

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

**‘‘SERUM NEUTROPHIL
GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN’’
DÜZEYLERİNİN PULMONER
TROMBOEMBOLİDE
TANISAL DEĞERİ**

DR. ERCÜMENT SARITABAK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2013

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

**“SERUM NEUTROPHIL
GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN”
DÜZEYLERİNİN PULMONER
TROMBOEMBOLİDE
TANISAL DEĞERİ**

DR. ERCÜMENT SARITABAK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. SEDAT YANTURALI

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin hazırlanmasında desteklerini esirgemeyen başta değerli tez danışmanım Doç. Dr. Sedat Yanturalı'ya, tezime katkılarından dolayı Doç. Dr. Gürkan Ersoy'a, Yrd. Doç. Dr.Rıdvan Atilla'ya, Yrd. Doç. Dr. Neşe Çolak Oray'a, Uz. Dr. Başak Bayram'a, çalışmalarımı beraber yürüttüğüm acil servis doktorlarına ve tezimin her aşamasında desteği ile yanımda olan eşim Özlem Sarıtabak'a ve oğlum Yiğit Sarıtabak'a teşekkürlerimi sunarım.

Ercüment Sarıtabak

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar.....	
Tablo Dizini.....	
Özet	1
İngilizce Özet (Summary).....	3
1. Giriş ve Amaç.....	5
2.Genel Bilgiler	7
2.1.Tanım.....	7
2.2. Epidemiyoloji.....	7
2.3. Patogenez ve Risk Faktörleri.....	8
2.4. Fizyopatoloji.....	10
2.5. Klinik Bulgular.....	15
2.6.Tanı Yöntemleri	17
2.7. Tedavi	25
2.8. NGAL	33
3. Gereç ve Yöntem.....	35
4. Bulgular	39
5. Tartışma	44
6. Sonuç	48
7. Kaynaklar.....	49
8. Ekler.....	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	: Akut Böbrek Hasarı
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
BTPA	: Bilgisayarlı Tomografi ile Pulmoner Anjiyografi
CPR	: Kardiopulmoner Resisütasyon
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	: Derin Ven Trombozu
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
ICOPER	: International Cooperative PTE Registry
INR	: International Normalized Ratio
KUS	: Komoresyon Ultrasonografisi
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
NGAL	: Nötrofil gelatinase associated lipokalin
NPD	: Negatif Prediktif Değer
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
PIOPED	: Prospective Investigation of PTE Diagnosis
ROC	: Receiver Operating Characteristics
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
SaO₂	: Arteriyel Oksijen Saturasyonu
tPA	: Doku Plasminojen Aktivatörü
UHF	: Unfraksiyone Heparin
VTE	: Venöz Tromboemboli
V/Q	: Ventilasyon Perfüzyon

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. PTE Risk Faktörleri

Tablo 2. ICOPER Çalışması PTE Semptomlar Sıklığı

Tablo 3. ICOPER Çalışması PTE Bulguları Sıklığı

Tablo 4. PTE İçin Modifiye Wells Klinik Olasılık Skorlaması

Tablo 5. Unfraksiyone Heparin'in Yan Etkileri

Tablo 6. Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparinler ve Dozları

Tablo 7. PTE kullanılan trombolitik ajanların kullanım şekilleri

Tablo 8. PTE tedavisinde tavsiye ve kanıt düzeyleri

Tablo 9. PTE şüphesi olan hastaların tanımlanması

Tablo 10. Çalışmadan Dışlama Ölçütleri

Tablo 11. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

Tablo 12. Hastaların eşlik eden hastalıkları

Tablo 13. Hastaların şikayetlerinin dağılımı

Tablo 14. Hastaların fizik muayene bulguları

Tablo 15. Hastaların laboratuvar değerleri

Tablo 16. PTE'de NGAL ortalamalarının dağılımı

Tablo 17. PTE'de NGAL düzeyine göre hastaların dağılımı

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Çalışma Akış Şeması

Şekil 2. PTE'de NGAL düzeyi için ROC eğrisi

ÖZET:

SERUM NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN DÜZEYLERİNİN PULMONER TROMBOEMBOLİDE TANISAL DEĞERİ

Dr.Ercüment Sarıtabak, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş ve Amaç; Pulmoner tromboemboli, tanı koyma yöntemlerinde ilerlemelere rağmen günümüzde erken tanı ve tedaviye başlamanın güçlüklerinin yaşandığı, gecikmelere bağlı mortalite ve morbiditenin arttığı hastalıklardan biridir. Çalışmamızda acil serviste tanisal değeri yüksek, hızlı, invaziv olmayan, ucuz ve kolay ulaşılabilen, biyokimyasal belirteç olarak düşündüğümüz neutrophil gelatinase-associated lipocalin testinin pulmoner tromboemboli hastalığında tanisal değerini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem; Dokuz Eylül Üniversitesi erişkin acil servisine başvuru sırasında pulmoner tromboemboli semptomları olan, klinik bulgular ve tetkikleri ile pulmoner tromboemboli düşünülen hastalardan bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi görüntülemesi yapılan, dışlama kriterlerine sahip olmayan ve yazılı onam alınan hastalar dahil edildi. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin yüksekliğine neden olabilecek tanılara sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bilgisayarlı tomografi ile pulmoner anjiyografi için intravenöz kontrast madde verilmeden önce hastadan alınan kanda yatakbaşı neutrophil gelatinase-associated lipocalin düzeyi ile diğer rutin testler ise acil biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Çalışmamızda neutrophil gelatinase-associated lipocalin testinin pulmoner tromboembolide bilgisayarlı tomografi ile pulmoner anjiyografi'ye göre geçerliliği (tanı değeri) araştırıldı.

Bulgular; Çalışmaya alınan ve yatakbaşı neutrophil gelatinase-associated lipocalin düzeyi saptanan, bilgisayarlı tomografi ile pulmoner anjiyografi ile görüntülemesi yapılan 69 hastanın 31'inde (% 44.9) pulmoner tromboemboli tanısı konuldu. Hastaların 38'inde (% 55) bilgisayarlı tomografi ile pulmoner anjiyografide pulmoner tromboemboli gösterilemedi. Pulmoner tromboemboli saptanan hastalar ile saptanmayan hastalar arasında yaş ve cinsiyet farkı ile komorbid hastalıkları arasında anlamlı fark bulunmadı. Acil servise başvuru şikayetlerinde en sık nefes darlığı ve göğüs ağrısı görüldü. Ancak acil servis başvurusu sırasında senkop dışında geliş şikayetleri yönünden pulmoner tromboemboli tanısı alan hastalar ile almayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Laboratuvar değerlerine bakıldığında Pulmoner tromboemboli saptanan hastalarda neutrophil gelatinase-associated

lipocalin düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı. Çalışmaya dahil edilen pulmoner tromboemboli tanısı alan ve almayan hastalar arasında neutrophil gelatinase-associated lipocalin ile kan üre nitrojen düzeyleri dışında anlamlı fark bulunmadı. En yüksek seçicilik ve en yüksek duyarlılık esas alınarak pulmoner tromboembolide neutrophil gelatinase-associated lipocalin kesim noktası 88 ng/ml olarak belirlendi. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin testinin, pulmoner tromboemboli tanısında belirlenen kesim noktası değerine göre % 70.97 ile en yüksek duyarlılığa ve % 60.53 ile en yüksek seçiciliğe sahip olduğu görüldü. Pozitif prediktif değeri % 59.46, negatif prediktif değeri % 71.88 saptandı.

Sonuç;Acil servise başvuran pulmoner tromboemboli tanısı konan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunan Neutrophil gelatinase-associated lipocalin düzeyi, pulmoner tromboemboli tanısında güvenilir bir biyokimyasal belirteç olarak öngörülmemektedir.

Anahtar kelimeler; Pulmoner tromboemboli, Nötrofil gelatinase associated lipokalin, Acil servis.

SUMMARY

DIAGNOSTIC VALUE OF PLASMA NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN LEVELS IN PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Dr.Ercüment Sarıtabak, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Emergency Medicine, Izmir, Turkey

Introduction and aim: Despite the developments in diagnostic methods, pulmonary thromboembolism is one of the disease that difficulties of early diagnose and initiation of treatments and high rates of mortality and morbidity due to delays are experienced.

In our study, neutrophil gelatinase-associated lipocalin test as a biochemical marker thought to be high diagnostic value , fast , non invasive , inexpensive and easily accesible for aimed to determine the diagnostic value of thromboembolic disease.

Materials and methods: Patients with pulmonary thromboembolism symptoms admitted to the emergency department of Dokuz Eylül University who had clinical, examinations findings which are suspected pulmonary thromboembolism and had no exclusion criteria, scanned with computed tomographic pulmonary angiography, provided written informed consent were included into this study. Patients with diagnoses that may cause the height of neutrophil gelatinase-associated lipocalin were excluded. Blood samples had been taken from the patient in bedside to study neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels and other routin tests in biochemistry laboratory before administration of intravenous contrast substance for scanning of computed tomographic pulmonary angiography. In our study, diagnostic value of the neutrophil gelatinase-associated lipocalin test according to validity of computed tomographic pulmonary angiography was investigated.

Results: 31 (44.9%) of the 69 patients who included to the study and neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels detected and scanned with computed tomography pulmonary angiography patients were diagnosed as pulmonary embolism. 38 patients (55%), pulmonary thromboembolism had not been showed by computed tomographic pulmonary angiography. In compare the patients who have pulmonary thromboembolism and patients who have not pulmonary thromboembolism there were no significant difference according to

the comorbid diseases, age, gender. Dyspnea and chest pain in the patient admitted to the emergency department are seen the most frequent complaint.

However there were no significant difference in complaints of the patients between diagnosed pulmonary thromboembolism and not diagnosed pulmonary thromboembolism except for the syncope for incoming to the emergency services. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with pulmonary thromboembolism were determined significantly higher. There were no significant difference between the patients diagnosed pulmonary thromboembolism and not diagnosed pulmonary thromboembolism in biochemical values except for neutrophil gelatinase-associated lipocalin and blood urea nitrogen levels. Cutoff concentration of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the presence of pulmonary embolism was 88 ng/ml and based on most sensitivity and specificity.

The sensitivity and specificity of this cutoff concentration for the diagnose of pulmonary embolism were 70.97% and 60.53%, respectively, which give positive and negative predictive values of 59.46% and 71.88%

Conclusion: Significantly high neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients were diagnosed as pulmonary embolism who into emergency department could not predict as reliable biochemical marker for diagnose of pulmonary embolism .

Key words: pulmonary thromboembolism, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, emergency department

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE) öncelikle klinisyenin şüphesiyle araştırılmaya başlanan, tanısı zor, mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. PTE'ye birçok hastalık eşlik edebilir ya da PTE birçok hastalık ile karışabilir. PTE'nin erken tanı ve tedavisi ile mortalite ve morbiditesi önlenmektedir¹.

PTE'nin büyük çoğunluğu derin bacak venlerinde meydana gelen trombüslerin kopması ve parçalarının pulmoner arter veya dallarını tıkaması ile meydana gelmektedir. PTE'nin mortalitesi tedavi edilmiş olgularda % 2–8 iken tedavi edilmemiş olgularda % 25–30 civarındadır².

PTE'de klinik bulguların spesifik olmaması, klinik tanıyı çoğu kez olanaksız kılar. PTE kuşkulu hastaların ancak % 25'ine objektif testlerle (spiral bilgisayarlı tomografi (BT), doppler ultrasonografi) doğrudan tanı konulabilmektedir^{3,4}.

Bu hastalığın tanısında ön planda kontrastlı spiral BT kullanılmaktadır. Yüksek maliyeti, çoğu acil serviste kullanılamaması, kontrast nefropatisi ve anafilaksi gibi yan etkileri spiral BT'nin kullanımını kısıtlamakta ve tanısal yaklaşımı etkilemektedir. Bu nedenlerden dolayı yardımcı tanı aracı olarak biyokimyasal parametrelerin bulunması için araştırmalar devam etmektedir. Bu amaçla c-reaktif protein (CRP), D-dimer gibi biyokimyasal parametreler önemini korumaktadır. Ancak belirli kısıtlılıklarından dolayı günümüzde hala; potansiyel olarak spiral BT'nin kullanım gereksinimini azaltacak veya spiral BT kullanılmadığı durumlarda ayırıcı tanıya yön verecek yeni biyokimyasal parametrelere ihtiyaç vardır.

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) 25 kDa ağırlığında 178 aminoasit zincirli, hidrofobik molekülleri taşımaya nedeniyle transporter olarak bilinen lipocalin ailesinin üyesi olan küçük proteinlerdir^{5,6}. Lipokalin-2, siderokalin olarak da isimlendirilir ve çoğunlukla yağ dokusu ve karaciğerde sentezlenir⁷. Proksimal tübül hücrelerindeki epitel ve nötrofil hücrelerinden ve akciğerde solunum sistemi epitelinde salgılanır. Görevleri hücrelerin normal proliferasyonunu artırıp, apoptozu azaltarak hasarlanmayı azaltmaktadır^{8,9,10}.

İnflamasyona yanıt olarak renal tübül hücreleri tarafından salınarak, tübül hasar ve akut böbrek hasarının erken ve spesifik bir göstergesidir¹¹.

Güncel pek çok çalışmada kardiyovasküler hastalıklarda mortalite belirleyicisi olduğu gösterilen NGAL'ın, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı

ve çeşitli böbrek hastalıklarında tanı değerinin araştırıldığı çalışmalar sürmektedir. Epitel dokusunun iskemisine cevap olarak kanda düzeyinin yükseldiği bilinen NGAL'ın akciğer dokusunun iskemi ve enfarktüsünün söz konusu olduğu PTE'de de tanısal değeri olabileceğini düşündük^{12,13}.

PTE tanısında NGAL düzeyi ile ilişkili mevcut bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle planladığımız çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi erişkin acil servise çeşitli yakınmalarla başvuran ve PTE ön tanısı alan hastalardan yatakbaşı alınan venöz kan örneklerinde çalışılan NGAL düzeyinin, PTE tanısında değerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Pulmoner tromboemboli ilk kez 1819 yılında Laennec tarafından pulmoner apopleksi olarak tanımlanmış olup bu konudaki ilk olgu 1837 yılında Helie tarafından sunulmuştur. 1829'da Cruveilhier pıhtıyı, 1842'de Rokitansky hemorajik enfarktüsü tanımlamıştır. 1846'da Von Virchow venöz trombozis ile pulmoner emboli ilişkisini açıklamış ve "emboli" terimini kullanmıştır. 1872 yılında Conheim emboli ve enfarktüsü tanımlamıştır¹⁴.

PTE, pulmoner arter veya dallarının sistemik venler aracılığı ile taşınan trombus veya trombus dışı maddeler ile (hava, yağ, tümör hücreleri, amniotik sıvı, septik materyal gibi) tıkanmasıdır. Pulmoner damar yatağında tıkanıklık sıklıkla derin bacak venlerinde yerinden kopan trombus veya kopan parçasına bağlı gelişmekte (% 90'nın üzerinde), diğer trombus dışı nedenler nadiren karşımıza çıkmaktadır¹⁵.

PTE; mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenebilir bir hastalıktır. Klinik belirtiler eşlik eden hastalıklar nedeniyle maskelenebilir ve gecikebilir. Hastalığın tanı ve tedavisi kadar venöz tromboemboli (VTE) riski altındaki bireylerin korunması da önemlidir.

