

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİLİ  
HASTALARDA ARTMIŞ KARDİAK  
BİYOMARKERLARIN (TROPONİN, MYOGLOBİN VE  
BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD) PREVALANSI, SAĞ  
VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU İLE İLİŞKİSİ VE  
PROGNOSTİK DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. TALAT KILIÇ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. HAKAN GÜNEN**

**MALATYA – 2006**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLolarVE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	II
KISALTMALAR DİZİNİ.....	V
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
PULMONER TROMBOEMBOLİZM.....	3
Epidemiyoloji .....	3
Etyoloji ve risk faktörleri.....	6
Patofizyoloji.....	12
Tanı.....	15
Klinik Semptom ve Bulgular.....	15
PTE klinik olasılıkların değerlendirilmesi.....	17
Laboratuvar bulguları.....	19
Arter kan gazlar.....	19
D-Dimer: .....	20
Elektrokardiyografi (EKG).....	20
PTE Tanısında Görüntüleme Yöntemleri.....	21
Bilgisayarlı Tomografi.....	22
Manyetik Rezonans Anjiyografi.....	25
Ventilasyon / Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi .....	25
Pulmoner Anjiyografi.....	27
Derin Ven Trombozu Tanısı.....	29
Kontrast Venografi.....	29
İmpedans Pletismografi.....	30
Doppler Ultrasonografi.....	31
Venöz Duplex İmaging.....	31
Manyetik Rezonans Görüntüleme ve BT.....	32
Tedavi.....	32
Pulmoner Embolide Prognoz.....	43

Kardiyak Biyomarkerler.....	50
Kardiyak Troponin.....	50
Myoglobin.....	54
Beyin Natriüretik Peptit.....	55
MATERYAL VE METOT.....	59
BULGULAR.....	62
TARTIŞMA.....	76
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	84
ÖZET.....	85
SUMMARY.....	87
KAYNAKLAR.....	89

## TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> PTE İçin Risk Faktörleri.....	<b>8</b>
<b>Tablo 2.</b> Cerrahive Travma Hastalarında Risk Kategorileri.....	<b>10</b>
<b>Tablo 3.</b> Dahili Birimlerdeki Hastalarda Tromboembolik Risk Kategorileri.....	<b>11</b>
<b>Tablo 4.</b> PTE Semptom ve Bulguların Görölme Sıklıkları.....	<b>16</b>
<b>Tablo 5.</b> Wells yöntemine göre klinik skorlama.....	<b>18</b>
<b>Tablo 6.</b> Geneva yöntemine göre klinik skorlama .....	<b>19</b>
<b>Tablo 7.</b> İntravenöz Heparin Tedavisi .....	<b>34</b>
<b>Tablo 8.</b> Varfarinin ilaç etkileşimi, risk durumları ve kontrendikasyonları .....	<b>38</b>
<b>Tablo 9.</b> Masif pulmoner tromboembolide trombolitik tedavi .....	<b>40</b>
<b>Tablo 10.</b> Trombolitik Tedavi için Rölatif Kontendikasyonlar.....	<b>41</b>
<b>Tablo 11.</b> Pulmoner embolide prognozu etkileyen faktörler.....	<b>46</b>
<b>Tablo 12.</b> Major Pulmoner Tromboembolili Olgularda Uygulanan Tedavilere Bağlı Mortalite, Rekürren Emboli ve Major Kanama Oranları .....	<b>47</b>
<b>Tablo 13.</b> ICOPER alışmasında PTE’de mortaliteyi etkileyen risk faktörleri....	<b>48</b>
<b>Tablo 14.</b> Troponin yüksekliğinin trombotik olmayan sebepleri veolası mekanizmaları.....	<b>54</b>
<b>Tablo 16.</b> alışmaya alınan hastaların klinik, laboratuvar özellikleri ve Riskfaktörleri.....	<b>66</b>
<b>Tablo 15.</b> Natriüretik peptitlerin etkileri.....	<b>56</b>
<b>Tablo 17.</b> Hastanede meydana gelen komplikasyonlar.....	<b>67</b>
<b>Tablo 18.</b> Hastaların gruplara göre klinik, EKG ve EKO bulguları.....	<b>67</b>
<b>Tablo 19.</b> Hastane mortalitesi gelişen grup ile gelişmeyen grubun klinik ve laboratuvar parametreleri bakımından karşılaştırılması.....	<b>68</b>

<b>Tablo 20.</b> Hastane komplikasyonu gelişen grup ile gelişmeyen grubun klinik ve laboratuvar parametreleri bakımından karşılaştırılması.....	<b>69</b>
<b>Tablo 21.</b> Altı ayda mortalite gelişen hasta grubu ile yaşayan grubun klinik ve laboratuvar parametreleri bakımından karşılaştırılması.....	<b>70</b>
<b>Şekil 1.</b> Pulmoner tromboembolide tanısalgoritması.....	<b>22</b>
<b>Şekil 2.</b> Şüpheli akut DVT'ye tanısal yaklaşım algoritması.....	<b>30</b>
<b>Şekil 3.</b> Pulmoner tromboembolide mortalite .....	<b>45</b>
<b>Şekil 4.</b> PTE'li hastalarda kardiyak biyomarkerların dağılımı.....	<b>72</b>
<b>Şekil 5.</b> RVD bulunan ve bulunmayan hastalarda artmış kardiyak biyomarkerların (cTnI, BNP, MYG) oranları.....	<b>72</b>
<b>Şekil 6.</b> Hastanede ölen ve yaşayan hastalarda ekokardiyografik olarak saptanan RVD, patolojik EKG ve artmış kardiyak biyomarkerların (cTnI, BNP, MYG) oranlar.....	<b>73</b>
<b>Şekil 7.</b> Altı ay içinde ölen ve yaşayan hastalarda ekokardiyografik olarak saptanan RVD, EKG ve artmış kardiyak biyomarkerların (cTnI, BNP, MYG) oranları...	<b>74</b>
<b>Şekil 8.</b> Hastane komplikasyonları gelişen ve gelişmeyen hastalarda ekokardiyografik olarak saptanan RVD, patolojik EKG ve artmış kardiyak biyomarkerların (cTnI, BNP, MYG) dağılım oranları.....	<b>75</b>

## KISALTMALAR

- ACA:** Antikardiolipin antikor  
**AF:** Atriyal fibrilasyon  
**AKG:** Arter kan gazı  
**AMI:** Akut miyokard infarktüsü  
**ANP:** Atrial natriüretik peptit  
**aPTT :** Aktive parsiyel tromboplastin zamanına  
**AT III:** Anittrombin 3  
**BNP:** Beyin natriüretik peptid  
**BT:** Bilgisayarlı tomografi  
**CNP:** C tip natriüretik peptid  
**CDCP:** Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme merkezinin  
**cTnC:** Kardiyak troponin C  
**cTnI:** Kardiyak troponin I  
**cTnT:** Kardiyak troponin T  
**DMAH:** Düşük molekül ağırlıklı heparin  
**DVT:** Derin ven trombozu  
**EF:** Ejeksiyon fraksiyonu  
**EKG:** Elektrokardiyografi  
**EKO:** Ekokardiyografi  
**HİT:** Heparinle indüklenen trombositopeni  
**KAH:** Kroner arter hastalığı  
**KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı  
**KKY:** Konjestif kalp yetmezliği  
**KPH:** Kronik pulmoner hipertansiyon  
**LAC:** Lupus antikoagülan antikorlarını  
**LV:** Sol ventrikül  
**MRA:** Manyetik rezonans anjiyografi  
**MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme  
**MYG:** Myoglobin

**NPRA:** Natriüretik peptid reseptör-A  
**NPRB:** Natriüretik peptid reseptör-B  
**NPRC:** Natriüretik peptid reseptör-C  
**NT-pro BNP:** N-terminal öncül beyin natriüretik peptit  
**INR:** uluslararası normalize edilmiş oran  
**OKS:** Oral kontraseptif  
**P(A-a)O<sub>2</sub>:** Alveoler-arteriyel farkı  
**PAB:** Pulmoner arter basınç  
**PABs:** Pulmoner arter sistolik basıncı  
**PaCO<sub>2</sub>:** Arteriyel kanda karbondiok basıncı  
**PaO<sub>2</sub>:** Arteriyel kanda oksijen basıncı  
**PAF:** Platelet aktive edici faktör  
**PAH:** Pulmoner arteriyel hipertansiyon  
**PE:** Pulmoner emboli  
**PDGF:** Plateletten salgılanan büyüme faktörü  
**PGI<sub>2</sub>:** Prostogladin I<sub>2</sub>  
**PTE:** Pulmoner Tromboembolizm  
**PVD:** Pulmoner vasküler direnç  
**RA:** Sağ atriyum  
**rt-PA:** Doku plazminojen aktivatörü  
**RV:** Sağ ventrikül  
**RVD:** sağ ventrikül disfoksiyonu  
**RVDdç:** sağ ventrikül diastol çapı  
**SK:** Streptokinaz  
**SLE:** Sistemik lupus eritematoz  
**SVO:** Serebrovasküler olay  
**TAs:** Sistolik arter basıncı  
**UFH:** Fraksiyone olmayan heparin  
**UK:** Ürokinaz  
**USG:** Ultrasonografi  
**V/Q:** Ventilasyon/perfüzyon  
**VTE:** Venöz tromboembolizm

## **GİRİŞ VE AMAÇ**

Pulmoner Tromboembolizm (PTE), pıhtı/pıhtıların sistemik derin venlerden pulmoner vasküler yatağa göçünü ifade eden, sık oluşan, ancak güç teşhis edilebilen, mortalitesi yüksek bir hastalıktır. PTE, tüm hastane ölümlerinin %5-15 inden sorumludur (1). PTE geçiren ve yaşayan hastaların yaklaşık 2/3'ünde doğru tanı konulamamaktadır. PTE geçiren ve tanı konulamamış olan bu hastalarda mortalite oranı %30'lara ulaşmaktadır (1). PTE tanısı doğru olarak konulup uygun tedavi yapıldığında bu oran %3'e kadar düşebilmektedir (2).

PTE'li hastalarda prognoz belirlemede ve tedavi seçiminde sağ ventrikül disfoksiyonu (RVD) son derece önemli bir göstergedir. Özellikle masif PE tanısında sağladığı önemli ipuçları (RV ve hipokinezisi, pulmoner arter genişlemesi, anormal septal hareket, pulmoner arter ve/veya sağ boşluklarda tromboz saptanması) nedeniyle ekokardiyografi (EKO) önem kazanmıştır (3). RVD bulunan hastalarda hastane mortalitesi %10'dan fazla iken, RVD bulunmayanlarda ise %2'den daha azdır (4-5).



PTE'li hastalarda, aynı analiz yöntemi (MEIA) ve cut-off değeri (0.4 ng/dl) kullanılarak yapılan iki çalışmada yükselmiş kardiyak troponin I (cTnI) prevalansı %21-46 oranında tespit edilmiş (6-7). Yalamanchili ve ark. yaptıkları çalışmada cut-off değerini 2.0 ng/dl kabul ettiklerinde artmış troponin prevalansını %16 bulmuşlardır (8)

Major akut pulmoner embolili 46 hastanın alındığı bir çalışmada, hastaların %46'sında myoglobin seviyesi cut-off değerinin üzerinde tespit edilmiştir (9).

Aynı analiz yönteminin kullanıldığı iki çalışmada PTE'li hastaların yaklaşık %40'ında brain natriuretic peptide (BNP), cut-off değeri olan 90pg/ml'nin üzerinde olduğu görülmüştür (10-11). Artmış kardiyak biomarkerlarla RVD arasındaki korelasyonun araştırıldığı çalışmalarda değişik sonuçlar bildirilmektedir. Mehta ve ark, yaptığı çalışmada, normal troponin I konsantrasyonu bulunan hastaların %15'inde RVD tespit ederken, troponin I yüksekliği bulunan hastaların %67'sinde RVD tespit edilmiştir (7). Yalamanchili ve ark, yaptığı çalışmada ise troponin yüksekliği bulunan grupta RVD %47 oranında tespit edilmiştir (8). Artmış troponin seviyesi bulunan hastalarda RVD oranı, %40-70 arasında değişirken; normal troponin konsantrasyonu bulunan PTE hastalarında bu oran %15-27 arasında bildirilmektedir (7-12). Kruger ve ark, yaptığı çalışmada, RVD bulunan hastaların %64'ünde BNP yüksek tespit edilirken, RVD bulunmayan hastaların %94'ünde BNP normal referans aralığında bulunmuştur (11).

Literatürde ulaşılan kısıtlı bilgiler ve PTE'li hastalarda RVD'nin prognoz belirlemede ve tedavi seçiminde son derece önemli olması nedeni ile kardiyak biomarkırların RVD ile ilişkisini belirlemek amacıyla bu çalışmayı planladık

## **GENEL BİLGİLER**

### **PULMONER TROMBOEMBOLİZM**

Pulmoner Tromboembolizm (PTE), pıhtı/pıhtıların sistemik derin venlerden pulmoner vasküler yatağa göçünü ifade eden, sık oluşan, ancak güç teşhis edilebilen, mortalitesi yüksek bir hastalıktır (1). Periferik venlerden veya sağ kalpten kopan trombüs parçaları pulmoner arter veya dallarından bir veya bir kaçını tıkarlar. PTE tanısı güç olmasına rağmen, acil medikal tedavi ve cerrahi girişim hayat kurtarıcı olabileceğinden, erken tanı çok önemlidir. Bu nedenle, doktorların, koruyucu sağlık hizmeti planlayıcıların PTE'nin epidemiyolojisi, patofizyolojisi, tanısı, tedavisi ve korunma stratejilerindeki hızlı gelişmeleri bilmeleri gerekmektedir.

#### **Epidemiyoloji**

Klinik tanının son derece güvenilmez olması, bir çok olgunun asemptomatik olması, değişik profilaksi metotlarının uygulanması, otopsi sıklığının az olması ve ölüm belgelerinin genellikle hatalı olması nedenleri ile PTE'nin kapsamlı insidansını ve mortalitesini gerçek anlamda saptamak zordur. Bununla birlikte, yeni yapılan

toplum çalışmalarında semptomatik PTE'nin yaklaşık yıllık insidansının ABD'de 100.000'de 117 (48/100.000 DVT, 69/100.000 PE) ve Batı Avrupada 100.000'de 183 (124/100.000 DVT, 60/100.000 PE) olgu olduğu şeklinde bildirilmektedir (13,14). PTE myokard infarktüsün (MI)'den sonra en sık görülen kardiyovasküler hastalık, PE de MI ve inme'den sonra en sık görülen 3. kardiyovasküler ölüm sebebidir ( 15).

PTE insidansı bölgesel ve ırksal farklılıklar göstermektedir. PTE ABD ve Avrupa'da yaygın olmasına karşın, Asya ve Afrika gibi dünyanın diğer bölgelerinde daha az sıklıkla görülmektedir (16). Batı Afrika'da yapılan bir çalışmada aynı bölgede yaşayan Avrupalılar arasında PTE insidansı 100.000'de 88 iken, Afrikalı yerliler arasında 100.000'de 9.5 olarak tespit edilmiştir (17). PTE için majör risk faktörü sayılan cerrahi ve kanser açısından bölgeler arasında geniş farklılıklar mevcuttur. Ayrıca kalıtsal trombofili de bazı bölgelerde daha yaygındır. Tıbbi bakımın varlığı, fiziksel aktivitenin etkinliği ve doktorlar arasındaki dikkat farklılığı PTE'de bölgesel farklılığın diğer sebepleridir.

Yaşın artması ile PTE insidansındaki artış, yaş ile PTE'in gerçek risk faktörleri (kanser, kalp yetmezliği, cerrahi, immobilizasyon v.s.) arasındaki ilişkiyi açık bir şekilde göstermektedir. Yaşın her on yıllık artışında, PTE insidansı ikiye katlanmaktadır (13-18-19). ABD'de hastane kayıtlarından yapılan bir çalışmada PTE'nin hızı 15-44 yaş arasında 100.000'de 12 iken, 65 yaş üzerinde 100.000'de 265 olarak bildirilmiş (20).

Gebelik süresi ve hemen sonrasındaki kısa dönem dışında PTE oluşumunda cinsiyet farklılığının öneminin olmadığı düşünülmele birlikte, Prospective Investigation of Pulmonary Embolism (PIOPED) çalışmasında, univariate analizinde erkeklerin kadınlardan daha riskli olduğu gösterilmiştir (21). PTE vakalarının 50 yaşa kadar erkeklerde fazla olduğu, 70 yaşından sonra kadınlarda fazla olduğu gösterilmiştir (21). Anderson çalışmasında multivariate analiziyle erkek cinsiyetin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak PTE sıklığını etkilediğini göstermiştir (18).

PE'nin gerçek sıklığı tam olarak tespit edilememesine rağmen, özel risk

gruplarındaki insidansı tespit etmek mümkündür. Cerrahi serilerinde PTE riski yaş, anestezinin süresi, geçirilmiş PTE ve kanser varlığı ile hızlı bir şekilde artmaktadır. İnsidans, spinal kord hasarı bulunan ve travmayı (kalça kırığı gibi) takiben acil cerrahi yapılan hastalarda en yüksektir (22). PTE, solunum ve kardiyovasküler hastalıklarda (kalp yetmezliği, geri dönüşümsüz havayolu hastalıkları v.s) inme ve diğer nörolojik hastalıklar nedeni ile olan immobilizasyonu olanlar ve kanserde sık görülmektedir (23-24)

### **Mortalite**

Lilienfeld tarafından yayınlanan bir araştırmada, Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme merkezinin (CDCP)'un Ulusal Sağlık İstatistiklerinden derlediği verilere göre Amerika'da 1996 yılı için PTE mortalite hızı 100.000'de 2.7'dir (25)

Anderson'nun çalışmasında PE nedenli vakalarda ölüm oranı %12 olarak bildirilmiştir. Uzun dönem olgularda mortalite hızı 1, 2, 3 yıl için sırası ile %19, %25, %30 olarak rapor edilmektedir (18)

Genel olarak PE nedenli ölüm hızının tanı konulamayan olgularda %30, tanı konulan olgularda %10 olduğu bildirilmektedir (26).

PE'li olguların %11'i ilk saatte kaybedilmekte, %89'u hastaneye ulaşabilmektedir. Çeşitli ülkelerden gelen hastanede yatan hastaların otopsi serilerine dayanan verilerde, PTE'nin ölümlerden sorumlu olma oranı %1-10 arasında değişmekte, genel olarak PTE nedenli ölümlerin oranının %2'nin altında olması gerektiği bildirilmektedir (27).

### **Türkiye'ye ait VTE epidemiyolojisi ile ilgili bilgiler**

Yurt dışında bile verilerin az olduğu bu konuda ülkemizden veriler oldukça yetersizdir.

Sağlık Bakanlığı'na 1975 yılına kadar hiç veri bildirilmemiş olup 1975-1994 yılları arasında PTE'ye bağlı ölen kişilerin sayısı zaman içerisinde dalgalanmalar göstermiş, 1975'de 115 olan ölüm sayısı 1994'de 386'ya ulaşmıştır (28-29). PTE'den kaba mortalite hızını 1994 yılı için hesaplandığında 6.4/100.000.000 olmaktadır ki, gelişmiş ülkelerdeki bilinen hızların çok altındadır (29). Spekülatif olarak gelişmiş ülkelerdeki bilinen hızlar ülkemize uyarlandığında en az 3.000 ölümün bildirilmiş olması gerekirdi. Bu da pnömoniden sonra 5. ölüm nedeni olarak ölüm sıralamasında yer alması beklenebilir.

### **Etyoloji ve risk faktörleri**

Yapılan 12 postmortem çalışmanın meta-analizinde, PTE vakalarının %75'inin klinisyenlerce atlandığı belirtilmektedir (30-31). Bu vakaların atlanmaması için hastalığa yol açan risk faktörlerinin bilinmesi son derece önemlidir.

Klinik olarak, ortaya çıkan PTE'lerin %90'ı alt ekstremitelerin proksimal derin venlerinden kaynaklanmakta ve proksimal DVT'li olguların da %50'den fazlasında PTE gelişmektedir (32-33). Bu iki durumun risk faktörleri genellikle aynı olmaktadır. Her iki antite arasında kuvvetli ilişki bulunması nedeni ile, PE ve DVT venöz tromboembolizm (VTE) olarak tek bir klinikopatolojik durum olarak kabul edilmektedir

VTE için tanımlanmış olan risk faktörlerinin bir çok potansiyel faydası bulunmaktadır. Bunların varlığı, VTE tanısından şüphelenmemize yardımcı oldukları gibi riskli hastalarda uygun profilaksinin tespit edilmesinde de son derece önemlidirler.

Risk faktörleri, yaklaşık 150 yıl önce, Rudolf Virchow tarafından tanımlanan ve "Virchow Triadı" olarak bilinen 3 ana olay ile açıklanmaktadır (34-35). Bunlar;

- 1-Staz
- 2-Damar duvarı hasarı
- 3-Koagülasyon bozuklukları

Günümüzde bu triada 4. bir komponent olarak “azalmış fibronolitik aktivite”nin eklenmesi gerektiği belirtilmektedir (35).

VTE için risk faktörleri primer (genetik) ve sekonder (sonradan kazanılmış) olarak Tablo 1’de verilmiştir (36).

### **Genetik risk faktörleri**

PTE saptanan bir hasta, aşağıda sayılan risk faktörlerinden bir veya birkaçının varlığında genetik risk faktörleri yönünden araştırılmalıdır. Bunlar;

- 1-Genç yaşta (40 yaş altı) gözlenen PTE olması,
- 2-PTE için kazanılmış risk faktörlerinin olmaması,
- 3-PTE'nin bacak venleri dışında herhangi bir yerden kaynaklanması,
- 4-Tekrarlayan PTE olması’dır.

Genetik defektlerin 2 veya daha fazlası aynı kişide var ise PTE riski daha yüksektir. Heterozigot faktör V Leiden saptanan hastaların %10-15’inde protein C eksikliği ve %22’ sinde protein S eksikliği saptanmıştır (36).

### **Kazanılmış risk faktörleri**

#### **İleri yaş**

Yaşın artması ile birlikte PTE insidansı lineer olarak artmaktadır. Elli yaş üstünde PTE insidansı kadınlarda daha yüksek saptanmış. Bu artış yaşla birlikte artış gösteren diğer komorbiditeler (kanser, kalp yetmezliği vb) ile de ilişkilidir (37-38).

PTE oranı ABD’de 1985 yılında hospitalize edilen 14-44 yaş grubunda 12:100.000 iken, 65 yaş üstü populasyonda 265:100.000 olarak tespit edilmiştir. Yine benzer şekilde PTE ve DVT insidansı 65-69 yaşlarında 130 ve 180:100.000 iken, 85-89 yaşlarında 280 ve 310:100.000 olarak saptanmıştır (36-39).

**Tablo 1.** PTE İçin Risk Faktörleri (36)

Genetik risk faktörleri	Sonradan gelişen risk faktörleri
Antitrombin III eksikliği	<b>Travma/Cerrahi</b>
Konjenital disfibrinojenemi	<b>Stroke (inme)</b>
Trombomodulin	<b>İmmobilizasyon</b>
Hipersystememi	<b>İleri yaş</b>
Antikardiyolipin antikorları	<b>VTE öyküsü</b>
Plazminojen aktivatör inhibitör fazlalığı	Obesite
Protrombin 20210A mutasyonu	<b>Malignensi ± Kemoterapi</b>
Protein C ve S eksikliği	Kalp yetmezliği
Aktive protein C resistansı (Faktör V Leiden)	Hipertansiyon
Plazminojen eksikliği	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Displazminojenemi	Diabetes mellitus
Faktör VII eksikliği	Santral venöz kateter
	Kronik venöz yetersizlik
	Sigara içimi
	<b>Gebelik/Puerperium</b>
	Oral kontraseptifler/hormon preparatları
	<b>Lupus antikoagulanları</b>
	Prostetik yüzeyler
	Uzun süreli seyahat
	Chron Hastalığı
	Nefrotik sendrom
	Hipervisköz durumlar (Polisitemia vera vb.)
	Trombosit anormallikleri

Koyu olan (bold) olanlar göreceli olarak daha yüksek riske sahiptir.

## **Önceki venöz tromboemboliler**

Bu hastalardaki rekürrensın sebebi olarak, önceki hastalıktan kalan anatomik değişiklikten daha çok, risk faktörlerinin (kanser, trombosit fonksiyon bozukluğu vb.) devam etmesi sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda cerrahi sonrası veya ayaktan takip edilen hastalarda, PTE öyküsü olanların, olmayanlara göre tekrarlayan DVT geçirme riskinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. İlk DVT sonrasında 5 yıl içindeki rekürrensın kümülatif insidansı %21.5'dir (40). Malmö ve ark. PTE ile başvuran hastaları içeren çalışmalarında, vakaların %14'ünde venöz trombosiz öyküsü saptamışlar ve önceki trombozisin bir risk faktörü olduğunu kuvvetli verilerle desteklemişler (41).

## **Cerrahi hastalar**

Cerrahi ister elektif, ister acil olsun PTE için kazanılmış en önemli risk faktörüdür. Cerrahide PTE için trombojenik faktörler vardır. Bunlar;

- 1-Operasyon öncesinde, operasyon sırasında ve postop dönemde immobilizasyon nedeniyle alt ekstremitelerde kan stazının olması,
- 2-Genel anesteziye verilen ilaçların koagülasyon faktörü ve inhibitörlerinin dengesini değiştirmesi ve protrombotik durum yaratması,
- 3-Lokal doku travması ve damar hasarları sonucu salınan doku faktörlerinin pıhtılaşmayı artırıcı durum oluşturması (36).

Major abdominal cerrahilerde %15-39, kalça kırığı operasyonlarında %50-75, spinal kord zedelenmelerinde %50-100 arasında DVT sıklığı bildirilmektedir. İzole valve replasmanı ameliyatlarında PTE nadir olmakla birlikte, by-pass operasyonu sonrasında da %3-9 oranında vakalar bildirilmektedir (42). Postoperatif hastalardaki embolilerin %25'inde hastaneden çıktıktan sonra meydana gelmektedir (43).



**Tablo 2:** Cerrahi ve Travma Hastalarında Risk Kategorileri (36).

Risk grupları	Diz bölgesi DVT	Proksimal DVT	Fatal PTE
<b>Yüksek risk</b> *Daha önceden DVT veya PTE öyküsü olan, 40 yaş üstündeki genel ve ürolojik cerrahi hastaları *Malign hastalardaki ağır pelvik veya abdominal cerrahileri *Major travma	%40-80	%10-30	>%1
<b>Orta derece risk</b> *40 yaşın üzerinde 30 dakikadan uzun süren genel cerrahi hastaları *40 yaşın altında olsa da oral kontraseptif kullanan genel cerrahi hastaları *Nörölojik hastalar	%10-40	%1-10	%0,1-1
<b>Düşük risk</b> *40 yaşın altında ek risk faktörü olmayan unkomplike cerrahi hastalar *40 yaşın üstünde, ek risk faktörü olmayan, 30 dakikadan az sürecek minor cerrahiler.	<10	<%1	<%0.1

### **Medikal Durumlar**

Malign hastalıklarda özellikle pankreas, akciğer ve gastrointestinal sistem müsinöz karsinomlarında PTE riski daha belirgindir (34-35-36).

### **Gebelik ve puerperium**

Aynı yaştaki kişilerde, PTE riski gebe kadınlarda 5 kat daha yüksektir. DVT'lerin %75'i doğum öncesi dönemde meydana gelirken, PTE'lilerin %66'sı doğum sonrasında meydana gelmektedir. Postpartum dönemde antepartum döneme

göre risk 20 kat daha fazladır (44).

