

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

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN PULMONER TROMBOEMBOLİ
ŞÜPHELİ OLGULARDA KAN D-DİMER, KARDİAK
TROPONİN, BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİT VE
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN TANIDAKİ YERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Evrim GÜL**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ**

**ELAZIĞ
2010**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ

Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....	
.....	
.....	
.....	

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ, Yrd. Doç. Dr. M. Nuri BOZDEMİR, üniversitemizde kısa bir süre görev yapan Yrd. Doç. Dr. İsa KILIÇASLAN'a ve birlikte görev yaptığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Acil Tıp Kliniği'nin hemşire ve personeline, varlıklarından güç aldığım sevgili eşime ve oğluma teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Pulmoner tromboemboli (PTE), pıhtının sistemik derin venlerden pulmoner vasküler yatağa göçünü ifade eden, sık görülen, teşhisi zor ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Hastaların 2/3'üne doğru tanı konulamamakta ve mortalite %30'lara ulaşmaktadır. Tanı ve tedaviyle mortalite %3'e düşebilmektedir.

Çalışmamızın amacı acil serviste kullanılan markerlarla, radyolojik görüntüleme yöntemlerinin PTE tanı ve prognozundaki yerini araştırmaktır.

Çalışmaya PTE şüphesi olan 58'i kadın 95 hasta alındı. Hastaların D-Dimer, troponin I (cTnI), brain natriüretik peptit (BNP), adiponektin kan düzeyleri ölçüldü, akciğer grafisi ve çok detektörlü bilgisayarlı tomografi çekimi yapıldı. Tanı, tomografide vasküler dolum defektinin olmasıyla konuldu. Kontrol grubu, PTE şüpheli ancak Toraks tomografisinde özellik göstermeyen hastalardan oluşturuldu.

Ortalama D-Dimer düzeyi hasta grubunda $4241,66 \pm 1082,98$ ng/ml, kontrol grubunda $2211,21 \pm 1765,53$ ng/ml olarak bulundu ($p < 0.05$) ve tanıda negatif prediktif değeri %100 olarak belirlendi. BNP (+) olanlarda hastanede kalış süresi 14.16 ± 9.07 , (-) olanlarda ise 13.26 ± 6.31 /gündü. Erken dönemde mortalite görülen 3 hastadan 2'sinin cTnI düzeyleri yüksek, 3'ünün de BNP değerleri (+) saptanmıştır. Hasta grubunda Adiponektin düzeyi 5.46 ± 4.39 µg/ml, kontrol grubunda 7.68 ± 4.67 µg/ml olarak bulundu ($p < 0.05$). Tanıda kullanılan Wells ve Genova skoru hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p < 0.005$). Hasta grubunda en sık saptanan risk faktörü immobilizasyondur (%50). Emboli tanısı alan hastaların 4'ü (%4,2'si) eksitus oldu.

Sonuç olarak; cTnI ve BNP (+)'liğinin akut PTE'de kötü prognoz ile ilişkili olduğu, D-Dimer testinin PTE tanısını dışlamakta yardımcı noninvaziv bir yöntem olduğu ve özellikle de acil şartlarda kullanılması gerektiği, PTE olan hastalarda adiponektin düzeyinin düşük bulunmasının tanıda önemli bir rol oynayacağı kanaatine vardık. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Pulmoner tromboemboli, tanı, acil servis, Adiponektin

ABSTRACT

THE RULE OF PLASMA D-DIMER, CARDIAC TROPONINE, BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AND ADIPONECTINE LEVELS IN THE DIAGNOSIS OF SUSPECTED PULMONARY THROMBOEMBOLISM PATIENTS ADMITTED TO EMERGENCY SERVICE

Pulmonary thromboembolism (PTE) is a common disease with difficult diagnosis and high mortality which described as migration of thrombi from systemic deep veins to pulmonary vascular bed. Misdiagnosis occurs in 2/3 patients and mortality rates reaches up to 30%. Diagnosis and treatment can decrease mortality rates to 3%.

The purpose of our study was to investigate the role of radiological imaging methods and markers used in emergency service in diagnosis and treatment of PTE.

95 patients (58 female) with suspected PTE included to study. Plasma D-Dimer, troponin I (cTni), brain natriuretic peptide (BNP), adiponectin levels were measured and chest X ray and multidetector row computed tomography scan obtained. Diagnosis was made with vascular filling defect on tomography. Control group consisted of patients with suspected PTE and normal chest computed tomography findings.

Mean D-Dimer level was $4241,66 \pm 1082,98$ ng/ml in patients and $2211,21 \pm 1765,53$ ng/ml in control group ($p < 0.05$) with negative predictive value of 100%. Hospitalization time was 14.16 ± 9.07 days in BNP (+) group, and 13.26 ± 6.31 days in BNP (-) group. 2 of 3 patients with early mortality showed high cTnl levels and all of them showed positive BNP test. Mean adiponectine level was 5.46 ± 4.39 $\mu\text{g/ml}$ in patients and 7.68 ± 4.67 $\mu\text{g/ml}$ in control group ($p < 0.05$). Wells and Geneva scores were higher in patients compared to control group. Immobilization was the most frequent risk factor in patients. 4 patients with PTE diagnosis were died.

As a result, we conclude that positive cTnl and BNP tests are related with worse prognosis in acute PTE. D-Dimer test is a helpful noninvasive method for exclusion of PTE diagnosis and should be preferred especially in emergency. Low adiponectine level has an important role in the diagnosis of PTE. Further studies needed about this subject.

Key words: Pulmonary thromboembolism, diagnosis, emergency medicine, adiponectine

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	I
DEKANLIK ONAYI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLO LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ	1
1.1. Tanım	1
1.2. Epidemiyoloji	1
1.3. Etyoloji ve risk faktörleri	2
1.4. Patofizyoloji	4
1.4.1. Pulmoner vasküler yatakta oluşan humoral maddeler ve etkileri	4
1.4.2. Pulmoner dolaşımdaki fizyopatolojik değişiklikler	4
1.4.3. Pulmoner Tromboemboliyi takiben akciğer parankimindeki fizyopatolojik değişiklikler	5
1.4.4. PTE’de hipoksemi gelişimi	6
1.4.5. Pulmoner tromboemboli sonucu kardiyovasküler sistemde oluşan patofizyolojik değişiklikler	6
1.5. Tanı	7
1.5.1. Klinik belirti ve bulgular	7
1.5.2. PTE klinik olasılıklarının değerlendirilmesi	8
1.5.3. Laboratuvar bulguları	10
1.5.3.1. Arter kan gazları	10
1.5.3.2. D-Dimer	11
1.5.4. Elektrokardiografi (EKG)	11
1.5.5. Ekokardiyografi (EKO)	12
1.5.6. PTE tanısında görüntüleme yöntemleri	13
1.5.6.1. Akciğer Grafisi	13
1.5.6.2. Bilgisayarlı Tomografi	13
1.5.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	14

1.5.6.4. Ventilasyon / Perfüzyon Sintigrafisi	15
1.5.6.5. Pulmoner Anjiografi	15
1.5.6.6. Venöz doppler USG	16
1.6. Tedavi	17
1.7. Pulmoner Tromboembolide Prognoz	18
1.8. Kardiyak Biomarkerler	18
1.8.1. Kardiyak troponinler	18
1.8.2. Brain natriüretik peptit	21
1.9. Adiponektin	23
1.9.1. Adiponektinin Yapısal Özellikleri	24
1.9.2. Adiponektinin Metabolik Etkileri	25
1.9.3. Adiponektin ve Ateroskleroz	26
1.9.4. Adiponektin ve Anjiogenez–Endotelyal Fonksiyon	27
1.9.5. Adiponektin ve Obezite	27
2. GEREÇ ve YÖNTEM	29
2.1. Kardiyak biomarkerların ölçümü (cTnI, BNP)	29
2.2. D-Dimer ölçümü	29
2.3. Adiponektin ölçümü	29
2.4. İstatistiksel analiz	30
3. BULGULAR	31
4. TARTIŞMA	36
5. KAYNAKLAR	43
6. ÖZGEÇMİŞ	61

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. PTE risk faktörleri	3
Tablo 2. Wells kriterlerine göre PTE'nin klinik skorlaması	9
Tablo 3. Geneva kriterlerine göre PTE'nin klinik skorlaması	10
Tablo 4. ICOPER çalışmasında PTE'de mortaliteyi etkileyen risk faktörleri	18
Tablo 5. Troponin yüksekliğinin trombotik olmayan sebepleri ve olası mekanizmaları	22
Tablo 6. Pulmoner tromboemboli tanısı alan hastaların semptom sıklığı	31
Tablo 7. Kalp hızı, Wells ve Genova skorları verileri	31
Tablo 8. Pulmoner tromboembolili hastalardaki risk faktörleri ve sıklığı	32
Tablo 9. Pulmoner tromboemboli tanısı alan hastalardaki EKG bulguları	33
Tablo 10. Çalışmamızda elde edilmiş anlamlı korelasyonlar	34

KISALTMALAR LİSTESİ

AC	: Akciğer
ANP	: Atrial natriüretik peptid
AMI	: Akut miyokard infarktüsü
AKG	: Arter kan gazı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BNP	: Beyin natriüretik peptid
CNP	: C tip natriüretik peptid
cTn	: Kardiyak troponin
ÇDBT	: Çok Detektörlü Bilgisayarlı Tomografi
DVT	: Derin ven trombozu
DM	: Diabetes mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
ELİSA	: Enzim bağımlı immunnoabsorbant assay
ICOPER	: International Cooperative Pulmonary Embolism Registry
KPH	: Kronik pulmoner hipertansiyon
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KAH	: Koroner arter hastalığı
LV	: Sol ventrikül
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NO	: Nitrik Oksit
PIOPED:	Prospective Investigation of Pulmonary Embolism
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PDGF	: Plateletten salgılanan büyüme faktörü
PGI2	: Prostogladin I ₂
PVD	: Pulmoner vasküler direnç
PTE	: Pulmoner Tromboembolizm
PAH	: Pulmoner arteryel hipertansiyon

PAB	: Pulmoner arter basıncı
PaO₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PaCO₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
P(A-a)O₂	: Alveolo-arteriyel oksijen farkı
RVD	: Sağ ventrikül disfoksiyonu
RV	: Sağ ventrikül
SIRS	: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu
TNF-α	: Tümör nekroz faktör α
TZD	: Thiazolidinedion
USG	: Ultrasonografi
V/Q	: Ventilasyon/perfüzyon

1. GİRİŞ

1.1. Tanım

Pulmoner tromboemboli (PTE); pıhtının sistemik derin venlerden pulmoner vasküler yatağa göçünü ifade eder. Sık olarak görülür, teşhisi zordur ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır (1). Pulmoner tromboemboli geçirip yaşayan hastaların yaklaşık 2/3'ünde doğru tanı konulamamakta ve mortalite oranı %30'lara ulaşmaktadır. Pulmoner tromboemboli tanısı doğru olarak konulup uygun tedavi yapıldığında mortalite oranı %3'e kadar düşebilmektedir (2). Bu nedenle, hekimlerin ve koruyucu sağlık hizmeti planlayıcılarının PTE'nin epidemiyoloji, patofizyoloji, tanı, tedavi ve korunma stratejilerindeki hızlı gelişmeleri bilmeleri gerekmektedir.

