoanalizöründe manuel applike edilerek analiz edildi.

Çalışmaya alınan; PE tanısı olan ve olmayan olgular ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda ACE düzeyi çalışıldı. Serum ACE düzeyi değerinin normal sınırları 3-52 IU/L olarak kabul edilerek serum ACE düzeylerinin PE'de tanısallık ve prognostik değeri araştırıldı.

ATA tarafından veri toplama formuna hastaların geliş vital bulguları, Troponin I, CK-MB, Myoglobin, D-dimer serum düzeyleri, BTPA veya V/Q Scan, Doppler USG, Ekokardiyografi sonuçları, hastanın tedavisi (fibrinolitik, heparinizasyon, vb.) kaydedildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların 3 ay sonra dosya takipleri yapılarak;

a)PE tanısı alan olgularda servis/yoğun bakımlara yatan hastaların hastane içi majör klinik olayları (ölüm, fibrinolitik tedavi, katekolamin uygulanması, entübasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon, inme, periferik arter embolisi, majör kanama, tekrarlayıcı PE),

b)PE tanısı almayan olguların PE'ye bağlı olabilecek morbitite ve mortaliteleri izlendi.

Tablo-3: PE şüphesi olan hastaların tanımlanması;

1-Non-retrosternal göğüs ağrısı
2-Yeni başlayan dispnesi olanlar ya da nedeni bulunmaksızın dispnesi artmış olanlar
3-Hemoptizisi olanlar
4-Risk faktörlerinin (Tablo 4) varlığında senkop geçirenler
5-Nedeni açıklanamayan takipnesi olanlar
6-Nedeni açıklanamayan taşikardisi olanlar
7-DVT bulgusu olanlar
8-Nedeni açıklanamayan hipoksisi olan hastalar

Tablo-4. PE için risk faktörleri (16)

Cerrahi	Majör abd/pelvik cerrahi
	Diz kalça cerrahisi
	Postoperatif yoğun bakım
Obstetrik	Gebelik/postpartum(yakın gebelik <3ay)
	Oral kontraseptif kullanımı
Kardiyopulmoner hastalıklar	Akut MI
	KKY
	Yatağa bağımlılığı arttıran diğer durumlar
Alt ekstremite problemleri	Fraktür
	Variköz venler
	İnme/spinal kord hasarı
Malign hastalıklar	Abdominal/pelvik
	İlerlemiş metastatik
	Kemoterapi
Diğer	Yaş >40/ileri yaş, obezite, yanıklar, anestezi >1 saat
	Önceden geçirilmiş DVT/PE
	İmmobilite (>3 gün yatakta kalma, sabit, oturarak çalışma, >6 saat seyahat)
	Multiple travma
	Östrojen tedavisi
	Trombotik hematolojik hastalıklar (protein C,S,Antitromin 3, plasminojen eks, faktör 5 gen mutasyonu, aktive protein C rezistansı)

Tablo 5: Wells klinik olasılık sınıflaması:(9)

KLİNİK ANTİTE	PUAN
DVTye ait klinik bulgu ya da belirtilerin olması	3
Kliniği açıklayacak daha iyi bir alternatif tanının olmaması	3
Kalp hızının 100'ün üzerinde olması	1,5
Son 4 haftada immobilizasyon yada cerrahi uygulanmış olması	1,5
Venöz tromboembolik hastalık öyküsünün olması	1,5
Hemoptizi olması	1
Son 6 ay içinde malign hastalık olması	1
Klinik olasılık skoru; 6 puanın üzerinde ise	Yüksek olasılık
2–6 puan arasında ise	Orta olasılık
2 puandan az ise	Düşük olasılık

Tablo 6. Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi sonuçlarına göre olasılık sınıflaması (15)

<ul style="list-style-type: none">● Yüksek Olasılıklı V/Q Scan<ul style="list-style-type: none">– 2 veya ↑ segmental perfüzyon defekti (Normal akciğer grafisi, Normal ventilasyon)– 2 veya ↑ subsegmental + 1 segmental perfüzyon defekti– 4 veya ↑ subsegmental perfüzyon defekti● Orta Olasılıklı V/Q Scan<ul style="list-style-type: none">– Yüksek; düşük; normal V/Q scan tarifi dışındaki grup● Düşük Olasılıklı V/Q Scan<ul style="list-style-type: none">– Küçük perfüzyon defektleri– Akciğer grafisindeki lezyondan küçük perfüzyon defekti– 1 tane segmental perfüzyon defekti– Non segmental perfüzyon defektleri– Ventilasyon match defekti
--