Gebelikte meydana gelen ve PTE için risk oluşturan fizyolojik değişiklikler: Genişlemiş uterusu bağlı venöz staz, trombin ürün ve çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin (fibrinopeptid A) düzeyinde artış, Faktör VIII düzeyinin yükselmesiyle ilişkili olarak aktive protein C cevabının geçici olarak düşmesidir (36).

**Tablo 3.** Dahili Birimlerdeki Hastalarda Tromboembolik Risk Kategorileri (36).

Risk Kategorileri	DVT	PTE
Yüksek risk *Daha önce tromboemboli geçiren veya genetik defekti olan majör dahili hastalığı olanlar *Alt ekstremitte paralizisi olanlar	%40	%1-10
Orta risk *Daha önce tromboemboli geçiren veya genetik defekti olan minor dahili hastalığı olanlar *Kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, kanser, inflamatuvar barsak hastalığı veya şiddetli sepsis	%20-40	%0-1
Düşük risk *Daha önce tromboemboli geçirme veya genetik defekti olmayan minor dahili hastalığı olanlar	<%10	<%0.1

### **Oral kontraseptif ve hormon replasman tedavileri**

Oral kontraseptif kullanımı DVT riskini yaklaşık olarak 3-7 kat artırmaktadır (36). Bu risk ilaç kullanımına başladıktan sonraki 4 ay içinde artmakta ve ilacın kesilmesiyle 3 ay içinde ortadan kalkmaktadır. PTE riski östrojen dozu ile yakından ilişkilidir ve 3.jenerasyon progestagenlerde daha yüksektir (34-35-36.)

Postmenopozal dönemde östrojen hormon replasman tedavisi ile riskin 2-4 kat arttığı belirtilmektedir. Bu risk kronik arter hastalığı (KAH) olanlarda daha yüksektir.

Risk tedavi başlangıcında yüksektir ve hormon replasman tedavisi kesildiğinde ortadan kalkar (45).

### **Nörolojik hastalıklar**

Özellikle stroke ve paralizisi olan hastalarda VTE riski yüksektir. Stroklular hastaların %60'ında VTE bildirilmektedir. Paralizisi olan tarafta olmayan tarafa göre tromboz oranı 10 kat artmaktadır (36,46).

### **Kalp hastalıkları**

Hastanede yatan konjestif kalp yetmezliği olan hastaların %7'sinde, akut MI olanların %30'unda tromboembolik komplikasyon saptanmıştır (35,36).

### **Antifosfolipid antikor sendromu**

Antifosfolipid antikorları, antikardiolipin antikor (ACA) ve lupus antikoagülan antikorlarını (LAC) içermektedir. Hem ACA hemde LAC karakteristik olarak SLE'li hastalarda pozitif olup, diğer otoimmün hastalıklarda da pozitif olabilir (47). Bu antikorların var olduğu klinik durum antifosfolipid antikor sendromu olarak isimlendirilir ve arteriyel-venöz tromboz, rekürren abortus ve trombositopeni ile karakterizedir (47).

### **Patofizyoloji**

Venöz yataktan kalkan trombus akciğere ulaşınca, bir çok ciddi pulmoner ve kardiyak etkilere yol açabilir. Ortaya çıkabilecek fizyolojik ve klinik etkiler şu faktörlere bağlıdır (48):

- 1-Tıkanan pulmoner arter yatağının genişliği,
- 2-Tromboembolinin akciğerde oluşturacağı sekonder değişiklikler: Lokal olarak nörohümöral maddelerin salınımı, reseptörler aracılığı ile refleks nöral mekanizmanın işleyerek akciğer ve dolaşımı etkilemeleri,

### 3-Hastanın PTE öncesi kardiyopulmoner durumu ve rezervi.

Pulmoner vasküler yatağa trombus yerleşmesini takiben pulmoner vasküler direnç (PVD) artar. Bu etkileşimde, başlatıcı ve belirleyici olan mekanik tıkanma olsa da, pulmoner arteryel yataktaki direnç artışı trombus boyutunun ötesinde olur. Bunun nedeni olarak trombus üzerine yığılan trombositlerden, hasarlı endotel ve akciğerdeki mast hücrelerinden salınan çeşitli nörohümorale maddeler (serotonin v.s.) suçlanmaktadır (49).

#### **Pulmoner vasküler yatakta ortaya çıkan hümorale maddeler ve etkileri**

PTE sırasında oluşan serotonin, araşidonikasit metabolitleri, peptidolörienler, platelet aktive edici faktör (PAF), plateletten salgılanan büyüme faktörü (PDGF) gibi maddeler vazokonstriktör etkili, özellikle endotelden salınan prostogladin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), nitrik oksit ise vazodilatör etkilidir (48). Serotonin dahil vazoaktif-vazokonstriktör maddeler pulmoner vasküler yatakta daralma yaparak hem PVD'nin artmasına katkıda bulunurlar, hemde pulmoner yatakta dolaşımı kısarak ventilasyonun devam ettiği alanlarda ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesinin bozulmasına yol açarlar. Bu nörohümorale maddeler aynı zamanda damar duvarındaki reseptörleri etkileyerek refleks yolla da vazospazma katkıda bulunurlar (34,48).

#### **Pulmoner dolaşımdaki fizyopatolojik değişiklikler**

Oluşan PVD artışının fizyopatolojik sonuçları trombusla tıkanan yatağın genişliğine ve önceki kalp-akciğer fonksiyonlarının yeteneğine bağlıdır. Eğer trombus boyutu küçük ve alttaki kalp akciğer yeteneği normal ise, hastanın kalp ve akciğerinde belirgin bir fizyopatolojik değişiklik ve dolayısı ile klinik düzensizlik olmaz. Normal kişilerde tıkanan damar yatağının genişliği ile pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH) arasında bir ilişki varken, önceden kardiyopulmoner hastalığı olanlarda trombus genişliği ile gelişen pulmoner arter basınç (PAB) yüksekliği arasında uyumsuzluk vardır. Önceki kalp-akciğer hastalıkları PAB zaten yüksek olan hastalarda, büyük boyutta olmayan trombuslarla damar tıkanmaları bile PVD'nin ek

artışı ile PAH'nin ciddi boyutlara ulaşmasına yol açabilir (34,48).

Sağlıklı kişilerde pulmoner arter yatağının %20'nin tıkanıdığı PTE'lilerde, pulmoner arteriyel genişleme ve yeni akım alanlarının açılımı ile PAB normale yakın sınırlarda tutulmaya çalışılır. Sağ ventrikülden atılan kan hacmi (stroke volume) ve kalp atım hızı artırılarak da kardiyak kan atım hacmi normale yakın oranda devam ettirilir. Ancak pulmoner arter yatağın %30-40'nın tıkanıdığı hastalarda bu tamamlayıcı-destekleyici mekanizmalar yetersiz kalır ve bu hastalarda PVD artışına karşılık olarak sağ kalpde de orta derecede basınç artışı olur (48).

Pulmoner arteriyel yatağın %50'sinden fazlasının trombus ile aniden tıkanıdığı sağlıklı kişilerde, ortalama PAB kolaylıkla 30-40 mmHg'yi geçebilir; oluşan ani PVD ve ilgili PAB artışı, sağ ventrikül dilatasyonuna, böylece kardiyak kan atım hacminde düşmeye ve sistemik hipotansiyon gelişmesine yol açabilir (48-50).

### **PTE gelişimini takiben akciğer parankiminde meydana gelen fizyopatolojik değişiklikler (34,48)**

1-Tıkanan damar yatağının beslediği akciğer dokusunda perfüzyon kesilip, ventilasyon devam ettiğinden "alveolar ölü boşluk alanı" doğar ve buralarda alveolar ölü boşluk ventilasyonu gelişir.

2-Nedeni tam belli olmamakla birlikte hipokseminin de katkıda bulunduğu bir hiperventilasyon gelişir. Gerek hiperventilasyon ve gerek ölü boşluk ventilasyonu sonucu alveolar hipokapni gelişir. Alveollerde oluşan hipokapni ve kesilen pulmoner dolaşım nedeni ile tıkanan yerin distalinde bronkokonstriksiyon ve alveolar kollaps eğilimi gelişir. 3-Tromboembolizmi takiben bir müddet sonra tıkanan yerin distalindeki alveollerde sülfaktan yapımı azalarak alveoler kollaps ve alveoler ödeme yol açar. Ventilasyon alanlarının kaybı ile V/Q dengesinin bozulduğu-azaldığı akciğer alanları doğmuş olur.

4-V/Q kayıp alanları yaygın ise akciğer total difüzyonunda da azalma olabilir.

Sonuçta akciğerlerde dinamik kompians azalırken hasta hiperventile ve

hiposemikdir. Alveolo-arteryel oksijen farkı artmış olup hipokapnisi vardır. PTE sırasında irritant ve juxtakapillar reseptörler, nedeni tam bilinmeyen bir şekilde uyarı olarak vagus siniri ile oluşturulan refleks yolla hiperventilasyona katkıda bulunurlar (48).

### **PTE'de hipoksemi gelişimi**

PTE'li hastaların en az %80'i hipoksemiktir. Bu hastalarda hipoksemi gelişim mekanizmaları (34,48,50,51):

- 1-Gelişen bronkokonstrüksiyon sonucu V/Q dengesizliğinden sorumlu olan alanlar,
- 2-Azalan kardiyak kan akım hacmi nedeni ile arteryel-venöz oksijen farkında artma (miks venöz karışımın artması ile miks venöz oksijen içeriğinde azalma)
- 3-Şant gelişimi: Şant gelişimi hem ventilasyonun ateletazi ve ödem nedeni ile kaybolduğu alanlarda gelişir, hemde artan PAB ile önceden var olan pulmoner arteriyel-venöz anastomozların açılması ve işler hale gelmesi ile olur. Hatta, ileri olgularda foramen ovale bile açılabilir ve şanta katkıda bulunabilir.
- 4-Diffüzyon yeteneğinde genel bir azalma.

### **PTE'de kardiyovasküler sistemde gelişen patofizyolojik değişiklikler**

PTE kardiyovasküler sistemde oldukça kompleks patofizyolojik değişiklikler meydana getirir. Kardiyovasküler açıdan PTE tanısı en kolay olarak diffüz sağ ventrikül hipokinesinin EKO ile saptanmasına dayanmaktadır.

## **TANI**

### **Klinik Semptom ve Bulgular**

Klinik bulgular embolinin büyüklüğüne (masif/submasif), sayısına (tek/multiple), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolüsyonun hızına, ilk kez mi yoksa tekrarlayıcı mı olduğuna ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon

rezervine bağı olarak değişebilir. Önceden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayanlarda, dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Plevral ağrı sıklıkla embolinin plevraya yakın küçük, distal pulmoner sisteminde lokalize olduğunu göstermektedir. Dispne, senkop ve siyanoz hayatı tehdit eden major bir PE lehine bulgulardır.

**Tablo 4.** PTE Semptom ve Bulguların Görülme Sıklıkları (52)

<b>Semptom / Bulgu</b>	<b>Masif PE (%)</b>	<b>Submasif PE (%)</b>	<b>Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PE (%)</b>
Dispne	85	82	73
Plöretik göğüs ağrısı	64	85	66
Öksürük	53	52	37
Hemoptizi	23	40	3
Takipne	95 (> 16 /dk)	87 (>16 /dk)	70 (> 20 /dk)
Taşikardi (>100/dk)	48	38	30
P <sub>2</sub> 'de şiddetlenme	58	45	23
Raller	57	60	51
Flebit	36	26	11

PTE'de başlıca 4 klinik tablolardan biri saptanmaktadır (49,52).

**1-Akut minör PE (Submasif):** Damar yatağındaki tıkanma %60'ın altındadır. Küçük distal pulmoner yatağın tıkanması sonucu oluşur. Bu tıkanma sıklıkla pulmoner enfarktüs ile sonuçlanır. Semptomlar hafif takipne, plöretik göğüs ağrısı, hemoptizidir. Genellikle hemodinamik bozukluk oluşturmaz. Fizik muayene sıklıkla normaldir ancak taşikardi, frotman ve hafif ateş olabilir (Tablo 4).

**2-Akut majör (Masif) PE:** Proksimal pulmoner arterlerin akut tıkanması sonucu oluşmaktadır. Genellikle dispne, santral ve künt göğüs ağrısı, taşikardi, sağ galo ritmi (S<sub>3</sub>), yüksek venöz basınç ve takipneye neden olur. Pulmoner arter obstrüksiyonu %60-75 düzeyindedir. Senkop ve ani ölüme kadar değişen derecelerde

hemodinamik bozukluk yapar.

**3-Subakut masif pulmoner emboli :** Multiple küçük veya orta büyüklükteki pıhtıların bir kaç haftada pulmoner dolaşımında tıkanıklığa neden olmak süreti ile oluşan önemli fakat nadir görülen bir durumdur. Obsrüksiyon yavaş geliştiğinden, RV adaptasyonu gelişir ve hipertrofiye uğrar. Sonuçta, RV sistolik ve PAB akut masif emboliye göre daha yüksektir. Esas semptom giderek artan dispne ve egzersiz intoleransıdır. Kuru öksürük de sıktır. Kardiak output normal olduğundan sistemik kan basıncı ve kalp atımı genellikle normaldir.

**4-Kronik Tromboembolik pulmoner hipertansiyon:** Çoğunlukla alt ekstremitelerdeki venöz trombozlardan atılan küçük minör emboliler sonucu oluşur. Kronik progressif dispne ve egzersiz intoleransı söz konusudur. Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile kendini gösterir

### **PTE klinik olasılıkların değerlendirilmesi**

Klinik bulgular, özellikle en sık karşımıza çıkan tablo olan submasif embolizmde genellikle yetersiz kalmaktadır. Dispne, takipne, taşikardi, plevra ağrısı, öksürük ve hemoptizi sadece bu hastalığa spesifik olmayıp bir çok akciğer hastalığında karşımıza çıkabilir. Kanıtlanmış PE saptanan hastalardan oluşan geniş çalışma serilerinde hastaların yaklaşık %10'da dispne ve takipne (>20/dk) gibi ana semptomların bulunmadığı görülmüştür (52,53). Bazı çalışmalarda PE nedeniyle ölen hastaların %50'sinde tipik PE kliniği saptanmamıştır (53). Buna karşın bazı otopsi çalışmalarında ölmeden önce klinik olarak kesin PE tanısı konulan hastaların %50-60'inde PE'nin olmadığı gösterilmiştir. Dolayısıyla tek başına klinik yaklaşım, PE tanısı için yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır. Bütün bu olumsuzluklara rağmen yine de klinik olasılığın belirlenmesi tanıda son derece önemlidir.

Wells ve arkadaşları, PE'li olgularda, klinik bulguları, risk faktörlerini,



EKG, akciğer grafisi ve D-dimer ile birlikte değerlendirilerek klinik olasılık algoritması oluşturmuşlardır (54). Burada her bir parametreye puan verilmektedir. Wells yöntemi ile, PIOPED çalışmasındaki verilerden yararlanılarak yapılan araştırmada, PE olasılığı düşük ve D-dimeri negatif bulunan olgulardan sadece %2.2'sinin PE tanısı aldığı saptanmıştır (Tablo 5)

**Tablo: 5** Wells yöntemine göre klinik skora (55)

Kriterler	Puan
DVT'ye ait klinik bulgu	3
PE'den daha öncelikli düşünülebilecek başka bir ön tanının bulunmaması	3
Kalp hızı > 100/dakika	1.5
Son bir ay içinde geçirilmiş operasyon ya da immobilizasyon	1.5
Geçirilmiş DVT veya PE öyküsü	1.5
Hemoptizi	1
Malignite	1

Puanlama: < 2: Düşük olasılık,  
2-6: Orta olasılık,  
> 6: Yüksek olasılık.  
DVT: Derin ven trombozu, PE: Pulmoner emboli.

Wicki ve arkadaşları, acil servise başvuran PE ön tanılı hastalar için sekiz parametreyi (geçirilmiş operasyon, geçirilmiş tromboemboli, ileri yaş, hipokapni, hipoksemi, taşikardi, band atelektazi, tek taraflı diyafragma yüksekliği) puanlayarak klinik olasılık sınıflaması oluşturmuşlardır (Tablo 6). Bu sınıflama literatürde Geneva yöntemi olarak anılmaktadır (56)

**Tablo 6.**Geneva yöntemine göre klinik skorlama (55)

Geneva yöntemi: Kriterler	Puan
Yaş: 60-79 arası	1
Yaş > 80	2
Geçirilmiş DVT veya PE öyküsü	2
Son bir ay içinde geçirilmiş operasyon	3
Kalp hızı > 100/dakika	1
PaCO <sub>2</sub> < 35 mmHg	2
PaCO <sub>2</sub> : 35-39 mmHg arasında	1
PaO <sub>2</sub> < 49 mmHg	4
PaO <sub>2</sub> : 49-59 mmHg arasında	3
PaO <sub>2</sub> : 60-71 mmHg arasında	2
PaO <sub>2</sub> : 72-82 mmHg arasında	1
Akciğer grafisinde band atelektaziler	1
Akciğer grafisinde diyafragma elevasyonu	1

Puanlama: < 5: Düşük olasılık,  
5-8: Orta olasılık,  
> 8: Yüksek olasılık.

## Laboratuvar bulguları

### Kan incelemeleri

Rutin laboratuvar tetkiklerinden sedimantasyon, lökosit, LDH, AST, ALT ölçümleri tanı için spesifik sonuçlar vermez.

### Arter kan gazları

Pulmoner emboli olgularında genellikle düşük PaO<sub>2</sub> ve normal veya düşük PaCO<sub>2</sub> değerleri saptanır. Hastaların %10-25'inde arter kan gazları (AKG) normal bulunmaktadır (52). Normal AKG değerlerinin yaşla ilişkisi vardır. PTE'si kanıtlanmış hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada 40 yaşın altındaki hastaların %29'unda PaO<sub>2</sub> 80 mmHg üzerinde bulunurken, yaşlı grupta bu oran %3 olarak saptanmıştır (57). Bu hastaların tümünde alveoler-arteriyel O<sub>2</sub> (P(A-a)O<sub>2</sub>) farkı yüksek bulunmuştur. Daha önce PTE geçiren ve altta yatan kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan hastaların yer aldığı PIOPED çalışmasında PaO<sub>2</sub> ve P(A-a)O<sub>2</sub> farkı açısından PTE'si kanıtlanmış ve ekarte edilmiş hastalar arasında anlamlı bir fark

bulunmamıştır (58). Buna rağmen PaO<sub>2</sub>'si normal bulunan hastaların çoğunda P(A-a)O<sub>2</sub> farkı genellikle 20 mmHg'nin üzerinde bulunmaktadır (57). AKG'da benzer değişikliği yapan bir çok akciğer patolojisi bulunduğundan, bu ölçümlerin hastalığın kesin tanısında veya ekarte edilmesinde yararı olmadığı açıktır. Ancak başka bulguların varlığında, tanıyı destekleyici olarak kullanılırlar. Buna rağmen nedeni açıklanamayan hipoksemi ve normo/hipokapni saptandığında PE yönünden daha ileri tetkik yapılmalıdır. Ayrıca AKG PE şiddetinin belirlenmesinde ve tedaviye cevabı izlemede kullanılmaktadır .

**D-Dimer:** Spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. Serum düzeyi, ELİSA veya latex aglutinasyon yöntemi ile ölçülür. Tanı algoritmalarında noninvazif tanı amacıyla, genellikle V/Q sintigrafisi ve alt ekstremitte USG ile birlikte değerlendirilebilir. PE ve DVT şüpheli hastalarda özellikle ELİSA yöntemi ile değerlendirildiğinde serum düzeyi 500ng/ml altında bulunursa, PTE %95-99 oranında ekarte edebilmektedir (59). ELİSA yönteminin sensitivitesinin yüksek olmasına karşılık, uygulama uzun sürer. Bu nedenle acil kullanım için pratik değildir. Buna karşılık Latex aglutinasyon yöntemi hızlı fakat sensitivitesi düşüktür. Latex aglutinasyon testi ile D-Dimer düzeyinin normal saptanması PTE'yi ekarte etmek için yeterli bulunmamıştır (60). Latex D-Dimer testi daha çok taramalar için kullanılmalı ve yüksek bulunması halinde PTE ekarte etmek için ELİSA yöntemi kullanılmalıdır. D-Diğer düzeyi; cerrahi, travma, renal patoloji, sistemik lupus eritematozus gibi bir çok durumda yüksek bulunabildiğinden, pozitifliği PTE için tanı koydurucu olamaz (52).

### **Elektrokardiyografi (EKG)**

EKG özellikle AMI'ı ayırmada yardımcı olur. Bu açıdan EKG ilk yapılması gereken testlerden birisidir. EKG'deki temel değişiklikler RV basınç yükü ile ilgilidir.

Masif PE olduğu kesinleşmiş olan bir hastada aşağıda bildirilen EKG bulgusundan en az üçüne rastlanmıştır (52);

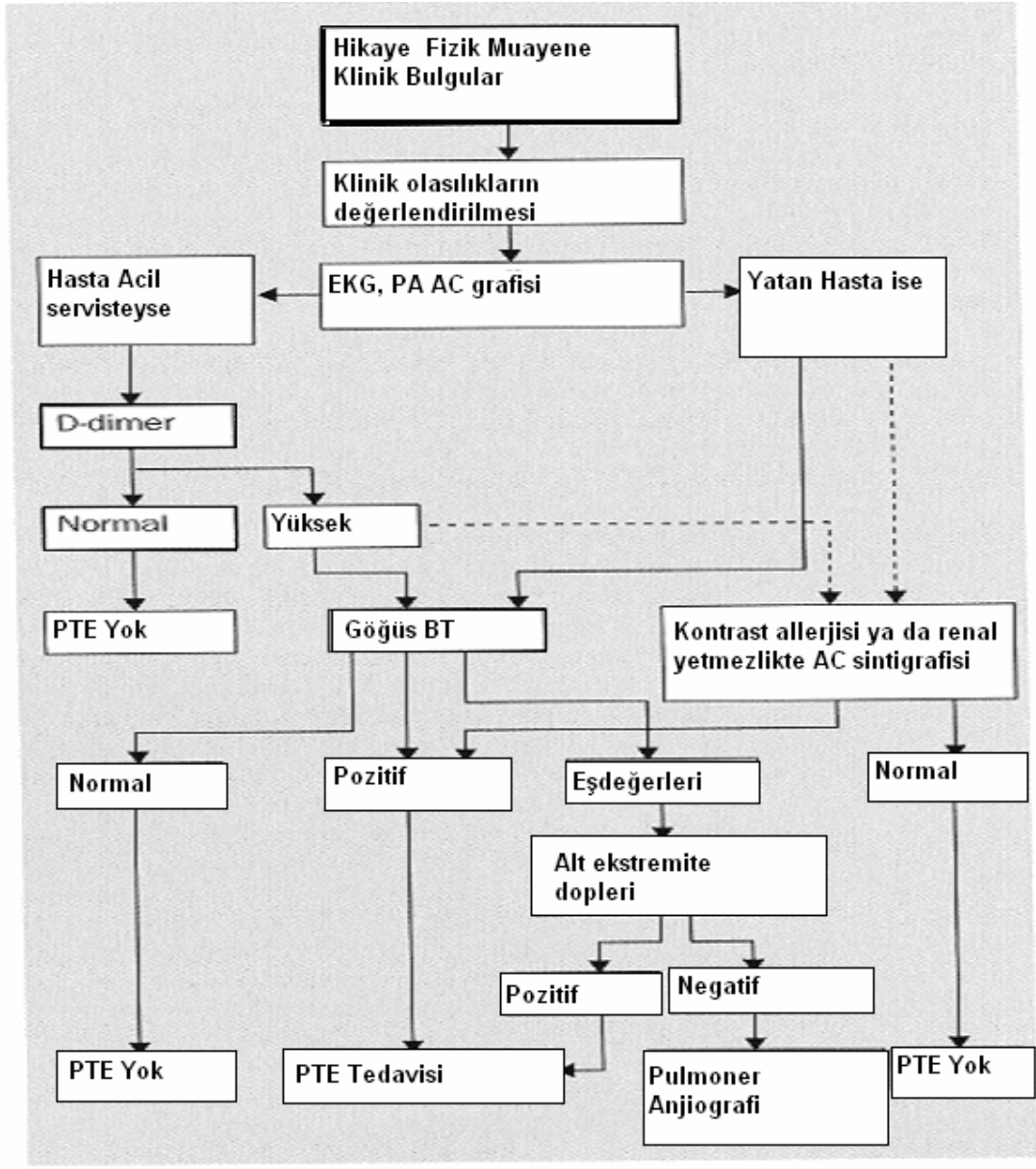
- 1-Komplet yada inkomplet sağ dal bloğu,
- 2-D<sub>1</sub> veya aVL'de 1.5 mm'den derin S dalgası,
- 3-D<sub>II</sub>'de olmadığı halde DIII ve aVF de QS.
- 4-Extremite derivasyonlarında voltaj düşüklüğü,
- 5-D<sub>III</sub>, aVF ve V<sub>1-4</sub>'de T negatifliği,
- 6-S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> paterni

## **PTE Tanısında Görüntüleme Yöntemleri**

### **Direkt Göğüs Röntgenogramı**

PTE'li hastalarda direkt göğüs röntgenogramı (DGR) normal olabilir veya nonspesifik bulgular içerebilir. Hatta ileri derecede semptomatik PTE'li olgularda DGR'de bir değişiklik izlenmeyebilir. DGR bulguları sıklık sırasına göre (61);

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



Şekil 1. Pulmoner tromboembolide tanı algoritması (62).

### Bilgisayarlı Tomografi (34,35,61,62,64)

Kontrastı arttırılmış (dinamik) spiral (helikal) ve elektron ışın BT, PE tanısında değerli bir metot olarak ortaya çıkmıştır. Yaygın elde edilebilir olması nedeni ile spiral BT bir çok durumda ilk tercih metodu olarak kullanılmaktadır. Konvansiyonel angiografiye göre teknik olarak daha hızlı, daha az kompleks,

operatör bağımlılığı daha azdır ve teknik nedenli yetersiz değerlendirme sıklığı (%2-5) anjiyografi ile aynıdır. BT'nin sintigrafiye göre avantajları; yorumcular arasında fikir birliğinin yüksek olması, akciğer parankimi ve mediasteninin görüntülenmesi ile PTE yokluğunda alternatif tanılarının (akciğer kitlesi, pnömoni, ciddi amfizem, plevral effüzyon, mediastinal LAP) konulmasına olanak sağlamaktadır. BT aynı zamanda RV disfonksiyonunu tespit edebilmekte, böylece ciddi potansiyel ölümcül emboliyi gösterebilmektedir. Ayrıca dinamik akciğer BT çekilişi sırasında bacak, pelvis ve abdominal venler DVT varlığı açısından değerlendirilebilmektedir.