1.2. Epidemiyoloji

Pulmoner tromboemboli'nin insidansı ve mortalitesini gerçek anlamda saptamak, klinik tanının son derece güvenilir olması, birçok olgunun asemptomatik olması, değişik profilaksi metodlarının uygulanması, otopsi sıklığının az olması ve ölüm belgelerinin genellikle hatalı olması nedenleri ile zordur. Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) medikal kayıtlarından yapılan ve 25 yılı kapsayan bir çalışmada semptomatik venöz tromboemboli (VTE) insidansının yaklaşık 117/100.000 (48/100.000 derin ven trombozu (DVT), 69/100.000 PTE) olduğu bildirilmektedir (3). Kardiyovasküler hastalıklar içerisinde PTE, myokard infarktüsünden (MI) sonra en sık görülen hastalıktır. Myokard infarktüsü ve inmeden sonra en sık görülen 3. kardiyovasküler ölüm sebebidir (4).

Pulmoner tromboemboli insidansı bölgesel ve ırksal farklılıklar göstermemekte, ABD ve Avrupa'da yaygın olmasına karşın, Asya ve Afrika'da daha az sıklıkla görülmektedir (5). Batı Afrika'da yapılan bir çalışmada aynı bölgede yaşayan Avrupa'lılar arasında PTE insidansı 88/100.000 iken, Afrika'lı yerliler arasında 9,5/100.000 olarak tespit edilmiştir (6).

Pulmoner tromboemboli ile yaş arasında doğru bir orantı vardır. Bu durum yaş ile PTE'nin gerçek risk faktörleri (kanser, kalp yetmezliği, cerrahi, immobilizasyon vs.) arasındaki ilişkiyi net bir şekilde ortaya koymaktadır. Yaşın her bir dekad artışıyla, PTE insidansı ikiye katlanmaktadır (4, 7, 8). Akut PTE'de yaş ortalaması 62'dir; hastaların yaklaşık olarak %65'i 60 yaş veya üzerindedir. 80 yaşın üzerinde olan hastalar, 50 yaşından genç olanlar ile karşılaştırıldığında hastalık

görölme oranı 8 kat fazladır (8).

Pulmoner tromboemboli oluşumunda gebelik dönemi hariç cinsiyet farklılığının önemli olmadığı düşünölmekle birlikte, Prospective Investigation of Pulmonary Embolism (PIOPED) çalışmasında, erkeklerde PTE riskinin kadınlardan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Pulmoner tromboemboli vakalarının 50 yaşa kadar erkeklerde daha fazla iken, 70 yaşından sonra kadınlarda fazla göröldüğü gösterilmiştir (9). Anderson çalışması, erkek cinsiyetin PTE sıklığını diğerk risk faktörlerinden bağımsız olarak etkilediğini göstermiştir (7).

Pulmoner tromboemboli'nin gerçek sıklığı tam olarak tespit edilememesine rağmen, özel risk gruplarındaki insidansı tespit etmek mümkündür. Risk, cerrahi serilerde anestezinin süresi, geçirilmiş PTE ve kanser varlığı ile hızlı bir şekilde artmaktadır. İnsidans, spinal kord hasarı bulunan ve travmayı takiben acil cerrahi yapılan hastalarda en yüksek bulunmuştur (10). Solunum ve kardiyovasküler hastalıklarda (kalp yetmezliği, geri dönüşümsüz havayolu hastalıkları vs) inme, kanser ve diğerk nörolojik hastalıkların neden olduğu immobilizasyonu olan hastalarda PTE sık olarak görölmektedir (11).

Bu konuda ölkemizdeki veriler oldukça yetersizdir. Sağlık Bakanlığı'na 1975 yılına kadar hiç veri bildirilmemiştir. 1975–1994 yılları arasında PTE'ye bağılı ölen kişilerin sayısı zaman içerisinde dalgalanmalar göstermiş, 1975'de 115 olan ölüm sayısı 1994'de 386'ya ulaşmıştır (12).

1.3. Etyoloji ve risk faktörleri

Postmortem olarak yapılan 12 çalışmanın meta-analizinde, PTE'li hastaların %75'inin klinisyenler tarafından atlandığı gösterilmiştir (13). Bu vakaların atlanmaması için hastalığa yol açan risk faktörlerinin bilinmesi önemlidir.

Klinik olarak görölen PTE'lerin %90'ı alt ekstremitelerin proksimal derin venlerinden kaynaklanmakta ve proksimal DVT'li olguların da %50'den fazlasında PTE gelişmektedir (14). Bu iki durumun risk faktörleri genellikle aynıdır ve aralarında kuvvetli ilişki bulunması nedeniyle PTE ve DVT, VTE olarak tek bir klinikopatolojik durum olarak kabul edilmektedir.

Risk faktörleri, Rudolf Virchow tarafından yaklaşık 150 yıl önce, tanımlanan ve “Virchow Triadı” olarak bilinen staz, damar duvarı hasarı, koagölasyon

bozuklukları ile açıklanmaktadır. Günümüzde bu triada 4. bir komponent olarak “azalmış fibronolitik aktivite”nin eklenmesi gerektiği belirtilmektedir (15, 16).

Venöz tromboemboli için risk faktörleri primer (genetik) ve sekonder (sonradan kazanılmış) olarak ayrılmıştır (Tablo 1) (17).

Tablo 1. PTE risk faktörleri

Genetik risk faktörleri	Sonradan gelişen risk faktörleri
Antitrombin III eksikliği	Travma/Cerrahi
Konjenital disfibrinojenemi	Stroke
Trombofili	İmmobilizasyon
Hipersisteinemi	İleri yaş
Antikardiyolipin antikorları	VTE öyküsü
Plazminojen aktivatör inhibitör fazlalığı	Obezite
Protrombin 20210A mutasyonu	Malignensi±Kemoterapi
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
	Gebelik/Puerperium
	Oral kontraseptifler /hormon preparatları
	Lupus antikoagulanları
	Prostetik yüzeyler
	Uzun süreli seyahat
	Nefrotik sendrom
	Hipervisköz durumlar

1.4. Patofizyoloji

Venöz yataktan kalkan trombus akciğere ulaşınca, birçok ciddi pulmoner ve kardiyak etkilere yol açabilir. Bunun sonucu olarak oluşacak olan fizyolojik ve klinik etkiler aşağıdaki faktörlere bağlıdır (18);

1- Tıkanan pulmoner arter yatağının genişliği,

2- Tromboembolinin akciğerde meydana getirdiği sekonder değişiklikler: Lokal olarak nörohümöral maddelerin salınımı, reseptörler aracılığı ile refleks nöral mekanizmanın ilerleyerek akciğer ve dolaşımı etkilemeleri,

3- Hastanın PTE öncesi kardiyopulmoner durumu ve rezervi.

1.4.1. Pulmoner vasküler yatakta oluşan humoral maddeler ve etkileri

Pulmoner tromboemboli geliştiğinde salınan serotonin, araziidonikasil metabolitleri, peptidolökotrienler, platelet aktive edici faktör (PAF), plateletten salgılanan büyüme faktörü (PDGF) gibi maddeler vazokonstriktör etkili iken, özellikle endotelden salınan prostasiklin I₂ (PGI₂) ve nitrik oksit ise vazodilatör etkilidir. Serotonin dahil vazoaktif-vazokonstriktör maddeler pulmoner vasküler yatakta daralma yaparak hem pulmoner vasküler direncin (PVD)artmasına katkıda bulunur, hem de pulmoner yatakta dolaşımı azaltıp ventilasyonun devam ettiği alanlarda ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesinin bozulmasına yol açarlar. Bu nörohümöral maddeler aynı zamanda damar duvarındaki reseptörleri etkileyerek refleks yolla da vazospazma katkıda bulunurlar (15, 18).

1.4.2. Pulmoner dolaşımdaki fizyopatolojik değişiklikler

Pulmoner vasküler direnç artışının fizyopatolojik sonuçları trombusla tıkanan yatağın genişliğine ve önceki kalp ile akciğer fonksiyonlarının rezervine bağlıdır. Eğer trombus boyutu küçük ve alttaki kalp akciğer fonksiyonları normal ise belirgin bir fizyopatolojik değişiklik ve klinik düzensizlik olmaz. Normal kişilerde tıkanan damar yatağı genişliğiyle pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH) arasında bir ilişki varken, önceden kardiyopulmoner hastalığı olanlarda trombus genişliği ile oluşan pulmoner arter basıncı (PAB) yüksekliği arasında uyumsuzluk vardır. Önceki kalp-akciğer hastalıklarına bağlı PAB yüksek olan hastalarda, küçük boyutta trombuslar bile PAH'ın ciddi boyutlara ulaşmasına yol açabilir (15, 18).

Sağlıklı kişilerde pulmoner arter yatağının %20'sinin tıkanıdığı PTE'lerde, pulmoner arteriyel genişleme ve yeni akım alanlarının açılımı ile PAB normal 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 arteriyel yatağın %30-40'ının tıkanıdığı hastalarda bu mekanizmalar yetersiz kalır ve bu hastalarda PVD artışı sebebiyle sağ kalpte de orta derecede basınç artışı olur (18).

Pulmoner arteriyel yatağın %50'sinden fazlasının trombüs ile aniden tıkanıdığı sağlıklı kişilerde, ortalama PAB kolaylıkla 30-40 mmHg'yi geçebilir; oluşan ani PVD ve PAB artışı, sağ ventrikülde dilatasyona, böylece kardiyak kan atım hacminde düşmeye ve sistemik hipotansiyon gelişmesine yol açabilir (18, 19).

1.4.3. Pulmoner Tromboemboliyi takiben akciğer parankimindeki fizyopatolojik değişiklikler

1- Tıkanan damar yatağının beslediği akciğer dokusunda perfüzyon kesilip, ventilasyon devam etmesi nedeniyle "alveolar ölü boşluk alanı" oluşur ve alveolar ölü boşluk ventilasyonu gelişir.

2- Nedeni bilinmemekle birlikte hipokseminin de katkıda bulunduğu bir hiperventilasyon gelişir. Gerek hiperventilasyon ve gerek ölü boşluk ventilasyonu sonucu alveolar hipokapni gelişir. Oluşan hipokapni ve kesilen pulmoner dolaşım nedeniyle obstrüksiyonundistalinde bronkokonstrüksiyon ve alveolar kollaps eğilimi gelişir.