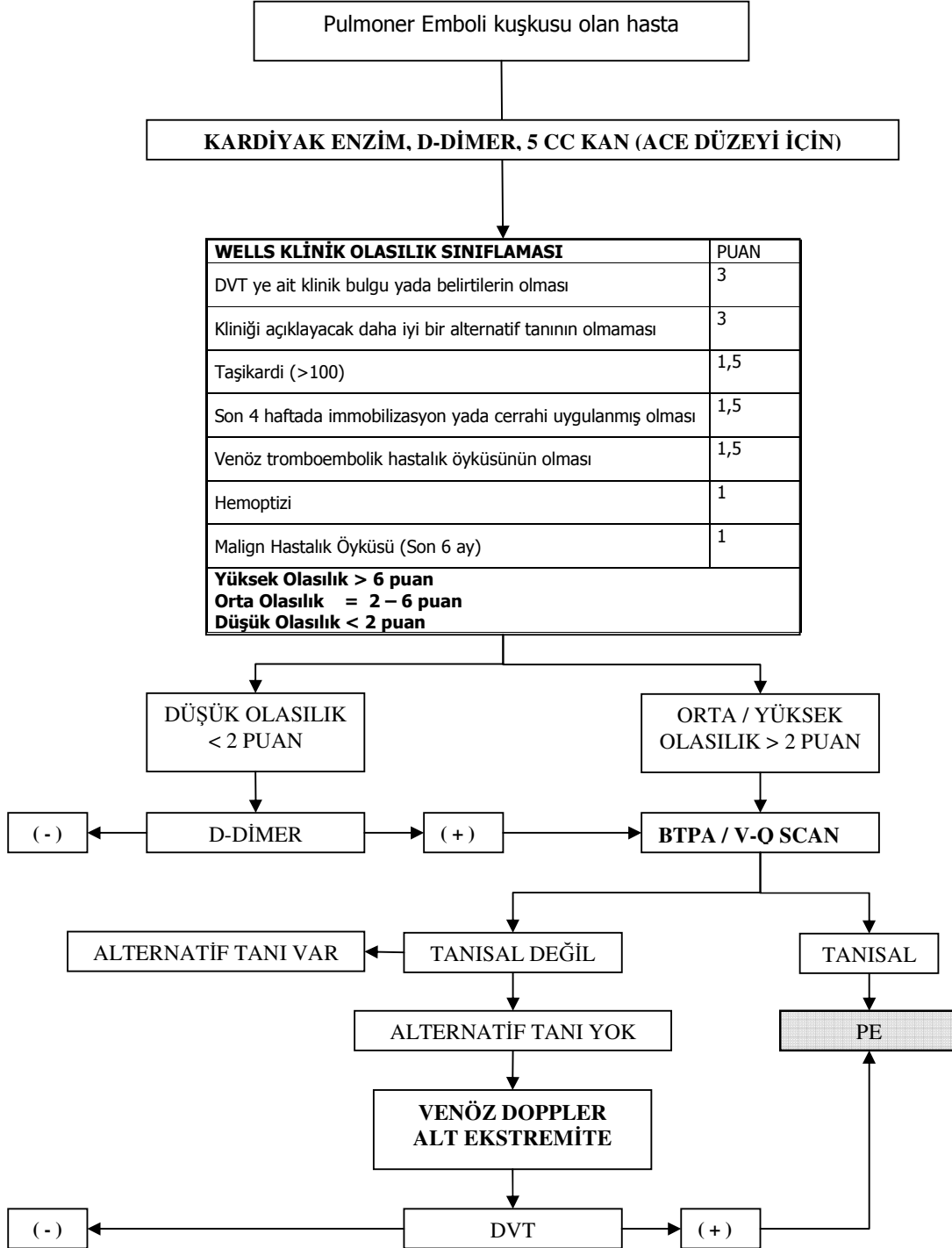
Tablo 7. PE de ekokardiyografi bulguları (apikal, subkostal veya transözafagial) bulguları (11)

- (1). Sağ Ventriküler kavitede dilatasyon (Sağ ventrikül çapı > sol ventrikül çapı) veya mitral kapak düzeyinden bakılan sol prekordiyal görüntüde sağ ventriküler end diastolik çapın >30 mm olması.
- (2) Triküspit kapak yetmezliği, Doppler EKO'da Jet akım hızı >2.8 m/s
- (3) Paradoksal septal duvar hareketi
- (4) Suprasternal EKO'da Sağ pulmoner arterin dilatasyonu (12 mm/m² vucut yüzey alanı)
- (5) Sağ ventrikül duvar kalınlığının > 5 mm olması
- (6) İnferiyor vena kavanın inspiryumda kollabe olmaması

Tablo 8. Çalışmadan Dışlama Ölçütleri

1. Böbrek hastalığı olanlar (BUN/Kre < 15:1 yada diyaliz endikasyonu olanlar)
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmeme
3. 18 yaşın altındaki hastalar
4. BTPA'da veya ekokardiyografide kronik PE bulgularına sahip hastalar
5. ACE inhibitörü kullanan hastalar
6. PE' nin rastlantısal olarak tanı konduğu ve/veya yattıktan sonra PE tanısı alan hastalar

Şekil 1. PE öntamı olgularda izlenen iş akış şeması



VIII. BULGULAR:

Çalışmamıza dışlama ölçütlerini karşılayan olgular çıkarıldıktan sonra; 34'ü kadın (%50.7), 33'ü erkek (%49.3) 67 olgu alındı. Olgular 19 ile 91 yaşları arasında idi ve yaş ortalaması 65.36 ± 16.78 ve ortancası 64.0 idi. PE tanısı alan ve almayan olgular arasında hasta yaşı ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Çalışmamızdaki grupların ortalama serum ACE değerleri Grafik 1'de verilmiştir.

28 (%41.8) olguya PE tanısı kondu. PE tanısı alan ve almayan olgular arasında ACE ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo 10).

PE'si olmayan olgular ile kontrol grubu arasında ACE ortalaması karşılaştırıldığında kontrol grubunda ACE değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$) (Tablo 11).

PE'si olan olgular ile kontrol olguları arasında ACE ortalaması karşılaştırıldığında kontrol grubunda ACE düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 12).

Çalışmamızda yer alan kadın ve erkek olgular arasında serum ACE düzeylerinin ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 13).

Çalışmamıza katılan ve PE tanısı alan 28 olgunun 19'u (%67.9) kadın ve 9'u (%32.1) erkekti. Çalışmamızda PE varlığı ile cinsiyet farklılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 14).

PE tanılı kadın olguların serum ACE düzeyi ortalamasının, PE tanılı erkek olguların serum ACE ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlendi ($p < 0.05$) (Tablo 15)

67 olgunun ön plandaki başvuru yakınmaları incelendiği zaman, PE'si olan ile olmayan grup arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo 16). PE'si olanlar arasında nefes darlığı ile göğüs ağrısı ön sıralardaki yakınmalardı (Grafik 2).

Vital değerlerimizin anormalliği ile PE varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo 17). Çalışmamızda TA < 90 olan olguların sayısı 3 (%4.5) olarak tesbit edildi ve bu sayı analiz için yeterli olmadığından tansiyon değeri düşük ve yüksek olan olgular arasında bir istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

67 hastanın 65'inden (%97.1) D-dimer gönderildi (Tablo 18) ve bunların 46'sında yüksek bulundu. D-dimeri yüksek olan bu 46 olgunun 26'sında (%56.5) ve düşük olan 19

olgunun yalnızca 1'inde (%5.2) PE bulundu. D dimer düzeyi düşük olanlar ile yüksek olanlar arasında ACE ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 19).

Olguların Wells skorları ile ACE ortalama değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 20).