BT ana, lobar veya segmental pulmoner arterlerdeki embolileri %90'dan fazla duyarlılık ve özgüllükte ortaya çıkarabilmesine rağmen, subsegment düzeyindeki embolileri göstermedeki özgüllük ve duyarlılığı daha düşüktür. İzole subsegment embolilerin insidansı %6-30 arasında değişmektedir. Bu teknikle ana pulmoner arterlerden segmental arterlere kadar intravasküler bir pıhtı belirlenebilir. Ancak subsegmental ve daha periferik bölümde yerleşen küçük pıhtıları güvenilir bir şekilde görüntüleme olanağı vermeyen tek dedektörlü BT cihazlarının yerini, son birkaç yıldır yeni jenerasyonlu çoklu dedektör (8, 16, 32 hatta 64 dedektörlü) içeren BT cihazları almıştır. Hastanın çok kısa süre nefes tutmasıyla uygulanan bu yöntemde beş milimetrenin altında kesit aralığı vardır. 1.25 mm'nin altında kesit aralığında periferik pulmoner arterlerin (5.dalanma) incelenebilme olanağı doğar. Solunumdan ve kalp atımlarından doğan artefaktların minimale indiği bu yeni jenerasyon BT incelemesinin sensitivitesi %90, spesifisitesi %90, pozitif beklenen değeri %93, negatif beklenen değeri ise % 94'tür. Dikkate değer bir nokta ise, altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilen anjiyografi de bile PİOPED çalışmasındaki 2 hakem okuyucunun subsegment embolilerin varlığı yada yokluğu üzerinde %66 oranında fikir birliği sağladığıdır. Selektif pulmoner anjiografinin kullanıldığı başka bir çalışmada ana, lobar ve segmenter embolilerde tam bir fikir birliği sağlanırken subsegment embolilerde sadece %13 oranında fikir sağlanmıştır (k5-56). Bu nedenle spiral BT ile açıkça görünen bu sorun anjiyografide de yaşanmaktadır. PE'nin tanısal algoritmalarına BT'nin eklenmesi giderek kabul görmektedir (K-5-23,k3).

BT bulgularını vasküler değişikler ve parankimal-plevral değişiklikler olmak üzere iki grupta toplamak mümkündür.

**Vasküler değişiklikler:** En güvenilir bulgu arter lümeninin içerisindeki dolma defektlerinin saptanmasıdır. Defektler en azından bir kesimde damar kenarından ince bir kontrast madde ile çevrelenir. Damar kesite vertikal olarak gelirse daire şeklinde bir defekt ve çevresinde kontrast madde izlenir. Oblik olarak gelirse ekzantrik dolma defektleri izlenir. Daha az sıklıkla damar tam kesintiye uğrar. Akciğer parankim penceresinde santral ve periferik damar çaplarında genişleme olduğu görülür .

**Parankimal ve plevral değişiklikler:** En sık plevral tabanlı kama şeklinde parankimal konsolidasyon görülmesine rağmen, bu bulgu spesifik değildir. Pnömoni, tümör, fibrozis, kanama veya ödem de aynı görünümü yapabilir. Kalın bir damarın plevral tabanlı kama şeklinde parankimal konsolidasyonun tepesine doğru girmesinin (vasküler sign) PE'yi kuvvetle düşündürmesi gerektiği bildirilmektedir. Ancak bu bulgu sık değildir ve tanımlanması zordur .

Çizgisel bantlar diğer sık görülen bir bulgudur ancak şiddetli enfeksiyonlar veya diskoid atelektaziler de benzer görünüm verir. Plevral sıvı olguların yarısından çoğunda görülür. Altta yatan neden bilinmemektedir. Plevral sıvı emboli saptanan akciğer tarafında olabileceği gibi diğer akciğer tarafında da gelişebilir . Diğer parankimal değişikler buzlu cam görünümü, fokal yamalı artmış yoğunluklar ve oligemidir.

### **BT'de yanlış pozitif ve negatif değerlendirmeler**

Teknik nedenli yetersiz değerlendirme sıklığı %2-5'dir. Teknik faktörler arasında en önemli olanları solunum artefarkları ve damarların yetersiz kontrastlanmasıdır. Yanlış negatif sonuçların sebepleri arasında, bir akciğer bölgesinin yeterli düzeyde görüntülenmemesi, özellikle lingula ve orta lob gibi vertikal olmayan arterlerin değerlendirilmesindeki güçlükler, süperior vena kava

obstrüksiyonu yada intrakardiak-intrapulmoner şantlar nedeni ile pulmoner arterlerin yeterli düzeyde kontrastlanmaması sayılabilir. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda pulmoner arter çevresindeki intertisyel ödem, mukoid tıkaçlar, hiler bölgedeki normal ve anormal lenf nodları emboliyi taklit edebilir. Ayrıca intraluminal defektler enfeksiyon ve tümöre bağlı olabilir.

### **Manyetik Rezonans Anjiyografi**

Pulmoner Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)'de dolaşım ve solunuma bağlı hareket artefaktları, kan akımı, akciğerlerin hava içermesi nedeni ile oluşan manyetiğe ait duyarlılıklar PTE'yi değerlendirmede sorunlar oluşturmaktadır. Son zamanlarda MR görüntüleme tekniklerindeki yenilikler sonucu geliştirilen yeni sekanslar (single-breath –hold three-dimentional gradient-recalled echo sequences) ile kontrast madde verilerek yapılan tetkiklerde son derece kaliteli görüntüler elde edilmektedir. Santral, lobar ve segmental embolileri büyük bir doğrulukla göstermektedir. Bununla birlikte BT'de olduğu gibi subsegment embolileri göstermede yetersiz kalmaktadır (64).

### **Ventilasyon / Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi**

V/Q sintigrafisi yıllar boyunca şüphe duyulan PE'ye yaklaşımda başta gelen tanı yöntemi olmuştur. Normal ve yüksek olasılıklı sintigrafisi sonuçları tanısal olarak kabul edilmektedir. Normal perfüzyon sintigrafisi PE tanısını daha ileri test yapmayı gerekli görmeyecek kadar kesinlikle dışlamaktadır (65). Akciğer perfüzyon sintigrafisinin duyarlılığı oldukça yüksek olmasına rağmen pulmoner kan akımını azaltan tüm lezyonlardan etkilenebileceği için özgüllüğü aynı oranda yüksek değildir. Bu nedenle perfüzyon sintigrafisi değerlendirilirken mutlaka birlikte akciğer ventilasyonu da göz önünde bulundurulmalıdır (66).

Perfüzyon sintigrafisi için, 74-148 MBq (2-4 mCi) Tc-99m ile işaretli makroakregat albümin (MAA) kullanılırken, ventilasyon sintigrafisi için sıklıkla kullanılan radyofarmasötik Xenon-133 (Xe-133)'dür (66).



V/Q sintigrafisinin yorumlanmasında en son 1995 yılında modifiye edilen PIOPED kriterleri kullanılarak yüksek, orta, düşük ve normal olasılıklı olarak değerlendirilmektedir (66,67). Bunları şu şekilde özetlemek mümkündür.

**a. Yüksek Olasılık (%80 veya üzeri PE)**

1- Akciğer grafisinde veya ventilasyon sintigrafisinde herhangi bir anormallik olmadan yada akciğer grafisi veya ventilasyon sintigrafisinde karşı gelen defektlerden daha büyük olan 2 yada daha fazla büyük (bir segmentin %75'inden fazla) segmental perfüzyon defekti.

2- Akciğer grafisinde veya ventilasyon sintigrafisinde karşı gelen defekt olmadan 2 yada daha fazla orta büyüklükte (bir segmentin %25'i ile %75'i arası) segmental perfüzyon defekti + bir büyük uyumsuz segmental defekti.

3- Ventilasyon sintigrafisi normal yada akciğer grafisinde karşı gelen defekt olmaksızın 4 yada daha fazla orta büyüklükte segmental perfüzyon defekti.

**b. Orta Olasılık (%20-79)**

Düşük yada yüksek olasılık sınıflarına girmeyen.

**c. Düşük Olasılık (% 19 veya altı)**

1-Akciğer grafisi normalken tek orta büyüklükte segmental perfüzyon defekti

2- Akciğer grafisi normalken küçük (bir segmentin %25'inden az) segmental perfüzyon defektleri

3-Bir akciğerin 4 veya daha az, bir akciğer bölgesinin 3 veya daha az segmentini tutan, ventilasyon sintigrafisinde eşit yada daha fazla büyüklükte uyumlu defektin eşlik ettiği herhangi bir perfüzyon defekti

4-Non-segmental perfüzyon defektleri (Plevral efüzyonla kostofrenik açının kapanması, kardiyomegali, aorta, hilus ve/veya mediastende genişleme, hemidiyaframda yükselme vb)

#### **d. Normal**

Perfüzyon defekti yoksa veya akciğer grafisinde görünen akciğer alanları perfüzyon sintigrafisinde de tam olarak seçilebiliyorsa .

#### **Pulmoner Anjiografi**

Pulmoner anjiografi, PE tanısında lümenin direkt olarak değerlendirilmesini sağlayan ve embolinin varlığını gösterebilen "altın standart" olarak kabul görülen bir görüntüleme yöntemidir. Çok duyarlı ve özgül bir testtir. Ancak daha küçük emboliler için (subsegmentter) daha az hassasiyet taşır. PİOPED çalışmasında iki hakem yorumcu subsegmenter embolilerin varlığı veya yokluğu üzerine sadece %66 olguda görüş birliği sağlamışlardır (65). Selektif pulmoner anjiografinin kullanıldığı başka bir çalışmada ana, lobar ve segmenter emboliler üzerinde tam bir fikir birliği sağlanırken, subsegmenter embolilerde bu oran sadece %3'dür (58-68). Bu embolilerin önemi belli değildir, ancak bu altta yatan kardiyopulmoner hastalık varlığına, eşlik eden DVT yaygınlığına ve DVT için risk faktörü olup olmamasına bağlı olabilir.

#### **Pulmoner anjiografi endikasyonları (68)**

- 1-Klinik şüphe durumu ile sintigrafi bulgularının uyumsuz olduğu durumlar; Örneğin PİOPED çalışmasında klinik şüphe yüksek iken, sintigrafi düşük olasılıklı olan olguların %40'ında anjiografi sırasında emboli tespit edilmiş.
- 2-Sintigrafi yüksek olasılıklı olarak değerlendirilmiş ancak klinik olasılık düşük ise; PİOPED çalışmasında sintigrafik olarak yüksek olasılıklı ancak klinik düşük olasılıklı ise anjiografi %56 oranında pozitif bulunmuş.
- 3-Vena kava inferior filtresi yerleştirilmeden önce; eğer aşırı DVT veya renal ven trombozu emboli kaynağı olarak tespit edilmemişse,
- 4-Hemodinamik bozukluk gelişmiş masif PE süphesinde hasta acil perkutan veya cerrahi tromboembolektomiden fayda görebilecekse,

5-Konjenital anomalilerin değerlendirilmesinde,  
6-Kronik tromboembolik hastalıkta santral pulmoner arterlerin pulmoner hipertansiyona neden olduğu ve tromboembolektomiye aday olan olgularda,  
7-Pulmoner sintigrafi tanısal olmadığında, pulmoner anjiyografiye alternatif olarak alt ekstremité incelemesi sıkça kullanılmaktadır. DVT saptanması halinde tedavi yaklaşımı genellikle pozitif anjiyografide olduğu gibidir. Seri olarak yapılan alt ekstremité incelemeleri negatif sonuç verdiği takdirde ciddi PE veya buna bağılı morbidite olası gözükmemektedir (34). Ancak alt ekstremité seri incelemeleri kolay yapılamamakta ve asemptomatik DVT olan hastalarda DVT için doppler incelemesi duyarlılığının düşük olması nedeni ile bacak incelemeleri negatif olduğunda anjiyografi sıklıkla en iyi alternatiftir.

### **Pulmoner anjiyografinin rölátif kontradikasyonları (68)**

1. Aşırı pulmoner hipertansiyon varlığı
2. Sol dal bloğu olan olgular. Bu olgularda işleme sekonder komplet kalp bloğu gelişebileceğinden geçici pacemaker takıldıktan sonra yapılmalıdır.
3. Ventriküler irritabilite
4. Önceden bilinen aşırı kontrast madde allerjisi
5. Gebelik
6. Renal yetmezlik
7. Bilinen RA trombüsü

Pulmoner anjiyografilerin %3'ünde yetersiz hasta kooperasyonu ve teknik nedenlerle tanısal olamamakta ve bazen komplikasyonlar nedeni ile işlem yarım kalabilmektedir.

### **Angiyografinin komplikasyonları**

İşleme bağılı mortalite %0.1-0.5 arasında bildirilmektedir (68). PİOPED çalışmasında yer alan 1111 PE şüphesi olan hastada bu tekniğe bağılı komplikasyon arasında %0.5 oranında ölüm ve %1 oranında major ölümcül olmayan

komplifikasyonlar bildirilmiştir (65-69). Yapılan bir çok çalışmada mortalitenin direkt olarak, RV end diastolik basınç yüksekliği ile alakalı olduğu ortaya konulmuştur (68).

Ölüm dışındaki diğer komplifikasyonlar genellikle sekel bırakmadan düzelmektedir. Majör komplifikasyon oranları şu şekilde bildirilmektedir (68): RV perforasyonu (%1), endokardial kontrast kaçağı (%0.4), belirgin semptomatik aritmi (%0.8), kardiyopulmoner arrest (0.4), renal disfonksiyon (%1), kontrast reaksiyonu (%0.8).

### **Derin Ven Trombozu Tanısı**

Hikaye ve fizik muayenenin %50 oranında yanlış pozitif ve yanlış negatif olması nedeniyle, akut venöz trombozun tanısı oldukça güçdür (70). Klinik olarak DVT tanısı almış hastaların ancak %46-62'si görüntüleme yöntemleri ile kesin DVT tanısı almıştır (70).

Üzerinde önemle durulması gereken bir nokta tanının atlanması durumunda, tekrarlayan trombüsler nedeni ile PE ve kronik venöz yetersizlik gelişiminin kaçınılmaz olduğudur. DVT'nin en büyük ve en erken komplifikasyonu pulmoner embolidir. Posttrombotik sendrom ise geç komplifikasyondur.

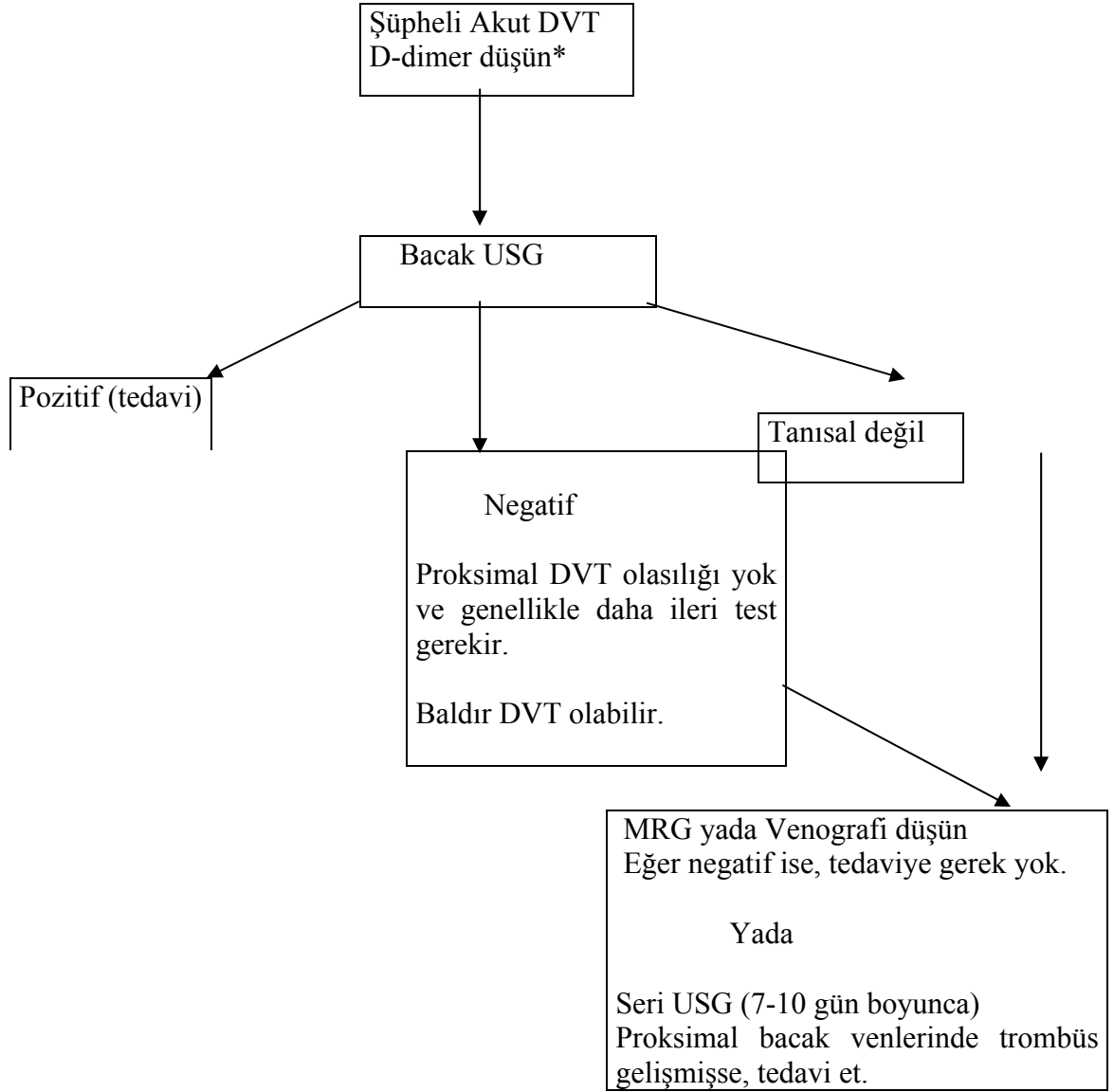
İdeal test, DVT tanısı ile birlikte, trombüsün yerini, derecesini, içeriğini ve ven duvarına yapışma derecesini belirtebilmeli, pıhtının yaşını, akut- kronik durumunu ve ven kapakları hakkında bilgi verebilmelidir. Ayrıca güvenli, en az sıkıntı veren, mobil, hızlı yapılabilen ve ucuz bir test olmalıdır.

### **Kontrast Venografi**

DVT tanısında kontrast venografi altın standart olmasına rağmen, ultrasonografi (USG)'nin geliştirilmesi ile kullanımı azalmıştır. Venografi non-invazif incelemeler tanısal olmadığında veya yapılması imkansız olduğunda yapılmalıdır. Genellikle kesin ve güvenilir olmakla birlikte yüzeysel flebit ve

hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilen invazif bir işlemdir (35-70)

**Şekil 2.** Şüpheli akut DVT'ye tanısal yaklaşım algoritması (35).



\*Eğer klinik şüphe düşük ve D-dimer testi negatif ise görüntüleme çalışmalarına gerek yok.

### **İmpedans Pletismografi**

Popliteal ven ve üstündeki proksimal DVT'nin saptanmasında güvenilir bulunmuştur. Semptomatik hastaların araştırılmasında, posttrombotik dönemde hastaların takibi yada kollateral gelişimin saptanmasında kullanılabilir. Ön çalışmalar

proksimal alt ekstremite DVT’de %90’dan fazla duyarlılık ve %97 özgüllüğünün olduğu ileri sürülmüş, ancak bu yöntemle izole alt bacak ven trombüslerinin %30’u saptanmıştır (65-70). Soğuğa bağlı vazokonstrüksiyonda, anksiyetede, KOAH, konjestif kalp yetmezliği ve hamilelik durumunda yanlış pozitif sonuç verebilmektedir (70).

### **Doppler Ultrasonografi**

En çok kullanılan, kolaylıkla tekrarlanabilen, düşük maliyetli, taşınabilir, tamda oldukça duyarlı non-invazif bir testtir. Testin doğruluğu yapanın deneyimi ile doğru orantılıdır. Venöz tıkanıklık, valvüler yetersizlik ve perforan venler hakkında ayrıntılı fikir verir. Baker kistleri, hematom, LAP, arteryel anevrizma, yüzeysel tromboflebit, ve abseler gibi DVT dışındaki patolojileri de gösterebilir (65). Ancak baldır venleri için hassasiyeti az olup bu venlerdeki kısmi tıkanıklar saptanamayabilir. Yakın zamanda yapılan çoğu klinik çalışmada doppler USG’nin semptomatik proksimal DVT tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğü %90’nin üzerinde bulunmuştur (71). Asemptomatik DVT için düşük hassasiyet ( %50’nin altı), operatöre bağımlılık ve baldır, internal iliak ve profunda femoris venlerindeki tromboza karşı duyarsızlık gibi eksiklikleri bulunmaktadır. Pelvik kitle, şiddetli konjestif kalp yetmezliği, hamilelik ve yaygın asit durumlarında yanlış pozitif sonuç verebilir (70).

### **Venöz Duplex İmaging**

Bu testte, ven lümeninin ekojenik yapısının görüntüsü, venin basınca dayanabilirliği ve ven akım dinamiği ana kriterlerdir. Eski trombüs taze trombüsden daha ekojenik görüntü verir. Akut venöz trombüsde ana kriter venin basınca dayanabilirliğidir. Femoro-politeal DVT’de çok hassas olup, derin femoral ven, addüktör kanaldaki superfisyel femoral ven ve iliak venlerde uygulanması zordur. Bu görüntüleme yöntemi yaygın venöz kompresyonu olanlarda, kontrast madde alerjisi olanlarda ve kronik venöz yetersizliği olanlarda avantajlıdır (70).

## **Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Bilgisayarlı Tomografi**

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) DVT tanısında giderek artan sıklıkta kullanılan, venografiye alternatif, güvenilir noninvazif bir yöntemdir (35-65). Bu tekniğin en büyük avantajı inferior vena kava ve pelvik venlerdeki mükemmel çözünürlüğüdür. Eş zamanlı bilateral alt ekstremite görüntülemesi yapabilmekte ve akut DVT'yi kronik DVT'den doğru olarak ayırt ettiği düşünülmektedir. Sellülit veya baker kisti gibi başka patolojileri akut DVT'den ayırt etmekte faydalı olabilir. Bacakların, pelvis ve akciğerlerin tek bir seansda görüntülenmesi ile hastanın VTE yelpazesinde yer alan tüm patolojilerin taranması gibi ek avantajları vardır. MRG'nin baldır DVT için sensitivitesini değerlendiren veriler az olmasına rağmen, bir prospektif çalışmada %87 oranında sensitif olduğu gösterilmiş, ancak venografinin bu lokalizasyon için daha üstün olduğu bildirilmektedir (72).

Klinik değerlendirme + D-Dimer ölçümü + Venöz ultrasound + Spiral BT ile PTE tanı koyma oranı %99 çıkmaktadır (73)

## **TEDAVİ**

PTE'de tedavi iki ana başlık altında incelenebilir. Medikal ve Cerrahi tedavi

### **Medikal Tedavi**

Antikoagülasyon

Trombolizis

### **Cerrahi Tedavi**

Embolektomi

Vena kava inferior filtresi

## **Medikal Tedavi**

### Antikoagülan Tedavi

Standard ( Unfraksiyone-UFH) Heparin

Düşük Molekül Ağırlıklı (DMAH) Heparin

Oral Antikoagülanlar

Yeni antikoagulanlar

- Uzun etkili pentasakkaridler (Fondaparinux, idraparinux)
- Oral direkt trombin inhibitörleri (ximelagatran)

Klinik bulgular ve ilk inceleme sonuçlarıyla PTE'den özellikle de orta ya da yüksek olasılıklı PTE'den kuşulanıldığında, tanının kesinleşmesi için yapılacak inceleme sonuçlarını beklemeden antikoagulan tedaviye başlanmalıdır. İncelemeler sonucunda PTE tanısından uzaklaşırsa bu tedavi sonlandırılabilir (74).

### **Standard UFH Heparin**

Elli yılı aşkın süredir kullanımda olan UFH, antitrombin-III'ün aktif kısmına bağlanarak başta trombin olmak üzere faktörIIa, faktörXa gibi pıhtılaşmayı sağlayan proteazları inaktive eder (75). Subkutan yolla da verilebilen heparin daha çok intravenöz olarak devamlı infüzyon veya intermittan şeklinde verilmektedir. Ancak intermittant verildiğinde günlük total doz gereksinimi arttığı gibi kanama komplikasyonu daha fazla görülmektedir. Hematom gelişme riski nedeniyle intramüsküler uygulamadan kaçınılmalıdır.

Heparin başlangıç dozu olarak 5 000 - 10 000 U ( 80 U/kg) intravenöz bolus tarzında verildikten sonra 1000-1250 U/saat (18 U/kg/saat) olacak şekilde sürekli infüzyon başlanır (74). İntravenöz uygulama şekli ve dozları Tablo 7'de görülmektedir.



**Tablo 7.**İntravenöz Heparin Tedavisi (76)

Uygulama şekli	Başlangıç dozu	İdame dozu
Standard	5000 - 10 000 U	1300 U / saat
Vucut ağırlığına göre	80 U / kg	18 U / kg / saat
aPTT = 1.5 - 2.5 x kontrol değeri (45-75 saniye) olacak şekilde infüzyon hızı ayarlanır		

Doz ayarlaması aktive parsiyel tromboplastin zamanına ( aPTT ) göre yapılır. Tedavi öncesi ve bolustan 4-6 saat sonra aPTT incelemesi yapılır. Kontrol değerine göre 1.5 - 2.5 misline ulaşması sağlanmalıdır ( 4 -75 saniye ). Heparin tedavisine 5-7 gün devam edilmesi yeterlidir. Daha önce heparin alanlarda ya da heparin tedavisinin genellikle beşinci gününden itibaren gelişebilen immün trombositopeni yeni trombüslerin oluşumuna neden olabilir (35-74). Böyle bir tablo geliştiğinde heparin hemen kesilmelidir. Bu komplikasyonun olup olmadığını belirleyebilmek için düzenli trombosit sayımı yapılmalıdır.

UFH'nın en önemli komplikasyonu kanama'dır. Majör kanama, heparin verilen olguların %5'inde görülür (74). Kanama riski düşük ise bu oran %1, risk yüksek ise % 11'e kadar çıkabilir. Kanamaya yol açan risk faktörleri; ileri yaş, bir kanama bölgesinin varlığı, tedavi öncesi yedi gün içinde yapılmış invaziv vasküler incelemeler, operasyon, doğum, karaciğer hastalığı, ciddi trombositopeni varlığı ve eş zamanlı antiplatelet veya trombolitik tedavi uygulanışıdır (74).

UFH'nın nadir görülen ancak yaşamı tehdit edebilen diğer bir komplikasyonu ise trombositopeni (heparinle indüklenen trombositopeni – HİT) dir. İki şekli tanımlanmıştır (62,74,77) ;

**a) Benign HİT:** Non-immün mekanizma ile erken dönemde oluşur ve tedavi sırasında geri dönüşümlüdür.

**b) İmmün HİT:** Geç olarak yani tedavinin 5-15. günü ve paradoksal olarak venöz ve arteriyel trombotik komplikasyonlarla birlikte ortaya çıkan IgG aracılığı ile gelişen ciddi trombositopenidir. Trombositopeni için trombosit sayısının bazal

değerinin yarısından az olması tanıda yardımcıdır. 20.000/mm<sup>3</sup>'ün altına dahi düşebilir. Heparin kesildikten sonra 10 gün içinde normale döner. HİT, DMAH'e göre UFH tedavisinde daha sık görülmektedir (74). Tedavi sırasında gūnaşırı trombosit sayımı yapılmalıdır.

HİT oluştuğunda UFH ve DMAH'ler kontrendikedir. Ekstremitelerde nekroz riski nedeniyle warfarin tek başına kullanılmamalıdır. Böyle bir durumda rekombinan hirudin-lepirudin, danaparoid sodyum veya argatroban kullanılabilir (74-75).