2.2. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre VTE'nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000 olup, görülme sıklığı yaşla birlikte artar (26,27). Bölgesel kayıtlar arasında, nüfusu 230 000 olan Malmö'da (İsveç) 1987 yılında kaybedilen bireylerin %79'unda yapılan 2356 otopsinin analizi, 595 kişide (% 25) VTE, buna karşılık 431 kişide (% 18,3) PTE olduğunu ortaya çıkarmıştır. Üç yüz sekiz (% 13,1) otopside PTE'nin ölümün esas nedeni ya da ölüme katkıda bulunan neden olduğu düşünülmüştür. Aynı dönem içinde, aynı toplulukta akciğer sintigrafisi ile tanı konan PTE insidansı, bütün Malmö bölgesinde yalnızca 48 olgudur (% 2). Otopsi, flebografi ve akciğer sintigrafisi sonuçlarına göre, çalışmacılar Malmö'deki VTE insidansının 42,5/10 000 kişi/yıl olduğunu tahmin etmişlerdir. Ancak verilerin yeniden hesaplanması ile PTE insidansının 20,8/10 000 kişi/yıl olduğu gösterilmiştir¹⁶.

Ancak hastalığın klinik semptom ve bulguları nonspesifik olduğu için gerçek insidansın belirlenmesi çok güçtür. Hastalardan yarısından fazlasına tanı konulamamakta ve bu grupta nüks ve mortalite oranlarının çok daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir¹⁷. PTE

olguların %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülür¹⁸. Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır¹⁹. Ölüm oranı ortalama % 17,5 olup PTE gelişimini takiben ilk 3 ay içinde en yüksek değerdedir²⁰.

2.3. Patogenez ve Risk Faktörleri

PTE, % 90 oranında proksimal derin VTE neden olup; her iki hastalığın patofizyolojisi benzer olup her iki hastalık için ortak risk faktörleri geçerlidir¹⁵. Venöz tromboembolizm patogenezindeki primer faktörler, 1856 yılında Rudolf Virchow tarafından tanımlanan triadı oluşturan;

1. Damar endotelinde hasar
2. Venöz staz
3. Hiper koagülabitedir.

VTE'nin % 80'den fazlasında bu üç faktörden birine yol açan kazanılmış ve/veya kalıtsal risk faktörleri (Tablo 1) saptanır. Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik VTE olgularında nüks olasılığı kazanılmış ve/veya kalıtsal faktör saptananlara göre daha yüksektir. Bu olgular kanser ve trombofili açısından daha iyi araştırılmalıdır. Kalıtsal risk faktörü taşıyan trombozlu hastaların % 50'sine cerrahi, uzamış yatakestirahati, gebelik veya oral kontraseptif kullanımı gibi kazanılmış risk faktörlerinden biri eşlik etmektedir. Bazı hastalar birden fazla kalıtsal veya kazanılmış risk faktörü taşıyabilirler. Bu durumda VTE riski ve fatal komplikasyonlar belirgin olarak artar²¹.

2.3.1. Kalıtsal Risk Faktörleri

Kalıtsal trombofili VTE olgularının yaklaşık % 25-50'sinde bulunur. Kalıtsal trombofili faktörlerinin toplumdaki prevalansı bölgesel farklar göstermektedir. Bunlar içinde en sık rastlanan ikisi faktör V Leiden ve protrombin G 21210A mutasyonlarıdır. Bu iki faktör % 50-60 olguda birlikte bulunabilir. Bunları takiben ikinci sıklıkta Protein C, protein S ve antitrombin III eksiklikleri saptanmaktadır. Disfibrinojenemi grubu faktörlere çok daha az sıklıkta rastlanmaktadır²³. Faktör V Leiden mutasyonu, doğal bir antikoagülan etkinliğe sahip olan aktive protein C'ye rezistans gelişimine neden olur. Bu genetik defekt heterozigot olarak Avrupa ve Amerika'da beyazlarda % 5 civarında, Afrika ve Asya'da daha düşük oranlarda bildirilmiştir²⁴. Heterozigot taşıyıcılarda yaşam boyu VTE riski 5-10 kat artar, bu oran homozigot taşıyıcılarda 80 kata ulaşabilir²⁵. Faktör V Leiden mutasyonu gebelik, postpartum

periyod ve oral kontraseptif kullanımında VTE için önemli bir risk faktörüdür. Oral kontraseptif kullanımı ve faktör V Leiden mutasyonu birlikteliğinde VTE riski en az 10-30 kat artar²⁶.

Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan VTE atakları olanlarda, ailesinde VTE öyküsü saptananlarda, tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda, olağan dışı bölgelerde (üst ekstremiteler, batin içi venler) tromboz gelişenlerde, varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda ve yenidoğan tromboz öyküsü olanlarda kalıtsal risk faktörlerinin araştırılması gerekir²⁷.

2.3.2. Kazanılmış Risk Faktörleri

Kazanılmış risk faktörlerinden başlıcaları; geçirilmiş tromboz öyküsü, son 3 ayda cerrahi tedavi, santral venöz katater varlığı, travma, immobilizasyon, malignite varlığı, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, miyeloproliferatif hastalıklar ve antifosfolipid sendromu olarak sayılabilir²⁸. Üst ekstremitelerde DVT gelişme sıklığı alt ekstremitelerden derin venlerine göre daha azdır. Üst ekstremitelerden derin ven trombozu saptanan 512 olgunun % 38'inde tromboz kanser ile % 45'inde santral venöz katater varlığı ile ilişkili bulunmuştur²⁹. Önceden geçirilmiş VTE öyküsü nüks için majör risk faktörleri arasındadır. Malignite varlığında tümör tarafından prokoagülan karakterde maddelerin salınımı hiperkoagülabiliteye neden olmaktadır. Santral venöz katater kullanımı, immunosupresif tedavi veya sitotoksik kemoterapi bu olasılığı daha da arttırmaktadır³⁰. Trombotik risk özellikle ortopedik, majör vasküler, kanser cerrahisi ve nöroşirürji sırasında çok yüksektir. Yaşlılık, VTE öyküsü, malignite veya kalp yetmezliği gibi kronik medikal hastalık, trombofili, uzamış cerrahi, anestezi ve immobilizasyon varlığında daha da artar³¹. 40 yaşın altında, 30 dakikadan kısa anestezi alacak, ek risk faktörü taşımayan minör elektif, abdominal veya torasik cerrahi uygulanacak hastalar düşük riskli grubu oluştururlar. Bu grupta profilaksi uygulanmadığında proksimal DVT gelişimi % 1'in altındadır. 40 yaşın üzerinde, 30 dakikadan fazla genel anestezi alacak, en az bir ek risk faktörü taşıyan hastalar orta risk grubundadırlar. Bu hastalarda proksimal DVT yaklaşık % 10, fatal PTE % 0,3-0,7 oranında görülür. Yüksek riskli hastalar 40 yaşın üzerinde 30 dakikayı geçen malignite cerrahisi veya ortopedik işlemlerin uygulanacağı kişilerdir. Bu grupta proksimal DVT gelişimi % 10-20, fatal PTE ise % 1-5 arasındadır³². Majör travmalarda tromboz riski belirgin olarak artar. Majör baş yaralanmalarında % 54, pelvik fraktürlerde % 61, tibia fraktüründe % 77 ve femur fraktüründe % 77 oranında DVT gelişimi bildirilmiştir³³. Spinal kord yaralanmalarında bu

oranlar daha yüksek olabilir. Gebelikte venöz dönüş kısıtlaması ve hiperkoagülabilité eğilimi nedeniyle tromboz riski en az 5 kat artar³⁴. Post-partum dönemde, pre-eklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksektir³⁴. Menapoz sonrası dönemde yaş ve obezite gibi ek faktörlere de bağılı olarak tromboz risk artışı 5-7 kata kadar ulaşabilir³⁴. Özellikle genç kadınlarda oral kontraseptif kullanımı toplam süre ile ilişkili olmaksızın ilk 4 ayda belirgin artar³⁵. Kullanım kesildikten sonraki 3 ay içinde risk giderek azalır. Hormon replasman tedavisinin ilk bir yılı içinde VTE insidansının 2 kat arttığı gösterilmiştir. Hormon replasman tedavisinde östrojenin dozuna ve progesteron varlığına bağılı olarak tromboz riski yükselir³⁶. Konjestif kalp yetmezliği, inme, miyokard enfarktüsü, solunum yetersizliği ve uzun süreli oturma gibi immobilizasyon nedenleri önemli tromboz riski oluştururlar³⁷. Bir haftalık immobilizasyonun bile tromboz riskini arttırdığı bildirilmiştir. Kalp yetmezliğinde DVT gelişimi yanında, özellikle atriyal fibrilasyonu bulunan hastalarda intrakardiyak trombüs oluşumu da artar. KOAH hastalarında akut ataklarda % 3,3-8,9 oranında PTE saptanmıştır³⁸. Bacak hareketlerinin kısıtlandığı uzamış uçak yolculuklarında VTE riski 2-4 kat artmaktadır.

2.4. Fizyopatoloji

PTE birçok ciddi pulmoner ve kardiyak etkilere yol açabilir. Ortaya çıkabilecek fizyopatolojik ve klinik etkiler tıkanan pulmoner arter yatağının genişliği, tromboembolinin akciğerde oluşturacağı ikincil değişiklikler (lokal nörohumoral maddelerin salınımı, reseptörler aracılığıyla refleks nöral mekanizmanın işleyerek akciğer ve dolaşıma etkileri) ve hastanın PTE öncesi kardiyopulmoner rezerv durumuna bağılıdır.

2.4.1. PTE’de akciğerde gelişen fizyopatolojik değişiklikler

Pulmoner vasküler yatağa trombüs yerleşmesini takiben pulmoner vasküler direnç (PVD) artar. Bu etkilenimde, başlatıcı ve belirleyici olan mekanik tıkanma olsa da pulmoner arteriyel yataktaki direnç artışı trombüs boyutunun ötesinde olur; çünkü trombüs üzerine yığılan trombositlerden, hasarlı endotel hücrelerinden ve akciğerdeki mast hücrelerinden çeşitli nörohümöral maddeler (serotonin ve diğer maddeler) salınır. Bu vazokonstrüktör maddeler pulmoner yatakta spazm yaparak hem PVD’in artmasına katkıda bulunurken, hem de pulmoner yatakta dolaşımı azaltarak ventilasyonun devam ettiği alanlarda ventilasyon-perfüzyon dengesinin bozulmasına yol açarlar. Bu nörohümöral maddeler aynı zamanda damar duvarlarındaki reseptörleri etkileyerek refleks yolla da vazospazma katkıda bulunur⁴⁰.

Tablo 1. PTE Risk Faktörleri

Cerrahi	Majör abdominal/pelvik cerrahi Diz kalça cerrahisi Postoperatif yoğun bakım
Obstetrik	Gebelik/postpartum (yakın gebelik <3ay), Oral kontraseptif kullanımı
Kardiyopulmoner hastalıklar	Akut miyokard enfarktüsü Kongestif kalp yetmezliği Yatağa bağımlılığı arttıran diğer durumlar
Alt ekstremitte problemleri	Fraktür Variköz venler İnme/spinal kord hasarı
Malign hastalıklar	Abdominal/pelvik ilerlemiş metastatik tümörler Kemoterapi
Diğer	Yaş >40/ileri yaş, obezite, yanıklar, anestezi >1 saat Önceden geçirilmiş DVT/PTE İmmobilite (>3 gün yatakta kalma, >6 saat seyahat) Çoklu travma Östrojen tedavisi Trombotik hematolojik hastalıklar (protein C, S, Antitromin 3, plazminojen eks, faktör 5 gen mutasyonu, aktive protein C rezistansı)

Oluşan PVD artışının fizyopatolojik sonuçları trombüsle tıkanan yatağın genişliğine ve önceki kalp-akciğer fonksiyonlarının kapasitesine bağlıdır. Eğer trombüs boyutu küçük ve alttaki kalp-akciğer kapasitesi normal ise klinik düzensizlik olmaz. Oysa kalp-akciğer hastalığı nedeniyle pulmoner arter basıncı zaten yüksek olan hastalarda, büyük boyutta olmayan trombüslerle damar tıkanmaları bile pulmoner hipertansiyonun ciddi boyutlara ulaşmasına yol açabilir. PTE'den ölüm, genellikle ani pulmoner arter basınç yüksekliği ve

yüksek PVD gelişiminin yol açtığı akut sağ ventrikül yetmezliği ile ilişkilidir. Sağ ventrikül önündeki yük aniden artarak sağ ventrikülün daha yüksek basınç üretmek zorunda kalmasına yol açar. Ancak ventrikülün bu çabasına rağmen pulmoner arteriyel yataktan geçerek pulmoner venlere dökülecek kan miktarı, PVD artışı nedeni ile azalabilir. Böylece kardiyak kan atım hacmi (kardiyak output) düşebilir. PTE sonrası kardiyak kan atım hacmi düşerse, azalan kardiyak kan atım hacmine bağlı olarak mikst venöz karışım artar; mikst venöz oksijen içeriğinde azalma olur. Bu da arteriyel-venöz oksijen farkında artmaya neden olur. Ciddi boyutta sağ ventrikül ve atriyum basınç artışlarında foramen ovale de açılabilir. PTE sonrası akciğerde ekstrasvasküler su miktarı artar. Bu artışın mekanizmaları halen net olarak bilinmemekle birlikte pulmoner arteriyel yataktaki üç değişikliğin sorumlu olduğu düşünülmektedir⁴⁰.

1. Pulmoner kapillerlerde gelişen hiperperfüzyon.

2. Nörohümöral ve refleks mekanizmalarla tıkanmamış pulmoner arteriyel yataкта gelişen hipertansiyon.

3. Endotelyumda hasar sonucu açığa çıkan maddeler.

Akciğer ödemi bulguları olan hastalarda, hasta eğer PTE için risk faktörü taşıyorsa, mevcut tablonun masif bir tromboemboli olup olmadığı iyi bir şekilde değerlendirilmelidir.

Kardiyojenik pulmoner ödem zannedilerek verilecek zorlu diüretik tedavisi, masif PTE'de kardiyak kan atım hacmini daha da azaltacak ve sonuç mortal olacaktır. Bu tip bir tablo (akciğer ödemi) ile başvurmuş, ancak altta PTE için risk faktörü öğrenilemeyen hastalarda da, uygun antiödem tedaviye erken cevap alınamaz ve hasta gittikçe kötüleşirse, masif tromboemboli göz önünde bulundurulmalıdır⁴⁰.

PTE gelişimini takiben akciğer parankiminde bir dizi fizyopatolojik değişiklik oluşur: Tıkanan damar yatağının beslediği akciğer dokusunda perfüzyon kesilip, ventilasyon devam ettiğinden alveoler ölü boşluk alanı doğar.

1. Hipokseminin de katkıda bulunduğu ancak nedeni tam belli olmayan bir hiperventilasyon gelişir. Gerek hiperventilasyon, gerekse ölü boşluk ventilasyonu sonucu alveoler hipokapni oluşur. Alveollerde oluşan hipokapni ve kesilen pulmoner dolaşım nedeniyle obstrüksiyon distalinde bronkokonstrüksiyon ve alveoler kollaps eğilimi gelişir.

2. Tromboemboliyi takiben obstrüksiyon distalindeki alveoler alanda sürfaktan yapımı bozulur; bu da alveoler kollaps ve alveoler ödeme yol açar. Ventilasyon alanlarının kaybı ile ventilasyon perfüzyon dengesinin bozulduğu akciğer alanları doğmuş olur.