15 olguda pretest klinik olasılık skoru ile D-dimer değeri düşük olduğu için PE'ye yönelik daha ileri bir görüntüleme yöntemi yapılmadı. Geriye kalan 52 hastanın 47'sine BTPA çekildi ve 22'sinde emboli saptandı. PE tanısı 3 olguda V/Q sintigrafisi, 2 olguda doppler USG ve 1 olguda ekokardiyogram ile konuldu (Grafik 3).

PE tanısı konulan 28 olgudan 5'i (%17.9) fibrinolitik tedavi aldı. Fibrinolitik tedavi alan grup ile almayan PE tanılı olgular arasında ortalama ACE değerleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 21).

Hastaların dosyaları incelendiği zaman PE tanısı alan 4 olgunun aynı başvuru sonrası hastane izleminde öldüğü, bir olgunun da PE nedeniyle kumadinize edildiği ve 3 ay sonra kumadin kullanırken subdural hematoma olarak opere edildiği ve operasyon sonrası dönemde öldüğü belirlenmiştir. Bu olguların dışında PE tanısı almayan grupta 12 olgunun daha öldüğü ve ölüm nedenlerinin çoğunlukla akciğer malignitesi ve pnömöni olarak belirlenmiş, PE kuşkusuna neden olacak ek bir bulguya rastlanılmamıştır.

PE tanılı hastalarda pozitif inotropik ajan gereksinimi, entübasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon ve ölüm (majör klinik olay) hep aynı olgular da gerçekleştiği için bu dört değişken bir arada değerlendirildi ve majör klinik olay gelişen ve taburcu olan olguların ACE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 22).

Tablo 9. PE tanısı alan olgular ile almayan olgular arasında yaş ortalamalarının karşılaştırılması

	PE(-) (n=39)		PE(+) (n=28)		P
	Medyan	Ortalama±SD	Medyan	Ortalama±SD	
Yaş	66.0	67.38±16.12	63.0	62.54±17.55	0.222

Mann-Whitney U Testi

Tablo 10. PE tanısı alan olgular ile almayan olgular arasında ACE değerlerinin karşılaştırılması

	PE(-) (n=39)		PE(+) (n=28)		P
	Medyan	Ortalama±SD	Medyan	Ortalama±SD	
ACE	38.30	45.23±27.43	39.40	40.66±20.75	0.894

Mann-Whitney U Testi

Tablo11. PE tanısı almayan olgular ile kontrol grubunun ACE değerlerinin karşılaştırılması.

	PE(-) (n=39)		Kontrol (n=16)		P
	Medyan	Ortalama±SD	Medyan	Ortalama±SD	
ACE	38.30	45.23±27.43	23.95	27.48±13.55	0.017*

Mann-Whitney U Testi, *p<0.05

Tablo12. PE tanısı alan olgular ile kontrol grubunun ACE değerlerinin karşılaştırılması.

	PE(+) (n=28)		Kontrol (n=16)		P
	Medyan	Ortalama±SD	Medyan	Ortalama±SD	
ACE	39.40	40.66±20.75	23.95	27.48±13.55	0.040*

Mann-Whitney U Testi, *p<0.05

Tablo 13. Her iki cinsin ACE değerleri açısından karşılaştırılması

	Kadın (n=34)		Erkek (n=33)		P
	Medyan	Ortalama±SD	Medyan	Ortalama±SD	
ACE	38.20	40.23±20.18	39.20	46.49±28.75	0.306

Independet Sample t testi

Tablo14. PE tanısının her iki cins açısından karşılaştırılması

	PE(-) (n=39)		PE(+) (n=28)		Toplam (n=67)		p
	n	%	N	%	n	%	
Kadın	15	38.5	19	67.9	34	50.7	0.034*
Erkek	24	61.5	9	32.1	33	49.3	

Ki-kare testi. (4.52) *p<0.05(İstatistiksel anlamlılık)

Tablo15. PE tanısı alan olgularda ACE düzeyinin her iki cins açısından karşılaştırılması

	PE(+) Kadın (n=19)		PE(+) Erkek (n=9)		P
	Medyan	Ortalama±SD	Medyan	Ortalama±SD	
ACE	32.50	36.78±21.82	45.30	48.84±16.44	0.046*

Mann-Whitney U Testi, *p<0.05(İstatistiksel anlamlılık)

Tablo 16. Olguların başvurusunda öndegelen yakınmaları

	PE(-) (n=39)		PE(+) (n=28)		P
	n	%	n	%	
Genel durum bozukluğu	3	7.7	0	0	bakılamadı
Arrest	2	5.1	1	3.6	1,000*
Ateş yüksekliği	1	2.6	2	7.1	0.567*
Bacak şişliği	2	5.1	4	14.3	0.227*
Göğüs ağrısı	9	23.1	10	35.7	0.392**
Hemoptizi	1	2.6	1	3.6	1.000*
Konuşma bzk.	0	0	1	3.6	bakılamadı
Nefes darlığı	21	53.8	8	28.6	0.070**
Senkop	0	0	1	3.6	bakılamadı

*Fisher'in kesin testi

** Ki-kare (Yates)

Tablo 17. Olguların vital bulguları

	PE(-) (n=39)		PE(+) (n=28)		Toplam (n=67)		p
	n	%	n	%	n	%	
SpO2 anormal	11	28.2	9	32.1	20	29.9	0.939
Nabız anormal	19	48.7	15	53.6	34	50.7	0.885
Solunum anormal	29	74.4	20	71.4	49	73.1	0.790

Ki-kare Testi

Tablo 18. Olgularda D-dimer düzeyi

D-DİMER	n	%
Bakılmadı	2	2.9
Düşük	19	28.4
Yüksek	46	68.7
Toplam	67	100.0

Tablo 19. Olguların D-dimer düzeyi ile ACE değerlerinin karşılaştırılması

	Düşük (n=19)		Yüksek (n=46)		P
	Medyan	Ortalama±SD	Medyan	Ortalama±SD	
ACE	38.10	38.74±20.21	41.15	43.57±23.69	0.445