Heparin ile kanama oluştuğunda tedavi kesilir. Heparinin yarı ömrü 60-90 dakika olduğundan PTT, genellikle en geç 6 saat içinde normale döner. Kanamanın şiddetine göre ya daha düşük dozda heparin yeniden başlanır ya da alternatif tedavi verilir. İntrakranial kanama gibi yaşamı tehdit eden bir kanama söz konusu ise fibrinojen ve faktör VII içeren kriyopresipitat veya taze donmuş plazma (genellikle iki ünite) ve heparin antidotu olan protamin sülfat (son 4-6 saatte kullanılan heparinin 100 ünitesi için 1 mg) uygulanır. Hipotansiyon, vazodilatasyon ve dispne ile kendini gösteren allerjik reaksiyonlara neden olabileceğinden protamin sülfat, 10-30 dakikada intravenöz ve yavaş olarak verilir (74).

**Heparinin diğer yan etkileri;** osteoporoz, serum aminotransferazlarında yükselme, hiperkalemi, hipokalsemi, eozinofili, deri reaksiyonları, allerjik reaksiyonlar ve alopesidir.

**Heparin için kesin kontraendikasyonlar;** Uyumsuz hastalar, belirgin karaciğer hastalığı, santral sinir sistemi ile göz operasyonu geçirenler ve gebelik.

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

Molekül ağırlıkları 1000 ile 10000 arasında, ortalama 4000-5000 olan ve halen birçok preparatları (Enoxaparin, Dalteparin, Nadroparin, Parnaparin vb.) kullanımda olan DMAH'lerin UFH göre yarı ömürleri daha uzundur. Antikoagulan etkilerini AT III'e bağlanarak ve Faktör Xa inhibisyonu yaparak gösterirler (74).

Böbrek yoluyla atılan ve plasentadan geçmeyen DMAH'ler, UFH gibi gebelerde derin ven trombozu ya da PTE tedavisinde kullanılırlar. Cilt altı ve günde bir veya iki kez uygulama kolaylığı vardır.

Masif olmayan PTE tedavisinde DMAH'in en az UFH kadar etkin olduğu yapılan birçok çalışma ile ortaya konmuştur (78-79). Masif PTE tedavisinde DMAH'lerin kullanımı söz konusu değildir.

DMAH, hastanede kalış süresini kısaltır, yaşam kalitesini artırır. Tedavi başlamadan önce ve tedavinin 5.günü yapılan trombosit sayımının dışında laboratuvar monitorizasyonuna gerek yoktur. Eğer tedavi sürdürülecekse 2-3 günde bir trombosit sayımı yeterlidir. Derin ven trombozu olan bazı olgularda evde DMAH uygulaması etkin ve güvenilir bulunmasına karşın PTE'de ambulatuvar tedavi tavsiye edilmemektedir. Kanama riski daha düşük (UFH: % 10, DMAH : %3) olan DMAH'lerin uzun süre kullanımında osteoporoz riski UFH'ya göre çok daha azdır. Yine UFH ile karşılaştırıldığında trombositopeniye (HİT) daha az neden olmaktadır (74).

### **Oral Antikoagülanlar**

Oral yolla alınan ve barsaktan iyi emilerek karaciğerde metabolize olan warfarin ve türevleri idrarla vücuttan atılır. Karaciğerde K vitaminine bağlı dört pıhtılaşma faktörünün (faktör II, VII, IX ve X ) sentezini inhibe ederek ve protein C ve S gibi antikoagülan proteinlerin karboksilasyonunu sınırlayarak etki gösterir. 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. En az 5-7 gün birlikte uygulanır.

Warfarinde doz ayarlaması yine protrombin zamanı'na (PT) ve uluslararası normalize edilmiş oran (INR)'ye göre yapılır. Bu oranın 2.0-3.0 düzeyinde tutulması gerekir. Ardarda iki gün INR değeri bu terapötik aralığa eriştiğinde heparin kesilerek

warfarinle tedaviye devam edilir. INR değeri 3.0- 4.5 aralığında olduğunda venöz tromboembolizm insidansı azalmadığı gibi kanama riski de 4 kat artar (74). INR'nin terapötik aralıkta tutulması amacıyla oral antikoagulanların yükleme dozunda başlanması yararlı değil hatta zararlıdır (74). Çünkü diğer koagulasyon faktörleri ile (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.

Heparin tedavisinden sonra warfarin yerine antikoagulasyona cilt altı DMAH ile devam edilmesini savunan görüşler de vardır (62,75). Ancak uzun süreli bu tedavinin, warfarin türevi oral antikoagulanlarla yapılmasının ucuz ve kolay olması gibi avantajları unutulmamalıdır.

Oral antikoagulanlarla tedavi süresinin medikal hastalarda 12 haftadan az olmaması önerilmektedir. İlk PTE atağı geçiren hastalarda altı hafta ya da altı ay gibi sürelerle oral antikoagulanın verildiği bir çalışmada, iki yıllık izlem sonucunda altı hafta tedavi uygulanan grupta PTE rekürens oranı %18.1, altı ay verilen grupta ise % 9.5 bulunmuştur (74-80).

Oral antikoagulanların en önemli komplikasyonu kanama'dır. INR değeri 3.0'ın üzerine çıktıda 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. Tedavinin ilk haftasında oluşur. Protein C ve S eksikliğinde ve malignite söz konusu olduğunda ortaya çıkar (74).

Tablo 8'de oral antikoagulanlardan Warfarin'in diğer ilaçlarla etkileşimi, kullanımında risk oluşturan durumları ve kontrendikasyonları yer almaktadır.

**Tablo 8.** Varfarinin ilaç etkileşimi, risk durumları ve kontrendikasyonları (76).

İlaç Etkileşimi		Risk Durumlar	Oluşturan	Kontrendikasyonlar
<b>Etkisini arttıranlar</b>	Etkisini azaltanlar	65 yaş üzerinde olmak		Uyumsuz hastalar
Klorpromazin	K vitamini	Geçirilmiş inme ya da GI kanama		Belirgin karaciğer hastalığı
Kloral hidrat	Barbituratlar	Böbrek ya da karaciğer yetmezliği		SSS ve göz operasyonu
Geniş spektrumlu antibiyotikler	Rifampin	Eş zamanlı antiplatelet tedaviler		Gebelik
Allopurinol	Kolestramin			
Simetidin	Oral kontraseptifler			
Trisiklik antidepresanlar	Tiazidler			
Disulfram	Sukralfat			
Laksatifler	Kortikosteroidler			
Yüksek doz salisilatlar	Nafsilin			
Tiroksin				
Klofibrat				
Flukonazol				
İzoniazid				
Metronidazol				

### **Trombolitik Tedavi**

Günümüzde bir PE olgusunda yüksek klinik kuşku (abdominal/pelvik büyük operasyonlar, multipl travma, immobilité, şişmanlık gibi bir veya daha fazla majör risk faktörünün bulunduğu masif veya submasif emboli bulguları), yüksek olasılıklı sintigrafi bulgusu (nonperfüze alanların > % 30 olması gibi) ve EKO’da sağ ventrikül hipokinezisi varsa ölüm riskinin azaltılması ve PTE nüksünün önlenmesi bakımından trombolitik tedavinin çok daha etkin olduğunu vurgulayan yayınlar vardır (81,82). Varolan pıhtının bu tedavi ile hızla erimesi sonucu erken dönemde pulmoner kan akımındaki tıkanma hızla ortadan kalkar, akciğer kanlanması yeniden sağlanır, PAB düşer ve kardiyojenik şok önlenmiş olur (82,83) .

Geç dönemde ise kronik pulmoner hipertansiyonun oluşmasını engellediğinden yaşam kalitesi yükselir. Trombolitik tedavi aynı zamanda pelvis ve derin bacak venlerindeki trombüsü de erittiğinden PE nüksü de engellenir.

## **Masif PE’de Tedavi**

Masif PE’de oksijen, intübasyon veya mekanik ventilasyon ve vazoaktif ilaçlarla tedavinin yanı sıra pıhtının indirekt ya da direkt olarak ortadan kaldırılmasına yönelik antikogulan ya da trombolitik ilaçlarla başarı elde edilemezse kateter embolektomisi ya da cerrahi embolektomi gibi yöntemler uygulanmaktadır (84).

Masif embolizmin tedavisinde kullanılan trombolitik ilaçlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve doku plazminojen aktivatörü (rt-PA)’dür. Bunlar ülkemizde de kullanılan ilaçlardır. Bunların dışında Amerika Birleşik Devletleri’nde Reteplaz, Saruplaz ve Stafilokinaz gibi henüz onay almamış ilaçlar vardır.

Trombolitik ilaçlar, plazma protein plazminojenini direkt ya da indirekt yolla plazmine çevirirler (85). Plazmin hızla fibrini yıkarak pıhtı lizisini sağlar. Plazmin ayrıca fibrinojen, faktör V ve faktör VIII’e bağlanarak sistemik olarak hipokoagülasyona yol açar (85). Fibrin ve fibrinojenin proteolizisi ile fibrin/fibrinojen yıkım ürünlerinin plazma düzeyi artar.

Trombolitik ilaçların elde edilme yolları, plazma yarılanma süreleri, dozları ve önerilen tedavi süreleri Tablo 9’da gösterilmiştir .

## **Trombolitik Tedavi İçin En Uygun Zaman**

İdeal olanı hasta masif emboli tanısı aldıktan ve trombolitik tedavi endikasyonu konduktan hemen sonra uygulanmalıdır (85). Çünkü süre uzadıkça tedavinin etkinliği de azalmaktadır. Trombolitikler semptomların başlangıcından sonraki 7-14 güne kadar verilebilir (85).

**Tablo 9.** Masif pulmoner tromboembolide trombolitik tedavi (76).

İlaç*	Elde edilme şekli	Plazma yarılanma süresi (dk)	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Önerilen tedavi süresi
SK	C grubu β hemolitik streptokok	18 – 25	250.000 IU, 30 dk	100.000 IU /saat	24 saat
UK	İnsan idrarı,insan embriyonu,böbrek hücre kültürü	13 – 20	4.400 IU, 10 dk	4.400 IU/kg / saat	12 saat
rt-PA	Rekombinan DNA teknolojisi	2 – 6	Gerekmiyor	50 mg /saat	2 saat

\* Tüm ilaçlar periferik intravenöz yolla verilirler.  
SK: streptokinaz, UK: urokinaz, rt-PA: doku plazminogen aktivatörü

### **Trombolitik Tedavi Kontrendikasyonları**

Trombolitik tedavinin en önemli komplikasyonu kanama olduğundan tedaviye başlamadan önce kanama riskini arttıran faktörleri göz önüne almak gerekir. O nedenle tedavi öncesi PE tanısının kanıtlanması gerekir. Kanama diyatezi yönünden ayrıntılı bir öykü alınmalı, gastrointestinal ve intrakraniyal anormalliklerin olup olmadığı araştırılmalıdır. Başlangıç testleri olarak; hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı ve kan grubu tayini yapılmalıdır.

Trombolitik tedavi için geçerli rölatif kontrendikasyonlar Tablo 7’de gösterilmiştir.

### **Trombolitik Tedavi Komplikasyonları (85)**

#### **Kanama**

- Damar giriş yerinden
- Spontan; gastrointestinal, retroperitoneal, intrakranial
- Majör kanama (fatal, intrakranial, cerrahi / transfüzyon gerektiren)
  - Trombolitik tedavi: % 6.3 (rt-PA : % 13.7, UK : % 10.2, SK : % 8.8)
  - Heparin tedavisi: % 1.8
- İntrakranial kanama : 896 hastalık seride % 1.2 (yarısında ölüm)

- Serebral anevrizma, tümör, infarktüs, travma, cerrahi, diastolik kan basıncı yüksekliği var ise risk artar.

Diğer komplikasyonlar

- Ateş, allerjik reaksiyon, bulantı, kusma, myalji, baş ağrısı

**Tablo 10.** Trombolitik Tedavi için Rölatif Kontendikasyonlar (76)

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

### **Trombolitik tedaviye bağlı kanamanın kontrolü**

Kanama, damara giriş yerinden kaynaklanıyorsa buraya elle kompresyon yapılması yeterli olabilir. Ciddi kanama oluştuğunda trombolitik ilacın kesilmesi, kanama kontrolü için genellikle yeterli olmaktadır. 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 gerekebilir.

### **Cerrahi Tedavi**

#### **Embolektomi**

Pulmoner embolektomi endikasyonu nadiren konmaktadır. Çünkü masif emboli tedavisinde etkin trombolitik ajanlar vardır.



### **Endikasyonları (84-85)**

1-Bir saatlik vazopressör ajanlarla ve trombolitik tedaviye rağmen hemodinamik stabilite sağlanamayan (sistolik kan basıncının 90 mmHg'den, PaO<sub>2</sub> nin 60 mmHg'den düşük olması ve idrar atılımının 20 ml / saat'den az olması - Sasahara kriterleri ) hastalarda,

2-Pulmoner anjiografide masif obstrüksiyon varsa,

3-Antikoagülan ve trombolitik tedavinin kontrendike olduğu durumlarda endikedir.

Yukarıdaki endikasyonlarında pulmoner embolektomiye başvurulabilir. Ancak mortalitesi % 30 - 44 gibi yüksek orandadır.

Günümüzde pulmoner arter yatağının oldukça distal bölümlerindeki pıhtıyı çeşitli kateterler kullanarak mekanik olarak dağıtan ya da parçalayan girişimsel radyolojik teknikler de vardır. Bu işlem, lokal trombolitik tedavi ile kombine edildiğinde pıhtı rezolüsyonu daha da kolaylaşır. Pıhtının çıkarılmasına yönelik transvenöz kateter embolektomisi gibi teknikler de geliştirilmiştir.

### **Vena Kava Filtresi**

Antikoagülasyona dirençli tekrarlayan embolilerde, emboli nüksünü tolere edemeyecek kadar masif embolizmi olan olgularda ve antikoagülasyonun kontrendike olduğu veya tedavi kesmeyi gerektirecek durumlarda vena cava inferior'a cerrahi yolla veya invazif radyolojik yöntemler kullanılarak filtre takılmaktadır (86).

### **IVC filtresi endikasyonları (86)**

1-Antikoagülasyon yapılamayan PE veya DVT'li olgular,

2-Antikoagülasyona karşın yineleyen PE veya DVT'si olan hastalar,

3-Cerrahi embolektomi yapılan hastalar,

4-VTE öyküsü olan ve ortopedik cerrahi geçirecek yaşlı hastalar,

5-Kardiopulmoner rezervi çok sınırlı olan proksimal DVT'li veya masif PE'li olgulara trombolitik tedavi öncesi,

6-Spinal ya da kafa travması olan hastalar.

Son geliştirilen filtrelerde ( Greenfield filtresi gibi ) tıkanma riski çok az olduğu gibi pulmoner embolizm riski de (% 1.9-2.4) düşük oranlardadır. Bazı hastalarda bu filtreler antikoagölan veya trombolitik tedaviyle birlikte uygulanmaktadır (86).

### **Pulmoner Embolide Prognoz**

PE genellikle ölümcül seyreden bir hastalıktır. Lilienfeld tarafından yayınlanan bir araştırmada, CDCP'un Ulusal Sağlık İstatistiklerinden derlediği verilere göre Amerika'da 1996 yılı için PTE mortalite hızı 100.000'de 2.7'dir (25).

Anderson'nun çalışmasında PTE nedeni vaka-ölüm oranı %12 olarak bildirilmiştir. Uzun dönem olgular arasındaki fatalite hızı 1, 2, 3 yıl için sırası ile %19, %25, %30 olarak rapor edilmektedir (18)

Uluslararası veri toplamayı amaçlayan ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) çalışmasının son verilerinde 52 hastanede gözlenen 2454 tanı almış akut PE'li vakada 3 ay içinde ölüm oranı %17.5 olarak bildirilmiştir (87).

PE'li hastaların (mortalite, rekürrens, rezolüsyon, sağ kalımları açısından) takip ve prognozları ile ilgili klinik ve otopsi çalışmalarına bakıldığında prognozun genellikle hastanın yaşı ve cinsiyeti başta olmak üzere değişik faktörlere bağlı değişebileceği belirtilmektedir (89) (Tablo11).

Ölüm daha çok ileri yaş grubunda meydana gelmektedir. Ölüm oranı ileri yaşda (65 ve üzerinde), erkeklerde (%13.7), kadınlardan (%12.8), siyahlarda (%16.1) beyazlardan (%12,9) daha yüksektir (87,88,89).

## **Mortaliteyi Etkileyen Faktörler**

### **Tanı**

PE'de ölümlerin çoğu hemen tedaviye başlanmaması, tanı gecikmesi yada tanı konamaması ve yanlış tanı nedeni ile tedavi verilmemesinden kaynaklanmaktadır. Giuntini ve ark. semptomlar ile tanı arası sürenin gecikmesi ile erken dönemdeki mortalite arasında ilişki olduğundan bahsetmektedir (90). Yanlış tanı durumunda fatal PE riski de yüksektir (88). Tanı konmamış olgularda mortalite oranı yaklaşık %30'dur ve ilk atak sonrası tedavi görmeyenlerde sıklıkla rekürren emboli ortaya çıkmaktadır (88)

### **Ek hastalık olması**

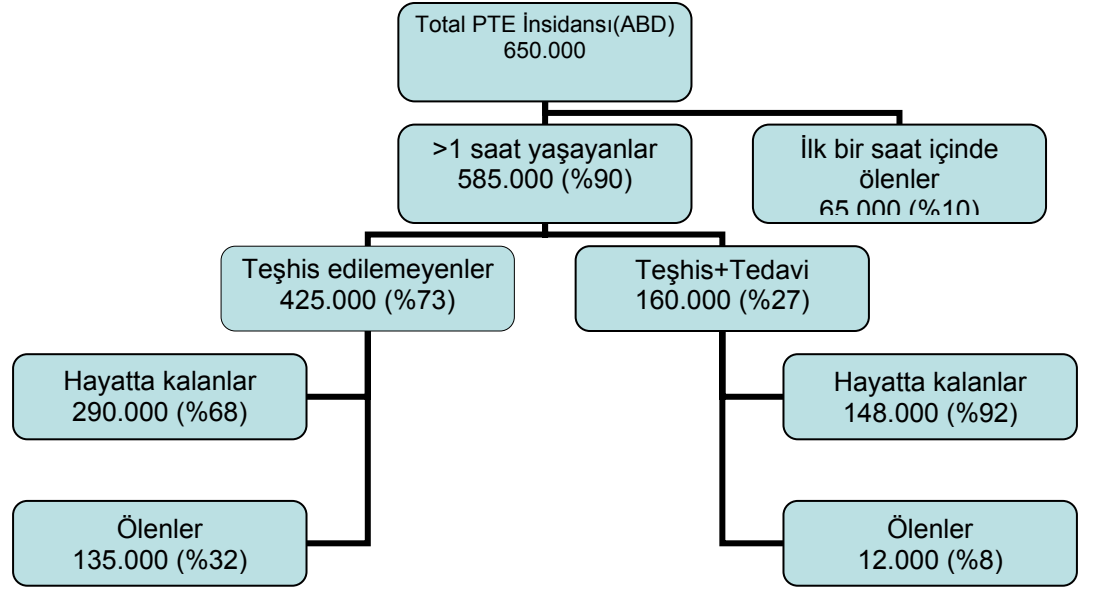
PTE'li hastalarda prognoz önceden var olan kardiyopulmoner hastalığın durumuna ve malignitenin olup olmasına göre değişmektedir ve ölümlerin 2/3'ü birlikte bulunan kritik hastalıkla ilişkilidir (87). Eşlik eden böyle bir hastalık stabil durumda değilse PE'e bağlı mortalite %25'den fazla olmakta, ek hastalık stabil durumda ise ve pulmoner vasküler yatakta tıkanma %50'nin altında ise ölüm olasılığı belirgin düşmektedir (91).

### **Emboli Tipi ve Uygulanan Tedavi**

Prognoz embolinin akut-subakut-kronik olmasına veya masif-submasif olmasına göre farklılık göstermektedir. Akut masif, subakut masif ve akut minor olgularda prognoz şayet pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişmemişse iyidir ). Ayrıca akut masif ve subakut masif PTE'de prognoz, uygulanan tedavilere (trombolitik, antikoagülan, destek) ve eşlik eden ciddi kardiyopulmoner hastalık veya malign hastalık olup olmasına göre değişmektedir. Konstantinides ve ark. bu konuda yaptığı 719 masif PE olgusunu kapsayan bir çalışmada bir yıllık izlemde trombolitik tedavi ile heparin tedavisi arasındaki mortalite ve rekürren emboli oranları karşılaştırılmış , heparin alan grupta oranlar daha yüksek bulunmuştur (

tablo12) (5).

**Şekil 3.** Pulmoner tromboembolide mortalite (88).



Ana pulmoner arterlerde veya sadece periferik unilateral veya bilateral damarlarda gelişmiş embolili hastalarda yapılan klinik ve otopsi çalışmalarında, daha küçük fakat multiple periferik embolilerin ciddi semptomlar oluşturduğu ve eşlik eden kardiyopulmoner hastalık da varsa hemodinamiği bozarak fatal olabileceği gösterilmiştir (91). Pulmoner vasküler yatakta tıkanmanın %50'den az olduğu akut minor olgularda ise ölüm düşüktür (91).

Prognoz risk faktörlerinin devamlı veya geçici olmasına göre de farklılık göstermektedir. Antitrombin III, Protein C ve S eksikliği gibi devamlı risk faktörleri taşıyan hastalarda DVT, PE ve rekürren emboli riski artmakta ve bu hastalarda oral antikoagülanlar en az 6 ay kullanılmalıdır (80). Risk faktörleri devamlı olanlar hastalarda yapılan bir çalışmada rekürren emboli 212 hastanın 26'sında görülürken,

risk faktörleri geçici olan 89 hastanın hiçbirinde görülmemiştir (92).

Yapılan çalışmalarda bilinçli profilaksi ile DVT, PE ve rekürren emboli insidansı %80 oranında azaltılmaktadır (80,88).

**Tablo 11.** Pulmoner embolide prognozu etkileyen faktörler (5,87,88).

Hastanın yaşı	<65>
Cinsiyet	E/K
Tanı	Konamama Gecikme Yanlış tanı
Emboli tipi	Konamama Major
Klinik	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon-rekürren emboli Akut semptom Taşikardi Takipne Hipotansiyon Senkop
Risk faktörleri	RV disfonksiyonu Geçici Devamlı (hiperkoagulabilite, Protein C-S ↓ , antitrombin III ↓ , plazminojen ↓, trombofili)
Proksimal derin Ven trombozu	
Ek hastalık	Obesite Konjestif kalp yetmezliği KOA Enfeksiyon Tümör
Uygulana tedavi	rt-PA, Ürokinaz, Streptokinaz, UFH/DMAH Oral antikoagülan
EKO bulguları	PAB RV dilatasyonu ve hipokinesizi İnterventriküler septal deviasyonu Triküspit kapak regürjitasyonu
Kardiak biyomarkerler	Troponin I ve T BNP ve NT-pro BNP

**Tablo 12.** Major Pulmoner Tromboembolili Olgularda Uygulanan Tedavilere Bağlı Mortalite, Rekürren Emboli ve Major Kanama Oranları (88)

<b>Parametre</b>	<b>Trombolitik tedavi</b>	<b>Heparin</b>
	<b>169 olgu (%23.5)</b>	<b>550 olgu (%76.5)</b>
Ölüm 1 aylık	4.1	10.5
PE eks oranı	4.7	11.1
<65 yaş	3.0	9.2
>65 yaş	7.1	12.6
Hipotansiyon	4.4	14.9
Senkop	4.4	17.9
Postoperatif PE	12.5	7.6
Rekürren PE	7.7	18.7
Major kanama	21.9	7.8

### **Klinik bulgular**

Başlangıçta akut semptomların varlığı, senkop, taşikardi (100/dk↑), takipne (24/dk↑), hipotansiyon, ve RV hipertrofisi bulunması mortalite oranlarını belirgin arttırmaktadır (88). ICOPER çalışmasında yaş, kanser, klinik olarak kalp yetmezliğinin olması, KOAH, hipotansiyon (sistolik kan basıncının <90 mmHg olması), takipne ve RV hipokinezisi mortaliteyi etkileyen faktörler olarak tespit edilmiştir (Tablo 13) (87)

**Tablo 13.** ICOPER çalışmasında PTE’de mortaliteyi etkileyen risk faktörleri (87)

<b>Değişkenler</b>	<b>Risk oranı (%95 CI)</b>
Yaş>70	1.6 (1.1-2.3)
Kanser	2.3 (1.5-3.5)
Konjestif kalp yetmezliği (klinik olarak)	2.4 (1.5-3.7)
Kronik obsrükatif akciğer hastalığı	1.8 (1.2-2.7)
Sistolik kan basıncı <90 mmHg	2.9 (1.7-5.0)
Takipne (solunum sayısı > 20 dk)	2.0 (1.2-3.2)
RV hipokinezisi	2.0 (1.3-2.9)

### **Sağ ventrikül disfonksiyonu**

PTE’li hastalarda prognoz belirlemede ve tedavi seçiminde RVD son derece önemli bir göstergedir. Orta veya ciddi RVD tanımlanması niteliksel olarak kullanılmakta ve orta düzeyde tecrübesi olan gözlemciler tarafından rahat bir şekilde görülmektedir. RVD tanımlanmasında kullanılan standart niceliksel kriterler: 1) Apikal dört boşluk görüntüde diastol sonu RV/LV çap oranının >1 olması, 2) RV diastol sonu çap oranının >30 mm olması, 3) RV hipokinezisi, 4) paradoksal RV septal sistolik hareket (93).

PE tanısı kanıtlanmış 209 hastayı kapsayan bir çalışmada, 65 (%31) hastada normal sistemik arteriyel kan basıncı ve EKO’da RVD birlikteliği tespit edilmiş. Bu grupta, 6 (%10) hastada tanıdan sonraki ilk 24 saatte kardiyojenik şok gelişmiş ve 3 hasta (%5) hastane yatışı sırasında ölmüştür. Tersine normotansif ve normal RV fonksiyonu bulunan 97 hastanın hiçbirinde PE ile ilgili ölüm görülmemiştir (94). RVD bulunan hastalarda hastane mortalitesi %10’dan fazla iken, RVD bulunmayanlarda ise %2’ den daha azdır (4-5).

PTE tanısı sırasında doppler EKO ile pulmoner arter sistolik basıncı >50 mmHg hesaplandığında, ardından kronik pulmoner hipertansiyon gelişme olasılığı mevcuttur. Böyle hastalar, 5 yıllık takiplerinde akut PTE tanısından sonraki ilk 5-6

hafta boyunca normal RV fonksiyonu ve pulmoner arter sistolik basıncı bulunanlardan daha kısa yaşam süresine sahipler (94).

RV mikroinfarktüsü akut PE'den kaynaklanan RV basınç yüklenmesi sonucu meydana gelebilmekte ve artmış cTn seviyesi ile tanımlanabilmektedir. Böyle hastalarda sağ koroner arter ateroskerozu bulunmamaktadır. Artmış cTn seviyesi RV basınç yüklenmesi ile ilişkilendirilmektedir (12). Ayrıca, artmış cTn seviyesi agresif müdahaleyi gerektiren kötü prognozlu hastaların tanımlanmasına yardımcı olmaktadır. PE' li 56 hastayı kapsayan bir çalışmada, cTn seviyesi yüksek bulunan hastalarda ölüm, kardiyojenik şok, inotropik ajan ve mekanik ventilasyon gelişimi daha yüksek bulunmuştur (95). Mortalite hızı, cTn-negatif gruptaki %3 ile karşılaştırıldığında cTn-pozitif grupta %44 gibi yüksek bir değer bulunmuş (95). İlginç olarak KAH'a yönelik yapılan koroner anjiyografi her iki grupta benzerdir.