3. Ventilasyon perfüzyon kayıp alanları yaygın ise akciğerin total difüzyonunda da azalma olabilir.

Sonuçta akciğerlerde dinamik kompliyans azalır, hastada hiperventilasyon, hipoksemi ve hipokapni vardır. Alveolo-arteriyel oksijen farkı artmıştır. PTE sırasında iritan ve jukstakapiller reseptörler, nedeni bilinmeyen bir şekilde uyarı olarak vagus siniri ile oluşturulan refleks yolla hiperventilasyona katkıda bulunurlar⁴⁰.

PTE'nin etkilediği akciğer alanında enfarktüs gelişmesinin ön şartı o akciğer bölgesine giden kanın yani oksijen naklinin tamamen durması gereğidir. Akciğer dokusu bilindiği gibi üç kaynaktan oksijen temin eder:

1. Ventilasyon,
2. Pulmoner dolaşım,
3. Bronşiyal dolaşım.

PTE sırasında ventilasyon ve pulmoner dolaşım bozulur. Ancak bronşiyal dolaşım sistemik dolaşımdan kanlandığından etkilenen bölgeyi beslemeye devam eder. Ancak bu üç kaynağın da yetersiz olduğu hastalarda akciğer infarktüsü gelişebilir. Dolayısıyla PTE eşliğinde infarktüsün gelişmesi önceden kalp-akciğer hastalığı olan, bu nedenle bronşiyal dolaşımın, ventilasyonun ya da her ikisinin de durduğu hastalarda beklenir⁴⁰.

PTE sonrası, yaşayan hastalarda pulmoner artere yerleşen trombüsün rezolüyonu, venlerdeki gibidir. Genellikle ilk hafta içinde, ilk 72 saatten itibaren başlayan fibrinolizis ve rekanalizasyon olur. Tam rekanalizasyon 4-8 haftaya uzanır. Rekanalizasyon sırasında damardan kanın geçmesi için tıkanan alanın % 20'sinin açılması yeterlidir⁴⁰.

2.4.2. PTE'de kardiyovasküler sistemde gelişen fizyopatolojik değişiklikler

PTE'deki hemodinamik değişimler olayın başlangıcından çok kısa bir süre içinde (24.–36.–48. saat) yapılan sağ kalp kateterizasyonu veya elektrokardiyografi (EKG) ile gösterilmiştir. Akut PTE'de sağ kalp yükü artar. PVD ve ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) ve kardiyak indeks (KI) parametrelerinde değişimler olur⁴¹.

Akut pulmoner embolide hemodinamik değişiklikler iki faktörden etkilenmektedir:

1. Hastanın pulmoner emboli öncesi kardiyopulmoner durumu: Pulmoner embolinin hemodinamik etkilerini yaygın akciğer hastalığına sahip olgularla sol ventrikül ve sol atriyumla ilgili patolojiye bağlı pulmoner hipertansiyonlu olgular tolere edemezler ve küçük emboliler ağır hemodinamik sonuçlar oluşturabilir. Ortalama PAB artmasıyla sağ ventrikül yükü artar, sağ ventrikül end diastolik basıncı yükselir, koroner perfüzyon için kritik denge

oluşur. Sistemik pO₂ azalmış ise sağ ventrikül iskemisi ve aritmiler ile kalp debisi azalır. Diğer yandan PTE'de PVD artması, sağ ventrikül ön-yük ve basıncını artırarak interventriküler septumun sol ventriküle doğru yer değiştirmesine neden olur. Böylece perikard zorlanması, sol ventrikül arka-yükünün azalması, sistemik dolaşımın bozulması sonucu koroner perfüzyon azalır, miyokard iskemisi ve sirkülatuvar kollaps oluşur. Sonuç olarak kardiyopulmoner rezervi bozuk olan hastalarda küçük periferik emboliler ciddi kardiyovasküler problemler ile sonuçlanabilir.

2. Pulmoner vasküler yatağın obstrüktif nedenlerle azalması: Akut PTE'de mekanik obstrüksiyonla pulmoner vasküler yatağın kesit alanı azalır, ortalama PAB ve ortalama PVD artar. Böylece sağ ventrikül afterloadı artar ve sağ ventrikül dilatasyonu oluşur. PVD'yi arttırıcı konstrüksiyon yapan faktörler de (örneğin bronkokonstrüksiyon ve vazokonstrüksiyona neden olan serotonin, tromboksan gibi vazoaktif aminler) PTE oluşumunda rol oynar.

2.4.3. Parankimal ve plevral değişiklikler:

PTE'de görülen parankimal değişiklikler; pulmoner infarkt, pulmoner hemoraji, konsolidasyon, nodüller ya da kaviter lezyonlar, ateletazi ve plevral effüzyondur. PTE'de tıkanan pulmoner arterin distalindeki akciğer parankiminde hemorajik nekroz gelişimi ile pulmoner infarkt oluşur. Bununla birlikte PTE infarkt olmaksızın hemoraji ile sonuçlanabilir.

Pulmoner infarktın bulunmadığı postembolik alveolar hemoraji genellikle bir hafta içinde rezorbe olur. Bununla birlikte pulmoner infarktın gerilemesi 3- 5 haftadan uzun sürer. Pulmoner infarktlar tamamen rezorbe olabilir ya da komşu plevrada kalınlaşmanın eşlik ettiği fibröz bir skar olarak kalabilir⁴². Pulmoner enfarktüs oluşumunda tıkanan damarın çapı, etkilenen bölgenin genişliği, o bölgedeki ventilasyon ve akciğerin perfüzyonu etkilidir. Bu tablo özellikle belirgin kalp akciğer hastalığı (bronşiyal kollateral dolaşım bozukluğu, sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı pulmoner hipertansiyon) olan kişilerde meydana gelir⁴¹.

Plevral sıvı PTE'de sık görülen bir bulgudur. Genellikle hemen gelişir, unilateral ve az miktardadır. Effüzyon sıklıkla hemorajik olup muhtemelen akciğer nekrozu sonucu oluşan inflamasyon ile ilişkilidir⁴².

2.5. Klinik

PTE’de klinik bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, enfarktüs gelişip gelişmediğine, rezolusyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezerv durumuna göre değişebilir. Klinik bulgular ve belirtiler; nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi ve bacak şişliğidir. Fizik muayene bulguları ise; takipne, taşikardi, inspiryum sonu raller, P2 sesinde şiddetlenme, ateş, konfüzyon, wheezing, plevral frotman, siyanoz, hipotansiyon ve şok şeklinde olabilir⁴³. PTE klinik olarak; hipotansiyon veya şok tablosunun eşlik ettiği masif PTE, normal sistemik kan basıncına karşılık sağ ventriküler yüklenmenin (dilatasyon ve hipokinezi) eşlik ettiği submasif PTE ve sistemik kan basıncı/sağ ventrikül fonksiyonlarının normal bulunduğu non-masif PTE olarak 3 grupta tanımlanmıştır.

2454 hastayı kapsayan ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) çalışmasında PTE’ye ilişkin en sık karşılaşılan semptom (Tablo 2) ve bulgular (Tablo 3) görülmektedir⁴⁴. Dispne, takipne, taşikardi, plevra ağrısı, öksürük ve hemoptizi gibi semptomlar sadece PTE’ye spesifik değildir. Dolayısı ile tek başına klinik yaklaşım PTE tanısı için yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır. Bu semptom ve bulguların hiçbiri PTE için spesifik değildir.

Klinik bulgular; PTE büyüklüğüne, lokalizasyonuna, enfarktüs gelişip gelişmediğine, rezolusyon hızına, ilk kez mi, yoksa tekrarlayıcı mı, olduğuna ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezervine bağlı olarak değişebilir⁴⁵. PTE’de önceden kardiyo pulmoner problemi bulunmayan hastalarda, dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. PTE’de dispne tek semptom olabilir. Özellikle haftalar içinde progresif olarak artan dispne varlığında PTE’den kuşkulmalıdır. Olguların yarıdan fazlasında dispne ve takipneyle birlikte plevral ağrı saptanır. Hemoptizi yakınması olguların % 10’undan daha azında görülür.

PTE ayrıca görüntüleme bulguları ve trombüsün uzanımı ve sonuçlarına görede üç gruba ayrılabilir.

1. Masif tromboemboli: Dolaşımsal kollapsa yol açacak kadar büyük bir embolinin santral pulmoner artere yerleşerek pulmoner damar yatağının büyük kısmından geçen kan akımının durması halidir. PTE’nin ağır formu olup hastalarda tedaviye dirençli hipotansiyon ve hipoksemi mevcuttur.

Tablo 2. ICOPER Çalışması PTE Semptomlar Sıklığı

Anormallikler	% (yüzde)
Dispne	82
Göğüs ağrısı	49
Öksürük	20
Senkop	14
Hemoptizi	7
Asemptomatik	7

Tablo 3. ICOPER Çalışması PTE Bulguları Sıklığı

Anormallikler	% (yüzde)
Kardiyak genişleme	27
Plevral efüzyon	23
Diyafram elevasyonu	20
PA genişlemesi	19
Atelektazi	18
İnfiltratlar	17
Pulmoner konjesyon	14
Oligemi	8
Pulmoner enfarktüs	5
Havalanma fazlalığı	5

Genel olarak bu etkilerin oluşması için pulmoner arteriyel dolaşımın % 40-50'sinden fazlasının tıkanması gerekir⁴⁶. Masif PTE'ye bağlı şok ve/veya hipotansiyon, yeni başlamış aritmi, sepsis veya hipovolemi olmaksızın sistemik kan basıncının <90 mmHg olması olarak tanımlanır⁴³. Masif PTE tüm PTE olgularının % 5'inde görülür ve mortalitesi %40 civarındadır⁴⁶.

Senkop ana pulmoner arterin etkilendiği masif PTE de akut sağ ventrikülün yetmezliğine bağlı olarak Bezold-Jarisch refleksi mekanizması ile hipotansiyon, taşikardi takiben sol ventrikülün yetmezliği eklenip 15 dakika kadar süren serebral perfüzyon bozukluğuna bağlıdır.

2. Akut pulmoner enfarktüs: PTE'lilerin % 10'unda pulmoner enfarktüs oluşur. Akut başlangıçlı ciddi plevral ağrı, nefes darlığı ve hemoptizi ile karakterizedir. Enfarktüsle birlikte sıklıkla hemorajik plevral efüzyon gelişir .

3. Enfarktüs olmayan PTE: Daha hafif bir klinik olan submasif PTE oksijen tedavisi ile düzeltilebilen hipoksemi ve normal sistemik hemodinami şeklinde görülür. Eğer zamanında tanı konur ve tedavisi yapılırsa mortalitesi % 2 civarındadır. Tanı ve tedavideki yetersizlik durumunda ise mortalite 10 kat artmaktadır⁴⁶.

2.6. Tanı Yöntemleri

PTE ve DVT aynı hastalığın birer klinik tablosu olduğu için tanı yaklaşımında da bazı paralellikler vardır. PTE tanısı için öncelikle hastalıktan kuşkulanılması gerekir. Dispne ve takipne PTE'nin en sık rastlanan semptom ve bulgusudur. Özellikle nedeni açıklanamayan dispne ve takipne varlığında PTE olasılığı akla gelmelidir. Tanı için pulmoner anjiyografi altın standart bir testtir. Kolay ulaşılamayan ve birçok olumsuzluğu bulunan bu invaziv test yerine artık günümüzde klinik olasılık belirlenmesi ile birlikte D-dimer, akciğer sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi gibi non-invaziv incelemelerin yer aldığı tanı algoritmaları kullanılmaktadır. Tüm tanı olanaklarına rağmen otopside PTE saptanan olguların yaklaşık yarısına önceden PTE tanısının konulamadığı da bir gerçektir⁴⁷. Klinik ve fizik muayene bulguları özgün değildir. Akciğer grafisi, EKG, biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazlarının klinik değerlendirmeye katkısı vardır. Ancak bunlar kesin tanı için yeterli olamazlar.

PTE olgularında lökositoz, sedimantasyon hızında artma, bilirubin yükselmesi olmaksızın LDH veya SGOT artışı saptanabilir. Bu bulgular nonspesifiktir.

2.6.1. Laboratuvar bulguları

2.6.1.1. D-dimer

D-dimer, akut tromboz varlığında endojen fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile birlikte trombüs lizisine bağlı olarak ortama salınan fibrin yıkım ürünüdür⁴⁸. Venöz tromboembolizm dışında birçok durumda (Malignite varlığı, ciddi enfeksiyonlar, cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, SLE, gebelik gibi) D-dimer testi pozitif sonuçlanabilir⁴⁹. D-dimer düzeyi cerrahiden sonra bir hafta yüksek kalabilir. Bu nedenle PTE kuşkulu hastada pozitif bulunması PTE varlığını kanıtlamaz. D-dimer ölçümü için kantitatif ve kalitatif yöntemler kullanılır. Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik yöntemler, kalitatif ölçümler için Mikrolateks, "Red celf aglütinasyon (Simpli-RED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır⁴⁹. Kantitatif D-dimer testleri daha duyarlıdır. Klasik lateks aglütinasyon testi ve Red cell aglütinasyon testi düşük-orta duyarlılık, ELISA ve Turbidimetrik testler ise yüksek duyarlılık olarak kabul edilir. ELISA ile > 500ng/ml şeklinde alınan sonuç pozitif sayılır. PTE saptanan hastaların % 95'inde D-dimer testi pozitif sonuçlanır⁴⁸. Buna karşılık subsegmenter yerleşimli PTE olgularında D-dimer pozitifliği % 50 civarında bulunmuştur⁵⁰. ELISA testi kullanılmış ise normal bir D-dimer testinin negatif prediktif değeri % 95 civarındadır⁵¹. D-dimer testi negatifliği, özellikle genç, ek hastalığı bulunmayan ve PTE kuşkusu ile ayaktan incelenen hastalarda ve acil servislerde klinik skorlama ile birlikte PTE tanısının dışlanması amacıyla kullanılır. Düşük-orta klinik olasılıklı olguların yaklaşık % 30'unda hastalık tek başına D-dimer testi ile dışlanır. Yaşlı, ek hastalığı bulunan ve hastanede tedavi gören kanser ve yoğun bakım ünitesindeki PTE kuşkulu hastalarda kullanımı çok güvenilir değildir⁴⁹. PTE yönünden klinik olasılığı yüksek olan hastalarda testin negatif bulunması hastalığı tek başına dışlatamaz.

2.6.1.2. BNP

Kalp ventriküllerde sentez ve sekrete edilen 17 aminoasitli bir kardiyak peptittir. BNP kardiyak miyositlerin gerilimine cevap olarak salınır ve hormonal olarak vazodilatasyon, diürez ve natriürezi uyarır . BNP konjestif kalp yetmezlikli hastada ventrikül disfonksiyonunu belirlemede sensitif ve spesifik bir markırdır. Submassif PTE hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonu varlığında yükselmektedir⁵². PTE tanısından ziyade eşlik eden sağ ventrikül disfonksiyonu tanısında değerlidir.