Mann-Whitney U Testi

Tablo 20. Olguların Wells skorları ile ortalama ACE değerlerinin karşılaştırması

	WELLS						P
	Düşük (n=29)		Orta (n=33)		Yüksek (n=5)		
	Medyan	Ortalama±SD	Medyan	Ortalama±SD	Medyan	Ortalama±SD	
ACE	38.10	39.72±19.36	42.10	46.05±28.79	38.10	46.14±26.75	0.795

Kruskal-Wallis Testi

Tablo 21 . PE tanılı hastalarda fibrinolitik tedavi alan ile almayan olguların ortalama ACE değerlerinin karşılaştırması

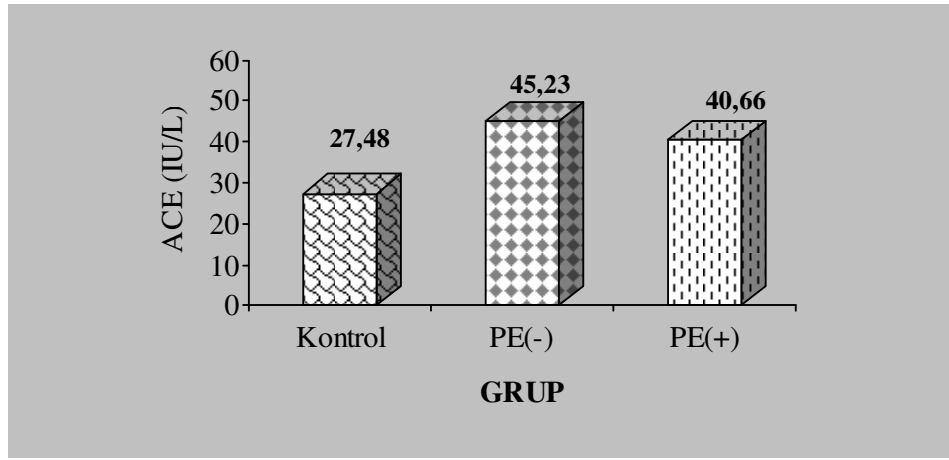
	Fibrinolitik tedavi almayan (n=23)		Fibrinolitik tedavi alan (n=5)		p
	Medyan	Ortalama±SD	Medyan	Ortalama±SD	
ACE	38.10	41.21±21.39	40.70	38.14±19.46	0.834

Mann-Whitney U Testi

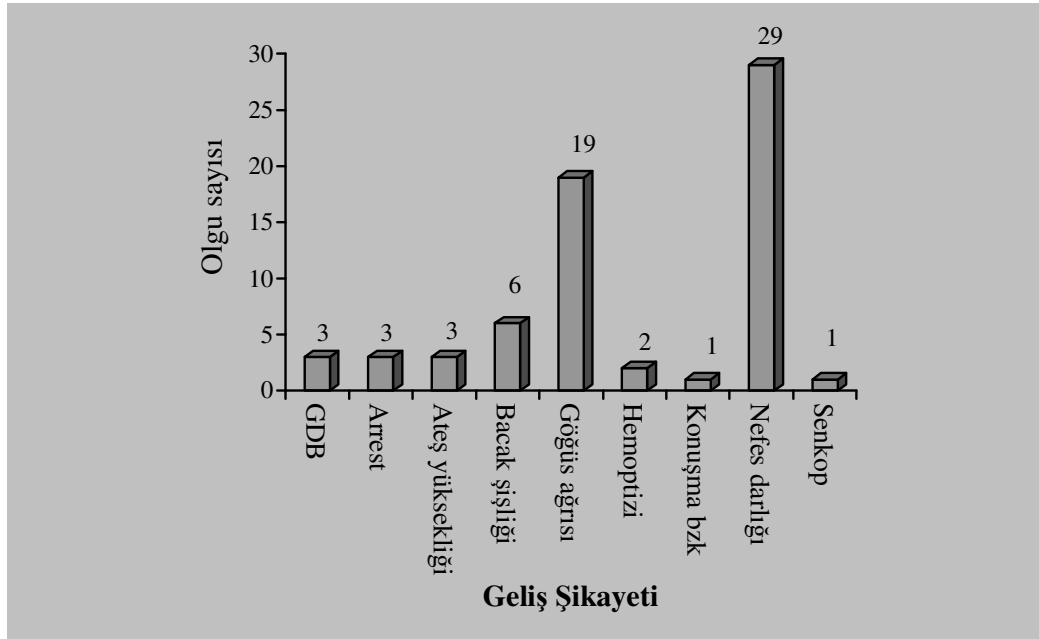
Tablo 22. PE tanılı hastalarda taburcu olanlar ile ölen olguların ortalama ACE değerlerinin karşılaştırması

	Taburculuk (n=24)		Ölüm (n=4)		P
	Medyan	Ortalama±SD	Medyan	Ortalama±SD	
ACE	39.40	40.28±21.94	42.75	42.95±13.17	0.511