Scridon ve ark'nın yaptığı ve 141 hastada artmış cTnI ve EKO prognostik değerinin birleştirildiği çalışmasında da benzer sonuçlar bildirilmiştir (96). Bu son yapılan çalışmada, artmış cTn ve RV genişlemesinin birlikte değerlendirilmesi normotansif PE'li hastalarda bile artmış mortaliteyi göstermiştir .

Kruger ve ark. yaptığı çalışmada, RVD bulunan hastaların %64'ünde BNP yüksek tespit edilirken, RVD bulunmayan hastaların %94'ünde BNP'yi normal referans aralıkta tespit etmişler (11). Kucher ve ark. yaptığı çalışmada BNP'nin hastane mortalitesi ile ilgili pozitif prediktif değeri %13 bulunurken, ölüm dışındaki komplikasyonlar açısından %41 oranında pozitif prediktif değeri tespit edilmiştir (10)

Yapılan bir çok çalışmada artmış olan kardiyak biyomarkerler, hastane mortalitesi ve diğer komplike olaylarla anlamlı ilişkisi bulunmuş (7,11,12,97,98)



## KARDİYAK BİYOMARKERLER

### Kardiak Troponin (cTn)

Kardiak troponin (cTn), Ca bağımlı aktin ve miyozin etkileşimini kontrol eden regülatör proteinlerdendir. Üç alt birimden oluşur: Troponin T (TnT), tropomiyozini bağlar ve kontraksiyonu kolaylaştırır; troponin I (TnI), aktini bağlar ve aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder; troponin C (TnC), Ca iyonlarını bağlar (99,100). cTnT ve cTn I'nın kardiak ve iskelet izoformları yeterli düzeyde birbirinden farklıdır ve bu nedenle ölçüm bazında monoklonal antikolar ile tespit edilebilmektedir (101). Hem kardiak hemde düz kaslar C izoformlarını paylaştıklarından klinikte kullanılmamaktadır.

Normal şartlarda cTnT ve cTnI kanda tespit edilmezler. Bu nedenle minor derecedeki harabiyetlerin tespitinde kullanılabilirler. cTn'lerin klinik pratikte kullanılmaya başlanması ile AMI tanısında belirgin artış görülmüştür. Örneğin üçüncü basamak dahiliye kliniklerine göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran 2181 hastada, CK-MB ile karşılaştırıldığında cTn artışına dayalı MI tanısında %195 oranında artış sağlandığı bildirilmektedir (102). Akut miyokard infarktüsü (AMI) bulunan hastalarda ağrının başlamasından sonraki 3. saatte referans değerlerin üzerine çıkarlar. Miyositlerde kontraktıl yapıların dejenerasyonu sonucu, troponinler 7-10 gün kadar kanda yüksek seviyede kalırlar. Bu özellik nedeniyle AMI'nin geç tanısında da kullanılırlar. Koroner arterin başarılı rekanalizasyonu ile sağlanan reperfüzyonda troponinler hızlı yükseliş gösterirler (67,68). Ayrıca yapılan bir çok çalışmada artmış cTn seviyesinin kötü prognostik faktör olduğu da gösterilmiştir (103).

Miyositte kana salınan cTn reversibl yada irreversibl hücre hasarından kaynaklanabilir. Uzun süreli iskemide miyofibrille bağlı sitozolik komplekslerin yavaş yavaş serbestleşmesini takiben hücre membranının küçülmesi sonucu hücreler irreversibl hasara uğrarlar (101). cTn sadece irreversibl miyokardiyal nekrozdan sonra değil, aynı zamanda artmış membran mermabilitesi durumlarında da

serbestleşebileceği bildirilmektedir (99). Örneğin miyokardiyal baskılayıcı faktörlerin (sepsis ve diğer inflamatuvar durumlarla ilgili), in situ ortamlarda serbest cTn'yi düşük molekül ağırlıklı fragmanlara indirgediği düşünülmektedir (104). Membran permabilitesinin artması ile, bu küçük cTn fragmanları sistemik dolaşıma serbestleşebilmektedir. Bu durumlarda, miyosit hasarı kalıcı olmayabilir ve hücre nekrozu oluşmayabilir. Bu durum, bir çok yaşayan hastada sepsis süresinceki miyokardiyal depresyonun tamamen geçici bir durum olduğunu gösteren klinik gözlemlerle de desteklenmektedir (99).

### **Troponin yüksekliğinin trombotik olmayan sebepleri ve mekanizmaları**

'Demand iskemi' kavramı ile, KAH olmaksızın sınırlı epikardiyal akım yokluğunda miyokardiyal oksijen ihtiyacı ile sağlanan oksijen arasındaki dengesizlik kastedilmektedir (99). Teorik olarak KAH'daki aynı patofizyolojik mekanizmalar geçerli olmasına rağmen, bu tip klinik durumlardaki miyokardiyal iskemiye açıklayan üst mekanizmayı tanımlamak çok zordur. Sepsis yada septik şok, sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS), hipotansiyon yada hipovolemi, atrial fibrilasyon yada diğer taşiaritmi durumlarında miyokardiyal oksijen ihtiyacı sıklıkla artmaktadır (105,106,107,108,109). Bu klinik durumların hepsi kalp üzerindeki değişik yüklenme ile ya taşikardiden kaynaklanmakta yada buna sebep olmaktadır. Miyokardiyal perfüzyonun büyük kısmının meydana geldiği diastolik sürenin kısalması ile miyokarda sağlanan oksijen azalırken, miyokard oksijen ihtiyacı artmaktadır. Ek olarak, sepsis ve diğer sistemik inflamatuvar durumlar miyokardiyal baskılanmaya sebep olabilmekte, oksijen tüketimi büyük oranda artmakta, perfüzyon basıncı azalmakta ve kalbe gelen oksijen azalmakta, sonunda cTn sistemik dolaşıma serbestleşmektedir (99). Yoğun bakımda tedavi edilen 20 hastanın %85'inde artmış cTn seviyesi bulunmuştur ve bu hastaların büyük bir kısmında (%59) anlamlı KAH saptanmamıştır (110). Benzer şekilde, Guest ve ark. ciddi hastalığı olanlarda artmış cTn seviyesinin yaygın olduğunu ve anlamlı olarak artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (110). Yoğun bakım ünitesinde şok olsun veya olmasın sepsis ve SIRS'li hastalar arasında, cTn yüksekliği yaygındır ve anlamlı KAH bulunmayan hastaları geniş bir şekilde etkilemektedir. cTn yüksekliği kötü prognoz

ile ilişkilendirilmektedir, ancak bu hastalarda herhangi bir kardiyovasküler müdahalenin sonuçları iyileştirip iyileştirmeyeceği açık değildir. Nedensel ilişki henüz saptanmamasına rağmen, miyokardial oksijen ihtiyacı ile sağlanan oksijen arasındaki dengesizlik ile inflamatuvar mediatörlerin birleşmesi, bu fenomeni açıklayabilir (99).

KAH yokluğunda 'Demand iskemi'nin diğer potansiyel nedenleri taşikardi ve değişik taşiaritmileri içermektedir. Normal koroner anjiogramları olan 21 hastanın yüksek cTn seviyesinin nedenlerini gözden geçiren Balski ve ark. hastaların %28'inde taşikardi, %10'unda perikardit, %5'inde konjestif kalp yetmezliği, %10'da ağır egzersiz saptamışlardır. Hastaların %47'de herhangi bir neden tanımlanamamıştır (111). Benzer şekilde, Zellweger ve ark. epikardiyal koroner darlığı olmayan supraventriküler taşikardili 4 hastada artmış cTn seviyesi tespit ettiklerini bildirmişlerdir (112). Bu sonuçlar miyodepresif faktörler, inflamatuvar mediyatörler ve KAH olmaksızın tek başına taşikardinin bir sonucu olarak miyokardiyal cTn'nin serbestleşebileceğini göstermektedir.

cTn yüksekliği, aynı zamanda LV hipertrofi durumunda da tanımlanmaktadır. Aktif miyokardiyal iskemi bulguları olmayan 74 hastada, LV kas kitlesi düşük olan hastaların hiçbirinde cTn yüksekliği tespit edilmezken, LV kas kitlesi büyük olan 4 hastanın birinde artmış cTn yüksekliği saptandı (113). LV hipertrofisi, artmış kas kitlesi nedeni ile oksijen ihtiyacının artması üzerinden gizli subendokardiyal iskemiye sebep olabilmektedir, yeniden düzenlenmiş koroner mikrodolaşım nedeni ile akım rezervi 2 kat azalabilir. Benzer gözlemler aortik kapak hastalığı olanlarda meydana gelmekte, artmış cTn seviyesi artmış LV duvar kalınlığı ve yüksek pulmoner arter sistolik basınç ile ilişkilendirilmektedir.

Konjestif kalp yetmezliğinde olduğu gibi, RV-LV basınç ve volüm yüklenmesi miyokardiyal iskeminin yokluğunda cTn serbestleşmesine sebep olabilmektedir. Bu, duvarın aşırı basınca maruz kalması yada miyofibrillerde hasarla sonuçlanan miyokardiyal yüklenme nedeni ile olmaktadır. Kalp transplantasyonu için refere edilmiş ileri derecede kalp yetmezliği bulunan 238 hastanın %49'unda artmış

cTn seviyesi tespit edilmiştir (114). Artmış cTn tespit edilen hastalar anlamlı olarak daha yüksek BNP, yüksek pulmoner wedge basıncı, düşük kardiyak output ve 2 kat artmış mortaliteye sahiptiler (114).

Birkaç çalışmada aşırı egzersiz sonrası normal kişilerde cTn seviyesinin artışı gösterilmiştir (115,116). Bu yükselme katekolamin kaynaklı vazospazm ile açıklanmakla birlikte egzersiz sırasında artmış miyokardiyal yüklenme ile alakalı da olabilir (100).

Kronik pulmoner hipertansiyon (KPH)'lu hastalar arasında %16 olguda cTn yüksek tespit edilmiştir. cTnI yüksekliği kalp hızı, düşük oksijen saturasyonu, yüksek BNP seviyesi ile ilişkilendirilmiş olup 2 yıllık yaşam süresi bakımından kötü prognostik faktör olarak (%81 vs. %29) tespit edilmiştir (117). Aynı zamanda KOAH akut alevlenmelerinde de cTnI yüksek tespit edilmiş ve hastane mortalitesi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (118).

Kronik Böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda cTn yüksekliği sıklıkla gözlenmektedir (119,120). Bu nedenle KBY'li hastalarda miyokardiyal iskemi açısından daha yüksek cTn eşiği önerilmektedir (121). Klinik olarak iskemi şüphesi yokluğunda KBY'li hastalarda artmış cTn prevalansı %53'e kadar yükselebilmekte ve orta dönem mortalitenin güçlü bir göstergesi gibi görünmektedir (120). Tn yüksekliğinin mekanizması KBY li hastalarda tam olarak anlaşılamamıştır.

Benzer şekilde, RV yüklenmesi bulunan hastalarda artmış cTn seviyesi sıklıkla tespit edilmektedir. PTE'de cTn serbestleşmesi, RV duvar basıncının artması ile PAB'nin ani artması sonucu gelişen mikroinfartlarla açıklanmaktadır. cTn seviyesi PTE'nin başlangıcından sonraki 12 saat içinde yükselmektedir (99). PTE'li hastalarda cTn'nin yüksekliği %16-50 arasında bildirilmekte ve yüksek Tn seviyesi ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır (99,112,113). PTE'li hastalarda, aynı analiz yöntemi (MEIA) ve cut-off değeri (0.4 ng/dl) kullanılarak yapılan iki çalışmada yükselmiş cTnI prevalansı %21-46 oranında tespit edilmiş (6-7). Yalamanchili ve ark. yaptığı çalışmada ise cut-off değerini 2.0 ng/dl kabul ettiklerinde artmış troponin

oranını %16 bulmuşlar (8).

**Tablo14.**Troponin yüksekliğinin trombotik olmayan sebepleri ve olası mekanizmaları (99).

<b>Tanı</b>	<b>Mekanizma</b>
<b>Demand iskemi</b> Sepsis / Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu Hipotansiyon Hipovolemi Supraventriküler Taşikardi / Atrial Fibrilasyon Sol ventrikül hipertrofisi	Miyokardiyal hasar / arz-talep dengesizliği Azalmış perfüzyon basıncı Azalmış doluş basıncı ve output Arz-talep dengesizliği Subendokardiyal iskemi
<b>Miyokardiyal iskemi</b> Koroner vazospazm İntrakranial kanama yada stroke Sempatomimetik ajanların enjeksiyonu	Uzamış iskemi Otonomik sinir sistemi dengesizliği Direk adrenerjik etki
<b>Direk miyokardiyal hasar</b> Kardiyak kontüzyon Direk kardiyoversiyon akımı İnfiltratif kardiyak hastalıklar Kemoterapi Miyokardit Perikardit Kalp transplantasyonu	Travma Travma Miyosit baskısı Kardiyak toksisite İnflamasyon İnflamasyon İnflamasyon/immün aracılı
<b>Miyokardiyal gerilme</b> Konjektif kalp yetmezliği Pulmoner emboli Pulmoner hipertansiyon yada amfizem Ağır egzersiz	Miyokardiyal duvar yüklenmesi Sağ ventrikül yüklenmesi Sağ ventrikül yüklenmesi Ventrikül yüklenmesi
Kronik böbrek yetmezliği	Bilinmiyor

### **Myoglobin (MYG)**

Kardiyak hasarın başlamasından birkaç saat sonra kana salınan ve hem içeren düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Diğer parametrelerden en az iki saat daha önce kana salınır (122,123). Serum pik seviyesine CK'dan çok daha erken ulaşır

(1-4 saat). Kalbe spesifikliği azdır. Tek başına güvenilir değildir, ancak diğer markerlarla birlikte kullanıldığında tanıyı kuvvetlendirir. İdrarla kolayca atılır. Reperfüzyon sonrasında serumda hızlı yükseliği nedeniyle, reperfüzyonun başarısını test etmede kullanılır (124). EKG bulgularından önce yükselmiş myogloblin seviyeleri, yükselmiş mortalite riskiyle ilişkilidir (122,125). Major akut pulmoner embolizmlili 46 hastanın alındığı bir çalışmada, hastaların %46'sında myogloblin seviyesi cut-off değerinin üzerinde tespit edilmiş (9)

### **Beyin Natriüretik Peptit (BNP)**

Natriüretik peptit ailesi 3 peptitten oluşur: atrial natriüretik peptit (ANP), beyin natriüretik peptit (BNP) ve C tip natriüretik peptit (CNP). Bold ve arkadaşları (126,127), 1981'de atriyal doku parçalarının sıçanlara infüze edilmesiyle natriürezde artış olduğunu ortaya koymuşlardır. ANP öncelikli olarak kalp atriyumlarında, az miktarda da ventrikül ve böbreklerden sentez edilir. Fetusun ve yenidoğanın kalp ventrikül dokusunda ve hipertrofik ventriküllerde daha yüksek düzeylerde olduğu ortaya konmuştur (128,129). Beyin natriüretik peptit (BNP) ilk kez 1988 yılında domuz beyninden izole edilmiştir (130). İnsanda da az miktarda beyin dokusundan izole edilmekle birlikte daha çok kalp ventriküllerinde sentez edilir (130,131). Atriyal natriüretik peptid, 126 aminoasit dizisine sahip öncül pro-atriyal natriüretik peptidin, 98 aminoasit amino-terminal peptid fragmanı ve 28 aminoasit karboksi-terminal ANP fragmanına parçalanmasıyla ortaya çıkmaktadır. Amino terminal fragmanının ANP ile benzer etkilere sahip olduğu düşünölmektedir. Pro-ANP böbreklerde urodilatin olarak tanımlanan 32 aminoasitlik bir peptide dönüştörlönmektedir. Pro-brain natriüretik peptid 108 aminoasit içerir. BNP proteininin yapımı esnasında, 32 amino asitlik bir molekül ve 1 amino-terminal parçası ortaya çıkar. Plazmada her ikisi de bulunur. CNP ise pro-CNP'den kaynak alan 22 ve 53 aminoasitlik iki peptid yapıdan oluşur. Natriüretik peptidler ortak bir 17 aminoasitlik halka yapısı içerirler (126,132)

Natriüretik peptitler natriüretik peptid reseptör-A (NPRA), natriüretik peptid reseptör-B (NPRB) ve natriüretik peptid reseptör-C (NPRC) üzerinden etki ederler.

A ve B tipi reseptörler, cGMP sinyal sistemini kullanırlar. Bu reseptörler natriüretik peptitlerin kardiovasküler ve renal etkilerinin ortaya çıkmasında rol alırlar (133). A tipi natriüretik peptit reseptörüne hem ANP hem de BNP bağlanır. CNP ise daha çok B tipi reseptöre bağlanır. A tipi reseptöre afinitesi en yüksek olan natriüretik peptid ANP, daha sonra sırasıyla BNP ve CNP'dir. B tipi reseptörler en çok beyinde bulunur. Her iki reseptöre, adrenal bezlerde ve böbreklerde de rastlanır. Natriüretik peptitlerin A ve B tipi reseptörlere bağlanmasıyla guanilat siklaz aktive olur ve hücre içi cAMP düzeyi artar (134). NPRC ise guanilat siklaz yolunu kullanmaz. Bu reseptöre bağlanan natriüretik peptitler hücre içine alınarak "degrade" edilirler. Her 3 natriüretik peptit NPRC'ye aynı afinite ile bağlanır. Ayrıca vasküler hücreler ve böbrek tübülüslerinde bulunan nötral endopeptidaz enzimi de NP'lerin yıkımında rol oynarlar. Nötral endopeptidazın BNP'ye afinitesi ANP ve CNP'den daha azdır. Bu nedenle BNP'nin yarı ömrü ANP ve CNP'den daha uzundur (131,135).

Natriüretik peptidler böbrekten Na Emilimini azaltır, arteriyel ve venöz dilatasyon yaparlar. Renin ve aldosteron salınımını baskırlar. Ayrıca periferik ve santral sempatik sistemi inhibe ederler (130,136).

**Tablo 15.** Natriüretik peptitlerin etkileri (130,136)

<b>Böbrek</b>	<b>Vasküler</b>	<b>RAAS</b>	<b>SSS</b>
GFR↑	Arteriyel tonus ↓	Renin salınımı ↓	SSS aktivitesi ↓
Na Emilimi ↓	Venöz tonus ↓	Aldosteron ↓	Vagal tonus ↑

GFR: Glomerüler filtrasyon oranı, RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

SSS: Sempatik sinir sistemi

Natriüretik peptitlerinlerin salınımı sol ventrikül duvar gerilimi ve kan hacmiyle doğru orantılıdır (137). Birçok çalışmada natriüretik peptit düzeyiyle sol EF, sol ventrikül end-diastolik basıncı ve pulmoner wedge basıncı arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (138,139,140). Tüm bu durumlarda kalp duvar gerilimi artmakta ve buna bağlı olarak natriüretik peptidlerin salınımı artmaktadır. Kalp yetmezliğinde NP düzeyinin arttığı birçok çalışmayla ortaya konmuştur (141). Natriüretik peptid düzeyleri ventrikül fonksiyon bozukluğuyla doğru orantılıdır (142).

Natriüretik peptidlerin tanıdan çok prognozu belirlemede değerli oldukları düşünülmektedir. Kalp yetersizliğinin derecesine göre plazmada natriüretik peptid düzeyi otuz katına kadar artabilmektedir (142,143). Dekompanse kalp yetersizliği olanlarda BNP’de belirgin yükselme olurken, sadece sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda orta düzeyde artış olmaktadır (143). Kalp yetersizliğinin prognozunun değerlendirilmesinde BNP düzeyine bakılması önerilmektedir (144). Avrupa Kalp Cemiyeti’nin hazırladığı kılavuzda kalp yetmezliğinin tanısının konmasında ya da dışlanmasında natriüretik peptidlere yer verilmiştir (145). Akut koroner sendromlu hastalarda, artmış BNP düzeyi, artmış kardiak komplikasyon ve MI sonrası artmış mortalite ile birliktelik gösterir (146,147).

BNP’nin yaşlı insanlarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum yaşlılıkla birlikte sol ventrikülün gerginliğinin artması ve diyastolik disfonksiyona bağlanmıştır (148). Natriüretik peptidin cinsiyetler arasındaki farkına dair yapılan çalışmalarda, kadınlarda BNP’nin daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (148,149).

Akut myokardiyal iskemiyi gösteren geleneksel biyokimyasal göstergelerin sadece myokard nekrozu olduğunda teşhiste kullanılabildiği, BNP’nin ise nekroz olmadan da iskemi varlığında yükseldiği tespit edilmiştir (147,150,151).

Hipervolemiyle seyredabilen böbrek ve karaciğer yetmezliklerinde ve hiperaldosteronizmde (148); sağ kalp yetmezliğine neden olabilen kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner embolide BNP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (152). Sağ kalp yetmezliğindeki BNP artışının, sol kalp yetmezliğine göre daha ılımlı olduğu öne sürülmektedir (143) .

Aynı analiz yönteminin kullanıldığı iki çalışmada PTE’li hastaların yaklaşık %40’da brain natriuretic peptide (BNP), cut-off değeri olan 90pg/ml’nin üzerinde tespit edilmiş (10-11).



## **Plazma BNP Düzeyinin Ölçülmesi**

Kan örnekleri saat 08.00-10:00'da önkolda brakıyal venden alınır. Kan örnekleri EDTA-sodyum ve aprotinin içeren polietilen tüplerde toplanır. EDTA'lı tüplerde oda ısısında korunanlar 4 saatte, 2-8 C°'de saklanan numuneler 24 saat içinde analiz edilmelidir. Santrifüj edilerek ayrılan numuneler -20 C°'de 3 aya kadar saklanabilirler. Kalp yetmezliği için belirlenen eşik değer Triage kiti (assay) için 100 pg/ml, Elecsys proBNP kiti için 75 yaş altında 125pg/ml, 75 yaş üzerinde 450pg/ml, AxSYM kiti için ise 65 pg/ml olarak belirlenmiştir (153).

## MATERYAL VE METOT

Çalışmaya Ekim 2005 ile Haziran 2006 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında PTE tanısı ile izlenen 50 hasta alındı.

Çalışmamız İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya katılan bütün hastaların çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onayları alındı.

Daha önce KAH öyküsü, AMI, akut koroner sendrom, unstabil anjina pertoris, orta ve ileri derece kalp yetmezliği ( $EF < \%40$ ), ileri derece böbrek yetmezliği, ağır KOAH-kor pulmonale veya sepsisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Klinik olarak PTE şüphesi olan hastalarda daha önce tanımlanmış olan standart protokole göre dinamik toraks tomografisinde emboli ile uyumlu dolun defektinin olması veya yüksek olasılıklı V/Q sintigrafi (PIOPED kriterlerine göre) bulgusu saptanması ile tanı konuldu (58,154,155). Orta olasılıklı V/Q sintigrafi bulgusu saptanan ve yüksek klinik şüphesi olan hastalarda alt ekstremitte DVT pozitifliği ve diğer laboratuvar değerleri (d-dimer, AKG) dikkate alındı (62). Ayrıca dinamik BT ve V/Q yapılamayacak kadar genel durumu kötü olan ve PTE kliniği olan hastalara yapılan

yatak başı EKO'larında LV fonksiyonlarının normal olması şartıyla RVD tespit edilmesiyle PTE olarak değerlendirildi ve çalışmaya alındı.

PTE şüphesi ile kliniğimiz yatırılıp tanısı kesinleşen hastalardan biri hastaneye kabul anında diğerleri 12. ve 24. saatte olmak üzere toplam 3 defa kardiyak biyomarkerler (cTn I, BNP, MYG) için venöz kan alındı. Tespit edilen en yüksek laboratuvar sonucu alındı. cTnI, BNP ve MYO düzeyi EDTA'sız tüplerde AxSYM (Abott park, IL, USA) yöntemiyle, BNP düzeyi, EDTA içeren tüplerde AxSYM (Axis-Shield Diagnostics, Ltd, UK) yöntemiyle çalışıldı. AxSYM yöntemi "microparticle enzyme immunoassay" tekniği kullanılarak uygulanmaktadır. Alınan kan numuneleri İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi biyokimya laboratuvar'ında çalışıldı. Çalıştığımız kit, sağlıklı insanlar için cTnI<0.1 ng/dl, MYO: 12-92 ng/dl (erkek için 19-92, kadın için 12-76), BNP<65 pg/ml olarak kabul etmekteydi. Ayrıca hastalar, d-dimer, CK, CK-MB, AST, ALT, LDH, BUN, Cre, AKG açısından değerlendirildi.

Sağ ventrikül disfonksiyonunu tespit etmek amacı ile bütün hastalara başvuru sırasında EKO yapıldı. Ekokardiografik ölçümler ATL-HD 5000 (Bothel, Washington USA) marka cihaz ile 2.5 Mhz probe kullanılarak yapıldı. Hastaların parasternal uzun aks görüntülerinden RV ve LV diyastol sonu çapları ölçüldü, RV'nin hipokinetik olup olmadığına bakıldı. Triküspid yetmezliği üzerinden PAB ölçüldü. Modifiye Simpson's yöntemi ile EF ölçülerek hesaplandı. RVD'yi tanımlamada, daha önce MAPPET çalışmasında tanımlanmış olan akut massif PTE ekokardiyografi tanı kriterleri kullanıldı (156). Buna göre; parasternal görünümde RV end-diastolik çapı 30 mm'den yüksek olması, subkostal veya apikal görünümde RV'nin LV'den daha büyük görünmesi, interventriküler septum sola deviye olması ve RV'nin hipokinetik olması RV disfonksiyonun kriterleri olarak kabul edildi. Ayrıca sağ kalp yüklenme bulguları olan ST depresyonu, sağ prekordial derivasyonlarda T dalga inversiyonu, komplet sağ dal bloğu, aVF, D1 ve aVL de derin S dalgası, sağ aks sapması ve S1Q3T3 paterni gibi patolojik EKG değişiklikleri kaydedildi.

Hastalar, kardiyak biyomarkerlerin (cTnI, BNP, MYG) cut-off değerinden (çalıştığımız kitin normal insanlar için kabul ettiği değer) yüksek veya düşük durumuna göre iki gruba ayrıldı. Ayrıca hastane yatışları sırasında meydana gelen ölüm, inotropik ihtiyacı, kardiyojenik şok, kardiyopulmoner resusitasyon gerekliliği, mekanik ventilasyon ihtiyacı, kanama gibi komplikasyonlar kaydedildi. Hastalar mortalite açısından 6 ay boyunca takip edildi. Her kardiyak biyomarker seviyesi RVD, hastane mortalitesi, hastanede meydana gelen komplikasyonlar (pozitif inotropik destek, mekanik ventilasyon, kardiyojenik şok, major kanama) ve altı aylık mortalite bakımından değerlendirildi. Hastalar hastane mortalitesi gelişen-gelişmeyen, hastane komplikasyonları gelişen-gelişmeyen ve altı aylık mortalite gelişen ve gelişmeyen şeklinde gruplara ayrılarak RVD, RV yüklenme EKG bulguları, kardiyak biyomarker ve diğer özellikler bakımından karşılaştırıldı.