2.6.1.3. Arteriyel kan gazı

Alveolo-arteriyel oksijen gradiyentinin ölçülmesi ve hipoksemi için arteriyel kan gazı PTE'nin araştırılmasında temel araçtır. Hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır⁴⁸. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. PIOPED (prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis) çalışmasında pulmoner anjiyografi ile PTE saptanan ve saptanmayan hastaların ortalama PaO₂ değerleri sırasıyla 70 ve 72 mmHg bulunmuştur. Aynı çalışmada önceden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan hastaların % 26'sında PaO₂ değeri > 80 mmHg saptanmıştır⁵³. Arter kan gazlarının normal bulunması PTE tanısını dışlatmaz⁵⁴. Bu nedenle PTE tanısında değeri kısıtlıdır. Arter kan gazlarından ayrıca PTE'nin şiddetini belirlemede ve tedaviye cevabı izlemede yararlanılır.

2.6.1.3. Troponin

Kardiyak troponin mikroskopik miyokardiyal nekrozunu yansıtan ve miyokardiyal harabiyet derecesini gösteren duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir biyomarkerdir. Bunun dışında miyokardiyal iskemi, mikroinfarktüsler, oksijen yetmezliği ve sağ ventrikül yetmezliği de troponin salınımına neden olabilir. Sağ ventrikül duvar gerilimi artışı durumunda; sağ koroner arter kompresyonu ve direkt miyokardiyal hasar troponin yüksekliğinin nedenidir .

2.6.2. Görüntüleme bulguları

2.6.2.1. Akciğer grafisi

PTE olgularının yaklaşık % 20-25 inde akciğer grafisi normaldir⁵³. Akut hipoksemi ile karşımıza gelen ve obstrüksiyon saptanmayan bir hastada akciğer grafisi normal bulunduğunda, ilk olarak PTE olasılığı düşünülmelidir. Akciğer grafisinde; fokal infiltrat, segmenter- subsegmenter kollaps (plate atelektazi, diyafragma yükselmesi), plevral efüzyon, Fleischer işareti (pulmoner arterde genişleme), ani damar kesilmesi (Palla bulgusu), sağ ventrikülde belirginleşme gözlenebilir⁵³. Özellikle segmenter tıkanmalarda ilgili alanda damarsal kayba bağlı olarak saydamlık artışı gözlenir (Westermark işareti). Özellikle periferik enfarktüs gelişen PTE olgularında sinüs bölgelerinde plevral tabanlı opasiteler görülebilir (Hampton hörgücü). Bu bulguların hiçbiri PTE için özgün değildir⁵⁵.

2.6.2.2. Elektrokardiyografi (EKG)

PTE seyrinde görülen sinüs taşikardisi ve EKG anormallikleri nonspesifik bulgulardır ve tanıdan ziyade ayırıcı tanıda daha faydalıdır. Küçük periferik PTE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. En sık rastlanan EKG bulguları % 70'e kadar görülebilen nonspesifik ST-T dalga değişiklikleridir⁵⁶. Prekordiyal derivasyonlarda yaygın T dalga negatifleşmesinin görülmesi, ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu ile korelasyon gösterir⁵⁹. Masif olgularda DII, DIII ve aVF'de büyük p dalgaları, sağ ventrikül yüklenme bulguları ve S1Q3T3 paterni gözlemlenebilir. Ayrıca atriyal aritmiler, inkomplet sağ dal bloku veya sağ eksen sapması görülebilir.

2.6.2.3. Ekokardiyografi

PTE olgularının % 30-40'ında sağ ventrikül genişlemesi, sağ ventrikül disfonksiyonu, triküsbit regürjitasyonu, sağ kalp boşluklarında hareketli trombüs ve pulmoner hipertansiyon gibi eko kardiyografik bulgular mevcuttur⁵⁸. Bu olgular yüksek mortalite ve morbidite riski taşırlar. Ciddi PTE olgularında eko kardiyografik incelemede patent foramen ovale varlığı yüksek mortalite ve paradoksal arteriyel tromboembolizm riskini gösterir. PTE olgularının en az yarısında normal bulgular saptandığından dolayı, ekokardiyografi PTE için rutin tanısal bir test olarak kullanılmamalıdır⁷¹. Ekokardiyografi, masif PTE'de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu ve/veya dilatasyonunun, dolayısıyla trombolitik tedavi gereksiniminin belirlenmesinde kullanılır. Ekokardiyografi aynı zamanda masif PTE ile karışabilecek aort diseksiyonu, miyokard enfarktüsü ve perikard tamponadı gibi patolojilerin ayırıcı tanısında çok yararlıdır.

2.6.2.4. Spiral BT

Spiral BT Pulmoner Anjiyografi (BTPA) multidedektörlü ince kesit tarama olanağı veren BT'lerin kullanıma girmesiyle periferik trombüsler daha iyi görüntülenmekte ve tanısal doğruluk oranı artmaktadır. BTPA, tek bir soluk tutulması ile pulmoner arterlerin dinamik kontrastlı incelenmesini sağlar. Bu yöntemle ancak santral pulmoner damarlar (ikinci-dördüncü dallanmalar) sağlıklı olarak görüntülenebilir. Segment düzeyinin periferindeki tıkanmalarda yöntem duyarsızdır. Yöntemin lobar ve segmenter emboliler için duyarlılığı çok sayıda çalışmada % 64-100 (ortalama % 95,5), özgülüğü % 89-100 (ortalama % 97,6) olarak bildirilmiştir. Subsegmenter ve daha periferik embolilerde duyarlılığı % 36'ya kadar düşmektedir. BTPA'nın normal bulunması izole subsegmental PTE ekarte edememektedir⁶¹.

BTPA pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) BTPA'nın subsegment ve ötesi periferik trombüslere duyarlılığı artar. Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezlikli ve kreatinin klirensi 50 mL/dk altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir. Bu değerleri sınırda olan hastalar inceleme öncesi ve sonrası yeterli düzeyde hidrate edilmelidir. BTPA'nın sintigrafiye göre önemli bir avantajı vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir. Son yıllarda BTPA sırasında aynı protokolün bir parçası olarak yapılan indirek BT venografi çekimleri ile alt ekstremite proksimal venlerinin incelemesi sağlanmaktadır. İndirek BT venografi hastaya ek kontrast madde verilmesini ve hastanın daha yüksek radyasyona maruz kalmasını gerektirir. Bu yöntem ile iliyak ven ve vena kava inferior da görüntülenebilmektedir. PIOPED II çalışmasında çok detektörlü spiral BT'nin PTE tanısı için duyarlılığı % 83 iken, BT venografi ile bu oranın % 93'e yükseldiği bildirilmiştir¹.

2.6.2.5. Pulmoner anjiyografi

Standart kontrastlı pulmoner anjiyografi PTE tanısında altın standart testtir. Genellikle perkütan femoral ven kateterizasyonu yolu ile pulmoner arter dalına kontrast enjeksiyonu şeklinde uygulanır. Dolma defekti veya damarda ani kesilme PTE'yi gösterir. Günümüzde noninvaziv görüntüleme yöntemleri ve tanısal algoritmalar sayesinde pulmoner anjiyografiye gereksinim ve pulmoner anjiyografinin endikasyonları son derece azalmıştır⁶⁰.

Pulmoner anjiyografi endikasyonları şu şekilde sıralanabilir:

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

Pulmoner anjiyografinin avantajları; büyük bir alanın incelenebilmesi, rezolüsyonun yüksek olması, koopere olmayan hastalarda bile tanı kabiliyetinin yüksek olmasıdır. En önemli dezavantajları pahalı olması, iyi eğitimli uzmanlar ve teknik ekipmana gerek duyulması, invaziv olması, komplikasyon riski, subsegmenter ve daha küçük arterlerde tanı değerinin düşük olmasıdır⁶¹. Pulmoner anjiyografiye bağlı farklı mortalite oranları bildirilmektedir. PIOPED çalışmasında pulmoner anjiyografinin morbiditesini % 6, mortalitesini % 0,5 olarak saptamıştır.

2.6.2.6. Manyetik rezonans görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de dolaşım ve solunuma bağlı hareket artefaktları, kan akımı, akciğerlerin hava içermesi nedeni ile oluşan manyetiğe ait duyarlılıklar PTE'yi değerlendirmede sorunlar oluşturmaktadır. Son yıllarda MRG görüntülemeindeki yenilikler sonucu geliştirilen yeni sekanslar (single-breath hold three dimensional gradient recalled echo sequences) ile kontrast madde verilerek yapılan tetkiklerde son derece kaliteli görüntüler sağlanmaktadır. Santral, lobar ve segmental embolileri büyük bir doğrulukla göstermektedir. Fakat BT'de olduğu gibi subsegment embolileri göstermede yetersiz kalmaktadır⁶¹.

2.6.2.7. Alt bacak kompresyon ultrasonografisi

Klinik olasılığın yüksek olmadığı hastalarda, negatif Spiral BT sonucunun PTE'yi güvenle dışladığını göstermektedir⁶⁴. Yine de Alt bacak kompresyon ultrasonografisi (KUS), Spiral BT kullanılırken yararlı olabilir. KUS, PTE'li hastaların %30-50'sinde DVT'yi gösterir⁶⁵ ve PTE şüphesi taşıyan hastalarda proksimal DVT bulunması, daha fazla inceleme gerektirmeksizin antikoagülan tedavi uygulanması için yeterlidir. Bu nedenle, BT için görece kontrendikasyonların (böbrek yetersizliği, kontrast maddeye karşı alerji) söz konusu olduğu hastalarda BT'den önce KUS yapılması makul olabilir; böylece proksimal DVT'si olan hastalarda BT yapılmasının önüne geçilebilir⁶⁸ (PTE'de distal DVT bulunması açısından özgüllük belirgin ölçüde düşüktür). PTE'li hastalarda proksimal DVT'nin yineleyen VTE riskini artırdığı gösterilmiş olduğu için, KUS, risk gruplamasında rol oynayabilir.

2.6.2.8. Ventilasyon-Perfüzyon sintigrafisi

Ventilasyon-Perfüzyon (V/Q) sintigrafisinin yapılabildiği merkezlerde, bu yöntem, D-dimer düzeyi yüksek olan ve iyotlu kontrast maddeye karşı alerji ya da böbrek yetersizliği gibi BT açısından kontrendikasyonu olan hastalar için geçerli bir seçenektir. V/Q akciğer sintigrafisi (normal ya da yüksek olasılıklı), PTE şüphesi olan acil servis hastalarının yaklaşık % 30-50'sinde tanı koydurucudur³. Kesin sonuca varılamayan hastaların sayısı, klinik olasılık göz önüne alınarak daha da azaltılabilir³. Gerçekten de, düşük olasılıklı akciğer sintigrafisi ve klinik açıdan düşük PTE olasılığı bulunan hastalarda, PTE prevalansı çok düşüktür^{3,69}. Bu kombinasyonun NPD'si, alt bacak KUS'unda DVT görülmemesi ile daha da azaltılabilir. D-dimer, KUS, akciğer sintigrafisi ve klinik değerlendirmeyi bir araya getiren bir sonlanım çalışmasında, çalışmadaki hastaların % 89'unda PTE tanısı kesin olarak konabilmiş ya da

dışlanabilmiştir. İki tanı stratejisinin karşılaştırıldığı yakın zamanlı bir çalışmada, hastaların %99'u pulmoner anjiyografi ya da BT olmaksızın, V/Q sintigrafisi, klinik olasılık ve KUS (bütün hastalarda başlangıç KUS'u ve seçilmiş hastalarda 1. haftada tekrarlanan KUS) kombinasyonu ile güvenli bir yaklaşım uygulanmıştır.

2.6.3. PTE tanısında olasılık değerlendirmesi

Klinik olasılık değerlendirmesi: Klinik semptom ve bulguların nonspesifik olmasına karşılık, hastaların taşıdıkları ve klinik çalışmalarda VTE ile ilişkili oldukları belirlenmiş bazı risk faktörleri ile birlikte değerlendirildiklerinde klinik olarak PTE olasılığı tahmin edilebilmektedir³. Klinik olasılık tahmininin yararı çeşitli klinik çalışma serilerinde gösterilmiştir³.

PTE kuşkulu hastalarda yapılan ve pulmoner anjiyografi ile kanıtli olguların oluşturduğu PIOPED çalışmasında düşük, orta ve yüksek klinik olasılıklı olgularda PTE prevalansı sırasıyla % 9, % 30 ve % 68 olarak saptanmıştır³. Bu amaçla değişik skorlamalar kullanılmakla birlikte Tablo 4 de görülen Well's (Canadian) ve modifiye Geneva skorlamaları en sık kullanılanlardır⁶². 2003 yılında revize edilen Well's skorlamasında PTE kuşkulu hastalar klinik olarak düşük, orta, yüksek olasılıklı olarak üç grupta veya "olası" ve "olası değil" şeklinde iki grupta sınıflanmaktadır. Acil polikliniğine PTE kuşkusu ile başvuran hastalarda yapılan pulmoner anjiyografi kontrollü 4 çalışmayı içeren bir analizde Wells ve Geneva skorlamasının uygulandığı olgularda; kliniği düşük olasılıklı olarak bulunanlarda PTE prevalansı % 10, orta olasılıklılarda % 30-40 ve yüksek olasılıklı bulunanlarda % 67-81 olarak saptanmıştır⁶³.

Bu bulgular, düşük/orta klinik skorlamanın özellikle D-dimer gibi diğer non-invaziv tanı yöntemlerinin negatifliği ile birlikte PTE'nin dışlanmasını öngörebileceğini göstermektedir. Günümüzde klinik olasılık belirlenmesi ile ilgili skorlamalar özellikle PTE tanısının dışlanması amacıyla D-dimer negatifliği, normal spiral BT, normal sintigrafi ve negatif alt ekstremitte ultrasonografisi gibi noninvaziv yöntemlerle birlikte değerlendirilmektedir.

Tablo 4. PTE İçin Modifiye Wells Klinik Olasılık Skorlaması

KRİTER	PUAN
> 65 yaşı	1
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	3
1 hafta içinde cerrahi ya da ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitte ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı : 75-94/dakika	3
Kalp hızı : >95/dakika	5
Bacağın palpasyonunda ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4
TOPLAM PUAN	TEST OLASILIĞI
0-3	DÜŞÜK
4-10	ORTA
≥11 puan	YÜKSEK

2.6.4. Masif Olmayan PTE Kuşku Olgularda Tanı Yaklaşımı

Bilgisayarlı anjiyografiye dayalı strateji BT anjiyografi, şüpheli PTE'nin araştırılmasında, toraksa yönelik esas görüntüleme yöntemi haline gelmiştir⁴⁸. V/Q sintigrafisi hâlâ geçerliliğini koruyan bir seçenek olmakla birlikte, kesin olmayan sonuç oranının yüksek olması nedeniyle daha az sıklıkta kullanılmaktadır³.

Ancak, PTE şüphesi olan hastaların çoğunda hastalık olmadığı için, BT ilk sırada uygulanacak inceleme olmamalıdır. Acil servise başvuran hastalarda, klinik olasılık değerlendirmesi ile birlikte plazma D-dimer ölçümü atılması gereken ilk mantıklı adım olup, hastaların yaklaşık % 30'unda PTE tanısının dışlanmasına olanak verir ve bu yaklaşımla, tedavisiz bırakılan hastalarda 3 aylık tromboemboli riski % 1'in altındadır⁶⁵.