3- Tromboembolizmden bir süre sonra obstrüksiyonun distalindeki alveollerde sürfaktan üretimi azalarak alveoler kollaps ve alveoler ödeme yol açar. Ventilasyon alanlarının kaybı ile V/Q dengesinin bozulduğu akciğer alanları ortaya çıkar.

4- V/Q dengesizliğinin olduğu alanlar yaygın ise akciğer total difüzyonunda da azalma olabilir.

Sonuçta akciğerlerde dinamik komplians azalırken hasta hiperventile ve hipoksemiktir. Alveolo-arteriyel oksijen farkı artmış olup hipokapnisi vardır. PTE sırasında irritan ve jukstakapillar reseptörler, nedeni tam bilinmeyen bir şekilde

uyarı olarak vagus siniri ile oluşturulan refleks yolla hiperventilasyona katkıda bulunurlar (18).

1.4.4. PTE’de hipoksemi gelişimi

Pulmoner tromboembolili hastaların en az %80’i hipoksemiktir. Bu hastalarda hipoksemi gelişim mekanizmaları (15, 18, 19);

1- Gelişen bronkokonstrüksiyon sonucu V/Q dengesizliğinden sorumlu olan alanlar,

2- Kardiyak kan akım hacminin azalması nedeniyle arteriyel-venöz oksijen farkında artma (miks venöz karışımın artması ile miks venöz oksijen içeriğinde azalma),

3- Şant gelişimi; hem ventilasyonun atelektazi ve ödem nedeni ile kaybolduğu alanlarda gelişir, hem de artan PAB ile önceden var olan pulmoner arteriyel-venöz anastomozların açılması ile olur. Hatta ileri olgularda foraman ovale bile açılabilir ve şanta katkıda bulunabilir.

4- Diffüzyon yeteneğinde genel bir azalma

1.4.5. Pulmoner tromboemboli sonucu kardiyovasküler sistemde oluşan patofizyolojik değişiklikler

Pulmoner tromboemboli kardiyovasküler sistemde kompleks patofizyolojik değişiklikler meydana getirir. Kardiyovasküler açıdan PTE tanısı en kolay olarak diffüz sağ ventrikül hipokinezisinin EKO’da saptanmasıyla konulur.

Venöz embolik olayın geliştirdiği fizyolojik bozukluklar, temel olarak pulmoner arter yatağının toplam kesit yüzeyinde oluşan obstrüksiyonun oranına dayanır. Ayrıca, pulmoner ya da kardiyovasküler hastalık da varsa, tıkanmanın oluşturduğu arter kesit alanı az da olsa fizyopatolojik değişiklikler çok daha ciddi sonuçlar doğuracaktır. Masif pulmoner tromboembolizmin aksine, normal kişilerde oluşan submasif emboliler gerçekleşip kalp debisinde beklenmedik artmalara neden olabilirler.

Kardiyopulmoner hastalığı olmayanlarda kardiyovasküler yatağın %25-30 tıkanıklığı PAB’da orta derecede bir artma yapar. Bu olgularda vasküler obstrüksiyonun artması sonucu hipoksemi derinleşir, vazokonstrüksiyonu stimüle eder ve PAB’ın daha da fazla artmasına neden olur. Pulmoner arter yatağında

%50'den fazla daralma ortalama PAB 30 mmHg'nın üstüne çıkarır. Pulmoner dolaşımdaki obstrüksiyon pulmoner vasküler yatağın %75'ini aşarsa, sağ ventrikül 50 mmHg'den çok fazla sistolik basınç oluşturmak zorundadır. Bunun sonucunda pulmoner perfüzyonu korumak için ortalama pulmoner arter basıncı 40 mmHg'yi aşar.

Pulmoner tromboembolizm sonucundaki PAB'da meydana gelen ani yükselme sağ ventrikül afterloadunu hızla artırır. Bu da sağ ventrikül duvar basıncını artırır, sonunda sağ ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu gelişir. Sağ ventrikül dilate olurken, interventriküler septum da sol ventriküle doğru kayar. Bu durum perikard içindeki ventriküllerden özellikle sol ventrikülün doluşunu güçleştirir (perikardial constraint). Ayrıca, sağ ventriküldeki kontraktıl disfonksiyon sağ ventrikül debisinin azalmasına neden olur. Böylece sol ventrikül preload'u azalır. Sağ ventrikül genişledikçe sağ atriya dökülen koroner venlerde venöz basınç artar, sol ventrikül diyastolik genişlemesi ise zorlaşır.

Sol ventrikül preload'undaki azalma interventriküler septumun sol ventriküle doğru daha da kaymasına neden olur. Böylece sol ventrikülün tam dolamaması sistemik kalp debisini ve basıncını düşürür. Oluşan bu tablo koroner perfüzyonun bozulması sonucu myokardda iskemi yapar. Masif PTE'yi takiben oluşan sağ ventrikül duvar basıncı ve oksijen talebindeki artma iskemi ile sonuçlanır. Bu tablo ilerleyecidir ve perfüzyon sağlanamaz ise sağ ventrikül infarktüsü sonunda şok ve ölüm görülebilir (15, 18-20)

1.5. Tanı

1.5.1. Klinik belirti ve bulgular

Klinik bulgular, embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolüsyonun hızına, ilk kez mi yoksa tekrarlayıcı mı olduğuna ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezervine bağlı olarak değişebilir. Önceden kardiyopulmoner hastalığı olmayanlarda, dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Plevral ağrı sıklıkla embolinin plevraya yakın küçük, distal pulmoner sistemde lokalize olduğunu göstermektedir. Dispne, senkop ve siyanoz hayatı tehdit eden major PTE lehine bulgulardır (21).

Senkop, nadir fakat önemli bir bulgu olup, ileri derecede azalmış hemodinamik rezervin göstergesi olabilir. Ciddi olgularda, şok ve hipotansiyon bulunabilir. Plöritik göğüs ağrısı PTE'nin en sık rastlanan bulgularından bir tanesidir. Bireysel klinik belirtiler ve bulgular duyarlı ve özgül olmadıkları için, çok yardımcı değildir (22, 23).

Pulmoner tromboemboli 4 farklı klinik tablo olarak görülmektedir (24);

1-Masif PTE: İki veya fazla lobar arterin tıkanması sonucu meydana gelir ve mortalitenin en yüksek olduğu (yaklaşık %33) klinik formdur. Vasküler yatağın %70'inden fazlası tıkanmıştır. PAB akut olarak yükselerek 40-45 mmHg'nın üzerine çıkar ve akut RVD gelişir. Klinik olarak dispne, presenkop/senkop, göğüs ağrısı ve anksiyete izlenir. Muayenede cilt nemli ve soğuktur. Kardiyojenik şok bulguları, takipne ve inspiratuar raller mevcuttur.

2-Submasif PTE: En sık karşılaşılan tip olmasına karşın tanınması en zor olan klinik formdur ve damar yatağındaki tıkanma %50'nin altındadır. Klinik belirtiler oldukça silik ve hemodinami stabildir. Açıklanamayan dispne, takipne ve taşikardi mevcuttur.

3-Akciğer İnfarktüsü: Akciğer parankimi, hava yolları, pulmoner ve bronşiyal dolaşım ile oksijenlenir. Bu üç oksijen kaynağından ikisinde sorun olduğu zaman akciğer infarktüsü gelişir. Genellikle kardiyopulmoner hastalığı olanlarda daha sık görülür. Dispne, plöretik tipde yan ağrısı ve hemoptizi izlenebilir. Muayenede ateş, frotman, plevral sıvı ve inspiratuar raller mevcuttur.

4-Tekrarlayan Emboliler: 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.

1.5.2. PTE klinik olasılıklarının değerlendirilmesi

Klinik bulgular, özellikle en sık karşımıza çıkan tablo olan submasif PTE'de çoğunlukla yetersiz kalmaktadır. Dispne, takipne, taşikardi, plevral ağrı, öksürük ve hemoptizi sadece bu hastalığa özgü olmayıp birçok farklı akciğer hastalığında da karşımıza çıkabilir. Kanıtlanmış PTE saptanan hastalardan oluşan geniş çalışma serilerinde hastaların yaklaşık %10'unda dispne ve takipne (solunum sayısı >20/dk)

gibi ana semptomların bulunmadığı görülmüştür (25). Bazı çalışmalarda PTE nedeniyle ölen hastaların %50'sinde tipik PTE kliniği saptanmamıştır (21). Buna karşın bazı otopsi çalışmalarında ölmeden önce klinik olarak PTE tanısı konulan hastaların %50-60'ında PTE'nin olmadığı gösterilmiştir. Dolayısıyla tek başına klinik yaklaşım, PTE 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 ark. (26), PTE'li olgularda klinik bulguları, risk faktörleri, elektrokardiografi (EKG), akciğer grafisi ve D-dimer ile birlikte değerlendirerek klinik olasılık algoritması oluşturmuşlardır (Tablo 2).

Tablo 2. Wells kriterlerine göre PTE'nin klinik skorlaması

Kriterler	Puan
DVT'ye ait klinik bulgu	3
PTE'den daha öncelikli düşünebilecek 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 PTE öyküsü	1,5
Hemoptizi	1
Malignite	1
Skor	PTE olasılığı Risk
<2	%3.6 Düşük
2-6	%20.5 Orta
>6	%66,7 Yüksek

Wicki ve ark. (27) ise acil servise başvuran PTE ön tanılı hastalar için sekiz parametreyi puanlayarak klinik olasılık sınıflaması oluşturmuşlardır. Bu sınıflama literatürde Geneva yöntemi olarak anılmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Geneva kriterlerine göre PTE'nin klinik skorlaması

Kriterler	Puanlar
Yaş:60–79 arası	1
Yaş>80	2
Geçirilmiş DVT veya PE öyküsü	2
Son 1 ay içinde geçirilmiş operasyon	3
Kalp hızı>100/dakika	1
PaCO ₂ <35 mmHg	2
PaCO ₂ :35–39 mmHg	1
PaO ₂ <49 mmHg	4
PaO ₂ :49–59 mmHg	3
PaO ₂ :60–61 mmHg	3
PaO ₂ :72–82 mmHg	1
Akciğer grafisinde band atelettaziler	1

Skor	PTE olasılığı	Risk
0-4	%10	Düşük
5-8	%38	Orta
9-12	%81	Yüksek

1.5.3. Laboratuvar bulguları

Rutin laboratuvar tetkiklerinden hiç birisi ile tanıya yönelik spesifik sonuçlar alınamaz.