Veriler SPSS 13.0 istatistik programı kullanılarak hesaplandı. İki grup arasındaki parametrelerin farklılığının hesaplanmasında ki-kare testi kullanıldı. Farklı olan parametrelerin değerlendirilmesinde bağımsız student-t testi uygulandı. ROC analiz yöntemi ile kardiyak biyomarkerların hastane mortalitesi, hastane komplikasyonları ve altı aylık mortaliteyi öngörmeye kullanılabilecek yeni cut-off değerleri tespit edildi. Çoklu faktörlerin mortalite üzerine olan etkisini araştırmak için multivariate logistic regresyon analizi kullanıldı. Parametreler arasındaki bağıntıyı belirlemek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlılığın göstergesi olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 hastanın (24 erkek, 26 kadın) yaş ortalaması  $58.1 \pm 19.4$  idi. Hastaların genel özellikleri tablo 16'da gösterilmiştir. PTE tanısı 34 (%68) hastada dinamik toraks BT ile, 10 (%20) hastada yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi ile, 5 (%10) hastada orta olasılıklı V/Q sintigrafisi ile birlikte alt ekstremitelerde DVT, AKG ve d-dimer tetkiklerin PTE ile uyumlu olması ile konuldu. Genel durumu iyi olmayan bir hasta ise yüksek klinik olasılık ve EKO bulguları ile PTE olarak değerlendirildi. Tanısal amaçlı anjiyografiye hiçbir hastada gereksinim duyulmadı. Çalışmaya alınan 50 hastanın 45'inde (%90) kazanılmış yada genetik risk faktörü mevcuttu. En sık saptanan kazanılmış risk faktörleri olarak geçirilmiş major operasyon (son 14 gün içinde) (%40), malignite (%24) ve immobilizasyon (%18) saptandı. Genetik risk faktörleri ise iki hastada protein C-S eksikliği, bir hastada AT-III ve bir hastada antifosfolipid sendromu saptandı. Toplam 5 hastada eski DVT öyküsü mevcuttu. Beş hastada ise hiçbir neden saptanmadı. PTE tanısı konulduğu sırada yapılan alt ekstremitte doppler USG'de hastaların 34'ünde (%68) DVT tespit edildi.

Toplam 50 hastanın 28'inde (%56) cTnI, 38'ünde (%76) BNP ve 23'ünde (%46) MYG değerleri cut-off seviyesinin üzerinde tespit edildi (Şekil 4). Çalışmaya alınan hastaların 42'sinde (86) üç kardiyak biyomarkerden herhangi biri pozitif tespit edilirken, 32 (%64) hastada iki ve 10 (%20) hastada ise üç biyomarker pozitif tespit edildi. Ayrıca ROC analiz yöntemi ile tespit edilen cut-off değerleri (cTnI>0.7 ng/dL, MYG>122.5 ng/dL ve BNP>360 pg/dL ) baz alındığında 50 hastanın 16'sında (%32) cTnI, 13'ünde (%26) MYG ve 21'inde (%42) BNP yüksek tespit edildi. Çalışmaya alınan 50 hastanın 25'inde (%50) ekokardiyografik olarak RVD tespit edildi. cTnI, BNP ve MYG cut-off değerlerine göre grupların özellikleri tablo 18'de gösterilmiştir. Akut sağ ventrikül EKG yüklenme bulguları olan sağ dal bloğu, S1Q3T3 paterni, V1-3'de T negatifliği toplam 50 hastanın 21'inde (%42) tespit edildi. Bu bulgular kardiyak biyomarker pozitif gruplarda kardiyak biyomarker negatif gruplara göre daha fazla olmasına rağmen sadece cTnI-pozitif grupta S1Q3T3 paterni anlamlı olarak fazla idi (5/28, 0/22, p=0.037).

TnI yüksekliği bulunan 28 hastanın 21'inde (%75) RVD tespit edilirken, normal cTnI konsantrasyonu bulunan 22 hastanın sadece 4'ünde (%18) RVD tespit edildi (Tablo 18). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.000). Benzer şekilde pulmoner arter sistolik basıncı (PABs), cTnI-pozitif grupta negatif gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.000). Ayrıca cTnI-pozitif grupta ortalama RV diyastol sonu çapı cTnI-negatif gruba göre belirgin daha yüksekti. BNP yüksekliği tespit edilen 38 hastanın 23'ünde (%60) RVD bulunurken, normal BNP konsantrasyonu bulunan 12 hastanın sadece 2'sinde (%16) de RVD bulundu. BNP ile RVD arasındaki ilişki cTnI'a benzer şekilde anlamlı bulundu (p=0.008) (Tablo 18). Bunların aksine MYG-pozitif grupta bulunan 23 hastanın 11'inde (%43) RVD gelişirken, MYG-negatif grupta bulunan 27 hastanın 14'ünde (%51) RVD gelişti ve aralarındaki ilişki anlamlı değildi (p>0.05) (Tablo 18). Ayrıca SaPO2 ve PaO2 değerleri, cTnI ve BNP-pozitif gruplarda negatif gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilirken, MYG-pozitif gruptaki yükseklik negatif gruba göre anlamlı değildi (Tablo 18)

Çalışmaya alınan 50 hastanın 7'si (%14) hastanede ölümlenirken, toplam 15 (%30) hastada ise inotropik ihtiyacı, kardiyojenik şok, kardiyopulmoner resusitasyon, mekanik ventilasyon gereksinimi, kanama gibi major komplikasyonlardan en az biri gelişti (Tablo 17). Hastanede ölen grup ile diğerleri karşılaştırıldığında, ölen 7 hastanın hepsinde cTnI ve BNP değeri normalin üzerinde tespit edilirken, 6 hastada MYG normal değerlerin üstünde bulundu. Hastane ölümü ile cTnI ve MYG arasındaki ilişki anlamlı iken ( $p<0.05$ ), ölen 7 hastanın hepsinde BNP yüksek tespit edilmesine rağmen aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 5). Ayrıca hastanede ölen 7 hastanın birinde (%2) cTnI değeri 0.1-0.7 ng/dL arasında tespit edilirken, 6'sında (%12) cTnI>0.7 ng/dL tespit edildi.

Kardiyak biyomarkerlerden ikisinin yada üçünün birlikte pozitif olması ile hastane ölümü arasında anlamlı bir ilişki bulunurken ( $p<0.05$ ), sadece bir biyomarkerin pozitif olması ile hastane mortalitesi arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 18). Ayrıca iki yada daha fazla artmış biyomarker pozitifliği ile hastane mortalitesi ve hastane komplikasyonları arasındaki ilişki, her markerin tek başına pozitif olmasına göre daha fazla anlamlı bulundu. Hastanede ölen grup ile yaşayan grubun yaş ortalaması, TAs, nabız, SaPO<sub>2</sub> ve PaO<sub>2</sub> gibi parametreleri benzerdi (Tablo 19). Hastanede ölen 7 hastanın 6 (%85)'inde ekokardiyografik olarak RVD tespit edilirken, bir hastanın RV fonksiyonları normaldi ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.042$ ). Ancak ek hastalık varlığı ile hastane ölümü arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Hastane mortalitesine benzer şekilde hastane komplikasyonları gelişen 15 hastanın tamamı cTnI ve BNP pozitif grupta iken, 14 hastada MYG pozitif, bir hasta ise MYG negatif grupta idi. Ancak BNP pozitifliği ile hastane mortalitesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ( $p>0.05$ ), hastane komplikasyonu ile anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ) (Şekil 8). Komplikasyon gelişen hasta grubunda ortalama cTnI, BNP ve MYG konsantrasyonu (sırası ile  $0.79 \pm 0.40$  ng/dl,  $711.3 \pm 641.8$  pg/ml,  $484.3 \pm 420.2$  ng/dl) komplikasyon gelişmeyen gruba ( $0.26 \pm 0.35$  ng/dl,  $340.6 \pm 497.7$  pg/ml,  $113.9 \pm 138.7$  ng/dl) göre yüksek saptanması istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 20)

Hastaların altı aylık takipleri sırasında 7 tanesi hastanede olmak üzere toplam 19 (%38) hastada mortalite gelişti. Mortalite gelişen grubun yaş ortalaması ( $70.6 \pm 12.2$ ) yaşayan gruba ( $50.5 \pm 19.2$ ) göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Ayrıca mortalite gelişen 19 hastanın 14'ünde (%77) ek hastalık bulunurken, yaşayan 31 hastanın 13'ünde (%41) ek hastalık görüldü ( $p < 0.05$ ). Kardiyak biyomarkerlerden sadece cTnI ile altı aylık mortalite arasında anlamlı ilişkisi bulundu ( $p < 0.05$ ) (Şekil 7). Ayrıca SaO<sub>2</sub> ve PaO<sub>2</sub> değerleri mortalite gelişen grupta belirgin olarak daha düşüktü ( $p < 0.05$ ) (Tablo 21).

Kardiyak biyomarkerlerden cTnI'nın hastane mortalitesini belirlemede, 0.1 ng/dL değeri baz alındığında sensitivitesi %100 ve spesifitesi %51 olmakla birlikte ROC analizine göre tespit edilen 0,7 ng/dL değeri baz alındığında sensitivitesi %85.7'e düşerken spesifitesi %76.7 yükselmekteydi. Ayrıca hastane mortalitesini belirlemede cTnI'nın pozitif ve negatif prediktif değeri sırası ile %37.5, %97.1 olarak tespit edildi. Benzer şekilde hastane komplikasyonlarını belirlemede cTnI'nın sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değeri sırası ile %73.3, %85.7, %68.8, %76.5 tespit edilirken, altı aylık mortaliteyi belirlemede ise %57.9, %83.9, %68.8, %76.5 saptandı. Benzer şekilde MYG için 122.5 değeri esas alındığında hastane mortalitesini belirlemede sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değeri, sırası ile %71.4, %81.4, %38.5, %94.6; hastane komplikasyonlarını belirlemede sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değeri sırası ile %46.7, %82.9, %53.8, %78.4 bulundu. Altı aylık mortaliteyi belirlemede ise MYG'in sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değeri sırası ile %52.6, %50.3, %76.9, %75.7 tespit edildi.

ROC analiz yöntemi ile cTnI için tespit edilen 0.7 ng/dL değeri baz alındığında, logistik regresyon analizinde artmış cTnI'nın hastane mortalitesi, hastane komplikasyonları ve altı aylık mortaliteyi öngörmeye tek bağımsız parametre olduğu saptandı ve diğer (yaş, ek hastalık varlığı, SaPO<sub>2</sub> ve PaO<sub>2</sub>) parametrelerin hiçbiri etkili bulunmadı. Ayrıca diğer kardiyak biyomarkerlar (BNP, MYG) ünivariate analizde hastane komplikasyonu (Tablo 20) ile ilişkisi anlamlı bulunurken, multivariate analizde anlamlı bulunmadı (Tablo 22).



**Tablo16.**Çalışmaya alınan hastaların (n=50) klinik, laboratuvar özellikleri ve risk faktörleri.

Parametre	Ortalama $\pm$ SD*
Yaş (yıl)	58.1 $\pm$ 19.4
Cinsiyet E/K	24/26 (48/52)
Semptomlar n (%)	
Nefes darlığı	49 (98)
Göğüs ağrısı	36 (72)
Hemoptizi	4 (8)
Bayılma	8 (16)
Diğer	12 (24)
Risk Faktörleri n (%)	
DVT	34 (68)
Operasyon (son 14 gün içinde)	20 (40)
Malignite	12 (24)
İmmobilizasyon	9 (18)
Akciğer hastalığı	7 (14)
Kalp hastalığı (Hafif KKY, AF, Kapak Hastalığı vd.)	9 (18)
SVO	4 (8)
Eski DVT	6 (12)
OKS kullanımı	2 (4)
AT-III eksikliği	1 (2)
Protein C-S eksikliği	2 (4)
Antifosfolipid sendromu	1 (2)
İdyopatik	5 (10)
AST (U/L)	49.8 $\pm$ 8.4
ALT (U/L)	42,0 $\pm$ 40.7
LDH (U/L)	636.6 $\pm$ 436.5
BUN(mg/dL)	18.7 $\pm$ 7.4
Cre (mg/dL)	0.8432 $\pm$ 0.25
D-Diğer	4222.1 $\pm$ 2727.3
Ph	7.47 $\pm$ 0.5
PaO2 (mmHg)	55.7 $\pm$ 10.2
PaCO2 (mmHg)	30.8 $\pm$ 6.2
SpO2 (%)	87.5 $\pm$ 5.4
Nabız ( /dk)	112.6 $\pm$ 18.1
TAs (mmHg)	108.7 $\pm$ 17.2
Solunum(/dk)	30.2 $\pm$ 7.7
Trombolitik tedavi (n)	14 (28)
Heparin tedavisi (n), UFH/DMAH	18 / 18 (36/36)
Hastanede kalış süresi (gün)	15.5 $\pm$ 7.4

E/K: Erkek / Kadın SVO: Serebrovasküler olay, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, AF: Atriyal fibrilasyon, DVT: Derin ven trombozu, OKS: Oral kontraseptif, AT-III: Antitrombin-3 eksikliği, TAs: Sistolik kan basıncı, UFH: Unfraksiyone heparin, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin. \* Değerlerin ortalamaları mean  $\pm$  SD şeklinde verilirken, sıklık gerektiren analizler n (%) olarak verildi.

**Tablo 17.** Hastanede meydana gelen komplikasyonlar (n=15).

Komplikasyon	n	%
Hastanede gelişen ölüm	7	14
Kardiyojenik şok	12	24
İnotropik ihtiyacı	12	24
Resüsitasyon	7	14
Mekanik ventilasyon gereksinimi	8	16
Major kanama	1	2
Toplam komplikasyon	15	100

**Tablo 18.** Hastaların gruplara göre klinik, EKG ve EKO bulguları

Parametre	cTnI			BNP			MYG		
	Pozitif (n=28)	Negatif (n=22)	P	Pozitif (n=38)	Negatif (n=12)	P	Pozitif (n=23)	Negatif (n=27)	P
Yaş, ortalama (yıl)	61.3±19.1	54.4±1.1	AD	59.1±20.2	53.4±16.1	AD	55.1±18.4	61.8±20.3	AD
Sağ dal bloğu n(%)	6 (21)	3(13)	AD	8 (21)	1 (8)	AD	5 (21)	4 (14)	AD
S1Q3T3 n(%)	5 (17)	0	0.037	5 (13)	0	AD	4 (17)	1 (4)	AD
V1-3 'de (-) T dalgası n(%)	6 (21)	2 (9)	AD	7 (18)	1 (8)	AD	5 (21)	3 (12)	AD
RVD n (%)	21(75)	4(18)	0.000	23(60)	2(16)	0.008	11(43)	14(51)	AD
RVdç(mm)	36.8±29.2	25.6±9.1	0.000	33.3±9.9	27.6±12.1	AD	33.5±10.6	30.6±10.7	AD
PABs(mm Hg)	45.2±8.7	32.6±7.1	0.000	39.6±9.1	34.5±10.1	AD	39.4±10.8	37.5±8.8	AD
PaO2 (mm Hg)	51.4±6.2	61.2±11.3	0.000	53.4±9.1	61.3±11.1	0.024	53.8±7.7	57.2±11.5	AD
SaPO2 (%)	84.7±5.1	91.3±3.6	0.000	86.2±5.1	90.4±3.2	0.012	86.3±6.1	88.4±4.7	AD

TAs: Sistolik arter basıncı, RVD: Sağ ventrikül disfonksiyonu, RVdç: Sağ ventrikül diyastol sonu çapı, PABs: Pulmoner arter sistolik basıncı.  
Değerlerin ortalamaları mean ± SD, sıklık gerektiren analizler n(%) olarak verildi.

**Tablo 19.** Hastane mortalitesi gelişen grup ile gelişmeyen grubun klinik ve laboratuvar parametreleri bakımından karşılaştırılması

Parametre	Mortalite gelişen grup (n=7)	Mortalite gelişmeyen grup (n=43)	P
Yaş (yıl)	71.6 ± 8.2	56.6 ± 19.2	AD*
TAs (mmHg)	105.3 ± 17.3	109.7 ± 15.6	AD
Nabız (/s)	120.4 ± 14.5	110.8 ± 18.5	AD
PaO2 (mmHg)	50.1 ± 6.2	56.8 ± 9.9	AD
SpO2 (%)	82.6 ± 5.6	88.7 ± 5.4	AD
RVD n (%)	6 (85)	19 (44)	0.042
RVd (mm)	35.8 ± 9.3	31.1 ± 10.8	AD
PABs (mmHg)	44.8 ± 6.3	37.6 ± 9.7	AD
EKG'de RV yüklenme bulgusu** n(%)	5 (71)	16 (37)	AD
cTnI>0.1ng/ml n(%)	7 (100)	21 (48)	0.011
cTnI, ng/ml	0.85 ± 0.34	0.36 ± 0.35	0.005
BNP>65 pg/ml n(%)	7 (100)	31 (72)	AD
BNP, pg/ml	620.7 ± 440.1	432.6 ± 586.7	AD
MYG(E>92 ng/dl, K>76 ng/dl) n(%)	6 (85)	17 (39)	0.023
MYG, ng/dl	484.3 ± 420.2	110.4 ± 161.7	0.000
Bir kardiyak biyomarker pozitifliği n(%)	7 (100)	35 (81)	AD
İki kardiyak biyomarker pozitifliği n(%)	7 (100)	25 (58)	0.041
Üç kardiyak biyomarker pozitifliği n(%)	5 (71)	5 (11)	0.000
Ek hastalık varlığı n(%)	5 (71)	22 (51)	AD

\*AD: Anlamli değil, PABs: Pulmoner arter sistolik basıncı, RVD: Sağ ventrikül disfonksiyonu. DVdç: Sağ ventrikül diastolik çapı. TAs: Sistolik arter basıncı.

\*\*Sağ dal –dalcık bloğu, S1Q3T3 paterni, V1-V3' de T dalga inversiyonu

Değerlerin ortalamaları mean ± SD, sıklık gerektiren analizler n(%) olarak verildi.

**Tablo 20.** Hastane komplikasyonu gelişen grup ile gelişmeyen grubun klinik ve laboratuvar parametreleri bakımından karşılaştırılması

Parametre	Komplikasyon gelişen grup (n=15)	Komplikasyon gelişmeyen grup (n=35)	p
Yaş,yıl	65.6 ± 18.2	54.6 ± 19.2	AD
TAs (mm Hg)	100.3 ± 17.3	112.7 ± 15.6	AD
Nabız (1 /dk)	120.4 ± 14.5	108.8 ± 18.5	AD
PaO2 (mmHg)	49.1 ± 6.2	58.8 ± 9.9	0.001
SpO2 (%)	82.6 ± 5.6	89.7 ± 5.4	0.000
RVD n(%)	14 (93)	11(31)	0.000
RVDç (mm)	39.6 ± 8.0	28.3 ± 9.8	0.000
PABs (mmHg)	45.7 ± 5.1	35.5 ± 9.4	0.000
RV yüklenme EKG bulgusu (n)**	11 (73)	10 (35)	0.003
cTnI>0.1ng/ml n(%)	15 (100)	13 (86)	0.000
cTnI ng/ml	0.79 ± 0.40	0.26 ± 0.35	0.000
BNP>65 pg/ml n(%)	15 (100)	23 (65)	0.009
BNP pg/ml	711.3 ± 641.8	340.6 ± 497.7	0.003
MYG(E>92 ng/dl, K>76 ng/dl) n(%)	11 (73)	12 (34)	0.011
MYG ng/dl	711.3 ± 642.2	113.9 ± 138.7	0.041
Bir kardiyak biyomarker pozitif n (%)	14 (93)	28 (80)	AD
İki kardiyak biyomarker pozitif n (%)	14 (93)	18 (51)	0.005
Üç kardiyak biyomarker pozitif n(%)	8 (53)	2 (5)	0.000
Ek hastalık varlığı n (%)	10 (66)	17 (48)	AD

\*AD: Anlamli değil, PABs: Pulmoner arter sistolik basıncı, RVD: Sağ ventrikül disfonksiyonu. DVdç: Sağ ventrikül diastolik çapı. TAs: Sistolik arter basıncı. PABs: Pulmoner arter sistolik basıncı. \*\*Sağ dal yada dalcık bloğu, S1Q3T3 paterni, V1-V3' de T dalga inversiyonu. Değerlerin ortalamaları mean ± SD, sıklık gerektiren analizler n (%) olarak verildi.

**Tablo 21.** Altı ayda mortalite gelişen hasta grubu ile yaşayan grubun klinik ve laboratuvar parametreleri bakımından karşılaştırılması.

Parametre	Mortalite gelişen grup (n=19)	Yaşayan grup (n=31)	p
Yaş (yıl)	70.6 ± 12.2	50.5 ± 19.2	0.000
TAs (mm Hg)	105.3 ± 17.3	110.7 ± 15.6	AD
Nabız ( /dk)	115.4 ± 14.5	110.8 ± 18.5	AD
PaO2 (mmHg)	49.1 ± 6.2	58.8 ± 9.9	0.001
SpO2 (%)	82.6 ± 5.6	89.7 ± 5.4	0.000
RVD n (%)	14 (73)	11 (35)	0.012
RVDç (mm)	36.2 ± 9.8	29.2 ± 10.8	0.025
PABs (mmHg)	43.7 ± 6.7	35.7 ± 9.9	0.005
*EKG 'de RV yüklenme bulgusu n(%)	12 (63)	9 (29)	0.018
cTnI>0.1ng/ml n(%)	16 (84)	12/31 (38)	0.002
cTnI ng/ml	0.79 ± 0.40	0.30 ± 0.42	0.007
BNP>65 pg/ml, n(%)	17 (89)	21 (67)	AD
BNP pg/ml	654.3 ± 630.8	339.3 ± 500.7	AD
MYG (E>92 ng/dl, K>76 ng/dl), n(%)	12 (63)	11 (35)	AD
MYG ng/dl	611.3 ± 642.2	113.9±138.7	AD
Bir kardiyak biyomarker Pozitif n (%)	17 (89)	25 (80)	AD
İki kardiyak biyomarker pozitif n (%)	16 (84)	16 (51)	0.020
Üç kardiyak biyomarker Pozitif n (%)	9 (47)	1 (3)	0.000
Ek hastalık varlığı n (%)	14 (73)	13 (41)	0.037

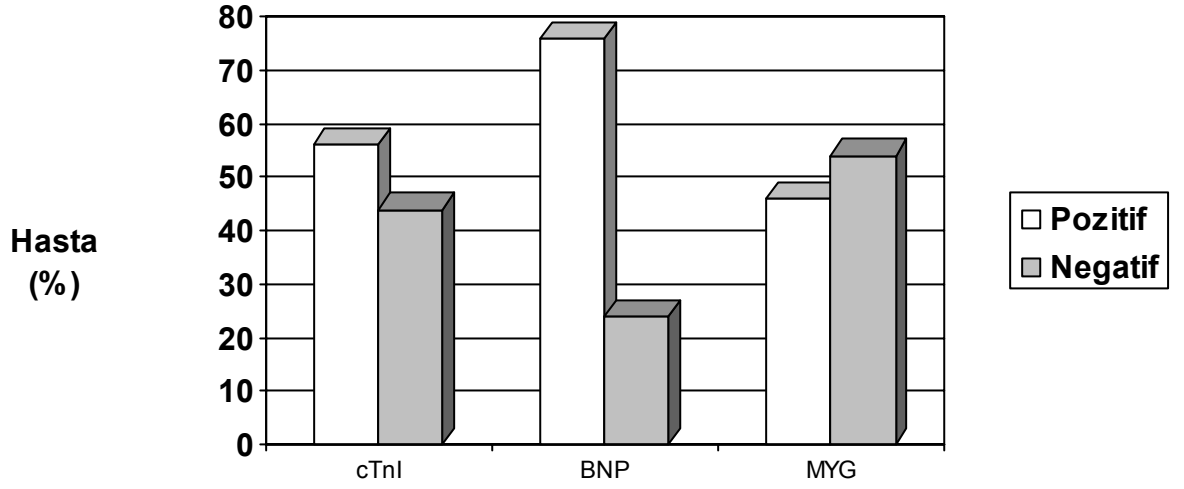
\*AD: Anlamli değil, PABs: Pulmoner arter sistolik basıncı, RVD: Sağ ventrikül disfonksiyonu. RVdç: Sağ ventrikül diastolik çapı. TAs: Sistolik arter basıncı. PABs: Pulmoner arter sistolik basıncı. \*\*Sağ dal yada dalcık bloğu, S1Q3T3 paterni, V1-V3' de T dalga inversiyonu  
Değerlerin ortalamaları mean ± SD, sıklık gerektiren analizler n (%) olarak verildi.

**Tablo 22.** Multivariate analize göre hastane mortalitesi, hastane komplikasyonu ve altı aylık mortalite üzerine etkili parametreler

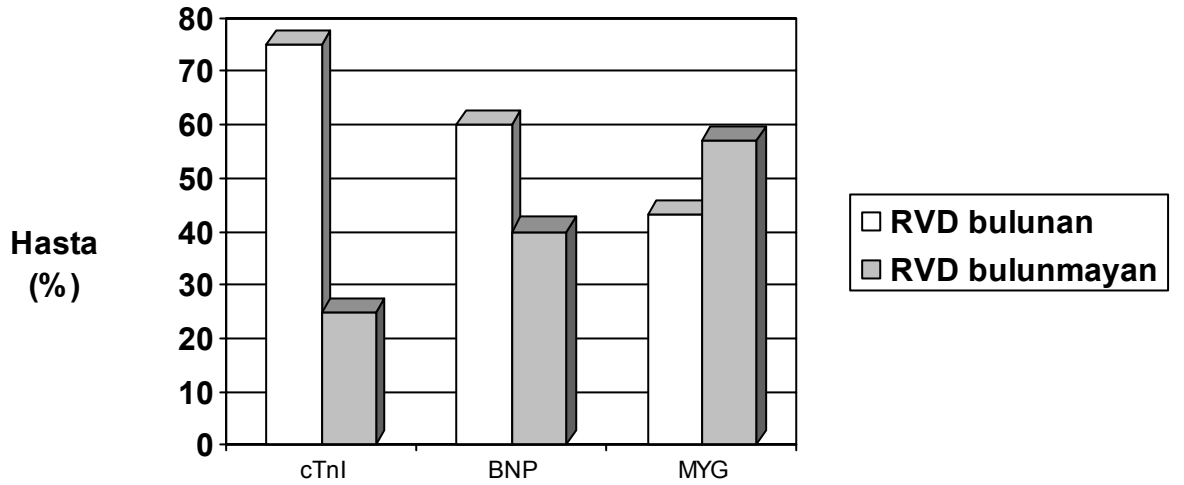
	Hastane mortalitesi			Hastane komplikasyonları			6 aylık mortalite		
	p	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI
cTnI>0.7* ng/Dl	0.021	24.29	1.62-363.93	0.002	12.27	2.56-58.83	0.026	5.98	1.23-29.03
MYG>122.5*ng/dL	0.083	7.04	0.77-64.14	0.335	2.33	0.41-13.04	0.034	6.04	1.14-32.02
BNP>360* pg/dL	0.623	0.54	0.04-6.10	0.520	1.73	0.32-9.20	0.720	1.32	0.28-6.20
Yaş>70	0.126	5.96	0.60-58.85	0.867	1.15	0.21-6.18	0.116	3.47	0.73-16.47

\* Kardiyak biyomarkerlerin ROC analizine göre tespit edilen cut-off değerleri.

Şekil 4. PTE'li hastalarda kardiyak biyomarkerların dağılımı.