D-dimer ölçümü, klinik olasılığın yüksek olduğu hastalarda, bu hasta topluluğundaki negatif prediktif değerinin (NPD) düşük olması nedeniyle yapılmamalıdır⁶⁷. Hastanede yatan hastalarda da daha az yararlıdır; çünkü klinik açıdan önemli negatif sonuç elde etmek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı yüksektir. BTPA, pulmoner arteriyel ağaçta, en azından segmental düzeyde bir pıhtı gösterdiğinde, PTE için tanı koydurucu kabul edilir. Negatif BTPA sonucunun, geniş ölçekli sonlanım çalışmalarında PTE'yi güvenle dışladığı gösterilmiştir^{64,66}. Düşük NPD'si nedeniyle BTPA, PTE tanısının güvenle dışlanabilmesi için venöz ultrasonografi ile birlikte kullanılmalıdır. Klinik açıdan PTE olasılığının yüksek olduğu hastalarda, Spiral BT ile ilgili yalancı negatif sonuçlar bildirilmiştir. Ancak bu durum sık değildir ve böyle hastalarda 3 aylık tromboemboli riski düşüktür⁶⁴.

2.7. TEDAVİ

Pulmoner emboli tanısı konulan hastalarda yeniden oluşacak emboli ataklarını önlemek, hemodinamisi bozuk olan hastaları stabil hale getirmek asıl amaçtır. PTE tedavisi embolinin masif, submasif, düşük risk olmasına göre farklılık gösterir.

Yüksek riskli pulmoner emboli: Şok ya da hipotansiyonla başvuran PTE'li hastalar (daha önceleri "klinik masif" PTE olarak ele alınırdı), özellikle başvurudan sonraki ilk birkaç saat içinde, hastanede ölüm açısından yüksek risk altındadır. Hipotansiyon ve şok durumunda DMAH ve fondaparinuxs kullanımı denenmemiş olduğu için, bu hastalarda, başlangıç antikoagülasyonu için intravenöz fraksiyonlanmamış heparin tercih edilmelidir. Bugüne kadar, yalnızca küçük bir randomize çalışmada, yüksek riskli PTE'de heparine karşı trombolizin (streptokinaz) yararları özgül olarak ele alınmıştır. Yüksek riskli PTE hastalarını içeren beş çalışmanın birleştirilmiş verileri, tromboliz sonrası ölüm ve PTE yinelenmesinde anlamlı bir azalma olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, mutlak bir kontrendikasyon olmadığı sürece, yüksek riskli PTE hastalarında tromboliz uygulanmalıdır. Kontrollü olmayan veriler de, sağ kalpte serbest trombüsü olan PTE'li hastalarda, trombolizin cerrahiye karşı güvenli ve etkili bir alternatif olduğunu düşündürmektedir. Tromboliz açısından mutlak kontrendikasyon olan ya da trombolizin hemodinamik durumu düzeltmede başarısız kaldığı durumlarda, tercih edilecek tedavi cerrahi embolektomidir. Eğer bu işlem hemen uygulanamıyorsa, kateterle embolektomi ya da trombüs fragmantasyonu düşünülebilir; ancak bu tür girişimlerin güvenilirliği ve etkinliği henüz yeterince belgelenmemiştir.

Orta riskli pulmoner emboli: Başvuru sırasında hemodinamik açıdan stabil görünen, ancak RV işlev bozukluğuna veya miyokard hasarına dair kanıt bulunan hastaları tanımlar. Trombolizin risk/yarar oranı, orta riskli PTE hastalarında, özellikle de kanama riski olmayanlarda tromboliz lehine gözükmektedir. Bu hasta grubunun uygun tedavisine ilişkin çelişkili durumu çözmek amacıyla, çok uluslu büyük bir Avrupa çalışması başlatılmıştır.

Düşük riskli pulmoner emboli: PTE ile ilgili başlıca risk faktörlerinin bulunmadığı, uygun ayaktan bakım ve antikoagülan tedavinin sağlanması koşuluyla erken taburcu edilebilecek hastaları tanımlar. Kanama riskinin yanı sıra önceden var olan, hastayla ilgili olmayan, özgül olmayan risk faktörleri de göz önünde bulundurulmalıdır¹.

2.7.1. Unfraksiyone Heparin (UFH)

Antitrombin III ve Faktör X üzerinden etkisini gösterir. Ancak esas etki Antitrombin III üzerindedir. Trombolitik, antiinflamatuvar, antiatherosklerotik etkisi de vardır ve aPTT ile takibi yapılır. Kontrol aPTT'nin değerinin 1,5-2,5 katına ulaşması hedeflenir. Başlangıç dozu 80 U/kg bolus ve idame dozu ise 18-24U/kg/saat olarak uygulanır¹. UFH'nin yan etkileri Tablo 5'da özetlenmiştir.

Tablo 5. Unfraksiyone Heparin'in Yan Etkileri

1. Heparin direnci
2. Heparine bağlı trombositopeni
3. Deri döküntüleri
4. Osteoporoz
5. Kanamalar
6. Hipersensitivite reaksiyonları

2.7.2. Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin

Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin (DMAH), UFH'den kimyasal veya enzimatik yolla elde edilir. FXa ve az miktarda da Faktör II üzerinden etki gösterir. Makrofaj, endotel hücreleri ve plazma proteinlerine bağlanma oranları düşük olduğu için kanama, osteoporoz ve trombositopeni riski daha düşüktür. Masif olmayan PTE tedavisinde DMAH'in en az UFH

kadar etkin olduğu yapılan birçok çalışma ile ortaya konmuştur⁷². Masif PTE tedavisinde ise DMAH'lerin kullanımı söz konusu değildir. DMAH, hastanede kalış süresini kısaltır ve yaşam kalitesini artırır. Tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 5. günü yapılan trombosit sayımının dışında laboratuvar monitorizasyonu gerektirmez. Eger tedavi sürdürülecekse 2 –3 günde bir trombosit sayımı yeterlidir. DVT olan bazı olgularda evde DMAH uygulaması etkin ve güvenilir bulunmasına karşın PTE'de yatırılmadan ayaktan tedavi tavsiye edilmemektedir¹. Kanama riski daha düşük olan DMAH'lerin (UFH: %10, DMAH: %3) uzun süre kullanımında osteoporoz riski UFH'ye göre çok daha azdır. DMAH'ler UFH ile karşılaştırıldığında heparinle indüklenen trombositopeniye daha az neden olmaktadır¹. Türkiye'de bulunan DMAH'lar ve dozları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparinler ve Dozları .

Enoksaparin	1mg/kg/12 saat veya 1,5mg/kg/24 saat
Nadroparin	86 anti-FX a IU/kg/12saat
Deltaparin	200 anti-FXa IU/kg/24 saat
Tinzaparin	175 anti FXa IU/kg/24 saat

2.7.3. Direk Trombin inhibitörleri

Klinikte heparine bağlı trombositopeni gelişen hastalarda kullanılmaktadır. Bu grupta hirudin semisentetik türeği lepirudin, algotroban, melogatran ve ximelegatran bulunmaktadır. Tedavi süresince aPTT takibi yapılır ve normalin 1,5-3 katı olacak şekilde dozları ayarlanır⁷³.

2.7.4. Oral Antikoagülanlar

Oral yolla alınan ve barsaktan iyi emilerek karacigerde metabolize olan warfarin ve türevleri idrarla vücuttan atılır. Karacigerde K vitaminine bağlı dört pıhtılaşma faktörünün (faktor II, VII, IX ve X) sentezini inhibe ederek ve protein C ve S gibi antikoagülan proteinlerin karboksilasyonunu sınırlayarak etki gösterirler. Plazmadaki koagülasyon faktörlerinin inaktive olabilmesi için zamana gereksinim olduğundan warfarin akut olarak etki göstermez. Bu nedenle heparin tedavisinin 1. ya da 2. günü warfarin de (5mg/gün) verilmeye

başlanır ve en az 5 –7 gün birlikte uygulanır^{1,71,73}. Warfarinde doz ayarlaması Uluslararası normalize edilmiş oran (INR)'ye göre yapılır. Bu oranın 2-3 düzeyinde tutulması gerekir. Ard arda iki gün INR değeri bu terapötik aralığa eriştiğinde heparin kesilerek warfarin ile tedaviye devam edilir. INR değeri 3-4,5 aralığında olduğunda venöz tromboembolizm insidansı azalmadığı gibi kanama riski de 4 kat artar. INR'nin terapötik aralıkta tutulması amacıyla oral antikoagulanların yükleme dozunda başlanması yararlı değil hatta zararlıdır. Çünkü diğer koagülasyon faktörleri ile (faktör II, VII, IX ve X) karşılaştırıldığında daha kısa yarı ömürleri olan protein C ve S yüzünden geçici bir şekilde pıhtılaşmaya eğilim artabilir. Monitorizasyon, INR değeri tedavi aralığında olana kadar günlük yapılır. Daha sonra ilk iki hafta süresince haftada iki-üç kez ya da INR stabil ise daha az sayıda bakılabilir. Uzun süreli tedavide ise bu kontrol aralığı dört haftaya kadar çıkabilir. Oral antikoagulanlarla tedavi süresinin medikal hastalarda üç aydan az olmaması önerilmektedir^{1,74}.

Oral antikoagulanların en önemli komplikasyonu kanamadır. 65 yaş üzeri olmak, geçirilmiş stroke ya da gastrointestinal kanama, böbrek ya da karaciğer yetmezliği ve eş zamanlı antiplatelet tedaviler kanama açısından risk oluşturur. INR değeri 3'ün üzerine çıktığında kanama riski de artar. Kanama halinde ya ilaç kesilir ya da oral veya parenteral K vitamini (1-2 mg) verilir. Kanama ciddi ise intravenöz K vitaminin yanısıra taze donmuş plazma da verilebilir. Deri nekrozu, oral antikoagulanların bir diğer önemli komplikasyonudur. Bu komplikasyon tedavinin ilk haftasında oluşur. Protein C ve S eksikliğinde ve malignite söz konusu olduğunda ortaya çıkar⁷⁰.

2.7.5. Trombolitik Tedavi

Masif PTE tanısı alan hastalarda trombolitik tedavi kullanılır. Trombolitik ilaçlar plazma protein plazminojenini direkt ya da indirek yolla plazmine çevirirler. Plazmin hızla fibrini yıkarak pıhtı lizisi sağlar. Plazmin ayrıca fibrinojen, Faktör V ve Faktör VIII'e bağlanarak sistemik olarak hipokoagülasyona yol açar. Fibrin ve fibrinojen proteolizisi ile fibrin/fibrin yıkım ürünlerinin plazma düzeyi artar. Trombolitik ilaçlar trombositlerin adhezyon ve agregasyonunda önemli rol oynayan Glikoprotein Ib (GpIb) ve Glikoprotein IIb/IIIa (GpIIb/IIIa) yüzey reseptörlerine bağlanarak trombosit disfonksiyonuna neden olurlar⁷⁵. PTE'de kullanılan trombolitik ilaçlar ve dozları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Streptokinaz, beta-hemolitik streptokok kültüründen elde edilen bir polipeptittir. Diğerlerine göre daha ucuz olmasına karşın allerjik reaksiyonlar ve hipotansiyon gibi yan

etkilere daha fazla yol açar. Streptokinaz antijenik yapıda olduğu için bir defa uygulandıktan sonra altı ay süreyle yeniden kullanılamaz. Allerjik reaksiyonların önlenmesi için trombolitik tedavi öncesi antihistaminikler ve steroidler ile premedikasyon yapılır. Bütün bu uygulamalara rağmen tedavi esnasında gelişen anaflaksi ve benzeri durumlarda ise hemen ilaç kesilir ve klasik anaflaksi tedavisi verilir^{71,73}.

Rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) infüzyon zamanı kısa (iki saat) ve hızlı etkilidir. Hipotansiyon/şok tablosu varlığında hemodinaminin hızla düzeltilmesi için rt-PA tercih edilmelidir. İlk 24 saat sonundaki pulmoner perfüzyondaki düzelme açısından trombolitik ilaçlar arasında belirgin bir fark bulunmamıştır^{1,73}.

Tablo 7. Pulmoner embolide kullanılan trombolitik ajanların kullanım şekilleri .

İlaç	Plazma yarılanma süresi	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Önerilen tedavi süresi
Streptokinaz	18–25 dk	250.000 IU/30 dk	100.000 IU/saat	24 saat
Ürokinaz	13–20 dk	4400 IU /10 dk	4400 IU/kg/saat	12 saat
Doku plazminojen aktivatörü (tPA)	2–6 dk	Gerekmiyor	50 mg/saat	2 saat

Erişkinde kardiyak arrest pulmoner emboli nedeniyle oluşmuşsa kardiyak arrest esnasında trombolitiklerin kullanımı önerilmektedir. Erişkin kardiyak arrest sırasında arrest sebebi olarak akut trombotik etyolojiden şüphelenilen hastalarda standart resüsitasyon ilk planda başarısız olursa, her vaka kendi içinde değerlendirilerek tromboliz akla getirilebilir. Kardiyak pulmoner resüsitasyon (CPR)'a başlanmış ve devam ediyor olmak tromboliz için kontrendikasyon teşkil etmez⁷⁶. Akut PTE için yapılan CPR'ı takiben 60 dakikadan fazla CPR gerektiren vakalarda hayatta kalma ve iyi nörolojik prognoz bildirilmiştir. Bu şartlar altında trombolitik bir ilaç uygulanırsa resüsitasyon sonlandırılmadan önce en az 60–90 dakika resüsitasyon yapmak gerekeceği akılda tutulmalıdır⁷⁶. Trombolitik tedavinin en önemli komplikasyonu kanama olduğundan, tedaviye başlamadan önce PTE tanısının kesinleştirilmesi ve kanama riskini arttıran faktörlerin göz önüne alınması gerekir. Tedavi

verilen olguların yaklaşık %3'ünde kanama komplikasyonu görülür¹. Sistemik trombolitik tedavide en ciddi komplikasyon intrakraniyal hemorajidir. Eğer intrakraniyal kanamadan kuskulanılıyorsa ilaç infüzyonu hemen durdurulmalıdır. Kanama, damara giriş yerinden kaynaklanıyorsa buraya elle kompresyon yapılması yeterli olabilir. Ciddi kanama oluştuğunda bile trombolitik ilacın kesilmesi, kanama kontrolü için genellikle yeterli olur. Masif ve sürekli kanamalarda kriyopresipitat infüzyonu uygulanır. Bu tedavi yetersiz kaldığında ise taze donmuş plazma (faktör V ve VIII kaynağı), trombosit süspansiyonu ve antifibrinolitik ajanlar kullanılır^{1,73}.

2.7.6. Cerrahi tedavi

Pulmoner embolektomi ve vena kava filtresini kapsamaktadır.