1.5.3.1. Arter kan gazları

Pulmoner tromboemboli olgularında genellikle düşük arteryel parsiyel O₂ basıncı (PaO₂) ve normal veya düşük arteryel parsiyel CO₂.basıncı (PaCO₂) değerleri saptanır. %10–25 hastada arter kan gazları (AKG) normal bulunmaktadır. Normal AKG değerlerinin yaşla ilişkisi vardır. PTE'si kanıtlanmış hastalarda yapılan geriye dönük bir çalışmada 40 yaşın altındaki hastaların %29'unda PaO₂ 80 mmHg üzerinde bulunurken, yaşlı grupta bu oran %3 olarak saptanmıştır. Daha önce PTE geçiren ve altta yatan kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan hastaların yer aldığı PIOPED çalışmasında PaO₂ ve alveoler-arteryal O₂ farkı açısından PTE'si kanıtlanmış ve ekarte edilmiş hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (28).

Buna rağmen PaO₂'si normal bulunan hastaların çoğunda alveoler-arteriyel O₂ farkı [P(A-a)O₂] genellikle 20 mmHg'nin üzerinde bulunmaktadır. AKG'de benzer değişikliği yapan birçok akciğer patolojisi bulunduğundan, bu ölçümlerin hastalığın kesin tanısında veya ekarte edilmesinde yararı olmadığı açıktır, ancak destekleyici olarak kullanılır (29).

1.5.3.2. D-Dimer

Spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. Serum düzeyi, PTE ve DVT'li hastalarda özellikle ELİSA yöntemi ile kantitatif değerlendirildiğinde sensitivitesi %97'dir (30). Latex aglütinasyon yöntemi ve simpliRed testlerinin ise sensitiviteleri %85'dir. Klinik olasılığın düşük ve orta olduğu olgularda negatif D-Dimer testi (ELİSA<500 ng/ml) hastalığı ekarte ettirir. Klinik olasılığın sadece düşük olduğu durumlarda ise negatif simpliRED veya diğer düşük sensitiviteli testler PE'yi dışlar (31). D-Dimer düzeyi; yoğun bakım hastalarında, 3 ay içinde cerrahi işlem geçirenlerde, periferik damar hastalığı olanlarda, kanserlerde, travma gibi bir çok durumda yüksek bulunabildiğinden, pozitifliği tek başına PTE için tanı koydurucu olamaz (32). D-Dimer seviyesinin düşük olması ise her zaman PTE'yi ekarte ettirmez. Ancak hasta genç ve ek hastalığı yoksa ettirir (33). Bir çalışmada, pulmoner emboli düşünülen 1109 hastada D-Dimer düzeylerine bakılmış. 547 hastanın D-Dimer sonucu negatif iken yapılan ileri tetkikler ile bu hastaların sadece 2'sinde pulmoner emboli tanısı konmuştur. Bu sonuca göre duyarlılık %96,4, negatif kestirim değeri ise %99,6 bulunmuştur. Sonuç olarak D-Dimer tetkiki ile daha az sayıda Toraks BT tetkikine gerek duyulur, tanıda etkinlik artar, maliyet azalır (30).

1.5.4. Elektrokardiografi (EKG)

Küçük periferik PTE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. Daha büyük PTE olgularında ise en sık rastlanan EKG bulguları nonspesifik ST-T dalga değişiklikleridir. DII, DIII ve aVF'de büyük p dalgaları, sağ ventrikül yüklenme bulguları ve akut kor pulmonale ile ilgili olarak DII'de S1Q3T3 paterni daha çok masif PTE'de gözlenir. Ayrıca, atrial aritmiler, sağ dal bloğu ve sağ eksen sapması görülebilir. EKG bulguları PTE tanısı için nonspesifiktir, ancak AMI ve perikardit gibi hastalıkların ekarte edilmesinde yararlıdır (30). T dalga değişiklikleri hastaların %68'inde görülür ve PTE ciddiyetiyle yakından ilişkilidir. Tromboliz sonrası

normalleşmesi hasta için önemli bir kriterdir (34).

1.5.5. Ekokardiyografi (EKO)

Ana pulmoner arterde veya majör dallarında görülen trombüs vakaları dışında çoğu hastada EKO bulguları, PTE'nin oluşturduğu hemodinamik bozukluğa ait indirekt bulgulardır. EKO'da saptanabilen bulgular (35);

- 1- Sağ ventrikül hipertrofisi
- 2- Sağ ventrikül dilatasyonu,
- 3- Sağ ventrikül hipokinezisi,
- 4- Sağ atrium ve ventrikülde veya pulmoner arterde trombüs,
- 5- Proksimal pulmoner arter dilatasyonu,
- 6- Triküspit regürjitan jet velositesinin artması ($>2,5$ m/sn)
- 7- Vena cava inferiorda inspirasyonda kollaps oluşmamasıdır
- 8- Sağ ventrikülde segmenter duvar hareket bozukluğu
- 9- İnterventriküler septumda düzleşme ve paradoks harekettir.

PTE'li hastalarda prognozu 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 harekettir (36).

PTE tanısı kanıtlanmış 209 hastayı kapsayan bir çalışmada, 65 (%31) hastada normal sistemik arteriyel kan basıncı ve EKO'da RVD birlikteliği tespit edilmiştir (37).

Transözefagial EKO ile özellikle masif PTE'li hastalarda sağ kalpteki ve ana pulmoner arterdeki trombüs görülür (38).

Eğer sağ kalp yüklenmesi var ise prognoz kötüdür. Kasper ve ark.'nın (39) yaptığı bir çalışmada sağ kalp afterload stresi olanlarda mortalite %13 iken, olmayanlarda %1'dir.

1.5.6. PTE tanısında görüntüleme yöntemleri

1.5.6.1. Akciğer Grafisi

Erken tanısal araştırmada önemli yer tutar ve alternatif patoloji ayırımının yapılmasında önemli rol oynar. Tek başına akciğer (AC) grafisi PTE tanısında düşük sensitivite ve spesifite gösterir. PİOPED araştırmasında %12 oranında AC grafisi normaldir. En sık rastlanan bulgu atelektazidir. PTE’de AC grafi bulguları (40);

- 1-Periferik oligemi (Westermarck bulgusu),
- 2-Santral pulmoner arter genişlemesi (Fleischner’s sing),
- 3-Plevral tabanlı yoğunluk artımı (Hamptom’s hump-Hampton hörgücü),
- 4-Diyafragma yükselmesi,
- 5-Hava bronkogramlı konsolidasyon,
- 6-Linear atelektazi,
- 7-Plevral effüzyon,
- 8-Kardiomegali’dir.

1.5.6.2. Bilgisayarlı Tomografi

Spiral bilgisayarlı tomografi (spiral BT), tek bir soluk tutulması ile pulmoner arterlerin dinamik kontrastlı incelenmesini sağlar. Bu yöntem ile ancak santral pulmoner damarlar sağlıklı olarak görüntülenebilir. Segment düzeyinin periferindeki tıkanmalarda yöntem duyarsızdır. Yöntemin lobar ve segmenter emboliler için sensitivitesi çok sayıdaki çalışmalarda %64-100, spesivitesi %89-100 olarak bildirilmiştir. Subsegmenter ve daha periferik embolilerde duyarlılığı %36’ya kadar düşmektedir. Spiral BT anjiyografinin normal bulunması izole subsegmental pulmoner emboliyi ekarte ettirmez. Bu yöntem, aynı zamanda pulmoner emboliye ait parankimal konsolidasyonları daha belirgin olarak saptama ve PTE ile ayırıcı tanıya giren diğer parankimal patolojileri ekarte edebilme özelliğinden dolayı günümüzde sıkça kullanılmaktadır (31).

Spiral BT ana, lobar veya segmenter arterlerdeki embolileri %90’dan fazla duyarlılık ve özgüllükde tespit edebilmesine rağmen subsegmental düzeydeki embolileri göstermedeki özgüllük ve duyarlılığı daha düşüktür. İzole subsegmental embolilerin insidansı %6–30 arasında değişmektedir. Bu yöntem ile ana pulmoner arterlerden segmenter arterlere kadar olabilecek intravasküler bir pıhtı belirlenebilir.

Ancak son birkaç yıldır subsegmental ve daha periferik bölümde yerleşen küçük pıhtıları güvenilir bir şekilde görüntüleme olanağı vermeyen spiral BT cihazlarının yerini yeni jenerasyonlu çok detektörlü BT (ÇDBT) cihazları almıştır. ÇDBT, tek kısa bir soluk tutma ile (10 saniye veya daha kısa sürede) tüm göğüs görüntülemesini 1-1,5 mm'lik kesitlerle yerine getirebilmektedir. İnce kesitlerle sağlanan gelişmiş spasyal rezolüsyon pulmoner arterlerin beşinci dallanmasına kadar tam olarak analizini sağlamaktadır (41). Böylece segmental ve subsegmental emboliler bile tam doğrulukla belirlenebilmektedir (42, 43). Ayrıca ÇDBT çok fazlı kontrastlı çalışmalara da olanak vermektedir. PIOPED II çalışmasında bu yöntemin sensitivitesi %83, spesivitesi ise %96 bulunmuştur (44). Klinik olarak PTE şüphesi ile acil servise başvuran 756 hastayı içeren prospektif bir çalışmada yüksek veya yüksek olmayan klinik olasılığın söz konusu olduğu ve ELİSA D-Dimer testinin pozitif çıktığı bütün hastalara ÇDBT incelemesi yapılmıştır. Negatif ÇDBT sonucuna rağmen ultrasonografide (USG) proksimal DVT saptanan hastaların oranı 3/324 bulunmuştur (45). Başka bir çalışmada Wells puanı ile ikiye ayrılan ve PTE muhtemel sınıfında yer alan hastaların hepsinin ve D-Dimer testi pozitif sonuçlananların toraks ÇDBT'si çekilmiştir. Toraks ÇDBT'si negatif çıkan ve tedavisiz bırakılan 1500 hastanın 3 aylık tromboemboli riski düşük bulunmuştur (46).

Akut PTE'de BT bulguları (47);

Damarsal bulgular:

1. İntravasküler dolma defekti,
2. Damar duvarı ile dar açıl,
3. Damar opasifikasyonunun tam kesintiye uğraması,
4. Tıkalı damarın çapında artma

Parankimal bulgular:

- Plevra tabanlı kama şeklinde opasite
- Linear atelektazidir.

1.5.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntülemede (MRG) dolaşım ve solunuma bağlı hareket artefaktları, kan akımı, akciğerlerin hava içermesi nedeni ile oluşan

manyetiğe ait duyarlılıklar PTE'yi değerlendirmede sorunlar oluşturmaktadır. PTE tanı kriterleri intravasküler dolum defekti ya da damarda kesinti gelişmesidir. Oudkerk ve ark. (48) yaptıkları çalışmada MRG'nin sensitivitesini subsegmental, segmental ve santral ya da lobar embolide %40, %84 ve %100 tesbit etmişlerdir.