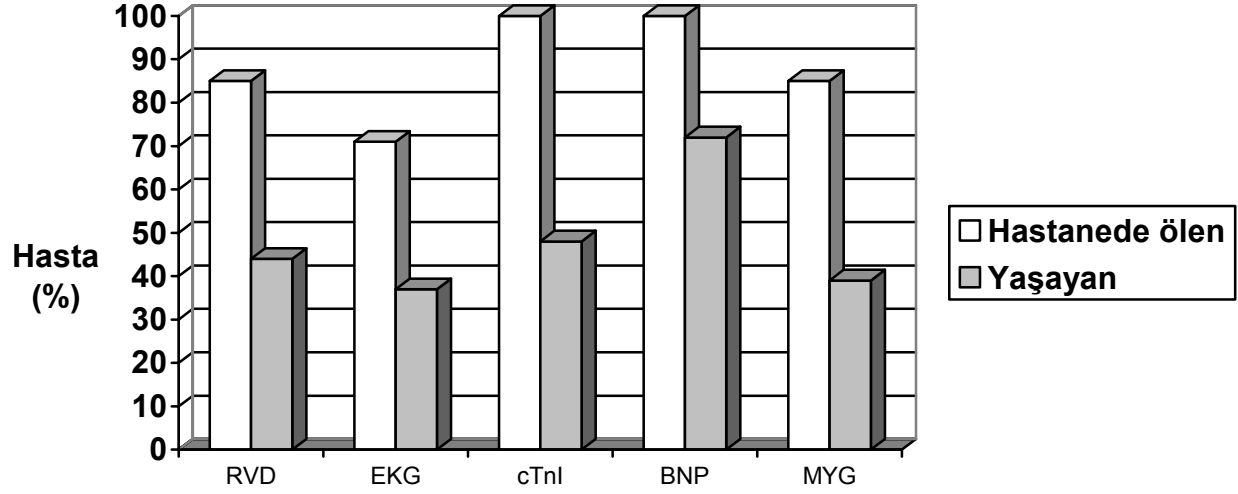


Şekil 5. RVD bulunan ve bulunmayan hastalarda artmış kardiyak biyomarkerların (cTnI, BNP, MYG) oranları



RVD bulunan hastalarda, RVD bulunmayanlara göre artmış BNP- cTnI seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ( $p < 0.05$ ), artmış MYG seviyesi anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

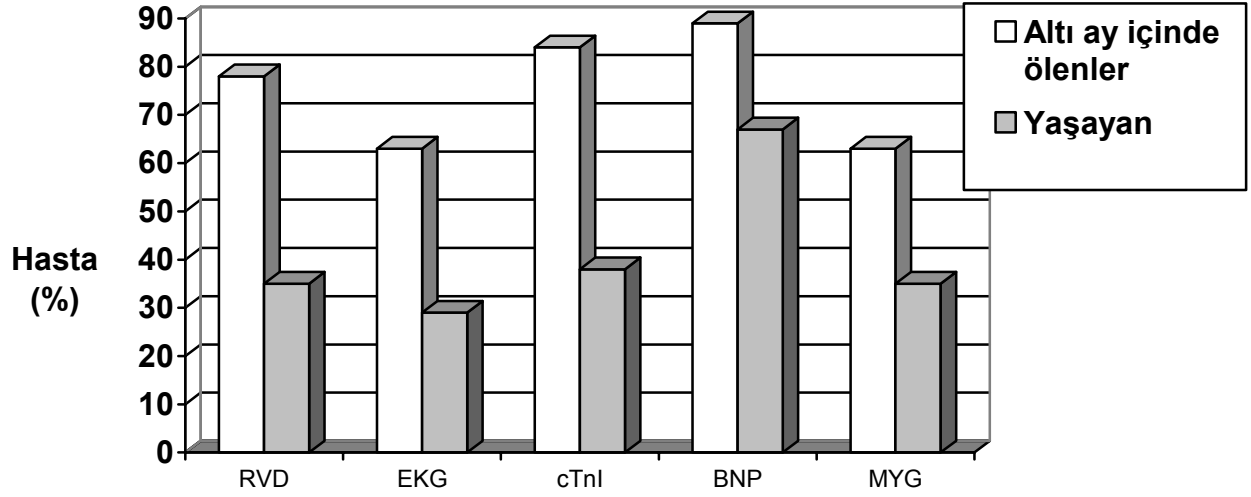
**Şekil 6.** Hastanede ölen ve yaşayan hastalarda ekokardiyografik olarak saptanan RVD, patolojik EKG ve artmış kardiyak biyomarkerların (cTnI, BNP, MYG) oranları



Hastanede ölen hastalarda, yaşayanlara göre ekokardiyografik olarak saptanan RVD ve artmış cTnI-MYG seviyesi anlamlı olarak daha yüksek tespit edilirken ( $p < 0.05$ ); RV EKG yüklenme bulguları ve BNP yüksekliği anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

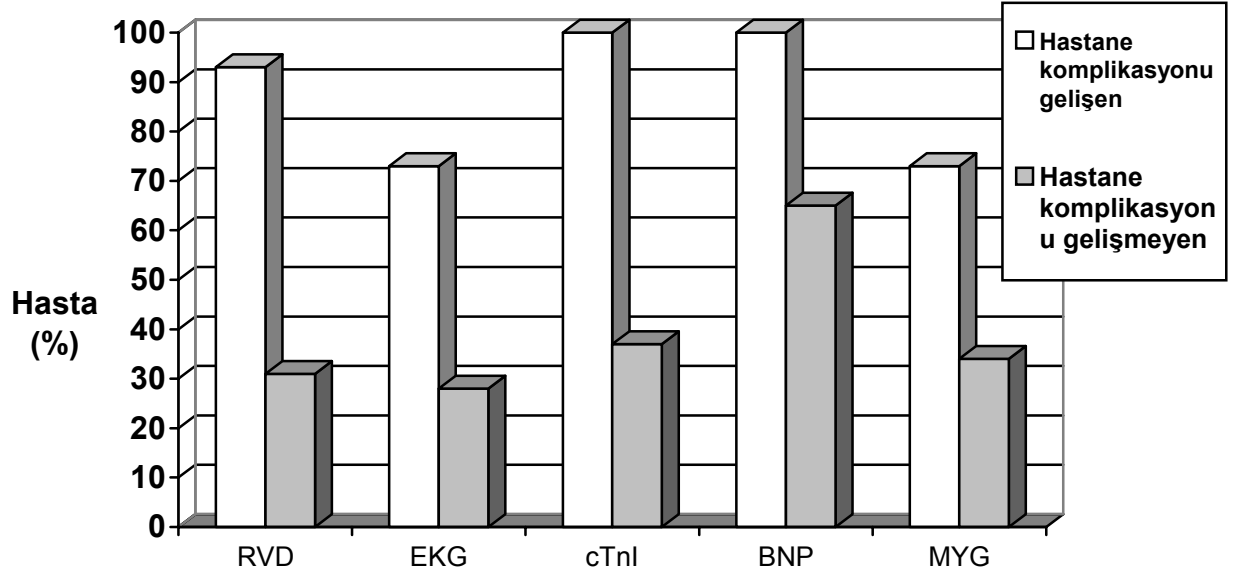


**Şekil 7.** Altı ay içinde ölen ve yaşayan hastalarda ekokardiyografik olarak saptanan RVD, EKG ve artmış kardiyak biyomarkerların (cTnI, BNP, MYG) oranları.



Altı ay içinde ölen hastalarda yaşayanlara göre ekokardiyografik olarak saptanan RVD, RV EKG yüklenme bulguları ve artmış cTnI seviyesi anlamlı olarak daha yüksek tespit edilirken ( $p < 0.05$ ); BNP ve MYG yüksekliği anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

**Şekil 8.** Hastane komplikasyonları gelişen ve gelişmeyen hastalarda ekokardiyografik olarak saptanan RVD, patolojik EKG ve artmış kardiyak biyomarkerların (cTnI, BNP, MYG) dağılım oranları



Hastane komplikasyonları gelişen hastalarda komplikasyon gelişmeyenlere göre ekokardiyografik olarak saptanan RVD, RV EKG yüklenme bulguları ve artmış cTnI-MYG- BNP seviyesi anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ).

## TARTIŞMA

PTE'li hastaların prognozunu belirlemede ve tedavi seçiminde hemodinamik instabilite ve RVD önemli bir göstergedir. Özellikle masif PE tanısında sağladığı katkılar nedeniyle EKO önem kazanmıştır (3). RVD normotansif hastalarda da önemli bir bağımsız mortalite göstergesidir (94). RVD bulunan hastalarda hastane mortalitesi %10'dan fazla iken, RVD bulunmayanlarda ise %2'den daha az bulunmuştur (4,5). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak RVD bulunan 25 hastanın 6'sında (%24) hastane mortalitesi görülürken, RVD bulunmayan 25 hastanın sadece birinde (%2) hastane mortalitesi saptanmıştır.

EKO'nun RVD'yi göstermede son derece önemli olduğu bilinmekle birlikte Wolde ve ark. RV fonksiyonlarını değerlendirmede EKO kriterlerinin yetersiz ve heterojen olduğunu belirtmektedirler (157,158). Ayrıca EKO'nun tecrübe gerektirmesi ve KOAH'lı hastalarda transtorasik EKO'nun görüntü kalitesinin kötü olması, özellikle pozisyon verilemeyen yatalak ve yoğun bakım hastalarında yetersiz bulgular elde edilmektedir. Ayrıca, prekapiller ve postkapiller kaynaklı artmış PAB ayrımını EKO ile yapmak güçtür (12,159). Böylece submasif PE'de hem EKO'ya alternatif olabilecek hem de RV hasarı veya disfonksiyonunu teyid edebilen ve hastaların risk durumunu gösterebilen ek prosedürlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla son zamanlarda en çok kardiyak biyomarkerler (cTn, BNP, MYG ) üzerinde durulmaktadır.

Akut PTE'de RV duvar stresindeki artış, sağ koroner arterde kompresyona neden olmakta. Bu durum subendokardiyal iskemiye ve sağ ventrikülün mikroinfarktüsüne yol açmakta, böylece kardiyak troponinlerde artış görülmektedir. RV'nin yüklenmesine bağlı gelişen duvar gerginliği sonucunda da pro-BNP ve BNP'lerde yükselme olmaktadır (160).

PTE'li hastalarda artmış kardiyak biyomarker prevalansı değişik oranlarda bildirilmiştir. Aynı analiz yöntemi (MEIA) ve cut-off değeri (0.4 ng/dl) kullanılarak yapılan iki çalışmada artmış cTnI prevalansı %21-46 oranında tespit edilmiştir (6-7). Yalamanchili ve ark. yaptığı çalışmada cut-off değerini 2.0 ng/dl kabul ettiklerinde artmış cTnI prevalansını %16 bulmuşlardır (8). Bizim çalışmamızda ise, cut-off seviyesi 0,1 ng/dl alındığında 50 hastanın 28'inde (%56) artmış cTnI seviyesi tespit edildi. Ancak son zamanda yapılan bir çalışmada cut-off seviyesi 0.1 ng/dl olarak kabul edildiğinde artmış cTnI prevalansı %70 tespit edilmiştir (161). Bu oran bizim çalışmamıza göre biraz yüksektir. Bu çalışmada masif ve submasif PTE hasta sayısı daha fazla olduğu için oran daha yüksek bulunmuş olabilir. Meyer ve ark. yaptıkları çalışmada 0.15 ng/dl cut-off değeri kullanıldığında akut PTE'li 36 hastanın 14'ünde (%36) cTnI seviyesini yüksek tespit etmişlerdir (12). Bir başka çalışmada akut PTE tanısı konulmuş 56 hastanın 18'inde (%33) cTnT seviyesi yüksek tespit edilmiştir (95). Farklı analiz yöntemleri ve cut-off seviyesi kullanılarak yapılan diğer çalışmalarda artmış cTnT prevalansı %30-50 tespit edilmiştir (162,163,164).

RVD veya artmış cTnI seviyesi, hemodinamisi stabil hastalarda kısa dönem komplikasyonları göstermektedir. Grifoni ve ark. yaptığı 209 olguluk çalışmada, normotansif 65 (%30) hastada RVD tespit edilmiştir. Bu alt grubun %10'unda şok geliştiği ve bunların %50'sinin hastaneden taburcu olmadan öldüğü bildirilmiştir (165)

Bizim çalışmamızda 50 hastanın 25'inde (%50) RVD tespit edilmiştir. Bu hastaların 14'ünde (%56) hastane komplikasyonu geliştiği ve bunların da %46'sinin hastaneden taburcu olmadan öldükleri tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda bir

önceki çalışmaya göre RVD ve komplikasyon oranlarının yüksek olmasının sebebi, önceki çalışmanın sadece normotansif hastaları kapsıyor olması ile açıklanabilir.

Mehta ve ark.'nın yaptığı çalışmada, normal cTnI konsantrasyonu bulunan hastaların %15'inde RVD tespit edilirken, cTnI yüksekliği bulunan hastaların %67'sinde RVD saptanmıştır (7). Ayrıca cTnI-pozitif grupta RV sistolik basıncının daha yüksek olduğu ve kardiyojenik şok gelişimine daha eğilimli oldukları tespit edilmiştir. Ancak mortalite oranı her iki grupta benzer bulunmuştur (7).

Bir başka çalışmada cTnI yüksekliği saptanan grupta %63 oranında, normal cTnI seviyesi saptanan grupta %27 oranında RVD tespit edilmiştir (12). Aynı çalışmada V/Q sintigrafisinde daha fazla segmentel defekt olan hastaların cTnI seviyesi daha yüksek tespit edilmiştir.

Başka bir çalışmada akut PTE tanısı konulmuş 56 hastanın 18'inde (%33) cTnT seviyesi yüksek tespit edilirken, bu 18 hastanın hepsinde masif veya submasif PTE olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada cTnT için cut-off seviyesi 0.1ng/dl kabul edilmiştir (95). cTnT-pozitif gruptaki hastaların hepsinde, cTnT-negatif gruptaki hastaların 2/3'ünde RVD saptanmıştır. Aynı çalışmada şok, resüsitasyon gereksinimi, uzamış hipotansiyon yada ölüm gibi komplikasyonların geliştiği hastalarda cTnT seviyesi daha yüksek tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada cTnT-pozitif grupta mortalite hızı %44, cTnT-negatif grupta ise %3 tespit edilmiş olup cTnT, 30 günlük mortalite bakımından bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (95).

Başka bir çalışmada RVD ile mortalite arasında anlamlı ilişki tespit edilmezken, cTnT yüksekliği ile mortalite, kardiyopulmoner resüsitasyon, katekolamin ihtiyacı gibi komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (162). Bir diğer çalışmada ise akut PTE'li hastalarda artmış cTnI ve cTnT seviyesinin RVD, komplikasyon ve mortalite ile anlamlı ilişkisi olduğunu ortaya koymuşlardır (163). Bu çalışmada cTnI seviyesine (< 0.07 ng/dl, 0.07-1.5 ng/dl ve 1.5>) göre hastalar 3 gruba ayrıldığında sırası ile % 9.6, %43 ve %50 oranında RVD saptanmıştır. Mortalite riski cTnI>1.5 ng/dl olan grupta anlamlı olarak daha yüksek

tespit edilirken ( $p=0.019$ ), diğer 2 grupta anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (163)

Çalışmamızda ise artmış cTnI seviyesi saptanan 28 hastanın 21'inde (%75) RVD tespit edilirken, normal cTnI seviyesi bulunan hastaların sadece 4'ünde (%18) RVD saptanmıştır. Ayrıca cTnI seviyesi yüksek tespit edilen 28 hastanın 7'sinde (%25) hastane mortalitesi gelişirken, cTnI seviyesi normal olan hiçbir hastada ölüm saptanmamıştır. Yine cTnI-pozitif grupta %50 oranında kardiyojenik şok, inotropik desteği, mekanik ventilasyon gereksinimi gibi majör komplikasyonlardan en az biri gerçekleşirken, cTnI-negatif grupta ise sadece %4 oranında hastane komplikasyonları saptanmıştır. Ek olarak hastane mortalitesi ve hastane komplikasyonları gelişen grupta ortalama cTnI konsantrasyonu (sırası ile  $0.85 \pm 0.34$  ng/dl;  $0.79 \pm 0.40$  ng/dl), mortalite ve komplikasyon gelişmeyen (sırası ile  $0.26 \pm 0.35$  ng/dl;  $0.36 \pm 0.35$  ng/dl ) gruba göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (sırası ile  $P=0.005$ ,  $P=0.000$ ). Bizim çalışmamızda diğerlerinden farklı olarak cTnI yüksekliğinin kardiyojenik şok, mekanik ventilasyon, inotropik desteği gibi hastane komplikasyonlarını öngörmede bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.

Hastane mortalitesi yada hastanın kliniğinde kötüleşme gibi istenmeyen sonuçlar bakımından yüksek pozitif prediktif değere sahip olan bir biyomarker PTE'nin başlangıç trombolitik tedavinin kararını vermede kullanılabilir. Diğer taraftan istenmeyen olaylar bakımından yüksek negatif prediktif değer gereksiz agresif tedavilerinin uygulanmasından kaçınmada ayrıca yardımcı olabilir. Yapılan bir çalışmada hastane yatışı sırasında meydana gelen komplikasyon bakımından cTnI ve cTnT'nin negatif prediktif değerini sırası ile %92 ve %93 tespit etmişlerdir (163). Benzer şekilde bizim çalışmamızda cTnI'nın hastane mortalitesi için negatif prediktif değeri %97, hastane komplikasyonları için ise %88 tespit edilmiştir.

La Vecchia ve ark. 48 hastayı kapsayan çalışmasında cut off değerini 0.6 ng/dl aldıklarında cTnI'nın hastane mortalitesini öngörmede tek bağımsız parametre olduğu tespit edilmiştir (166). Ayrıca aynı çalışmada cTnI konsantrasyonu artınca hastane mortalitesinin arttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, çalışmamızda da çeşitli parametreler içinden sadece cTnI yüksekliğinin hastane mortalitesini öngörmede tek

bağımsız parametre olduğu gösterilmiştir. (OR:24.29, CI:1.62-363.93 P:0.021). Yine bir önceki çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda da cTnI konsantrasyonunun artması ile hastane mortalitesinin arttığı tespit edilmiştir. Şöyleki, cTnI konsantrasyonu 0.1 ng/dl altında olan hastaların hiçbirinde hastane mortalitesi görülmezken, 0.1-0.7 ng/dl arasında olan hastaların %2'sinde (1 hasta) ve cTnI konsantrasyonu 0.7 ng/dl üzerinde olan hastaların %12'sinde (6 hasta) hastane mortalitesi saptanmıştır.

Aynı analiz yönteminin kullanıldığı iki çalışmada, BNP seviyesi PTE'li hastaların yaklaşık %40'ında, cut-off değeri olan 90 pg/ml'nin üzerinde tespit edilmiştir (10-11). Literatürde bildirilen diğer 2 çalışmada ise artmış proBNP prevalansı %58 ile %84 arasında bildirilmektedir (97,98). Kruger ve ark. yaptığı çalışmada, RVD saptanan hastaların %64'ünde BNP yüksek tespit edilirken, RVD bulunmayan hastaların sadece %6'sinde BNP yüksek bulunmuştur (11). Bizim çalışmamızda ise cut-off değeri 65 pg/mL alındığında, 50 hastanın 38'sinde (%76) BNP seviyesi yüksek olarak bulunmuştur. BNP değeri yüksek olan 38 hastanın 23'ünde (%60) RVD tespit edilirken, BNP değeri normal sınırlarda olan 12 hastanın sadece 2'sinde (%16) RVD saptandı (p=0.008). Kruger ve ark. çalışmasında hastane mortalitesi, mekanik ventilasyon gereksinimi, inotropik destek gibi komplikasyonların geliştiği hasta grubunda, bu tür komplikasyonların görülmediği hasta grubuna göre BNP seviyesini anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (11). Komplikasyon gelişen grupta ortalama BNP seviyesi 194.2 pg/ml, komplikasyon gelişmeyen grupta ise 39.1 pg/ml'dir. Aynı çalışmada, BNP seviyesi hemodinamik olarak stabil hastalarda 3 aylık mortalite göstergesi olarak da tespit edilmiştir. BNP'nin kalp yetmezliği için sıklıkla kullanılan 90 pg/ml cut-off seviyesi komplike PTE hastaları ayırt edememiştir. Daha düşük cut-off seviyesi (50pg/dl) ise benign klinik süreci olan hastaların %95'ini ayırt edebilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada 3 aylık takip sırasında gelişen mortalite açısından BNP'nin negatif prediktif değeri %99 olarak bulunmuştur (167). Diğer bir çalışmada, proBNP seviyesi <500 pg/dl olan hastalarda komplikasyonlar açısından negatif prediktif değeri %97 saptanmıştır (168). Ayrıca hem BNP hem de NT-proBNP seviyesi masif akut PTE'li hastalarda submasif ve minor PTE göre daha yüksek oranda bulunmuştur (169). Çalışmamızda hastanede ölen toplam 7 hastanın hepsinde BNP yüksekliği bulunmasına rağmen, hastane

mortalitesi ile BNP yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p=0.053$ ). Ancak kardiyojenik şok, mekanik ventilasyon ihtiyacı, pozitif inotropik desteği gibi hastanede gelişen komplikasyonlar ile BNP yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p=0.009$ ). Ayrıca komplikasyon gelişen grupta ortalama BNP konsantrasyonu ( $711.3 \pm 641.8$  pg/ml), komplikasyon gelişmeyen gruba ( $340.6 \pm 497.7$  pg/ml ) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.003$ ). Çalışmamızda tespit edilen ortalama BNP değerleri diğer çalışmaların çoğunda bildirilen ortalama değerlerden daha yüksektir. Bu da hastalarımızın ortalama yaşlarının daha yüksek olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz (148).

Çalıştığımız BNP kitinin cut-off değeri olan 65 pg/ml baz alındığında BNP ile 6 aylık mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmazken ( $p>0.05$ ), ROC analiz yöntemi ile tespit ettiğimiz 360 pg/dl değerini baz alındığında BNP ile hem hastane mortalitesi, hem de 6 aylık mortalite ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı gözlendi ( $p<0.05$ ).

Çalışmamızda PTE tanısı almış 50 hastanın 23'ünde (%46) MYG seviyesi cut-off değerinin (cut-off seviyesi erkekler için  $>92$  ng/dl, bayanlar için  $> 76$  ng/dl) zerinde tespit edilmesine rağmen, MYG yüksekliliği ile RVD arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Çalışmamızda cTnI'a benzer şekilde MYG konsantrasyonu yüksek olan 23 hastanın 6'sında (%26.3) hastane mortalitesi gelişirken, MYG seviyesi normal olan 27 hastanın sadece birinde (%3.7) hastane mortalitesi meydana geldi ( $p=0.023$ ). Literatürde şimdiye kadar bildirilen ve PTE'li hastalarda MYG'nin prognostik değerini araştıran tek çalışmada ise, MYG yüksekliliği saptanan hasta grubunda hastane mortalitesi %33.3 oranında saptanırken, MYG seviyesi normal olan hastalarda hastane mortalitesi hiç görülmemiştir (9). Aynı çalışmada cTnT hastane mortalitesi ile ilişkisi saptanmazken, MYG yüksekliliği hastane mortalitesini öngörmede tek bağımsız parametre olarak tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak hastaların %46'sında MYG seviyesi cut-off değerinin üzerinde tespit edilmiştir (9). Ayrıca alışmamızda hastane komplikasyonları ile MYG yüksekliliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup hastane mortalitesi ve komplikasyon gelişen grupta ortalama MYG konsantrasyonu



belirgin olarak daha yüksek tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ).

Literatürde şimdiye kadar bildirilen ve PTE ile kardiyak biyomarker arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların bir kısmında (12,95) KAH dışlanmamışken, bizim çalışmamızda La Vecchia ve ark.nın çalışmasına benzer şekilde KAH'lı hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Ayrıca çalışmamızı PTE ile kardiyak biyomarker arasındaki ilişkiyi değerlendiren diğer çalışmalardan üstün kılan en önemli yanı, aynı çalışmada üç kardiyak biyomarkerin PTE ile ilişkisinin araştırılmış olmasıdır. Çalışmamızda kardiyak biyomarkerlerden ikisinin yada üçünün birlikte pozitif olması ile hastane ölümü arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, sadece bir biyomarkerin pozitif olması ile hastane mortalitesi arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca iki yada daha fazla biyomarker pozitifliği ile hastane mortalitesi dahil hastane komplikasyonları arasındaki ilişki, her markerin tek başına pozitif olmasına göre daha fazla anlamlı bulunmuştur. Çalışmamız kardiyak biyomarkerlerin PTE'li hastalarda uzun dönem (6 aylık) mortalite ile ilişkisini araştıran ilk çalışma olması nedeni ile önemlidir. Çalışmamızda cTnI hastane mortalitesi ve hastane komplikasyonları yanı sıra 6 aylık mortaliteyi öngörmede etkili bulunmuştur. Kardiyak biyomarkerlar ile PTE'li hastaların uzun dönem prognoz ilişkisini değerlendiren tek çalışmada, Krüger ve ark. BNP yüksekliğini hemodinamik olarak stabil hastalarda 3 aylık mortalite göstergesi olarak tespit etmişlerdir (11). Ancak bizim çalışmamızda BNP yüksekliği ile hastane komplikasyonları arasında ilişki saptanırken, hastane mortalitesi ile 6 aylık mortalite arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızdaki hastaların 6 aylık takipleri sırasında 7 tanesi hastanede olmak üzere toplam 19 (%38) hastada mortalite saptanmıştır. Bu oran literatürde bildirilen mortalite oranından daha yüksektir (170). Ölen hastaların yaş ortalamasının ( $70.6 \pm 12.2$ ) daha yüksek olması ve ek hastalık varlığının daha fazla (%77) olması mortalite oranlarının artmasına neden olmuş olabilir. Japonyada yapılan ve PE tanısı kanıtlanmış 533 hastayı kapsayan bir çalışmada hastane mortalite oranı %14 tespit edilmiştir. Bu çalışmada mortalite ön göstergesi olarak erkek cinsiyeti, kardiyojenik

şok, kanser ve uzamış immobilizasyon saptanmıştır (171). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde hastane mortalitesi %14 oranında tespit edildi. Ancak çalışmamızda cinsiyet, yaş, ek hastalık varlığı hastane mortalitesi üzerinde etkili bulunmazken RVD, artmış cTnI ve MYG konsantrasyonu hastane mortalitesi üzerinde etkili bulunmuştur. Ancak bu parametrelerden sadece artmış cTnI seviyesi multivariate analizde hastane mortalitesini öngörmeye etkili bulunmuştur.

ICOPER çalışmasının son verilerinde 52 hastanede gözlenen 2454 tanı almış akut PE vakada 3 ay içinde saptanan ölüm oranı %17.5 olarak bildirilmiştir (87).

Çalışmamız da dahil PTE'li hastalarda artmış kardiyak biyomarkerlerin prognostik değerini araştıran çalışmaların hepsinde değişik cut-off değerleri kullanılmıştır. Ayrıca çalışmaların bir kısmında KAH dışlanmışken (166) diğerlerinde dışlanmamıştır (95). Yine çalışmaların bir kısmı akut major PTE'li hastaları kapsıyorken (9), bir kısmında sadece normotansif hastalar alınmıştır (172). Bu da daha önceki çalışmaların en önemli sınırlayıcı özelliğidir. Bu nedenle PTE'li hastaların hem prognoz tayininde hem de trombolitik tedavi kararını vermede kullanılacak kardiyak biyomarkerlerin belirli bir cut-off değerinin tespit edilmesi amacı ile tedavi stratejilerini de içeren çok merkezli geniş hasta serilerini kapsayacak randomize çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

## SONUÇ

Çalışmamızda PTE tanısı kanıtlanmış hastalarda kardiyak biyomarker (cTnI, BNP, MYG) seviyesinin belirgin olarak arttığı tespit edildi. cTnI ve BNP yüksekliği bulunan grupta RVD anlamlı olarak daha fazla tespit edilirken, MYG yüksekliği bulunan grupta RVD artışı anlamlı değildi.