Tablo 8. PTE tedavisinde tavsiye ve kanıt düzeyleri

Yüksek Riskli PTE	Tavsiye/Kanıt Düzeyi
Yüksek riskli PTE hastalarında fraksiyonlanmamış heparin ile antikoagülasyona gecikmeden başlanmalıdır	I A
Sağ ventrikül yetersizliğinin ilerlemesini ve PTE'ye bağlı ölümü önlemek için, sistemik hipotansiyon düzeltilmelidir	I C
Hipotansif PTE hastalarında vazopresif ilaçlar tavsiye edilir.	I C
Kalp debisi düşük, kan basıncı normal olan PTE hastalarında dopamin ve dobutamin kullanılabilir	IIa B
Agresif sıvı tedavisi uygulanması tavsiye edilmez	III B
Hipoksemili hastalara oksijen uygulanmalıdır	I C
Kardiyojenik şok ve/veya persistan arteriyel hipotansiyon ile başvuran yüksek riskli PTE hastalarında trombolitik tedavi kullanılmalıdır.	I A
Trombolizin mutlak kontrendike olduğu ya da başarısızlıkla sonuçlandığı yüksek riskli PTE hastalarında, cerrahi pulmoner embolektomi uygulanması tavsiye edilir.	I C
Proksimal arterdeki pıhtılarda, kateterle embolektomi ya da fragmantasyon, trombolizin mutlak kontrendike olduğu yada başarısızlıkla sonuçlandığı yüksek riskli hastalarda cerrahi tedaviye alternatif olarak düşünülebilir.	IIb C

Tablo 8. PTE tedavisinde tavsiye ve kanıt düzeyleri(devamı)

Yüksek riskli olmayan PTE	Tavsiye/Kanıt Düzeyi
Klinik açıdan orta ya da yüksek riskli PTE olasılığı bulunan hastalarda, tanıya yönelik araştırmalar sürerken, gecikmeksizin antikoagülasyona başlanmalıdır.	I C
Yüksek riskli olmayan PTE'li hastaların çoğunda başlangıç tedavisi olarak DMAH ya da fondaparinuxs kullanılması tavsiye edilmektedir	I A
Yüksek kanama riski taşıyan hastalarda ve ağır böbrek yetersizliği olanlarda tavsiye edilen başlangıç tedavisi, aPTT'yi normalin 1.5-2.5 katı olacak şekilde fraksiyonlanmamış heparin kullanılmalıdır:	I C
Fraksiyonlanmamış heparin, DMAH ya da fondaparinuxs ile başlangıç tedavisine en az 5 gün boyunca devam edilmeli	I A
Peş peşe 2 gün süreyle hedef INR düzeylerine ulaşıldığından sonra, K vitamini antagonistlerine geçilmelidir.	I C
Yüksek riskli olmayan PTE hastalarında tromboliz uygulanması tavsiye edilmemektedir; ancak orta riskli seçilmiş PTE hastalarında uygulaması düşünülebilir.	IIIb B
Düşük riskli PTE hastalarında trombolitik tedavi uygulanmamalıdır	III B

2.8. NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin)

NGAL nötrofil granüllerinde bulunan 25-kDA büyüklüğünde bir glikoproteindir ve lipokalin süper ailesinin bir üyesidir. Merkezinde hidrofobik ligand taşır. NGAL, 8 beta halkasının, namlu şeklinde kıvrılarak oluşturduğu kaliks yapısından oluşmaktadır. Bu kaliks düşük molekül ağırlıklı molekülleri bağlar ve taşır. Lipokalin ailesinin diğer üyelerinden Retinol bağlayıcı protein vitamin A'yı bağlar ve taşır, bir diğer lipokalin olan alfa-1 mikroglobin hem'i hapseder, nitroforin tipi lipokalin ise hem gruplarını bağlar ve nitrik oksid ile kompleks oluşturur. NGAL renal proksimal tubulus hücreleri, endotel, düz kas hücreleri, lökositler tarafından üretilen bir proteindir. İnsan nötrofil jelatinazına kovalent bağlanması ile keşfedildiği için, NGAL adını almıştır⁷⁷.

NGAL ilk olarak E.coli bakterisinin üzerinde renksiz veya hafif gül rengi boyanma gösteren bir protein olarak tespit edilmiştir (Goetz ve ark.)⁷⁸. Daha sonradan, bu rengin demir ve demir bağlayan bir protein olan enteroşelin tarafından oluşturulduğu tespit edildi. Bakteriler çoğalabilmeleri için demire ihtiyaç duyarlar, NGAL molekülü de demiri bağlayarak, bakterilerin sideroforları aracılığı ile demiri absorbe etmelerini engeller⁷⁹.

NGAL çeşitli patolojik durumlarda renal tubuler hücrelerden, hepatositlerden ve immun hücrelerden eksprese ve sekrete edilir. Bakteriostatik etkileri vardır⁷⁹. NGALın hücre proliferasyonu, apoptoz, diferansiyasyon üzerindeki etkilerinin mekanizması tam olarak anlaşılammışsa da, bu mekanizmanın demir bağlayıcı etkisi üzerinden geliştiği düşünülmektedir. Kronik böbrek hastalıklarında kullanımı da hücre proliferasyonu, apoptoz, diferansiyasyon üzerindeki etkileri nedeni ile söz konusu olmuştur.

NGAL, iskemik hasar sonrasında hasar bölgesinde apoptozisi azaltır ve renal protektif bir enzim olan hemoksijenaz-1'in düzeyini artırır. NGAL, siderofor kompleksi şeklinde iskemik hasar bölgesinde bulunduğu, dalak ve karaciğerden hasarlı böbrek bölgesine demir taşınımına neden olur⁷⁷.

Toplam 2538 hastayı kapsayan sekiz ülkeden 19 çalışmanın dâhil edildiği metaanalize göre; çocuklarda daha etkin olmak üzere, akut böbrek hasarı (ABH) erken tanısında, renal replasman tedavisinin etkinliğini göstermede, ABH'na bağlı hastane içi mortalite riski belirlemede ve kontrast nefropatisi erken dönem tanısında değeri yüksek tespit edilmiştir. NGAL idrardaki seviyesi normalde tespit edilemeyecek kadar azken (<5ng/ml), normal serum NGAL değeri 50-90 ng/ml olarak tespit edilmiştir⁸⁰. Bu yüzden serum NGAL kesim değeri son yayınlanan meta analizde 150 ng/ml olarak önerilmiştir. İdrarda ABH'na bağlı artışın

proksimal tübülden sentezlenen miktarın geri emilenden fazla olması, ek olarak distal tübülden de salgılanmaya başlaması olarak kabul edilmektedir. NGAL böbrek dışında tüm epitelyum dokulardan sentezlendiği için beraberinde karaciğer, akciğer ve bağırsaklardan da sentezlenebilmektedir. İdrardaki düşük değere rağmen kanda daha yüksek olmasının sebebi bu olarak gösterilmektedir⁸⁰.

Yapılan bir çalışmada, ABH tanısında idrar NGAL değerlerinin serum NGAL değerlerinden daha erken yükseldiği ve bu yüzden tanıda daha duyarlı olduğu, ayrıca ABH da serum NGAL değerlerinin yükselmesinin ya azalmış GFH ya bağlı olduğu ya da diğer epitelyum içeren organların hasarına bağlı olduğu ifade edilmektedir. Dayanak olarak tek taraflı renal iskemi yapılan hayvan modellerinde serum NGAL değeri yükselmemesine rağmen idrar NGAL seviyesi yükselmesi gösterilmektedir⁸⁰. Akciğer gibi diğer epitel hücrelerinden salgılanması bu organların hasarlarında da ABH olmadan idrar ve kan miktarını arttırmaktadır bu ise kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi diğer bazı hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılabileceği düşündürmektedir⁸¹.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3. 1. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız prospektif, kesitsel bir çalışmadır.

3. 2. Araştırmanın izinleri ve Aydınlatılmış Onam

Çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındıktan sonra 15.09.2012-15.03.2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Erişkin Acil Servisinde (DEÜHAS) yapıldı (Sayı:2012/31-14) (Ek.1).

Çalışmaya alınması planlanan hastalar ile çalışma ekibi tarafından görüşülerek sadece yazılı onamı alınan hastalar çalışmaya dahil edildi (Ek.2). Onam veremeyecek durumda olan hastaların çalışmayı kabul eden birinci derece yakınlarından yazılı onam alındı.

3. 3. Araştırmanın popülasyonu

Acil servise başvuran hastalardan öykü ve fizik bakı sonrasında akut PTE kuşkusu olanlar acil tıp asistan doktorları tarafından belirlendi. PTE kuşkusu yaratan belirti ve bulgular Tablo 9'da, PTE'nin risk faktörleri ise Tablo 1'de belirtilmiştir. Bu hastalara PTE'nin klinik olasılığının belirlenmesi için Well's klinik olasılık sınıflaması uygulandı.

Çalışma grubunu acil serviste pulmoner tromboemboli şüphesiyle BT ile pulmoner anjiyografi (BTPA) ile değerlendirilen ve dışlama kriterlerini taşımayan yatakbaşı NGAL testi yapılan hastalar oluşturdu. PTE kuşkusu olan hastalardan Tablo 10'da belirtilen (hasta dışlama ölçütleri) ölçütlere sahip olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 9. PTE şüphesi olan hastaların tanımlanması

Non-retrosternal göğüs ağrısı olan hastalar,
Yeni başlayan dispnesi olanlar ya da nedeni bulunmaksızın dispnesi artmış hastalar,
Hemoptizisi olan hastalar,
Risk faktörlerinin (Tablo 1) varlığında senkop geçiren hastalar,
Nedeni açıklanamayan takipnesi olan hastalar,
Nedeni açıklanamayan taşikardisi olan hastalar,
Derin ven trombozu bulgusu olan hastalar,
Nedeni açıklanamayan hipoksisi olan hastalar.

Tablo 10. Çalışmadan Dışlama Ölçütleri

18 yaş altındaki hastalar,
Kendisinin veya onam verebilecek durumda değilse yakınlarının, çalışmaya katılmayı reddettiği hastalar,
Akut / Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar,
KOAH tanılı hastalar,
Venöz tromboemboli dışında diğer sistemik / lokal iskemik akut hastalığı olan hastalar (inme, miyokard enfarktüsü, mezenter iskemi, paradoksal emboli vb),
BTPA sonucu radyoloji bölümünde raporlanmamış hastalar.

3.4. Araştırma protokolü

Hastaya ait demografik veriler, eşlik eden kronik hastalıklar, şikayetleri, muayene bulguları, tam kan, arteriyel kangazı, kardiak enzimler ve d-dimeride içeren biyokimyasal parametreleri ile EKG, akciğer grafisi, kardiyak ekografi, venöz doppler ultrasonografi ve BTPA verileri veri toplama formuna kayıt edildi.

Yatakbaşı NGAL ölçümü için Triage® marka NGAL kitleri (Biosite® Inc. ABD, Savaş Medikal Lab. Malz. Tic. Ltd. Şti. İstanbul) kullanıldı. NGAL düzeyi Floresan immünoassay yöntemi ile ölçüldü.

İşlem olarak, hastadan BTPA çekilmeden önce rutin biyokimya tetkikleri için alınan venöz kanın 0.25 cc kadarı çalışmamızda kullanmak için ayrıldı ve DEÜH Acil servisi'nde hazır kitin haznesine enjekte edilip, mikro kanallar içinde uygun dağılımı için beklendi. Kit, uygun şekilde firma tarafından temin edilen cihaz (Bedsite Triage Meterpro® ölçüm cihazı , Biosite® Inc. ABD) içine yerleştirilip ortalama 10-12 dakika içinde cihazın göstergesinde NGAL değeri dijital olarak belirlendi. Sonuçlar kayıt edildi.

PTE tanısı DEÜ Radyoloji anabilim dalının'nın BTPA rapor sonuçları esas alınarak belirlendi. Çalışmamızda D.E.Ü. acil servisi acil radyoloji ünitemizde 16 dedektörlü BTPA

(Philips Brilliance 16 CT Scanner) görüntülemesi ile NGAL testi PTE’de tanı değeri yönünden karşılaştırıldı.

D.E.Ü.Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun “BTPA çekilmemiş hastalarda PTE olmadığı söylenemeyeceği” gerekçesiyle veri toplama aşamasında PTE olmayan hastalardan bir kontrol grubu oluşturulmadı. Verilerin analizi aşamasında BTPA sonuçlarına göre PTE saptanan ve saptanmayan hastalar karşılaştırıldı.

Çalışmamızda NGAL düzeyini yükselttiği düşünülen hastalıkları olanlar dışlama kriterlerine dahil edildi. Akut koroner sendromlar, akut beyin damar hastalıkları, akut böbrek yetmezliği, KOAH, akut mezenter iskemi, diğer tromboembolik yeni gelişen hastalığı olanlar çalışma dışı kaldı. Acil serviste verilen radyokontrast maddeye bağlı kontrast nefropatisine bağlı NGAL yükselmesini dışlaya bilmek için BTPA çekilmeden önce NGAL düzeyi çalışıldı.

Çalışmaya alınan hastaların 30 günlük sağkalım sonuçları taburcu olan hastalara telefonla ulaşarak takip edildi.

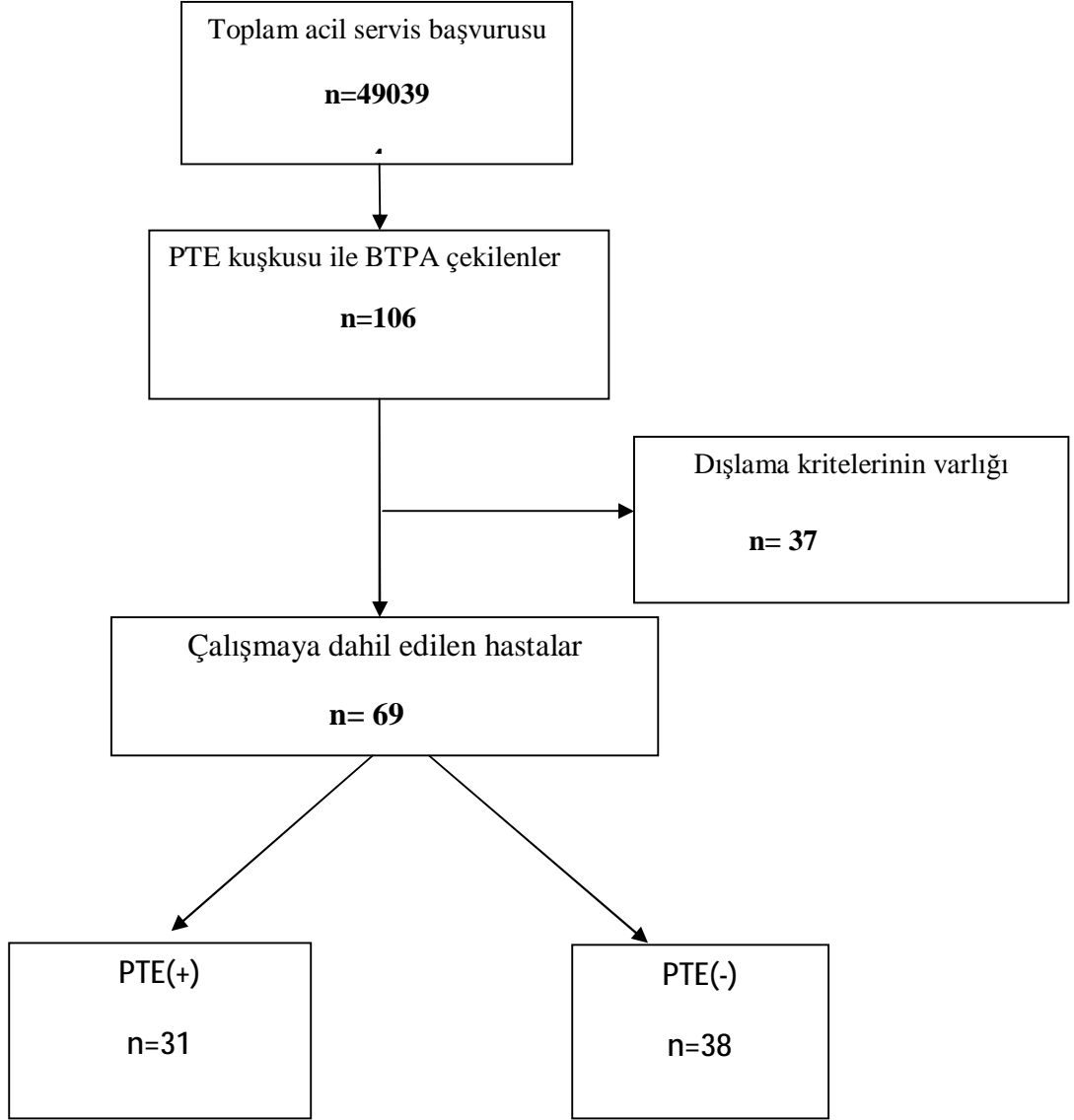
3.5. Araştırma bütçesi

Çalışmamızın maliyeti çalışma ekibi tarafından karşılandı.