1.5.6.4. Ventilasyon / Perfüzyon Sintigrafisi

Ventilasyon/Perfzyon (V/P) sintigrafisi yıllar boyunca şüphe duyulan PTE'ye yaklaşımda tanı yöntemi olmuştur. Normal ve yüksek olasılıklı V/P sintigrafisi sonuçları tanısız olarak kabul edilmektedir. Normal perfüzyon sintigrafisi PTE tanısını daha ileri test yapmayı gerektirmeyecek kadar kesinlikde dışlamaktadır (49). AC perfüzyon sintigrafisinin duyarlılığı oldukça yüksek olmasına rağmen kan akımını azaltan tüm lezyonlardan etkilenebileceğinden dolayı özgüllüğü aynı oranda yüksek değildir. Bu nedenle perfüzyon sintigrafisi değerlendirilirken mutlaka birlikte AC ventilasyonu da göz önünde bulundurulmalıdır (50).

V/P sintigrafisinin yararlı olabileceği ve istenmesi gereken hasta grubu; kontrast alerjisi, böbrek yetmezliği (Kreatinin>1.5) ve gebeliği içerir.

PIOPED çalışmasına göre V/P sintigrafisi sonucu yüksek(%80 veya üzeri PTE), orta(%20–79 PTE), düşük(%19 veya altı PTE) veya normal/normale yakın olarak değerlendirilir. Düşük ve orta olasılık tanısız olmayan sonuçtur (28, 49).

1.5.6.5. Pulmoner Anjiyografi

Pulmoner anjiyografi, lümenin direkt olarak değerlendirilmesini sağlayan ve embolinin varlığını gösterebilen “altın standart” olarak kabul gören bir görüntüleme yöntemidir. Çok duyarlı ve özgül bir testtir. Ancak daha küçük emboliler için (subsegmenter) daha az hassasiyet taşır. PIOPED çalışmasında iki hakem yorumcu subsegmenter embolilerin varlığı veya yokluğu üzerine sadece %13–66 olguda görüş birliği sağlamışlardır (51, 52). PIOPED çalışmasında yer alan 1111 PTE şüphesi olan hastada bu tekniğe bağlı komplikasyonlar arasında %0,5 oranında ölüm ve %1 oranında major ölümcül olmayan komplikasyonlar bildirilmiştir (52).

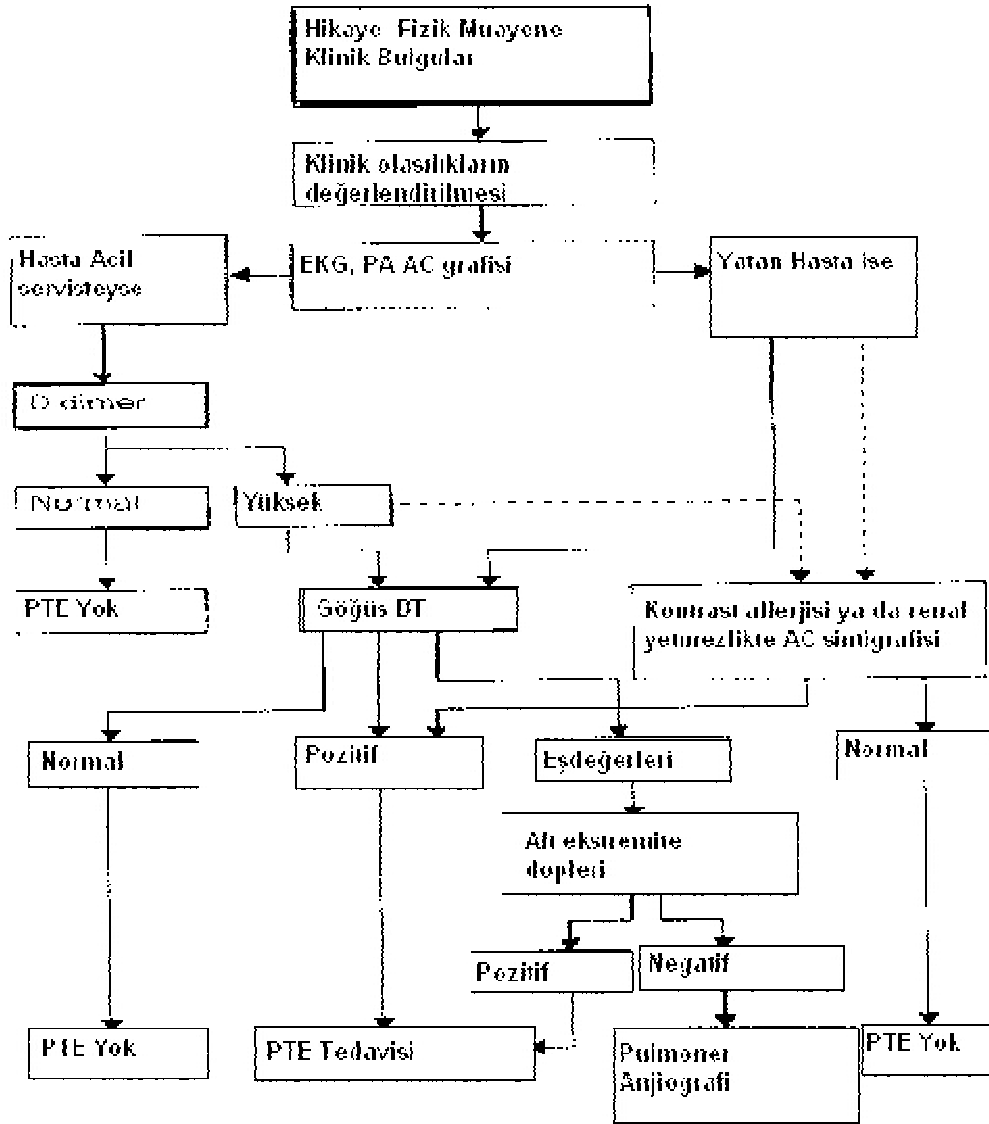
Pulmoner anjiyografi endikasyonları (53);

- 1- Klinik şüphe ile sintigrafisi bulguları uyumsuz ise,
- 2- Sintigrafisi yüksek olasılıklı olarak değerlendirilmiş ancak klinik olasılık düşük ise,

- 3- Vena kava inferior filtresi yerleştirilmeden önce, eğer aşırı DVT veya renal ven trombozu emboli kaynağı olarak tespit edilmemiş ise,
- 4- Hemodinamik bozukluk gelişmiş masif PTE řüphesinde hasta acil perkutan veya cerrahi tromboembektomiden fayda görebilecekse,
- 5- Konjenital anomalilerin deęerlendirilmesinde,
- 6- Kronik tromboembolik hastalıkta santral pulmoner arterlerin pulmoner hipertansiyona neden olduğu ve tromboembektomiye aday olan olgularda,
- 7- Sintigrafi orta derecede şüpheli ise.

1.5.6.6. Venöz doppler USG

Pulmoner tromboembolili hastaların %70'inde DVT görölmektedir (26). Proksimal DVT bulunan hastaların %50'sinde sessiz PE geliştiği saptanmıştır. DVT tanısında asandan kontrast venografi altın standart testtir. Günümüzde ancak yüksek DVT şüphesine karşılık USG ile negatif sonuç alınan hastalarda kullanılmaktadır. Venöz doppler USG'si pratikte noninvaziv olarak en çok yararlanılan testtir. Genellikle klinik ve sintigrafik skörlama ve D-dimer ile birlikte değerlendirilir. Diz altı DVT olgularında ve asemptomatik hastalarda duyarlılığı belirgin olarak azalır. Bu nedenle sonucun normal olması DVT'yi ekarte ettirmez. Baldır trombozu şüphesi olan semptomatik hastalarda negatif sonuç alındığında USG tekrar edilmelidir. Gerekirse seri USG 1, 3, 5, 7 ve 14. günlerde yapılabilir (54).



Şekil 1. Pulmoner tromboembolide tanı algoritması (55).

1.6. Tedavi

Klinik bulgular ve ilk inceleme sonuçlarıyla orta ya da yüksek olasılıklı PTE'den kuşulanıldığında, inceleme sonuçlarını beklemeden antikoagulan tedaviye başlanmalıdır. İncelemeler sonucunda PTE tanısından uzaklaşırsa tedavi sonlandırılabilir (56). PTE'de tedavi medikal ve cerrahi tedaviden oluşur Pulmoner tromboembolili hastaların medikal tedavisinde;

- 1.Unfraksiyone Heparin
- 2.Düşük molekül ağırlıklı heparin

3.Oral antikoagülanlar

4.Trombolitik tedavi kullanılmaktadır.

Cerrahi tedavide ise;

1.Embolektomi

2.Vena kava'ya filtre yerleştirilmesi yapılır.

1.7. Pulmoner Tromboembolide Prognoz

Pulmoner tromboemboli genellikle ölümcül seyreden bir hastalıktır. Uluslar arası veri toplamayı amaçlayan International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) çalışmasının son verilerinde 52 hastanede gözlenen 2454 tanı almış akut PTE'li vakada 3 ay içinde ölüm oranı %17,5 olarak bildirilmiştir (57).

Prognoz, risk faktörlerinin devamlı veya geçici olmasına, yaş ve cinsiyet gibi faktörlere bağlı olarak değişir. Başlangıçta akut semptomların varlığı, senkop, taşikardi (>100/dk), takipne (>24/dk), hipotansiyon ve RV hipertrofisi bulunması mortalite oranlarını belirgin artırmaktadır. ICOPER çalışmasında PTE'de mortaliteyi etkileyen risk faktörleri Tablo 4'de sunulmuştur (58).

Tablo 4. ICOPER çalışmasında PTE'de mortaliteyi etkileyen risk faktörleri

Değişkenler	Risk oranı (%95 CI)
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)

1.8. Kardiyak Biomarkerler

1.8.1. Kardiyak troponinler

Kardiyak troponinler (cTn), Ca bağımlı aktin ve miyozin etkileşimini kontrol eden düzenleyici proteinlerdir. 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) kalsiyum iyonlarını bağlar (59). cTnT ve cTnI'nın kardiyak ve iskelet izoformları yeterli düzeyde birbirinden farklıdır ve bu nedenle ölçüm bazında monoklonal antikorlar ile tespit edilebilmektedir (60). Hem kardiyak hem de düz kaslar C izoformlarını paylaştıklarından klinikte kullanılmamaktadır.