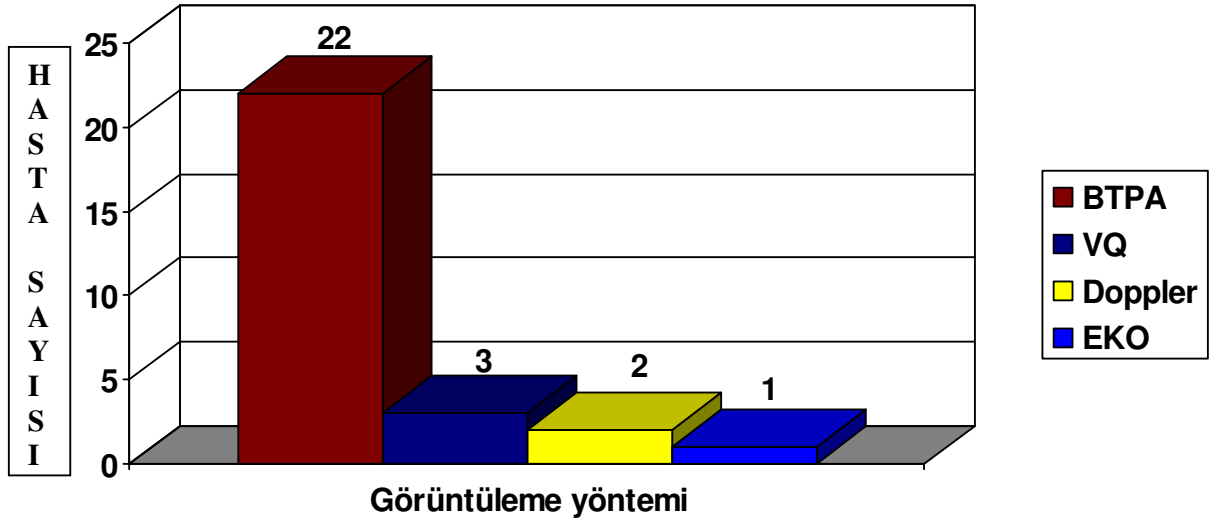
Mann-Whitney U Testi



Grafik 1. Çalışmamızdaki grupların ortalama serum ACE değerleri



Grafik 2. Çalışmamızdaki olguların başvuru yakınmalarına göre dağılımları



Grafik 3. Çalışmamızdaki PE tanısı alan olgularda kullanılan görüntüleme yöntemi

IX. TARTIŞMA:

Yüksek morbitite ve mortalitesi ile toplumda ölüm nedenleri arasında ilk sıralardaki yeri ile ve alınan onca yola rağmen halen süregiden özellikle tanısız sıkıntılı nedeni ile PE; acil servislerde ve kritik hasta bakım birimlerinde çalışan hekimlerin sıkıntılı öntanı-tanıları arasında yer almaya devam edecektir.

Biz çalışmamızda acil servis koşullarında ACE'nin PE tanısında yararlı bir ayıraç olup olmayacağını belirlemeye çalıştık. Yaptığımız çalışma sonucunda PE aradığımız grup içerisinde serum ACE düzeylerinde PE tanısı alan grup ile almayan grup arasında anlamlı bir fark bulamadık. Bizden önce PE tanılı hastalarda ACE çalışan Munoz ve arkadaşları PE tanısı alan hasta grubunda akut dönemde ve tedavinin 6. ayında ACE düzeyini değerlendirerek akut dönemde ACE düzeyinin anlamlı olarak daha düşük bulduklarını bildirmişler ve bu durumu akciğer vasküler yatağındaki azalma ile birlikte hipoksi ile ilintilendirmişlerdir. Tedavi sonrasında normal değerlere dönmesini ise pulmoner perfüzyondaki iyileşme ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir (3). Gelas ve arkadaşları ise ACE düzeyinin sağlıklı olgularda sabit olabileceğini ancak bireyler arasında büyük fark olduğunu (5,7 kat), ve bu farklılığın çevresel ve hormonal etkileşimden kaynaklanmadığını bildirmiştir (53). ACE geninin tanımlanması ile gen yapısının delesyon ve insersiyona bağlı olarak polimorfik olduğu ve buna ikincil 3 tip gen yapısının (delesyon homozigot [DD], insersiyon homozigot [II] ve delesyon/insersiyon heterozigot [DI]) bulunduğu, serum ACE düzeyinin genotipik yapıya göre değiştiği, en yüksek serum düzeyinin DD genotipinde olduğu, en düşükün ise II genotipinde olduğu ve DI tipinde aradaki değerlerde olduğu belirtilmiştir (54-55).

Kardiyovasküler risk açısından ACE geni incelenirken, erkeklerde ACE DD genotipi ile artmış plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve bayanlarda da anlamlı bağlantı olmasa da benzer bir eğim olduğu gözlenmiş ve ACE genindeki değişkenliğin fibrinolitik yoldaki dengeleri etkilediği belirtilmiştir (56). Philipp ve arkadaşları ise kalçaya yönelik artroplastisi yapılan olgularda yaptığı araştırmada trombotik olayların DD genotipinde ACE genine sahip olgularda II genine sahip olanlara göre 11.7 kat; DI genotipindekilerin de II genotipine göre 5 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada ortalama ACE düzeylerinin DD genotipinde en yüksek, II genotipinde en düşük ve DI genotipinde diğer ikisinin arasında bir değerde olduğunu ancak kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir yüksekliği olmadığını bildirmiş, ACE gen polimorfizminin cerrahiye giden olgularda potansiyel bir risk olabileceğini bildirmiştir (57). Wells ve

arkadaşları ise idiopatik VTE'leri olan hastalar ile yaş, cinsiyet ve etnik yapı olarak hastalara tam karşılık gelen kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada ACE DD genotipinin, hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük oranda bulunduğu için idiopatik VTE'ye karşı koruyucu etkisi olduğu yargısına varmıştır (58). Yapılan bir diğer çalışmada ise ACE gen polimorfizminin VTE için anlamlı bir risk faktörü olmadığı bildirilmektedir (59).

Yukarıdaki çalışmaların verdiği bilgiler doğrultusunda ACE'nin trombotik süreç üzerine olan etkisi ve VTE ile neden-sonuç ilişkisi tam ortaya konmuş gibi görünmemektedir. Çalışmamızda ise PE aradığımız grup içerisinde ACE düzeyi farklı bulunmasa da; hiçbir yakınması olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldıkları zaman; ACE düzeyi anlamlı olarak daha yüksektir. Acil servis koşullarında ACE; PE'yi ayırıcı tanısındaki diğer hastalıklardan ayırt etmemize yaramasa da, servis koşullarında hastaların tedaviye yanıtlarının izleminde ve tedavinin yönlendirilmesinde yararlı olabilir. PE'yi aradığımız ama bulamadığımız grup ile hiç yakınması olmayan grup arasındaki ACE farkı aslında çok da şaşırtıcı olmamalıdır. KOAH alevlenme, akciğer kanseri, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü gibi PE'nin ayırıcı tanılarında olan ve akla ilk sıralarda gelen klinik durumlarda serum ACE düzeyinin yüksek olduğu yapılan daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (60,61). Bu nedenle ACE'nin komorbid rahatsızlığı olmayan idiopatik olguların ayırt edilmesinde daha yararlı olması düşünülebilir.