3.6. İstatistik

NGAL düzeyinin PTE’de tanısal değeri için BTPA göre geçerliliği (tanı değeri) karşılaştırıldı. NGAL düzeyi için eşik değeri belirlenip duyarlılık (sensitivite), seçicilik (spesifite), olumlu öngörü (prediktivite), olumsuz öngörü, olabirlik oranı (likelihood ratio) hesaplanması için ROC eğrisi çizildi. ROC eğrisi “Statistical Package for Social for Windows 15.0” adlı standart programda, geçerlilik ile ilgili hesaplamalar elde edilerek yapıldı. İstatistiksel analizde ortalamaların karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t-testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher kesin testi, Ki-kare testi ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Şekil 1. Çalışma Akış Şeması



4. BULGULAR

Çalışmamıza altı aylık sürede acil servise başvuran, PTE olasılığı sebebiyle BTPA görüntüleme yöntemiyle değerlendirilen 23 ile 101 yaş aralığında 69 hasta alındı. BTPA sonuçlarına göre 31 hastada PTE tanısı konurken, 38 hastada PTE tanısı radyolojik olarak gösterilemedi. PTE(+) hastaların 30 günlük takibinde beş hasta öldü, dört hastaya ulaşılamadı. PTE(-) hastaların takibinde ise dört hastanın öldüğü ve iki hastaya ulaşılamadığı görüldü. Hastaların genel yaş ortalaması $63,28 \pm 18,46$ olarak saptandı. Hastaların cinsiyete göre yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet	n (%)	Yaş ortalaması	Yaş aralığı
Erkek	24 (% 34,7)	$62,58 \pm 16,27$	31-90
Kadın	45 (% 65,3)	$63,66 \pm 20,68$	23-101
Toplam	69 (% 100)	$63,28 \pm 18,46$	23-101

Hastaların acil servise başvuru sırasındaki eşlik eden veya geçirilmiş hastalıkları da değerlendirildi. Hastaların geçirilmiş hastalıkları ile PTE tanısı arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların eşlik eden hastalıkları

Komorbid hastalıklar	PTE(+) n (%)	PTE(-) n (%)	p
Koroner arter hastalığı	3 (%9)	5 (%13)	$>0,05$
Kalp yetmezliği	4 (%12)	5 (%13)	$>0,05$
Diabetes mellitus	6 (%19)	3 (%7)	$>0,05$
Malignite	8 (%25)	12 (%31)	$>0,05$
Serebrovasküler hastalık	6 (%19)	2 (%5)	$>0,05$
Hipertansiyon	8 (%25)	10 (%26,3)	$>0,05$

BTPA sonucuna göre PTE tanısı alan ve diğer tanıları alan hastaların acil servise başvuru sırasındaki şikayetleri değerlendirildiğinde senkop dışında anlamlı bir fark saptanmadı. Senkop şikayetiyle başvuran hastalarda PTE tanısı arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,002$), (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların şikayetlerinin dağılımı.

ŞİKAYET	PTE (+) n (%)	PTE (-) n (%)	p
Nefes darlığı	16 (% 51,6)	24 (% 63,1)	>0,05
Göğüs ağrısı	13 (% 41,9)	16 (% 42,1)	>0,05
Senkop	7 (% 22,5)	0 (% 0)	0,002
Bacakta şişlik/ağrı	4 (% 12,9)	2 (% 5,2)	>0,05
Diğer(hemoptizi, ateş, fenalaşma...)	3 (% 9,6)	7 (% 18,4)	>0,05

PTE saptanan ve saptanmayan hastaların fizik muayene bulguları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$), (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların fizik muayene bulguları.

FİZİK BAKI	PTE (+) n (%)	PTE (-) n (%)	p
Dispne	7 (% 22,5)	9 (% 23,6)	>0,05
Taşikardi	9 (% 29)	21 (% 55,2)	>0,05
Hipotansiyon	4 (% 12,9)	2 (% 5,2)	>0,05
Akciğerde raller	7 (% 22,5)	12 (% 31,5)	>0,05
Akciğerde ronküs	3 (% 9,6)	6 (% 15,7)	>0,05

Hastaların BUN değerleri dışındaki diğer serum biyokimya, arteriyel kan gazı ve hemogram sonuçlarında PTE saptanan ve saptanmayanlar gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. BUN değerleri her iki grupta normal sınırlarda olmakla birlikte PTE saptanmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşüktü ($p<0,05$). Diğer laboratuvar değerleri ile PTE varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların laboratuvar değerleri.

LABORATUVAR	PTE(+)			PTE(-)			p
	ORTALAMA	ORTANCA	S.SAPMA	ORTALAMA	ORTANCA	S.SAPMA	
PO₂(mmHg)	71,9	71,4	±16,93	77,25	73,20	±23,45	>0,05
PCO₂(mmHg)	33,67	33,40	±5,98	32,97	31,20	±8,72	>0,05
SatO₂(%)	93,03	93,00	±4,27	94,33	96,00	±4,72	>0,05
Lökosit	12,47	10,80	±5,75	11,16	9,15	±6,82	>0,05
Hemoglobin	12,05	11,90	±2,02	12,04	11,80	±2,12	>0,05
Trombosit	286,48	229,00	±201,67	271,88	279,00	±108,90	>0,05
D-dimer	7,19	4,79	±8,44	4,84	1,80	±8,25	>0,05
Troponin	0,18	0,06	±0,55	0,06	0,02	±0,18	>0,05
Kreatinin	0,82	0,80	±0,24	0,77	0,71	±0,20	>0,05
BUN	23,16	20,00	±10,59	17,28	15,50	±8,18	<0,05
GFR	80,78	75,55	±29,39	92,76	96,22	±27,61	>0,05

Tüm hastalarımızda BTPA çekilmeden önce alınan venöz kandan ölçülen NGAL düzeyleri cihazın en düşük ölçüm sınırı olan 60 ng/ml ile 672 ng/ml arasında değişmekteydi. PTE saptanan 31 hastanın NGAL düzeyi ortalaması 173,7 ng/ml olarak hesaplandı. PTE saptanmayan 38 hastanın NGAL düzeyi ortalaması 110,7ng/ml olarak hesaplandı (Tablo 16).

Tablo 16. PTE’de NGAL ortalamalarının dağılımı.

	NGAL ortalaması	Ortanca değer	Standart sapma	Aralık
PTE(+) n=31	173,68 ng/ml	122 ng/ml	139,64 ng/ml	60-672 ng/ml
PTE(-) n=38	110,68 ng/ml	74 ng/ml	78,55 ng/ml	60-413 ng/ml

Çalışmamızda hastabaşı çalışılan serum NGAL testi düzeyi PTE tanısı alan ve 30 günlük takip döneminde ölen toplam beş hastamızın hepsinde yüksek saptandı. PTE(+) saptanan hastalar içinde 30 gün sonunda yaşayan 22 hastanın NGAL düzeyi ortalaması 133,6 ng/ml ve std. sapması $\pm 19,6$, ölen beş hastanın NGAL düzeyi ortalaması; 356,6 ng/ml ve std.sapması $\pm 98,2$ olarak saptandı. Aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,085$). Ayrıca masif PTE tanısı ile trombolitik tedavi verilen toplam iki hastada NGAL düzeyleri 147 ve 226 ng/ml ölçüldü. BTPA raporunda PTE ile beraber pulmoner enfarkt alanları olduğu tarif edilen toplam iki hastada NGAL düzeyleri 122 ve 672 ng/ml bulundu.

NGAL düzeyinin PTE tanısındaki yerini belirlemek için ROC eğrisi oluşturuldu. ROC eğrisi altında kalan alan PTE(+) hastalarda % 66,6 ile anlamlı olarak farklı bulundu. PTE saptanan hastalardaki NGAL düzeyi referans eğriye göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p = 0,01$),(Şekil 2).

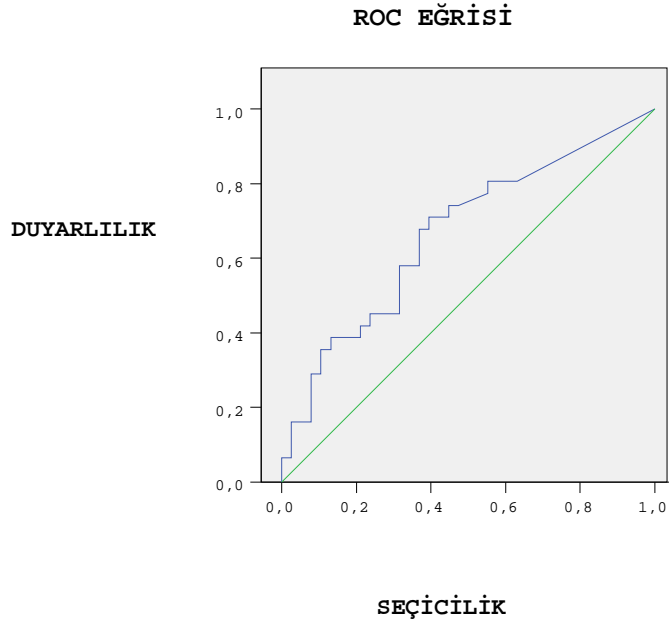
NGAL düzeyi için PTE de daha önce literatürde kabul edilen bir kesim noktası olmadığı için ROC analizinde en yüksek duyarlılık ve en yüksek seçicilik değerlerine karşılık gelen kesim noktası çalışmamızda **88 ng/ml** olarak kabul edildi (Tablo 17).

Tablo17. PTE’de NGAL düzeyine göre hastaların dağılımı.

	PTE (+) n (%)	PTE(-) n (%)	TOPLAM
NGAL (+)	22 (% 70,9)	15 (% 39,4)	37
NGAL (-)	9 (% 29)	23 (% 60,5)	32
TOPLAM	31 (% 100)	38 (% 100)	69

(NGAL kesim noktası; 88 ng/ml)

Şekil 2. PTE'de NGAL düzeyi için ROC eğrisi



Yatak başı yapılan NGAL testinin kabul edilen kesim noktasında % 70,97 ile en yüksek duyarlılığa ve % 60,53 ile en yüksek seçiciliğe ulaştığı görüldü. Pozitif prediktif değeri % 59,46, negatif prediktif değeri % 71,88 saptandı.

5. TARTIŞMA

PTE tanısında öncelikle klinik olarak şüphelenilmesi gerekir. Klinik semptom ve bulguların non spesifik olması ve laboratuvar testleriyle kesin tanı konulamaması, PTE tanısı konulmasını zorlaştırmakta dolayısıyla tedavinin gecikmesi mortaliteyi arttırmaktadır. Erken tanı ve uygun tedavi ile mortalite % 2-8 düzeyine kadar indirilebilirken, tedavi edilmeyen vakalarda mortalite % 25-30 bulunmuştur^{1,2}.

PTE'ye neden olabilecek östrojen kullanımı gibi bazı faktörler kadınlara özgü olsa da literatürde kadınlarda PTE'nin daha sık görüldüğünü bildiren yayın yoktur. Kuroki ve arkadaşları PTE şüphesi ile BTPA yapılan 631 hastada PTE bulunma sıklığının yaş ve cinsiyetten etkilenmediğini göstermişlerdir⁸². Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların % 65'i kadın, % 35'i erkek, PTE (+) hastaların % 74'ü kadın, % 26'sı erkek, PTE (-) hastaların %58'i kadın, % 42'si erkekti. PTE (+) ve PTE (-) gruplar arasında cinsiyet ve yaş yönünden farklılık bulunmadı.

Dispne, takipne, taşikardi, plevra ağrısı, öksürük ve hemoptizi gibi semptomlar PTE'ye spesifik değildir. Bu nedenle sadece klinik yaklaşım PTE tanısı için yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır⁵³. 933 hastanın dahil olduğu PIOPED çalışması sonuçlarına göre PTE tanısı alan hastalarda gözlenen ensik semptom nefes darlığı ve göğüs ağrısı, ensik bulgu ise taşipnedir³. Benzer şekilde PTE tanısı alan hastaların başvuru sırasındaki şikayetlerinin değerlendirildiği ICOPER çalışmasında, hastaların %82'sinde nefes darlığı, % 49'unda göğüs ağrısı, % 20'sinde öksürük, % 14'ünde senkop, % 7'sinde hemoptizi, % 7'sininin ise asemptomatik bulunmasına karşılık, çalışmamızda PTE tanısı alan hastalarda % 51,6 oranında nefes darlığı, % 49,9 oranında göğüste ağrı, % 22 oranında senkop, % 12,9 oranında bacakta ağrı/şişlik, % 9,6 oranında diğer şikayetler saptandı⁴⁴. Hemoptizi şikayeti ile DEHEAS 'e başvuran hasta olmadı. Çalışmamızdaki PTE(+) ve PTE(-) olan hastaların geliş şikayetleri değerlendirildiğinde PTE(+) hastalarda senkop oranının yüksekliği anlamlı olup, diğer şikayetler karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. ICOPER çalışması ile karşılaştırıldığında, çalışmamızda PTE(+) tanısı alan hastalarda senkop oranının daha yüksek saptanması bu hastaların yüksek riskli grupta olmaları, ileri yaşta olmaları, komorbid hastalıkları olan hastalar olmaları ile açıklanabilir. ICOPER çalışmasına dahil edilen hastalardan nonmasif PTE ve düşük riskli PTE bulunan hasta sayısı (n=2284), yüksek riskli ve masif PTE tanısı alan gruptaki hasta sayısına (n=108) göre anlamlı olarak daha yüksek olmasına karşın çalışmamıza dahil edilen hastalarda non

masif ve düşük riskli hasta sayısı daha düşüktü. Bu fark, çalışmamızdaki hastalarda bulunan senkop şikayeti oranının daha yüksek görülmesini açıklayabilir. Çalışmamızdaki bulgular Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu bulguları ile uyumlu olarak PTE tanısı alan hastalarda senkop sıklığı artan yaş ile yükselmektedir¹.

PTE tanısı alan hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyent artışı saptanır. PTE tanısında akciğer grafisi, EKG, biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazlarının klinik değerlendirmeye katkısı vardır. Ancak bunlar kesin tanı için yeterli olmamaktadır. Hastalarda sağ kalp yüklenmesine bağlı olarak kardiyak troponin düzeyinde artış olabilir¹. Çalışmamızda kan gazı parametreleri (PO₂, PCO₂, SATO₂) değerleri ortalaması normal sınırlarda bulundu. PTE(+) ve PTE(-) gruplar karşılaştırıldığında kan gazı parametrelerinde anlamlı fark bulunmadı. KOAH hastalarının çalışmamızda dışlama kriterlerinde yer alması bu sonuca yardım etmiş olabilir. Çalışmamızın dışlama kriterlerinde KOAH 'ın yer alması, ICOPER çalışması ile karşılaştırıldığında nefes darlığı oranının da daha düşük bulunmasını açıklayabilir.