Normal şartlarda cTnT ve cTnI kanda tespit edilmeyip minor derecedeki harabiyetlerin tespitinde kullanılabilirler. cTn'lerin klinik pratikte kullanılmaya başlanması ile akut MI 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 %95 oranında artış sağlandığı bildirilmektedir (61). MI bulunan hastalarda 3. saatte referans değerlerin üzerine çıkarlar ve 7-10 gün kadar kanda yüksek seviyede kalırlar. Bu özellik nedeniyle AMI'nın geç tanısında da kullanılırlar. Yapılan birçok çalışmada artmış cTn seviyesinin kötü prognostik faktör olduğu da gösterilmiştir (62). Miyozitten kana salınan cTn reverzibl ya da irreverzibl hücre hasarından kaynaklanabilir. Uzamış iskemide miyofibrile bağlı sitozolik komplekslerin yavaş yavaş serbestleşmesini takiben hücre membranının küçülmesi sonucu hücreler irreverzibl hasara uğrarlar (60).

Kardiyak troponinin sadece irreverzibl miyokardiyal nekrozdan sonra değil, aynı zamanda artmış membran permeabilitesi durumlarında da serbestleşebileceği bildirilmektedir (63). Örneğin miyokardiyal baskılayıcı faktörlerin (sepsis ve diğer inflamatuvar durumlarla ilgili), in situ ortamlarda serbest cTn'yi düşük molekül ağırlıklı fragmanlara indirgediği düşünülmektedir (63). Membran permeabilitesinin artması ile bu küçük cTn fragmanları sistemik dolaşıma serbestleşebilmektedir. Bu durumlarda, miyozit hasarı kalıcı olmayabilir ve hücre nekrozu oluşmayabilir. Bu durum, birçok yaşayan hastada sepsis süresindeki miyokardiyal depresyonun tamamen geçici bir durum olduğunu gösteren klinik gözlemlerle de desteklenmektedir (59). Yoğun bakımda tedavi edilen 20 hastanın %85'inde artmış cTn seviyesi bulunmuştur ve bu hastaların büyük bir kısmında (%59) anlamlı KAH saptanamamıştır. Ciddi hastalığı olanlarda artmış cTn seviyesinin yaygın olduğu ve anlamlı olarak artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (64). Yoğun bakım

ünitesinde şok olsun veya olmasın sepsis ve sistemik inflamatuvar cevap sendromlu (SIRS) 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, miyokardiyal oksijen ihtiyacı ile sağlanan oksijen arasındaki dengesizlik ile inflamatuvar mediatörlerin birleşmesi, bu fenomeni açıklayabilir (53). Normal koroner anjiogramları olan 21 hastanın yüksek cTn seviyesinin nedenlerini gözden geçiren Bakshi ve ark. (65) hastaların %28'inde taşikardi, %10'unda perikardit, %5'inde konjestif kalp yetmezliği, %10'unda ağır egzersize bağlamışlardır. Hastaların %47'sinde herhangi bir neden tanımlanamamıştır. Benzer şekilde, Zellweger ve ark. (66) epikardiyal koroner darlığı olmayan supraventriküler taşikardili 4 hastada artmış cTn seviyesi tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışma tek başına da taşikardinin bir sonucu olarak miyokardiyal cTn'nin serbestleşebileceğini göstermektedir.

Kardiyak troponin yüksekliği, aynı zamanda sol ventrikül (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 saptanmıştır (67). LV hipertrofisi, artmış kas kitlesi nedeni ile oksijen ihtiyacını artırarak gizli subendokardiyal iskemiye sebep olabilmektedir, yeniden düzenlenmiş koroner mikrodolaşım nedeni ile akım rezervi 2 kat azalabilir. Benzer gözlemler aortik kapak hastalığı olanlarda meydana gelmekte, cTn seviyesi, artmış LV duvar kalınlığı ve yüksek pulmoner arter sistolik basıncı 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 ya da 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. Artmış cTn tespit edilen hastalar, anlamlı olarak daha yüksek BNP, yüksek pulmoner wedge basıncı, düşük kardiyak output ve 2 kat artmış mortaliteye sahip bulunmuştur (68).

Kronik pulmoner hipertansiyonlu (KPH) hastalar arasında %16 olguda cTn yüksek tespit edilmiştir. cTnI yüksekliği kalp hızı, düşük oksijen satürasyonu, yüksek BNP seviyesi ile ilişkilendirilmiş olup 2 yıllık yaşam süresi bakımından kötü prognostik faktör olarak (%81'e karşı %29) tespit edilmiştir (69). Aynı zamanda KOAH akut alevlenmelerinde de cTnI yüksek tespit edilmiş ve hastane mortalitesi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (70).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda cTn yüksekliği sıklıkla gözlenmektedir. Bu nedenle KBY'li hastalarda miyokardiyal iskemi açısından daha yüksek cTn eşiği önerilmektedir (71, 72).

Benzer şekilde, RV yüklenmesi bulunan hastalarda artmış cTn seviyesi sıklıkla tespit edilmektedir. PTE'de cTn serbestleşmesi, RV duvar basıncının artması ile PAB'ın ani artması sonucu gelişen mikroinfarktlarla açıklanmaktadır. cTn seviyesi PTE'nin başlangıcından sonraki 12 saat içinde yükselmektedir. PTE'li hastalarda cTn'nin yüksekliği %16–50 arasında bildirilmekte ve yüksek cTn seviyesi ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır (59, 66, 67).

Tablo 5'de Troponin yüksekliğinin trombotik olmayan sebepleri ve olası mekanizmaları sunulmuştur (59).

1.8.2. Brain natriüretik peptit

Natriüretik peptit ailesi 3 peptitten oluşur; atrial natriüretik peptit (ANP), BNP ve C tip natriüretik peptit (CNP). BNP ilk kez 1988 yılında domuz beyninden izole edilmiştir. İnsanda da az miktarda beyin dokusundan izole edilmekle birlikte daha çok kalp ventriküllerinde sentez edilir. Natriüretik peptidler böbrekten sodyum emilimini azaltır, arteriyel ve venöz dilatasyon yaparlar. Renin ve aldosteron salınımını baskırlar. Ayrıca periferik ve santral sempatik sistemi inhibe ederler (73-75).

Tablo 5. Troponin yüksekliğinin trombotik olmayan sebepleri ve olası mekanizmaları

Tanı	Mekanizma
Sepsis / Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu	Miyokardiyal hasar/arz-talep dengesizliği
Hipotansiyon	Azalmış perfüzyon basıncı
Hipovolemi	Azalmış dolum basıncı ve output
Supraventriküler taşikardi/Atrial fibrilasyon	Arz-talep dengesizliği
Sol ventrikül hipertrofisi	Subendokardial iskemi
Koroner vazospazm	Uzamış iskemi
İntrakranial kanama ya da stroke	Otonomik sinir sistemi dengesizliği
Sempatomitetik ajanların injeksiyonu	Direkt adrenerjik etki
Kardiyak kontüzyon	Travma
Direkt kardiyoversiyon akımı	Travma
İnfiltratif kardiyak hastalıklar	Miyozit baskısı
Kemoterapi	Kardiyak toksisite
Miyokardit	İnflamasyon
Perikardit	İnflamasyon
Kalp transplantasyonu	İnflamasyon/immun aracılı
Konjestif kalp yetmezliği	Miyokariyal duvar yüklenmesi
Pulmoner tromboemboli	Sağ ventrikül yüklenmesi
Pulmoner hipertansiyon ya da amfizem	Sağ ventrikül yüklenmesi
Ağır egzersiz	Ventrikül yüklenmesi
Kronik böbrek yetmezliği	Bilinmiyor

Birçok çalışmada natriüretik peptid düzeyi ile ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül end-diyastolik basıncı ve pulmoner wedge basınç arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (76, 77). Tüm bu durumlarda kalp duvar geriliminin artmasıyla birlikte natriüretik peptidlerin salınımı da artmaktadır. Natriüretik peptid düzeyleri ventrikül fonksiyon bozukluğu ile doğru orantılıdır (78). Natriüretik peptidlerin tanıdan çok prognozu belirlemede değerli oldukları düşünülmektedir. Kalp yetersizliğinin derecesine göre plazmada natriüretik peptid düzeyi otuz katına kadar artabilmektedir. Dekompanse kalp yetersizliği olanlarda BNP’de belirgin yükselme olurken, sadece sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda

orta düzeyde artış olmaktadır (79). Avrupa Kalp Cemiyeti'nin hazırladığı kılavuzda kalp yetmezliğinin tanısının konmasında ya da dışlanmasında natriüretik peptidlere yer verilmiştir (80).

Sağ kalp yetmezliğine neden olabilen KOAH ve PTE'de BNP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Sağ kalp yetmezliğindeki BNP artışının, sol kalp yetmezliğine göre daha ılımlı olduğu öne sürülmektedir (79, 81).

Pulmoner tromboembolili hastalarda prognoz belirlemede ve tedavi seçiminde RVD son derece önemli bir göstergedir. Artmış kardiyak biyomarkerlarla RVD arasındaki korelasyonun araştırıldığı çalışmalarda değişik sonuçlar bildirilmektedir. Mehta ve ark. (82)'nin yaptığı çalışmada RVD, normal cTnI düzeyi bulunan hastaların %15'inde tespit edilirken, troponin I yüksekliği bulunan hastaların %67'sinde saptanmıştır. Yalamanchili ve ark. (83) yaptıkları çalışmada RVD cTnI yüksek bulunan hastaların %47'sinde tespit edilmiştir. PTE hastalarda RVD, yüksek cTnI seviyesi bulunan hastalarda %40–70 oranında saptanırken; normal cTnI seviyesinde bu oran %15–27 arasında bildirilmektedir (82). Kruger ve ark.'nın (84) yaptıkları çalışmada, BNP, RVD (+) hastaların %64'ünde yüksek tespit edilirken, RVD(-) hastaların sadece %6'sında yüksek bulunmuştur.

1.9. Adiponektin

Adipositler yağ depolayan basit dokular olmayıp, enerji ve homeostazın kontrolü için metabolik ve inflamatuvar sinyallerde anahtar rol oynayan önemli kompleks dokulardır (85).

Adiposit doku tarafından fizyolojik olarak aktif birçok polipeptid salgılanır. Adipositokinler yağ hücreleri tarafından dolaşıma salınan bioaktif proteinlerdir. Leptin, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1), adipsin, resistin ve adiponektin bugüne kadar tesbit edilen belli başlı adipositokinlerdir (86-88). Kollajen benzeri olan adiponektin sadece beyaz yağ dokudan adiposit diferansiyasyonu boyunca sentezlenir. Adiponektin “adipose most abundant gene transcript-1” (apM1) geninin ürünü bir adipositokindir. Bu gen 3q27 bölgesinde yer alır. Adiponektin insan ve hayvanlarda insüline duyarlı dokular üzerinden glikoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (89, 90). İnsülin rezistansının olduğu tip-2 diabetes mellitus gibi hastalıklarda, plazma adiponektin düzeyi belirgin olarak

düşüktür. Yüksek kalorili besinlerle beslenen insanlarda oluşan obezite formlarında plazma adiponektin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca genetik yatkınlık ve diyetle oluşan deneysel obezite modellerinde de azalmış plazma adiponektin seviyeleri tesbit edilmiştir (90-92).