Her ne kadar PE'ye neden olabilecek etmenler arasındaki bazı öğeler kadınlara özgü olsa da literatür de PE'nin kadınlarda daha sık görüldüğünü bildiren yayın yoktur. Ancak yaptığımız çalışmada PE tanısı alma oranı kadınlarda anlamlı yüksek bulundu. Miniati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkek cinsiyet, PE riskini arttıran on etmeden biri olarak görülmektedir (62). Cinsiyet vurgulamasını yapan bir diğer çalışma da Kuroki ve arkadaşları PE prevalansında yaşla birlikte cinsiyetler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadığını belirtmiştir (63). Çalışmalar arasındaki bu fark çalışma popülasyonundaki olası farklılıktan kaynaklanmaktadır. Ancak eldeki verilerle cinsiyet farklılığının PE riskini arttırdığını söylemek doğru olmayacaktır.

Çalışmamızdaki bir diğer sonuç da; tüm PE araştırılan grupta ACE düzeyleri cinsiyet yönünden anlamlı fark göstermezken; PE tanısı alan erkeklerin ACE düzeyi, PE tanısı alan kadınların ACE düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Seht ve arkadaşları tarafından sarkoidoz ve ACE değerleri için yapılan çalışmada ACE düzeyinin cinsiyetler

arasında farklı olmadığı bildirilmekte ve diğer çalışmalarda da böyle bir vurgulamada bulunulmamaktadır (64).

Olguların serum ACE değerlerini D-dimeri yüksek ve düşük olan grupla karşılaştırdığımızda her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Yani serum ACE düzeyi D-dimer gibi PE'si olmayan hastaları seçememekte idi.

Çalışmamızdaki bir diğer soru olan serum ACE düzeyinin fibrinolitik tedavi alan hasta grubunu öngörüp göremeyeceği idi. PE tanısı alan hasta grubu içerisinde fibrinolitik tedavi alanlar ile almayanların ACE düzeyi karşılaştırmasında anlamlı bir fark bulunmadı yani ACE düzeyi fibrinolitik tedavi alan grubu da belirleyemedi.

Hastane içi major klinik olay gelişen hasta grubu ile gelişmeyen hasta grubunun ACE düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı; yani ACE bu gruptaki hastaları da belirleyemedi.

Çalışmamızda; olgu sayısının az olması, ACE düzeyinin hemen bakılmaması ve araştırmamızdaki olguların yaş, cinsiyet ve ırk özellikleri ile birebir eşleşmiş kontrol grubunun oluşturulmamış olması başlıca kısıtlılıklardır.

Sonuç olarak serum ACE düzeyi PE tanılı hastalarda normale göre daha yüksek düzeylerde bulunsa da, PE tanısı konulmayan hasta grubunda da yüksek bulunması nedeniyle acil servis koşullarında kullanılacak bir ayıraç gibi görünmemektedir. Ayrıca PE tanılı gruptaki ACE yüksekliğini salt PE sonucu oluşan hemodinamik değişikliklere bağlı olduğunu da söylemek zordur. Bunun yanında PE ile ACE arasındaki neden sonuç ilişkisi halen tam olarak tanımlanamamıştır. Bu özelliği ile ACE önümüzdeki yıllarda da pek çok araştırmanın odağı olacak gibi görünmektedir.

X. KAYNAKLAR:

1. Muller M et al. Angiotensin Converting Enzyme in the Regular Pulmonary Vasculature. *Pathology* 2004;25:141-6
2. Casey L, Kriger B et al. Decreased serum angiotensin converting enzyme in adult respiratory distress syndrome associated with sepsis. *Crit Care Med* 1981;9:651
3. Munoz MJ, Alfajeme MI, Hernandez BJ et al. Angiotensin converting enzyme in pulmonary embolism as a marker of vascular lesion. *Rev Clin Esp.* 1997;197:84-91
4. Sieftin AD, Hollinger MA. The value of serial serum angiotensin converting enzyme determinations in hospitalized patients with lung disease. *Am J Med Sci* 1984;288:200-7
5. Al'tshuler Blu et al. The change in the activity of angiotensin converting enzyme in patients with pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. *Klin Lab Diag* 2001;1:10-15
6. Yu XD, Liang YJ. Immunohistochemical observation of angiotensin converting enzyme in acute lung injury. *Zhanghua Bing Li Xue Zo Zhi* 1992; 21:343-5
7. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting With Suspected Pulmonary Embolism. *Annals of Emergency Medicine.* 2003;41, 257–270
8. 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: 470–483
9. Schoenfeld C N. Pulmonary Embolism. *Emergency Medicine.* 5. Baskı. S–396
10. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Buller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med.* 2003;138:941-51
11. Fied CF. Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. In: *Emergency Medicine Concepts and Clinical Practise.* Rosen P (edit). Mosby. 5th edit. New York. pp:1210
12. Lopez JA, Kearon C, Lee AY. Deep Venous Thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004;:439-56.
13. Kroegel C, Reissig A. Principal Mechanisms Underlying Venous Thromboembolism: Epidemiology, Risk Factors, Pathophysiology and Pathogenesis. *Respiration* 2003;70:7-30
14. James ED. Pulmonary Embolism: What have we learned since Virchow? *Chest* 2002;122:1440–156