Hemogram değerleri her iki grupta karşılaştırıldığında lökosit sayısında anlamlı fark saptanmadı. Hemoglobin düzeyleri ve trombosit sayısı ortalamaları PTE(+) ve PTE(-) hastalarda düzeyleri normal sınırlarda bulundu ve aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda D-dimer test sonuçlarının PTE (+) ve PTE(-) olan her iki grupta yüksek ve aralarında anlamlı fark olmaması, PTE tanısı için yüksek olasılık taşıyan hastalarda D-dimer düzeyinin tanısal değerinin düşük olması ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda PTE için düşük ve orta olasılık grubundaki hastalarda D-dimer testi yüksek saptanarak BTPA çekilmiştir.

Çalışmamızda kardiyak troponin düzeyleri PTE (+) ve PTE (-) olan gruplarda normal sınırlarda bulundu ve aralarında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,057). Çalışmamızda akut koroner arter hastalıkları öntanısı dışlama kriteri içerisinde yer aldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların böbrek fonksiyon testleri sonuçları değerlendirildiğinde BUN (kan üre nitrojen) düzeyleri, kreatinin düzeyleri ile MDRD metodu ile hesaplanan kreatinin klirensi ortalamaları normal sınırlarda bulundu. BUN düzeyleri PTE (+) tanısı olan grupta PTE (-) olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Kreatinin değerleri yüksek ve IV kontrast madde verilmesi kontrendike olan hastalar BTPA görüntülemeye ve çalışmamıza dahil edilmedi. Akut böbrek yetmezliği öntanısı olan hastalar ise çalışmamızda dışlama kriterleri nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda BTPA

görüntüleme sırasında uygulanan IV kontrast maddeye bağlı gelişebilecek kontrast nefropatisine bağlı NGAL düzeylerinin artışının ayırt edilmesi amacıyla tüm hastalarımızdan kontrast madde verilmeden önce alınan venöz kanda NGAL düzeyi bakıldı. Literatürde PTE tanısı alan hastalarda BUN düzeyinin tanısal değeri ile ilişkili bir çalışma bulunmaması nedeniyle bu konuyla ilgili çalışmaların yapılması faydalı olabilir.

Acil serviste yatak başı yapılan NGAL testinin BTPA görüntüleme yöntemine göre geçerliliği (tanı değeri) karşılaştırıldığı çalışmamızda, PTE hastalığının tanısında NGAL düzeyi yüksekliği anlamlı bulundu. Literatürde daha önce PTE tanısı için belirlenmiş NGAL düzeyi kesim noktası değeri bulunmadığı için ROC analizinde en yüksek duyarlılık ve en yüksek seçicilik noktası esas alınarak **88 ng/ml** olarak belirlendi. Çalışmamızda NGAL testinin % 71 duyarlılık ve % 61 seçicilik oranları ile PTE tanısında yararlanılabileceği gösterildi. PIOPED II çalışmasında çok detektörlü spiral BT'nin PTE tanısı için duyarlılığı % 83, birlikte çekilen BT venografi ile duyarlılığı ve seçiciliğin % 93'ün üzerinde olduğu saptanmıştır³⁹.PIOPED II çalışmasıyla karşılaştırıldığında acil serviste ileri görüntüleme yöntemlerine başvurmadan önce bir biyokimyasal belirteç olarak tanısal değeri araştırılan NGAL testinin yukarıda saptanan duyarlılık ve seçicilik oranları ile PTE tanısında BTPA'nın yerini alamayacağı kanısındayız.

İleri görüntüleme yöntemlerinin maliyeti, komplikasyonları ve erişim zorluğu sonucu PTE'de tanı/tedavinin gecikmesi olasıdır. Kolay ulaşılabilen, ucuz ve yan etkisi olmayan tanısal testlerin arayışı, PTE'ye tanısal yaklaşımda yeni araştırmaları getirecektir.

Çalışmamıza dahil edilen ve 30 günlük takip döneminde öldüğü saptanan PTE tanılı hastaların tümünde acil servise başvuru sırasında NGAL düzeylerinin yüksek çıkması dikkat çekici ve Kostrubiec ve ark.¹³ tarafından NGAL düzeyinin PTE de üç aylık mortaliteyi göstermede anlamlı olduğunu bildirdiği çalışması ile desteklenmektedir.

BTPA görüntüleme yöntemi ile PTE tanısı alan ve pulmoner enfarktüs alanı saptanan hastaların NGAL düzeyleri yüksek olarak bulundu. Ayrıca acil serviste masif PTE tanısı konan ve trombolitik tedavi verilen hastaların da başvuru sırasındaki NGAL düzeyinin yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda masif PTE ve pulmoner enfarktüs alanı saptanan hasta sayısı istatistiksel değerlendirme için yetersiz olması nedeniyle masif PTE ve pulmoner enfarktüsün yüksek NGAL düzeyi ile ilişkisini belirlemek için daha fazla sayıda hastayı kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Acil serviste yatak başı yapılan NGAL testinin BTPA görüntüleme yöntemine göre tanı değerinin karşılaştırıldığı çalışmamızda, NGAL testinin PTE tanısına katkısı sınırlı olup,

PTE tanısı konulan hastaların prognozunu gösterecek daha geniş ölçekli çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Acil serviste yatakbaşı NGAL düzeyleri, PTE tanısı konulmuş hastalarda anlamlı derecede yüksek ölçülmekle birlikte, % 71 duyarlılık ve % 61 seçicilik oranları ile bu hastalığın tanısında kullanılabilir bir seçenek değildir.

PTE tanısı konulan hastalarda NGAL'ın tanısal değerini araştırarak daha geniş ölçekli çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Arseven O, Sevinç C, Alatas F. ve ark. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Toraks Dergisi* 2009; 10: 7-47.
2. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007; 13: 517-23.
3. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
4. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-9
5. Flower, D.R. The lipocalin protein family: Structure and function. *Biochem J* 1996; 318:1-14.
6. Kjeldsen, L. et al. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1482:272–283.
7. Kjeldsen, L. et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993; 268:10425-10432.
8. Devireddy LR, Teodoro JG, Richard FA, Green MR. Induction of apoptosis by a secreted lipocalin that is transcriptionally. *Science* 2001; 293(5531):829-34.
9. Flower, D. R. The lipocalin protein family: a roll in cell regulation. *FEBS Lett*, 1994;354(1):7-1.
10. Kjeldsen, L. et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993, 268:10432-10434.
11. M. Haase, R. Bellomo, P. Devarajan, P. Schlattmann, A. Haase-Fielitz. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 54;1012–1024.

12. Berghaus, Thomas M; Schwaiblmair, Martin, Von Scheidt, Wolfgang. Renal biomarkers and prognosis in acute pulmonary embolism. *Heart*, 2012;98(16):1185-1186.
13. Maciej Kostrubiec, Andrzej Łabyk, Justyna Pedowska-Włoszek, Olga Dzikowska-Diduch et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart*, 2012; 98(16):1221-8.
14. Smith TP. Pulmonary embolism; what's wrong with this diagnosis? *AJR* 2000; 174:1489–1497.
15. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet*. 2001;109:369-84.
16. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population—the city of Malmö, Sweden. *APMIS* 1998;106:378–384.
17. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004;93:1197-9.
18. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, Folsom AR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19-25.
19. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, Moia M, Guazzaloca G, Bertoldi A, Tomasi C, Scannapieco G, Ageno W. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal duration Italian trial investigators. *N Engl J Med* 2001;345:165-9.
20. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol* 2005;95:1525-6.
21. Bertina, RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001;86:92-103.
22. 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.

23. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 2008;112:19-27.
24. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997;277:1305-7.
25. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997;127:895-903.
26. Vandembroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1527-35.
27. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006;114:28-32.
28. Lawrence M, Leung LK. Overview of the causes of venous thrombosis. *UpToDate* 2009.
29. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, Valle R, Barrón M, Guil M, Monreal M; RIETE Investigators. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest* 2008;133:143-8.
30. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U, Marchetti M, Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:694-9.
31. Rogers SO Jr, Kilaru RK, Hosokawa P, Henderson WG, Zinner MJ, Khuri SF. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*. 2007;204:1211-21.
32. Merli GJ. Update. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism prophylaxis in orthopedic surgery. *Med Clin North Am* 1993;77:397-411.
33. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1601-6.

34. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33:294-300.
35. Kujovich JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *Br J Haematol* 2004;126:443-54.
36. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005;2 Suppl A:18-27.
37. Beasley R, Raymond N, Hill S, Nowitz M, Hughes R. Thrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J*, 2003;21:374-6.
38. Erelel M, Cuhadaroğlu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002;96:515-8.
39. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multi- detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-27.
40. Metinta Ğ M. Pulmoner Tromboemboli 3.baskı ASD Toraks Yayınları Kitap no: 02, 2001; 65–72. 54
41. Karabiyikoğlu G. Pulmoner tromboemboli. in: Numanoğlu N, ed. Solunum sistemi ve hastalıkları. Antıp A.G. Yayınları, 1997; 454–467.
42. Greaves SM, Hart EM, et al. Pulmonary thromboembolism: Spectrum of findings on CT. *AJR* 1995; 165:1359–1363.
43. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2000;21:1301-36.
44. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*, 1999;353:1386-9.
45. Arseven O. Masif pulmoner embolizm. *Turkish Journal of Intensive care medicine*. 2004;4:168-78.

46. Schoenfeld CN. Pulmonary Embolism. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS(eds).
47. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest* 2001;120:791-5.
48. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
49. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162:747-56.
50. De Monyé W, Sanson BJ, Mac Gillavry MR, Pattynama PM, Büller HR, van den Berg-Huysmans AA, Huisman MV; ANTELOPE-Study Group. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:345-8.
51. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, Elliott CG, Fedullo PF, Hales CA, Hull RD, Hyers TM, Leeper KV Jr, et al. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1043-66.
52. Fengler BT, Brady WJ. Fibrinolytic therapy in pulmonary embolism: an evidence based treatment algorithm. *Am J Emerg Med* 2009;27:84-95.
53. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, Weg JG. 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.
54. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995;107:139-43.
55. Okyay K, Cemri M, Cengel A. Acute pulmonary embolism. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2005;5:221-6.

56. Stein, PD, Saltzman, HA, Weg, JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1991;68:1723-4.
57. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P, Baudouy M. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads-80 case reports. *Chest* 1997;111:537.
58. Gibson NS, Sohne M, Buller HR. Prognostic value of echocardiography and spiral computed tomography in patients with pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:380-4.
59. Lorut C, Ghossains M, Horellou MH, Achkar A, Fretault J, Laaban JP. A noninvasive diagnostic strategy including spiral computed tomography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1413-8.
60. Barton RE, Lakin PC, Rösch J. Pulmonary Arteriography: Indications, Technique, Normal Findings, and Complications, in: Baum S, eds. *Abram's Angiography Vascular and Interventional Radiology*. 4th ed. Boston: Little, Brown and Company 1997:768-85.
61. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, Kumar AB, Davis SJ, Fallon MJ, Morris IT, Drury PJ, Cala LA. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology*. 1999;210:353-9.
62. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, 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: 416-20.
63. Perrier A, Bounameaux H. Cost-effective diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 86:475-87.
64. Van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruip MJ, Kwakkel-van Erp JM et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.

65. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med*, 2004;164:2483-7.
66. Ghanima W, Almaas V, Aballi S, Dörje C, Nielssen BE, Holmen LO, Almaas R, Abdelnoor M, Sandset PM. Management of suspected pulmonary embolism (PTE) by D-dimer and multi-slice computed tomography in outpatients: an outcome study. *J Thromb Haemost* 2005;3:1926-32.
67. 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.
68. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, Ducassé JL, Didier A, Colin C, Rousseau H, Nguyen F, Joffre F. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004;91:187-95.
69. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*. 2005; 331:259.
70. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronco* 2004; 40: 580-94.
71. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315.
72. Oguzulgen K, Ekim N, Cemri M, ve ark. Pulmoner tromboemboli tedavisinde standart heparin ile düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Toraks Dergisi* 2001; 2: 31-34.
73. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006; 113: 577-82.

74. Goldhaber SZ. Contemporary pulmonary thromboembolism thrombolysis. *Chest* 1995;107: 45-51.
75. Kearon C, Kahn SR, Agnelli K, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines (8 th Edition). *Chest* 2008; 133: 454-545.
76. Nolan JP, Deakin CD, Soar J et al. European Resuscitation Council European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2005; 67: 39-86.
77. Kai, M, Schmidt, O., Mori, K., Li, Y., Kalandadze, A., Cohen, D.J., Devarajan, P., Barasch, J. Dual Action of Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin. *J Am Soc Nephrol*, 2007; 18:407–413.
78. Goetz, D, Holmes, A, Borregaard, N, Bluhm, E, Raymond, N, Strong, K: The Neutrophil Lipocalin NGAL is a Bacteriostatic Agent that Interferes with Siderophore-Mediated Iron Acquisition. *Mol Cell* 2002, 10, 1033–1043.
79. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(2):407-13.
80. Shemin D, Dworkin L.D, Neutrophil gelatinase–associated lipocalin (NGAL) as a Biomarker for Early Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin* 2011;27:379-89.
81. Eagan T.M, Damås J.K, Ueland T. et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin: A Biomarker in COPD. *Chest* 2010;138:888-95
82. 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.

7. EKLER

Ek-1. Girişimsel Olmayan Etik kurul Onayı.

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2012/31-14	Tarih: 27.09.2012
	Doç.Dr.Sedat Yanturalı'nın sorumlusu olduğu "Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Düzeylerinin Pulmoner Tromboembolide Tanısal Değeri" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Banu</i>
Prof.Dr.Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Osman</i>
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>N. Nejat</i>
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Ece</i>
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Hüseyin</i>
Prof.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Servet</i>
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Bilgin</i>
Doç.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Nihal</i>
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>M. Mukaddes</i>
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÖTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Katılmadı</i>
Doç.Dr.İşıl TEKMEN	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Katılmadı</i>
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>İhsan</i>

Ek-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “pulmoner emboli tanılı hastalarda serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin düzeylerinin değerlendirilmesi’ dir.

Pulmoner Emboli hastalığı zor tanı konan kimi zaman tanısı atlanan bir hastalıktır. Bu araştırmanın amacı bu hastalıkta serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin düzeylerinin ölçülmesi ve değerlendirilmesidir. Bu çalışma bundan sonra benzer hastalarda daha kolay tanı koymamıza yardımcı olabilir.

Bu çalışmada rutin testler için alınan venöz (toplardamarınızdan) kan örneğinin 0,2 ml’si ayrılıp bulunduğumuz servisteki bir cihazda çalışılacak ve sizden başka kan alınmayacaktır. Bunun dışında size herhangi bir girişimsel işlem ve ek tedavi uygulanmayacaktır. Çalışmaya katılmak sizin için uygulanacak tanısal tetkikler ve tedavide ek değişikliğe neden olmayacaktır. Bu çalışmada elde edilecek değerler bu çalışma dışında herhangi bir değerlendirme veya amaç için kullanılmayacaktır. Size ait kimlik bilgileri ve tıbbi bilgiler çalışma dışında herhangi bir nedenle, herhangi bir yerde kullanılmayacak ve gizli kalacaktır.

Açıklamayı Yapan:

Dr. Adı Soyadı

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının Adı ve Soyadı/Tel. :

İmza

Tanıklık edenin Adı ve Soyadı/Tel. :

İmza

Sorumlu Araştırmacı: Doç Dr. Sedat Yanturalı

Telefon: 232 412 2701