Metabolik sendrom gibi tekrarlayan kardiyovasküler hastalık riski yüksek olanlarda adiponektinin koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir. Yüksek adiponektin düzeylerinin tüm kardiyovasküler hastalıklarda mortaliteyi azaltıcı etkisi vardır (93).

1.9.1. Adiponektinin Yapısal Özellikleri

Adiponektin 244 aminoasit içeren bir glikoproteindir. Kimyasal yapı olarak bir amino terminal sinyal sekansı, bir değişken bölge, bir kollajenöz bölge ve bir karboksi-terminal globüler bölge olmak üzere dört bölgeden oluşmaktadır (90). Adiponektinin temel yapı bloğu bir homotrimerdir. Trimerik hale dönüşemeyen monomerik adiponektin doğal ortamda olamaz. Adiponektin kollajenöz üçlü heliksi ile etkileşim sonucu oligomerler oluşur. Bu sayede plazmada bulunabilen daha yüksek kompleksler meydana gelir. Kollajenöz alan olmadan, globüler alan yine trimerize olur fakat yüksek kompleksler oluşturamaz. Adiponektin elektroforetik ortamda çözüldükten sonra, disülfid bağlı bir dimer yapısında olduğu görülmüştür (94). Adiponektin globüler trimerin yapısı 2.1 Å^o rezolüsyonda (110–247 aminoasit) çözülmüştür. Bu yapı TNF- α sitokinlerine umulmadık şekilde benzerdir. Primer aminoasit dizilişinin homolojisine benzemese de, TNF- α ile adiponektin arasında yapısal benzerlikler vardır. Adiponektin ve TNF- α hidrofilik rezidüleri ile trimerize oluşturmaktadır. C1q, kollajen VIII ve X'a ek olarak adiponektin modüler yapısına benzeyen birçok protein bildirilmiştir (95, 96).

Adiponektin etkisini 5' AMP tarafından aktive edilen protein kinaz kaskadı ve diğer sinyal proteinleri ile gerçekleştirir (97).

Adiponektinin insan plazmasındaki konsantrasyonu 5–30 µg/ml arasında değişir. Bu değer plazmadaki diğer hormon konsantrasyonlarından 3 kat fazladır (92, 98). Bir adipoz doku proteini olan adiponektin, insan plazma proteinlerinin %0.01'ini oluşturur. Adiponektin plazmada iki yöntemle ölçülür. Birinci yöntem, multimerik formunu ölçen radyoimmünoasay (RIA) yöntemidir. İkinci yöntem ise

denatüre monomer formunu ölçen enzim bağımlı immunoabsorbant assay (ELİSA) yöntemidir. Her iki yöntemle de dolaşımdaki adiponektin seviyeleri benzer şekilde ölçülmüştür (98).

1.9.2. Adiponektinin Metabolik Etkileri

Tip 2 diyabetlilerde plazma adiponektin ve trigliserid seviyeleri arasında önemli bir negatif korelasyon ve HDL-kolesterol ile pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (99). Adiponektin karaciğere yağ asidi transportunda görev alan, karaciğerde yağ asidi oksidasyonu ve hepatik trigliserid içeriğinde azalmaya yol açan CD36 gibi proteinlerin artmasına yol açmaktadır (90). Matsubara ve ark. (100) non diabetik kadınlarda plazma adiponektin konsantrasyonu sadece trigliserid seviyeleri ile ters ilişkili değil, aterojenik indeks ve apolipoprotein-B ve E ile de ters ilişkili olduğunu, aynı zamanda serum HDL-kolesterolü ve apo-A1 ile pozitif korelasyonda olduğunu gösterdiler. Adiponektin plazmadan glikozun, trigliseritlerin ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır ve karaciğerde glikoz üretimini baskılar (101).

İnsülin duyarlılığı ile adiponektin arasında güçlü bir ilişki vardır (86). Adiponektinin insülin direncini azaltmaktaki farmakolojik etkisi, obez farelerin kas ile karaciğerindeki plazma yağ asidi düzeylerinde ve trigliserid içeriğinde meydana gelen bir azalma ile ilişkilidir (90, 102). Bu gözlemler açıl-CoA oksidaz ve eşleşmeyen protein-2 gibi, β -oksidasyonda ve enerji harcamasında görev alan genlerin fazla eksprese edilmesine bağlıdır. Ayrıca iskelet kasında insülin reseptörü substrat-3 dahil olmak üzere, insülin ile uyarılan sinyal moleküllerinin tirozin fosforilasyonu adiponektin ile artmış olup bu durum artmış insülin duyarlılığı ile bağlantılıdır. Adiponektin miyositlerde asetil-CoA karboksilaz, yağ asidi oksidasyonu, glikoz alımı ve laktat üretimini uyarır. Asetil-CoA karboksilaz fosforilasyonunu ve karaciğerde glukoneogeneizde rol alan moleküllerin azalmasını da uyarmaktadır (90, 103). İnsülin direnci gelişmesine genetik olarak yatkın olan rhesus maymunlarında yapılan bir çalışmada, dolaşımdaki adiponektin seviyesinin tip 2 diabet gelişimi boyunca hastalığın progresyonuna paralel olarak azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, gösterilen negatif korelasyon daha önceki insan çalışmalarında bundan daha belirgin olarak gözlenmiştir (104). İnsülin rezistansı ile

adiponektin seviyesi arasındaki ilişki, thiazolidinedion (TZD) ile tedavi sonrası elde edilen veriler ile doğrulanmıştır. TZD'ler insülin duyarlılığını artıran ajanlardır ve çeşitli çalışmalarda genetik şişmanlık modellerinde insülin ve glukoz seviyesini düşürdükleri gösterilmiştir. TZD tedavisiyle insülin rezistansı ve tip 2 diabeti olanlarda plazma adiponektin miktarı artmıştır (105). İnsülin direnci, hiperinsülinemi ile birlikte bulunmaktadır ve hiperinsülineminin sempatik sinir sistemi aktivitesini artırdığı ortaya konmuştur. İnsülin, serum adiponektin seviyelerini azaltırken, adiponektin insülin düzeylerini etkilemeden postreseptör kaskad üzerinden etkilerini artırmakta ve insülin direncini geriletmektedir (86, 106).

1.9.3. Adiponektin ve Ateroskleroz

Ateroskleroz büyük ve orta çaplı arterleri tutan endotelial disfonksiyon ve damar duvarı intima tabakasında lipid ve inflamatuvar hücre birikimi ile karakterize, karmaşık bir fenomendir. Ateroskleroz kronik sistemik bir inflamasyondur (96). Dolaşımdaki monositler damar duvarına göç etmekte ve endotelial hasara yol açabilecek çok sayıda sitokin ve büyüme faktörünün salınımına yol açmaktadır. Endotel hasarlanması sonucunda inflamatuvar süreç aktif hale gelmektedir (97, 107). Deneysel çalışmalar, adiponektinin potansiyel anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar özellikleri olduğunu göstermiştir (96, 108, 109). İnsan aort endotel hücrelerinde yapılan in vivo çalışmalarda vasküler inflamatuvar cevabı düzenleyen adhezyon moleküllerinde adiponektinin doz bağımlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (108). Plazma adiponektin seviyesi KAH olan diyabetiklerde, KAH olmayan diyabetiklerden daha düşüktür (108). Adiponektin doz bağımlı olarak aterosklerotik damar duvarında birikir ve TNF- α tarafından indüklenen hücre göçünü inhibe eder (110). Aterosklerozun erken evresinde monosit makrofajlar, düz kas profirelasyonunu başlatan çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salgırlar. Adiponektinin monosit makrofajlardan TNF- α sekresyonunu azalttığı ve aynı zamanda TNF- α ile indüklenen biyolojik etkileri zayıflattığı gösterilmiştir (111). Adiponektin, endotel hücrelerinde invitro intrasellüler adhezyon molekülü-1, endotel hücresi adhezyon molekülü-1 ve E-selektin ekspresyonunuda baskılamakta ve insan aortik endotel hücrelerinde TNF- α ile uyarılan, monosit adhezyonunuda önlemektedir (108, 109, 111). Adiponektinin, nükleer faktör-kB sinyalini cAMP

bağımlı bir yol ile düzenlediği öne sürülmüştür. Nükleer faktör kB ise TNF- α başta olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokinin üretimini artırmaktadır. Bu nedenle adiponektinin, inflamatuvar uyaranlara yanıtta endotel hücrelerinin endojen bir düzenleyicisi olarak davrandığı düşünülmektedir. Hayvan bazlı çalışmalar adiponektin eksikliği olan farelerin mekanik hasarlı arterlerinde ciddi neointima kalınlaşması olduğunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunun arttığını göstermiştir (108, 109, 112, 113). Hipoadiponektineminin karotid arter ve arteriyel duvarlarda intima ve media tabakalarında kalınlaşma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (93).

1.9.4. Adiponektin ve Anjiogenez–Endotelyal Fonksiyon

Adiponektinin anjiogenez, endotelyal fonksiyon ve vasküler remodeling üzerinde de etkisi vardır. DM ve obesitede de endotelyal disfonksiyon olması bu veriyi desteklemektedir. Adiponektinin vasküler hücreler üzerindeki koruyucu etkisi çok sayıda invitro ve invivo çalışma tarafından desteklenmiştir. Bu etkisini NO üzerinden yaptığı düşünülmektedir. Çoğu güncel çalışma kardiyak hücrelerde adiponektinin patolojik kardiyak remodeling ve kardiyak hasarda yararlı etkileri gösterilmiştir (97, 114).

1.9.5. Adiponektin ve Obezite

Plazma adiponektin seviyesinin obez hastalarda; tip 2 DM, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sıklıkla obezite ile ilişkili olan bazı hastalıklarda da azaldığı gösterilmiştir (92, 97, 99, 108, 114). Adiponektin sadece adipoz dokudan sekrete edildiği halde, diğer birçok adipositokinlerin tersine, paradoksal biçimde obez bireylerde zayıf bireylerden daha düşük seviyededir. Obezite ve obezite ile ilişkili birçok metabolik ve kardiyovasküler hastalıkta adiponektin düzeyinin düşük olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (91, 92, 97). Obezitenin tersine, adiponektin seviyesi; kilo kaybı, kalori kısıtlaması ve soğukta artar. Kilo kaybını takiben diyabetik ve diyabetik olmayanlarda plazma adiponektin seviyesi %42 ve %45 artmıştır (93, 114). Benzer şekilde kalori alımı %60 kısıtlanarak zayıflatılan farelerde ve gastrik by-pass cerrahisi ile zayıflatılan kişilerdede plazma adiponektin seviyesi artmıştır (115). Adiponektinin BMI (body mass index =vücut ağırlığı

(kg)/boyun karesi(metre kare)), vücut yağ yüzdesi ve intraabdominal yağ ile negatif ilişkisi bulunmaktadır (97).