15. Greengard JS, Eichinger S, Griffin JH, et al. Brief reports variability of thrombosis among homozygous siblings with resistance to activated protein C due to an arg-gln mutation in the gene factor V. *N Engl J Med.* 1994;331:1559–62
16. Kirienko AI, Mishnev OD, Tsitshiashvili MSh, et al. The problem of postoperative venous thromboembolic complications in general surgery. *Angiol Sosud Khir* 2003;9:61–5.
17. Holzheimer RG. Laparoscopic procedures as a risk factor of venous thrombosis, superficial ascending thrombophlebitis and pulmonary embolism—case report and review of the literature. *Eur J Med Res* 2004;9:417–22.
18. Della Valle CJ, Steiger DJ, DiCesare PE. Duplex ultrasonography in patients suspected of postoperative pulmonary embolism following total joint arthroplasty. *Am J Orthop* 2003;32:386–8.
19. Sudo A, Sano T, Horikawa K, et al. The incidence of deep vein thrombosis after hip and knee arthroplasties in Japanese patients: a prospective study. *J Orthop. Sur (Hong Kong)* 2003;11:174–7.
20. de Thomasson E, Strauss C, Girard P, et al. Detection of asymptomatic venous thrombosis after lower limb prosthetic surgery. Retrospective evaluation of a systematic approach using Doppler ultrasonography: 400 cases. *Presse Med.* 2000;29:351–6.
21. Liu S, Tang P. Pulmonary embolism in head and neck surgery. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 2002;37:304–6
22. Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess* 2005 Dec;9:iii-iv, ix-x, 1–78
23. Michiels JJ, Berneman ZN, Schroyens W, et al. Pathophysiology and treatment of platelet-mediated microvascular disturbances, major thrombosis and bleeding complications in essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Platelets.* 2004;15:67–84.
24. Marie I, Levesque H, Cailleux N, et al. Deep venous thrombosis of the upper limbs. Apropos of 49 cases. *Rev Med Interne.* 1998;19:399–408.
25. Gomes JP, Shaheen WH, Truong SV, et al. Incidence of venous thromboembolic events among nursing home residents. *J Gen Intern Med.* 2003;18:934–6.
26. Schobersberger W, Hauer B, Suman G, et al. Traveler's thrombosis: incidence, etiology, prevention. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114:14–20.

27. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:285–91
28. Pruemmer J. Prevalence, causes, and impact of cancer-associated thrombosis. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(Suppl 5):S4–6
29. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107(Suppl 1):I17–21
30. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res*. 2005 Dec 30; [Epub ahead of print]
31. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2001;85:4
32. Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ; DVT FREE Steering Committee. Risk factors associated with symptomatic pulmonary embolism in a large cohort of deep vein thrombosis patients. *Thromb Haemost*. 2005;93:494–8
33. Kuchera N, Ludera C.M, Doornhofer T, et al. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2003;24:366–376.
34. Grifoni S. Short-Term Clinical Outcome of Patients With Acute Pulmonary Embolism, Normal Blood Pressure, and Echocardiographic Right Ventricular Dysfunction *Circulation*. 2000;101:2817
35. Forbes KP, Reid JH, Murchison JT. Do preliminary chest X-ray findings define the optimum role of pulmonary scintigraphy in suspected pulmonary embolism? *Clin Radiol*. 2001;56:397–400
36. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, et al. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads--80 case reports. *Chest*. 1997;111:537–43.
37. Geibel A, Zehender M, Kasper W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2005;25:843–8
38. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest*. 1996;109:78–81
39. Kuchera N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med*. 2005;165:1777–81

40. Carerj S, Trifiro MP, Zito C, et al. Cardiology diagnosis of pulmonary embolism: echocardiography *Minerva Cardioangiol.* 2000;48(Supp 1):15–20.
41. Janica JR, Kordecki K, Jurgilewicz D, et al. Clinically non-symptomatic pulmonary embolism in patients with deep vein thrombosis of the lower limb. *Pol Merkuriusz Lek.* 2002;12:466–8.
42. Ozbudak O, Erogullari I, Ogus C, et al. Doppler ultrasonography versus venography in the detection of deep vein thrombosis in patients with pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;21:159–162
43. The PIOPED Investigators. Value of ventilation /perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigators of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753–59 ,
44. Bates SM, Grand Maison A, Johnston M, et al. A latex D-dimer reliably excludes venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2001;161:447–53
45. MacGillavry MR, Lijmer JG, Sanson BJ, et al. Diagnostic accuracy of triage tests to exclude pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001;85: 995–8.
46. Leclercq MG, Lutisan JG, van Marwijk Kooy M, et al. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost* 2003;89:97–103
47. BMJ Publishing Group & British Thoracic Society British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470–483
48. Swensen SJ, Sheedy PF, Ryu JH, et al. Outcomes after withholding anticoagulation from patients with suspected acute pulmonary embolism and negative computed tomographic findings: a cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:130–138.
49. Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. *CMAJ.* 2003; 168:183-94
50. Roy PM, Colombet I, Durieux P, et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism *BMJ.* 2005;331:259
51. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR et al. Use of a Clinical Model for Safe Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism *Ann Intern Med* 1998;129:997–1005
52. Kuchera N, Ludera CM, Windeckera S, et al. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2003;24:366–376

53. Alhenc-Gelas F, Richard J, Courbon D, et al. Distribution of plasma angiotensin I-converting enzyme levels in healthy men: relationship to environmental and hormonal parameters. *J Lab Clin Med.* 1991;117:33–9.
54. Tomita H, Sato S, Matsuda R. Genetic polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) in asthmatic patients. *Respir Med.* 1998;92:1305–10.
55. Dimopoulos-Xicki L, Haas M Therpeutic implications of ACE-gene polymorphism. *Wien Med Wochenschr.* 2005;155:50-3.
56. Kim DK, Kim JW; Kim S et al. Polymorphism of Angiotensin Converting Enzyme Gene Is Associated With Circulating Levels of Plasminogen Activator Inhibitor-1. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1997;17:3242-3247
57. Philipp CS, Dilley A, Saidi P, et al. Deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene as a thrombophilic risk factor after hip arthroplasty. *Thromb Haemost.* 1998 ;80:869-73.
58. Wells PS, Rodger MA, Forgie MA, The ACE D/D genotype is protective against the development of idiopathic deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2003;90:766–7.
59. Koppel H, Renner W, Gugl A, et al. The angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism is not related to venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2004;91:76–9.
60. Ucar G, Yildirim Z, Ataol E, et al. Serum angiotensin converting enzyme activity in pulmonary diseases: correlation with lung function parameters. *Life Sci.* 97;61:1075–82.
61. El Sherif WT, El Tooney LF, Meki AR, et al. Proinflammatory cytokines, soluble Fas receptor, nitric oxide and angiotensin converting enzyme in congestive heart failure. *Egypt J Immunol.* 2005;12:39–48.
62. Miniati M, Monti S, Bottai M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *Am J Med* 2003;114:173–9.
63. Kuroki M, Nishino M, Takahashi M, et al. Incidence of pulmonary embolism in younger versus older patients using CT. *J Thorac Imaging.* 2006;21:167–71.
64. Sehr I, Christ R. Diagnostic value of serum angiotensin converting enzyme activity in sarcoidosis (author's transl)] *Z Erkr Atmungsorgane.* 1979;153:383–91.