Hastane mortalitesi ve hastane komplikasyonları, cTnI ve MYG pozitif gruplarda anlamlı olarak yüksek tespit edildiği gibi mortalite ve komplikasyon gelişen gruplarda ortalama cTnI ve MYG konsantrasyonu da belirgin olarak daha yüksekti. Hastanede ölen 7 hastanın hepsi BNP-pozitif grupta olmasına rağmen hastane mortalitesi ile BNP arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Ancak hastane komplikasyonları ile artmış BNP konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki gözlemlendi. Ayrıca PTE'li hastalarda hastane mortalitesi, hastane komplikasyonları ve uzun dönem mortaliteyi öngörmede tek bağımsız parametrenin artmış cTnI olduğu saptandı.

Sonuç olarak kardiyak biyomarker yüksekliği tespit edilen hastalarda PTE mutlaka akla gelmelidir. Ayrıca kardiyak biyomarker (özellikle cTnI) yüksekliği saptanan PTE'li hastaların yüksek riskli hastalar olarak değerlendirilip yakın takip edilmesi gerektiğini ve bu hastaların trombolitik tedavi gibi agresif tedavilere aday olabileceğini düşünmekteyiz.

Ancak kardiyak biyomarker yüksekliği saptanan hastalara doğrudan trombolitik tedavi verileceğine dair bulgularımız henüz yeterli düzeyde değildir. Bu nedenle akut PTE'li hastalarda kardiyak biyomarker bazlı tedavi stratejilerini de içeren çok merkezli daha geniş hasta serilerini kapsayacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

### **AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİLİ HASTALARDA ARTMIŞ KARDİAK BİYOMARKERLARIN (TROPONİN, MYOGLOBİN VE BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİT) PREVALANSI, SAĞ VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU İLE İLİŞKİSİ VE PROGNOSTİK DEĞERİ**

Pulmoner tromboembolili (PTE) hastalarda prognoz belirlemede ve tedavi seçiminde hemodinamik durum ve sağ ventrikül disfonksiyonu (RVD) çok önemlidir. Özellikle masif PTE tanısında sağladığı önemli ipuçları nedeniyle ekokardiyografi (EKO) önem kazanmıştır. Çalışmamızda PTE’de EKO’ya alternatif olarak artmış kardiyak biyomarkerların RVD ile ilişkisi ve prognostik değeri araştırıldı.

Çalışmamıza PTE tanısı kesinleşen 50 ardışık hasta alındı. Başvuru anında ve hastaneye yattıktan sonra 8. ve 24. saatlerde, serum cTnI, BNP ve MYG düzeyleri ölçüldü. Muhtemel RVD’yi tespit etmek amacı ile başvuru anında bütün hastalara EKO yapıldı. Hastalar hastane mortaliteleri, önemli hastane komplikasyonları ve 6 aylık mortalite oranları bakımından takip edildi.

Çalışmaya alınan hastaların %56’sında cTnI, %76’sında BNP ve %46’sında MYG yüksekliği saptandı. Ayrıca %50 hastada RVD saptandı. Hastaların %30’un da kardiyojenik şok, mekanik ventilasyon gereksinimi gibi önemli komplikasyonlardan

en az biri gelişti. Bu hastaların %46'sı hastane öldü. Artmış cTnI ve BNP ile RVD arasında anlamlı bir ilişki saptanırken, MYG yüksekliği ile RVD arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı. Artmış cTnI ve MYG konsantrasyonu ile hastane mortalitesi arasında anlamlı ilişki bulunurken, artmış BNP seviyesi ile hastane mortalitesi arasındaki ilişki anlamlı değildi. Ancak önemli hastane komplikasyonları ile artmış cTnI, MYG ve BNP arasındaki ilişki anlamlı idi. Değerlendirilen bir çok parametre arasında, sadece artmış cTnI seviyesinin hastane mortalitesi, önemli hastane komplikasyonları ve 6 aylık mortaliteyi öngörmeye güçlü bir bağımsız değişken olduğu saptandı.

Sonuç olarak artmış kardiyak biyomarkerlerin RVD'yi gösterdiğini, hastane mortalitesi dahil önemli hastane komplikasyonlarını göstermede önemli prognostik faktörler olduklarını bulduk. Kardiyak biyomarker yüksekliği saptanan hastaların masif PTE açısından yakından takip edilmesi ve trombolitik tedavi açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşünöyoruz.

Anahtar kelimeler: Akut pulmoner tromboemboli, sağ ventrikül disfonksiyonu, artmış kardiyak biyomarkerlerin.

## **SUMMARY**

### **PREVALANCE AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ELEVATED CARDIAC BIOMARKERS (TROPONIN, MYOGLOBIN AND BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE) IN PATIENTS WITH ACUTE PULMONARY THROMBOEMBOLISM, AND THEIR RELATIONSHIP WITH RIGHT VENTRICULAR DYSFUNCTION**

Hemodynamic status and right ventricular dysfunction (RVD) are very important in determining prognosis and choice of treatment in patients with pulmonary thromboembolism (PTE). Due to the critical data provided, echocardiography (ECHO) has got significance particularly in the diagnosis of massive pulmonary embolism. In our study, we have investigated the relationship between increased cardiac biomarkers and RVD, as an alternative to ECHO, and their prognostic value in patient with PTE.

Fifty consecutive patients with confirmed acute PTE were included in the study. At the admission and 8th and 24th hour after hospitalization, serum cTnI and BNP and MYG levels were measured. ECHO was performed in all patients at the time of admission to detect possible RVD. All patients were followed up in terms of the hospital mortality, major hospital complications and 6-month mortality rates.

Fifty-six percent of the patients had elevated cTnI, 76% of patients had elevated BNP, and 46% patients had elevated MYG. Besides, RVD was detected in 50% of the patients. Thirty percent developed at least one of the major complications

such as cardiogenic shock and need for mechanical ventilation. Forty-six percent of these patients died during their hospital stay. While significant relationship between the elevated cTnI and BNP levels, and RVD were detected, there was no significant relationship between the elevated MYG and RVD. While the relationship between elevated cTnI and MYG concentrations and hospital mortality is significant, there was no relationship between the increased BNP and hospital mortality. However, the relationship between the increased cTnI, BNP and MYG levels, and major hospital complications were significant. Among the multiple parameters evaluated, only elevated cTnI level was found as a powerful independent predictor of hospital mortality, major hospital complications and 6-month mortality.

As a result, we found that increased cardiac biomarkers indicated RVD and they were important prognostic factors for major hospital complications including hospital mortality. We think that all patients with elevated cardiac biomarker levels should be followed closely in terms of massive PTE, and should be evaluated for thrombolytic treatment

**Keywords:** Acute pulmonary thromboembolism, right ventricular dysfunction, elevated cardiac biomarkers

## KAYNAKLAR

1. Arseven O. Akut pulmoner embolizm. Göğüs hastalıkları acilleri. Ekim N, Türkteş H,ed. Ankara, 2000; 247-265.
2. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolizm:review. N Engl J Med 1992;326:1240-1245.
3. Hamel E,Pacouret G, Vincentelli D, et al. Thrombolysis or Heparin Therapy in Massive Pulmonary Embolizm With Right Ventricüler Dilatation.Chest 2001;120:120-125.
4. Söhne M, Wolde M, Büller HR, et al. Biomarkers in pulmonary embolizm.Current Opinion in Cardiology 2004,19:558-562.
5. Konstatinides S, Geibel A, Olschewski M et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolizm:results of a multicenter registry.Circulation 1997; 96:882-888.
6. Douketis JD, Crowther MA,Stanton EB,Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolizm.Arch Intern Med 2002;162:79-81.
7. Mehta NJ,Jani K,Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolizm. Am Heart J 2003;145:821-825.
8. Yalamanchili K, Sukhija R, Aronow WS,et al. Prevalence of increased cardiac troponin I levels in patients with and without acute pulmonary embolizm and relation of increased cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolizm. Am J Cardiol 2004;93:263-264.
9. Pruszczyk P, Bochowicz A, Konstrubiec M,et al.Myoglobin stratifies short-term risk in acut major pulmonary embolizm.Clin Chim Acta 2003;338:53-56.
10. Kucher N,Printzen G, Goldhaber SZ.Prognostic role of brain natriuretic peptide in acut pulmonary embolizm. Circulation 2003;107:2545-2547.
11. Kruger S,Graf J, Merx MW, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolizm. Am Heart J 2004;147:60-65.
12. Meyer T, Binder L, Hruska N, et al.Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolizm is associated with right ventricular dysfuction. J Am Coll Cardiol 2000; 36:1632-1636.
13. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the insidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolizm. A25-year population-based study. Arch Inter Med 1998; 158: 585-593.
14. Oger E. Incidence of venous thromboembolizm: a community-based study in western France. Thromb Haemost 2000;83:657-660.
15. British Thoracic Society; Standarts of Care Committee. Suspected acute pulmonary embolizm: A practical approach. Thorax 1997; 52(supp,4): S1-24.
16. Anderson FA, Wheeler HB. Venous thromboembolizm: risk factors and prophylaxis. Clin Chest Med 1995;16:235-251.
17. Adoh A, Moncany G, Bogui-Ferron A, et al. Etude de 115 case de maladies trombo-embolizm North African a Abidjan. Cardiologie Tropicale 1989;15:91-96.



18. Anderson FA, Wheeler B, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991;151:933-938.
19. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in general population. The Study of Men Born in 1913. *Arch Intern Med* 1997; 157:1665-1670.
20. Prandoni P, ten Cate JW. Epidemiology, risk factors and natural history of venous thromboembolism. In: Oudkerk M, van Beek EJR, ten Cate JW, eds. *Pulmonary embolism, diagnosis and treatment*, Berlin: Blackwell, 1999; 2-34.
21. Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, et al. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism in women and men. *JAMA*; 1992;268:1689-1696.
22. Greets WH, Code KJ, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331:1601-1606.
23. Siddique RM, Siddique MT, Connors AF, et al. Thirty-day case-fatality rates for pulmonary embolism in the elderly. *Arch Intern Med* 1996;156:2343-2347.
24. Clagett GP, Anderson FA, Geers W, et al. Prevention venous thromboembolism. *Chest* 1998;114:5318-5608.
25. Lilienfeld DE. Decreasing mortality from pulmonary embolism in United States, 1979-1996. *Int J Epidemiol* 2000;29:465-469.
26. Palevsky HI, Kelly MA, Fishman AP. Pulmonary thromboembolic disease. In Fishman AP, ed. *Fishman's Pulmonary Disease and disorders*. 3th ed. Pennsylvania: WB Saunders Company,1998, 1297-1329.
27. Siddique RM, Siddique MI, Rimm AA. Trends in pulmonary embolism the US elderly populatin:198-hrout 1991 . *Am J Punlic Healty Health*. 1998; 88:478-480.
28. T.C. Sağlık Bakanlığı. Hastalık istatistikleri 1964-1994, Yayın No:584,Ankara, 1996; 109.
29. Metintaş S. Venöz trombüs ve pulmoner tromboemboli epidemiyolojisi. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları, 2001: 3-20.
30. Mandelli V, Schmid C, Zongo C, Morpurgo M et al. False negatives and false positives in acute pulmonary embolism: Aclinical postmortem comparison. *Cardiologia* 1997;42:205-210.
31. Morpurgo M, Schmid C, Mandelli V. Faktors influencing the clinical diagnosis of pulmonary embolism: analysis of postmortem cases. *Int J Cardiol* 1998;65 (suppl 1):79-82.
32. Ercüment E. Akciğer tromboembolisi. Nonspesifik akciğer hastalıkları. Özyardıçı N, ed. Cilt II. Bursa: UÜ Kitabevi,1999; 1011-1025.
33. Kadakal F, Çetinkaya E, Yıldız P, ve ark. Klinik olarak yüksek olasılıklı pulmoner embolili olgularında tanı. *Solunum Hastalıkları* 2000;11:140-143.
34. Victor F. Tapsan. Presentation and Diagnosis Venous Thromboembolic Disease. In: James D,Karunsky J (eds): *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. 8th edition, Durham, North Carolina 2004:731-745.
35. Riedel M. Pulmonary embolic disease. In: Jonh Gibson G (ed): *Respiratory Medicine Textbook*, 3th edition 2003:1712-1758.
36. Kolsuz M. Venöz trombüs ve tromboemboli risk faktörleri. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları; 2001: 21-41.
37. Stein PD, Haung HI, Afsal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in general hospital:relation to age, sex, and race. *Chest* 1999;116:909-13.

38. Piccioli A, Prandoni P, Goldhaber SZ. Epidemiologic characteristics, management and outcome of deep vein thrombosis in a tertiary care hospital: The Brigham and women's hospital DVT registry. *Am Heart J* 1996;132:1010-1014.
39. Kniffin WD, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154:861-866.
40. Prandoni P, Lensin AWA, Cogo A, Cuppini S et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;12:1-7.
41. Nordstrom M, Lindblad B, Berqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155-160.
42. Anderson FA, Wheeler B, Goldberg RJ, Hosmer DW et al. The prevalence of risk factor for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992;152:1660-1664.
43. Hober O, Bounameaux H, Borst, Rohner A et al. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. *Arch Surg* 1992;127:310-313.
44. Toglia MR, Weg JG. venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335:108-113.
45. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000;132:689-696.
46. Warlow C, Oston D, Douglas AS. Venous thrombosis following strokes. *Lancet* 1972;1:1305-1306.
47. Ondi-Ros, Peres-Pemaa, Monasterio J. Clinical and therapeutic aspects associated to phospholipid binding antibodies. *Haemostasis* 1994;24:165-174.
48. Metintaş M. pulmoner tromboembolide akciğerde gelişen patofizyolojik değişiklikler. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları, 2001: 65-72.
49. Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary Thromboembolic disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman AJ, Grippi MA, Kaiser LR, Snior RM, eds. *Fishman's disease and disorders*, vol 1. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1998; 1297-1331.
50. Fedullo PF, Pulmonary Thromboembolism. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*, vol 2. 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia: 2000; pp:1503-1533.
51. Task force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21:1301:1336.
52. Arseven O. Pulmoner tromboemboli'de klinik ve laboratuvar bulguları, tanı yaklaşımı. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları, 2001: 95-110.
53. Palla A, Petruzzelli S, Donnamari V, Guntini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995;107 (suppl.) 21-24.
54. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.

55. Ulukavak Çiftci T, Köktürk N, Demir N, Oguzülgen Kİ, Ekim N. Pulmoner emboli kuşkusu olan hastalarda üç farklı klinik olasılık yönteminin karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53(3): 252-258.
56. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 864-71.
57. Gree RM, Meyer TJ, Dunn M, Glassroth J. Pulmonary embolism in younger adult. *Chest* 1992;101:1507-1511.
58. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-9.
59. Goldhaber SZ, Simons GR, Elliot CG, et al. Quantitative plasma D-Dimer levels among patient undrgoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism: *JAMA* 1993;270:2819.
60. Ginsberg JS, Brill Edwards PA, Demers C. D-Diğer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Chest* 1993; 104:1679-1684.
61. Ozkan R. Tanıda konvansiyonel radyoloji, tomografi, manyetik rezonans. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları,2001:110-119.
62. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: Seminar. *Lancet* 2004; 363: 1295-305.
63. Remy-Lardin M, Remy j, Baaghaie F et al. Clinical value of thin collimation in the diagnostic workup pulmonary embolism. *AJR* 2000;175:407-411.
64. Gupda A, Frazer CK, Ferguson MJ, et al. Acute pulmonary embolism: Diagnosis with MR anjiography in. *Radiology* 1999; 210:353-359.
65. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. In: Braunwald E(ed). *Heart Diseases*. 5th edition, WB Saunders, Philadelphia 1997:1582-1603.
66. Varderele E.. Tanı'da Ventilasyon / Perfüzyon Sintigrafisi. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları,2001:121-128.
67. Elgazzar AH. Scintigraphic diagnosis of pulmonary embolism: unravelling the confusion seven years after PIOPED. *Nucl Med Ann*1997;69-101.
68. Kaya T. Pulmoner tromboemboli tanısında anjiografi. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları,2001:129-135.
69. Stein PD, Athanasoulis C, at al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*: 1992;85:462-468.
70. Kural T. Derin ven trombüsü tanısı. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları,2001:129-135.
71. Lensing AW, Levi MM, Buller HR, et al. Diagnosis of deep-vein thrombosis using an objective Doppler method. *Ann Intern Med* 1990; 113:9:13.
72. Evans AJ, Sostman HD, Knelson MH, et al. *AMR Am J Rentgenal* 1993;161:131-139.
73. Perrier A, Roy PM, Aujesky D et al. *Am J Med* 2004 Mar 1; 116 (5): 291-9.
74. Ekim N. Pulmoner tromboembolizm. *Türk Toraks Derneği V. kış okulu Ders notları*: İzmir 2006: 259-269.
75. Şahin A. Antikoagülan tedavi. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları,2001:159-170.
76. Ekim N. Pulmoner tromboembolizm. *Türk Toraks Derneği V. Kış okulu slaytları*. (www. toraks.org.tr).

77. Morris TA. Management of Pulmonary Thromboembolic disease. In: James D, Karunsky J (eds): Baum's Text Book of Pulmonary Diseases .7th edition, Durham, North Carolina 2004:748-771.
78. Oğuzülgen İK, 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.
79. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patient with venous thromboembolism. *New Engl J Med* 1997;337;657-62.
80. Metintaş M. Pulmoner emboli'de idame antikoagulan tedavisi ve süresi. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları,2001:171-172.
81. Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy in venous thromboembolism. *Clinics in Chest Medicine* 1995; 16(2) :307-320.
82. Levine MN. Thrombolytic therapy for venous thromboembolism. *Clinics in Chest Medicine* 1995; 16(2) :321-328.
83. Arcasoy SM, Kreit JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism. A comprehensive review of current evidence. *Chest* 1999;115(6):1695-1707.
84. Aslan R. Cerrahi tedavi. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları,2001:183-192.
85. Ekim N. Trombolitik tedavi. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları,2001:173-181.
86. Erginel Sinan. Venöz filtreler. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları,2001:173-181.
87. 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.
88. Akkoçlu A. Destek tedavisi ve prognoz. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları,2001:139-158.
89. Müsellim B, Öngen G, Küçükusta AR, Umut S ve ark. 37 Akciğer Embolisi olguların klinik özellikleri. *Cerrahpaşa J Med* 1996; 27:150-154.
90. Giuntini C, Di Ricco, Marini C, Melillo E et al. *Epidemiology*. *Chest* 1995;107:3-9.
91. Keklioğlu M, Tuzcu M. Akciğer embolisi. Berkow R, Fletcher AJ, eds. *The Merk Manuel, Tanı Tedavi El Kitabı*, 2.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1995.
92. Egermayer P, Follow-up Death or Recurrence not a Reliable Way of Assessing the Accuracy of Diagnostic Test for Thromboembolic Diseases.*Chest* 1997;111:1410-1413.
93. Goldhaber SZ. Modern treatment of pulmonary embolism: *Eur Respir J* 2002; 35(suppl): 22-27.
94. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al.: Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000, 101:2817–2822.
95. Gannitisis E. Multer-Bardorff M, Kurowsky V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patient with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102:211-217.
96. Scridon T, Scridon C, Skali H,et al. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005; 96:303-305.

97. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, et al.: N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003;22:649–653.
98. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, et al.: Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:1576-1578.
99. Jeremias A, Gibson CM, et al. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute *Ann Intern Med.* 2005;142:786-791.
100. Higgins JP, Higgins JA. Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia. *Clin Invest Med.* 2003;26:133-47.
101. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1366-74.
102. Kontos MC, Fritz LM, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, Jesse RL. Impact of the troponin Standard on the prevalence of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2003;146: 446-52.
103. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:478-85.
104. Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med.* 2001;27:959-61.
105. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2004-9.
106. Arlati S, Brenna S, Prencipe L, et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med.* 2000;26:31-7.
107. Bakshi TK, Choo MK, Edwards CC, et al. Causes of elevated troponin I with a normal coronary angiogram. *Intern Med J.* 2002;32:520-5.
108. Zellweger MJ, Schaer BA, Cron TA, Pfisterer ME, Osswald S. Elevated troponin levels in absence of coronary artery disease after supraventricular tachycardia. *Swiss Med Wkly.* 2003;133:439-41.
109. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, et al. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. *JAMA.* 1995;273:1945-9.
110. Ammann P, Fehr T, Minder EI, Gunter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2001;27:965-9.
111. Bakshi TK, Choo MK, Edwards CC, et al. Causes of elevated troponin I with a normal coronary angiogram. *Intern Med J.* 2002;32:520-5.
112. Zellweger MJ, Schaer BA, Cron TA, Pfisterer ME, Osswald S. Elevated troponin levels in absence of coronary artery disease after supraventricular tachycardia. *Swiss Med Wkly.* 2003;133:439-41.
113. Hamwi SM, Sharma AK, Weissman NJ, et al. Troponin-I elevation in patients with increased left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 2003;92:88-90.

114. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*. 2003;108:833-8.
115. Rifai N, Douglas PS, O'Toole M, Rimm E, Ginsburg GS. Cardiac troponin T and I, echocardiographic [correction of electrocardiographic] wall motion analyses, and ejection fractions in athletes participating in the Hawaii Ironman Triathlon. *Am J Cardiol*. 1999;83:1085-9.
116. Neumayr G, Gaenger H, Pfister R, et al. Plasma levels of cardiac troponin I after prolonged strenuous endurance exercise. *Am J Cardiol*. 2001;87:369-71.
117. Torbicki A, Kurzyrna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2003;108: 844-8.
118. Baillard C, Boussarsar M, Fosse JP, et al. Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med*. 2003;29:584-9.
119. de Filippi C, Wasserman S, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M, et al. atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA*. 2003;290:353-9.
120. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941-5.
121. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2065-71.
122. Iraz M. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu ve AT1 reseptör blokajının sıçanlarda miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarındaki mortalite ve kardiyak markırlara etkisi. Uzmanlık Tezi 2002. İnönü Üniveristesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD, Malatya.
123. Plebani M, Zaninotto M. Cardiac markers. Present and future. 199. 29;56-63.
124. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, Plum F, Smith. Cecil esentials of medicine Türkçe çeviri editörü: Tuzcu M.) 3. baskı, Yüce yayınları, İstanbul 1995. 321.
125. Fox AC, Levin RI, Ruptured plaques and leaking cell. Cost effectiveness in the diagnosis of acute coronary syndromes. *Ann Inter Med* 1999;131:968-970.
126. Selda S. Obezlerde Görülen hipertansiyonun BNP ve insülin direnci ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi. İnönü Üniveristesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları ABD 2006, Malatya.
127. De Bold AT, Boronsteci HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
128. Gu J, D'Andrea M, Seethapathr M. Atrial natriuretic peptide and its Messenger ribonucleic acid in overloaded-released ventricles of rat. *Endocrinology* 1989;125:2066-74.
129. Saito Y, Nakao K, Arai H, et al. Augmented expression of atrial natriuretic polypeptide gene in ventricle of human failing heart. *J Clin Invest* 1989;83:298-305.
130. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332:78-81.

131. Nathalie V, Agnes G, Laurence B. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med* 1999;134:437-44.
132. Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, McDonagh TA, Robb ST, et al. Brain natriuretic peptide is stable in whole blood and can be measured using simple rapid assay: implications for clinical practice. *Heart* 1997;78:594-7.
133. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992;86:1081-8.
134. Maack T, Suzuki MI, Almeida FA, et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 1987;238:675-8.
135. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
136. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39(7):571-88.
137. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T and Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients. *Am. Heart J.* 1998; 135: 825-32.
138. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachineger O, Puschendorf B, Mair J Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin. Chim. Acta.* 2001 Aug 20; 310(2): 193-7.
139. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. The rank of natriuretic peptides NT-pro-BNP and BNP for the estimation of left-ventricular volume and function. *Dtsch Med Wochenschr* 2002:2605-9.
140. Burnett JC Jr, Kao PC, Hu DC, et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986;231:1145-7.
141. Jensen KT, Carstens J, Ivarsen P, Pedersen EB. A new, fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997 ; 57(6): 529-40.
142. Frank M, Eckhard PK, Daniel PG, Michael P, Hans-Werner H, Günter AJ. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997;134:442-50.
143. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
144. Wiecek SJ, Wu AHB, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure; a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002;144:834-9.
145. Remme WJ, Swedberg K. Task Force Report: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal* 2001;22:1527-60.
146. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93:1963-9.
147. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2001;345:1014-21.

148. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heartstudy. *JAMA*. 2002; 288(10):1252-9.
149. Gerbes AL, Dagnino L, Nguyen T, Nemer M. Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994.;78:1307-11.
150. Kyriakides ZS, Markianos M, Michalis L, et al. Brain natriuretic peptide increases acutely and much more prominently than atrial natriuretic peptide during coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000;23:285-8.
151. Sabatine MS, Morrow JA, Be Lomos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105:1760-3.
152. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(2): 202-9.
153. Yeo KT, Wu AH, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandroski KB, Sedor FA, Butch AW. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003;338:107-15.
154. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiograph and scintigraphy. *Radiology* 1996;200:699-706.
155. Kucher N, Wallmann D, Carone A, et al.: Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003, 24:1651–1656.
156. Kasper W, Konstantinide S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in major acute pulmonary embolism: result of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*.1997; 30:1163-1171.
157. Konstantinides S. Pulmonary embolism:Impact of right ventricular dysfunction. *Curr opin cardiol* 20:496-501.
158. ten Wolde M, Sohne M, Quak E, et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164:1685-1689.
159. Adams JE III, Siegel BA, Goldstein JA, et al. Elavation of CK-MB following pulmonary embolism. *Chest* 1992;101:1203-6.
160. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro-BNP testing combinedwith echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112:1573-1579.
161. Amorim S, Dias P, Rodrigues RA, Araujo V, Macedo F. Troponin I as marker of right ventriküler dysfunction and severity of pulmonary embolism *Rev Port Cadiol*.2006 Feb;25(2):181-6.
162. Pruszczyk P, Szulc M, Torbicki A: Troponin levels in acute pulmonary embolism. *Chest* 2002, 122:2264–2265.
163. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al.: Importance of cardiac troponinsI and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002, 106:1263–1268.



164. Canata K, Holzer M, Laggner AN, Mullner M: Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *BMJ* 2003;326:312-313.
165. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al.: Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000, 101:2817-2822.
166. La Vecchia L, Ottani F, Favero L, Spadara G et al. Increased cardiac troponin I on admission predicts in-hospital mortality in acute pulmonary embolism. *Heart* 2004;90:633-637.
167. ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, et al.: Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003, 107:2082-2084.
168. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, et al.: Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003, 107:1576-1578.
169. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, et al.: N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003;22:649-653.
170. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism, part II: risk stratification, treatment, and prevention. *Circulation* 2003;108:2834-2838.
171. Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, et al. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Clin Cardiol* 2001;24:132-138.
172. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, et al. Usefulness of bedside testin for natriüretiv peptide to identify right ventricuar dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006;97:1386-1390.