Ek 1:Tez veri formu**TEZ VERİ FORMU****Angiotensin Dönüştürücü Enzim Düzeyi ve Akut Pulmoner Emboli**

Dr. Engin Deniz ARSLAN

Adı, Soyadı:	Protokol No:
Yaş, Cinsiyet:	Tarih:
Geliş şikayeti:	Telefon no:

ÇALIŞMA POPULASYONUNUN KRİTERLERİ:

DAHİL ETME KRİTERLERİ: <input type="checkbox"/> GÖĞÜS AĞRISI (non-retrosternal) <input type="checkbox"/> DİSPNE (yeni başlayan yada nedensiz artış olan) <input type="checkbox"/> HEMOPTİZİ <input type="checkbox"/> SENKOP (Risk faktörlerinin varlığında bk.Tablo 2) <input type="checkbox"/> TAKİPNE (nedeni açıklanamayan) <input type="checkbox"/> TAŞİKARDİ (nedeni açıklanamayan) <input type="checkbox"/> DERİN VEN TROMBOZU Bulguları olan <input type="checkbox"/> HİPOKSİ (nedeni açıklanamayan)	DIŞLAMA KRİTERLERİ: <input type="checkbox"/> BÖBREK HASTALIĞI (BUN/Krea < 15:1) <input type="checkbox"/> 18 YAŞ ALTI <input type="checkbox"/> ÇALIŞMAYI KABUL ETMEME <input type="checkbox"/> Kr. PULMONER EMBOLİ (BTPA veya EKO ile) <input type="checkbox"/> ACE inhibitörü kullanan hastalar
--	---

SEMPTOM BAŞLANGIÇ SAATİ	KANIN ALINMA SAATİ				
VİTAL BULGULAR	O2Sat:%	TA: mmHg	N:...../dak	SS:/dak	A:.....°C

1. Dahil etme kriterleri uyan hastalarda devam edin
2. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan 5cc. kan alınız
3. Pulmoner emboli şüphesi olan hastalar için ARKA SAYFADAKİ algoritmayı takip ediniz.

Kardiyak Enzimler	TROPONİN I	CK MB	CK	MYOGLOBİN
Saat:				
Saat:				

TEDAVİ	TROMBOLİTİK <input type="checkbox"/> EVET <input type="checkbox"/> STK <input type="checkbox"/> HAYIR
Saat:	<input type="checkbox"/> HEPARİN <input type="checkbox"/> DİĞER:

WELLS SKORU	<input type="checkbox"/> < 2	<input type="checkbox"/> 2-6	<input type="checkbox"/> > 6
D-DİMER	<input type="checkbox"/> < 0.5	<input type="checkbox"/> > 0.5	
<input type="checkbox"/> BTPA yada <input type="checkbox"/> V/Q SCAN	<input type="checkbox"/> Tanısal Değil	<input type="checkbox"/> Tanısal :	
VENÖZ DOPPLER EKSTREMİTE	<input type="checkbox"/> DVT (-)	<input type="checkbox"/> DVT (+)	
<input type="checkbox"/> MASİF PULMONER EMBOLİ	<input type="checkbox"/> SUBMASİF PULMONER EMBOLİ	<input type="checkbox"/> NONMASİF PULMONER EMBOLİ	<input type="checkbox"/> DİĞER :

SONUÇ	<input type="checkbox"/> YATIŞ	<input type="checkbox"/> TABURCU	<input type="checkbox"/> SEVK	<input type="checkbox"/> K.İ.T.
Servis			<input type="checkbox"/> EX	<input type="checkbox"/> RED
Yoğun Bakım				

* Bu bölüm Dr. E.D. Arslan tarafından hastaneye yatan hastalar için doldurulacaktır.

HASTANE İÇİ MAJOR KLİNİK OLAY	<input type="checkbox"/> ÖLÜM	<input type="checkbox"/> (+) İNOTROPİK DESTEK GEREKLİLİĞİ	<input type="checkbox"/> ENTÜBASYON GEREKLİLİĞİ
	<input type="checkbox"/> STROKE	<input type="checkbox"/> PERİF. ART. EMBOLİ	<input type="checkbox"/> MAJOR KANAMA
	<input type="checkbox"/> REEMBOLİ	HASTANEDE KALIŞ SÜRE:....gün	YB.'DA KALIŞ SÜRE:....gün
	<input type="checkbox"/> MJ. KANAMA	<input type="checkbox"/> CPR :	<input type="checkbox"/> DİĞER :

Ek-2 BTPA incelemeleri: Akut PE düşünölen hastalarda spiral tomografi (MX-8000, Philips, Nederland) ile intravenöz kontrast madde enjeksiyonu otomatik enjektör (Medrad Vistron CT) kullanılarak yapılacaktır. İncelemeler peksten diafragmaya kadar olan akciğer alanlarını içerecektir. Tüm olgulara ön kol veninden 18 veya 20 gauge intraket ile 150-200 ml kontrast madde (350/100 mg/ml noniyonik kontrast madde), enjeksiyon hızı 4ml/sn olacak şekilde toplam 20 saniyede verilecektir. İncelemeye kontrast madde verilmesinden 10-17 saniye sonra başlanacaktır. Pitch değeri 0.75-0.825, kesit kalınlığı 2mm olarak belirlenecek ve elde edilen görüntüler 1.2 mm aralıklarla rekonsrükte edilecektir. Kesitler parankim ve mediasten pencerelerinde değerlendirilerek, görüntülerde ana, lobar, segmental ve subsegmental arterler ve parankimal alanlar incelenecektir. BTPA değerlendirilmesinde radyoloji uzmanı tarafından konulan tanı son tanı olarak kabul edilecektir.