İnsülin direnci, dislipidemi ve ateroskleroz ile daha yakın ilişkili olan visseral obezitede adiponektin seviyesi düşük iken visseral yağ dokusu artışı izlenmeyen obezitede adiponektin seviyesi normaldir (109).

Adiponektinin vücutta oluşturduğu etkiler şunlardır (116);

- 1- İnsülin duyarlılığını artırır,
- 2- Lipid düzeyini düzeltir,
- 3- Anti inflamatuvar etki gösterir,
- 4- Anti aterosklerotik etki gösterir,
- 5- Anjiogenez ve endotal fonfyonunu düzenler,
- 6- Anti apopitotik etkisi vardır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2009- Mayıs 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nde PTE tanısı ile yatırılarak izlenen 95 hasta alındı. Çalışma Üniversitemiz etik kurulu 23.12.2009/06 sayılı kararıyla onay alındı. Çalışmaya katılan bütün hastaların çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onamları alındı.

Pulmoner tromboemboli tanısı, daha önce tanımlanmış olan standart protokole göre ÇDBT'de PTE ile uyumlu dolun defektinin olması ile konuldu.

Kontrol grubu, acil servise başvuran pulmoner emboli şüphesi olan ancak Toraks BT'de özellik göstermeyen hastalardan oluşturuldu.

2.1. Kardiyak biomarkerların ölçümü (cTnI, BNP)

Brain natriüretic peptid ve cTnI seviyeleri EDTA'lı tüplere alınan 2 ml venöz kan örneği hastanemiz acil servisinde yatak başı Biosite Triage Meter Plus (San Diego U.S.A) adlı cihaz ile çalışıldı. cTnI'nın cut off değeri 1 ng/ml, BNP için cut off değeri 100 pg/ml olarak kabul edildi.

2.2. D-Dimer ölçümü

D-Dimer seviyeleri EDTA'lı tüpe alınan kandan Biosite Triage Meter Plus (San Diego U.S.A) adlı cihazla acil serviste çalışıldı. Cut-off değeri 500 ng/ml alındı.

2.3. Adiponektin ölçümü

Adiponektin ölçümü için tüm olgulardan 5 ml venöz kan örneği alındı. Alınan kanlar yarım saat pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 5000 devirde 3 dakika santrifüj edilip serumları ayrıldı. Serumlar adiponektin düzeyinin çalışılacağı güne kadar -20°C'de saklandı. Adiponektin; Assay Max Human adiponectin (Acrp30) ELİSA kit (ASSAYPRO, 41 Triad South Drive. St. Charles, MO 63304, U.S.A) kullanılarak ELİSA (enzyme-linked immunosorbant inc.) yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar µg/ml cinsinden ölçülerek kaydedildi. Adiponektin kitinin temini için ATUDER'e (Acil Tıp Uzmanları Derneği Proje Geliştirme) başvuruldu ve projede kitlerin temini için maddi destek sağladı.

2.4. İstatistiksel analiz

Çalışmada, elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. İstatistiklerin hazırlanmasında *SPSS 11.00* bilgisayar paket istatistik programı (SPSS Inc., Software Chicago, IL, USA) kullanıldı. Parametrik verilerin analizinde *student t* testi, kategorik verilerin analizinde ise *chi-square* testi kullanıldı. Korelasyon analizleri *Pearson* korelasyon analiz yöntemi ile yapıldı. $P<0.05$ değerler anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya 58'i kadın (%61,1) , 37'si erkek (%38,9) toplam 95 hasta dahil edildi. PTE tanısı alan 38 hastanın 24'ü kadın, 14'ü erkek idi. Hastalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Hastaların yaş ortalaması 59.83 ± 17.32 yıl idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 60.05 ± 18.38 , erkeklerin ise 59.48 ± 15.76 yıl idi. Genel değerlendirmede yaş ortalaması açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). PTE tanısı alan kadın hastalarının yaş ortalaması 62.75 ± 15.26 yıl, erkeklerin ise 49.574 ± 15.14 yıl olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Hastalarda izlenen en sık semptomlar; nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi idi (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların semptomlarının dağılımı

Bulgu	Pozitif (%)	Negatif (%)
Nefes darlığı	31(81.6)	7(18.4)
Göğüs ağrısı	20(52.6)	18(47.4)
DVT semptomları	5(13.2)	33(86.8)
Hemoptizi	4(10.5)	34(89.5)
Senkop	2(5.3)	36(94.7)

Klinik olarak kalp hızı ortalaması PTE olan hasta grubunda 105.97 ± 21.20 atım/dk, hasta olmayan grupta 99.79 ± 21.69 atım/dk idi ($p>0.05$). wells ve Genova skorları ile ilgili bilgiler tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Kalp hızı, Wells ve Genova skorları verileri

	PTE grubu	Kontrol	
Kalp hızı	105.97 ± 21.20	99.79 ± 21.69	$p>0.05$
Wells skoru	5.04 ± 1.95	4.07 ± 1.90	$p<0.05$
Genova skoru	7.30 ± 2.39	6.03 ± 2.08	$p<0.05$

Pulmoner tromboemboli tanısında kullanılan Wells skoru PTE olan hasta grubunda 5.04 ± 1.95 , kontrol grubunda 4.07 ± 1.90 ($p < 0.05$) tespit edildi. Genova skoru PTE olan hasta grubunda 7.30 ± 2.39 , kontrol grububunda 6.03 ± 2.08 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

Hastaların belirlenen risk faktörleri; %44,2'sinde immobilizasyon, %27'sinde geçirilmiş cerrahi, %11,6'sında KOAH, %10,5'inde geçirilmiş PTE öyküsü, %7,4'ünde geçirilmiş DVT saptandı. Pulmoner embolisi kanıtlanan hastalarda en sık immobilizasyon (%50), geçirilmiş cerrahi öyküsü (%44,7) olarak tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Pulmoner tromboembolili hastalarda tespit edilen risk faktörleri

RİSK FAKTÖRÜ	Var(n)	Yok (n)	Yüzde (%)
İmmobilizasyon	19	19	50
Geçirilmiş cerrahi öyküsü	17	21	44.7
Geçirilmiş stroke	5	33	13.2
Yakın zamanda travma	4	34	10.5
Uzun kemik kırığı	4	34	10.5
PTE öyküsü	4	34	10.5
Geçirilmiş DVT	3	35	7.9
KOAH öyküsü	3	35	7.9
KKY öyküsü	3	35	7.9
Kanser	3	35	7.9
Varis öyküsü	1	37	2.6

EKG bulgusu olarak çalışmaya alınan tüm hasta grubunun %41,1'inde sinüs taşikardisi, %36,8'inde T3 bulgusu, %25,3'ünde Q3 bulgusu, %24,2'sinde T değişikliği, %15,8'inde S1 bulgusu, %9,5 sağ aks deviasyonu, %5,3'ünde sağ dal bloğu saptandı. PTE tanısı alan hastalardaki EKG bulguları (Tablo 9)'da verilmiştir.

Tablo 9. Pulmoner tromboemboli tanısı alan hastalardaki EKG bulguları

EKG BULGUSU	Var (n)	Yok (n)	Yüzde (%)
Sinüs taşikardisi	19	19	50
T3	16	22	42.1
T Değişikliği	14	24	36.8
S1	10	28	26.3
Q3	10	28	26.3
RBBB	5	33	13.15
Sağ aks sapması	4	34	10.5

Anatomik olarak en sık tıkanan segment %18,9 ile ana pulmoner arter, %14.9 ile sağ pulmoner arter ve dalları,%6.4 ile sol pulmoner arter ve dalları idi. Acil serviste kalış süresi PTE olan hasta grubunda 185.79 ± 10.99 sn, kontrol grubunda $223,86 \pm 13.53$ sn olup istatistiksel olarak anlamlı idi.($p < 0.05$)

PTE tanısı alan hastaların sadece 2 tanesi yoğun bakım ihtiyacı duydu. 4 hasta (%4,2'si) eksitus oldu.

Çalışmaya alınan tüm hasta grubunun D-Dimer düzeyi $3003,27 \pm 1832,19$ ng/ml, PTE tanısı alan hasta grubunda $4241,66 \pm 1082,98$ ng/ml, kontrol grubunda $2211,21 \pm 1765,53$ ng/ml olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). PTE tanısı alan hastaların tamamında D-Dimer düzeyi yüksek bulundu. D-Dimer düzeyi normal olan 5 hastanın hiçbirinde PTE tespit edilmedi. Negatif prediktif değer (NPD) %100 olarak belirlendi.

Çalışmamızda 4 hastanın troponin değeri pozitif çıkmıştır. Bunlardan bir tanesi akut koroner sendrom nedeniyle kardiyoloji kliniğine yatırılmıştır. Geri kalan 3 hastanın 2 tanesi eksitus olmuştur. Diğer hastanın hastanede kalış süresi 18 günde PTE tanısı alan hastaların hastanede kalış sürelerinden uzun bulunmuştur. İlk 2 gün içinde mortalite gözlenen 3 hastanın 2 tanesinin troponin değeri pozitif çıkmıştır.

Çalışmamızda BNP'i (+) olanların hastanede kalış süresi 14.16 ± 9.07 gün, BNP'si (-) olanların hastanede kalış süresi 13.26 ± 6.31 gün olarak bulunmuştur. BNP'si (+) olan hastaların hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu bulunmuştur. Erken dönemde mortalite gözlenen 3 hastanın 3'ünün de BNP'si pozitif saptanmıştır.

Tüm hasta grubunun ortalama Adiponektin düzeyi 6.70 ± 4.59 $\mu\text{g/ml}$, PTE tanısı alan hasta grubunda Adiponektin düzeyi 5.46 ± 4.39 $\mu\text{g/ml}$, kontrol grubunda 7.68 ± 4.67 $\mu\text{g/ml}$ olarak bulundu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$).

Solunum sayısı; kalp hızı ile pozitif, O₂ saturasyonu ve pO₂ ile negatif koreleydi (Tablo 10). pO₂; pH ve D-dimer ile pozitif, pCO₂ ve BNP ile negatif koreleydi. pCO₂ ise pH ve HCO₃ ile pozitif, D-dimer ve BNP ile negatif koreleydi.

Brain natriüretic peptit düzeyi; pO₂ ve pCO₂ ile negatif, troponin ve adiponektin ile pozitif koreledi. Adiponektin düzeyi BNP düzeyine ek olarak Genova skoru ile pozitif korele iken, sistolik kan basıncı ile negatif koreleydi (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışmamızda elde edimiş anlamlı korelasyonlar

Parametreler		r	p
Solunum sayısı	PO ₂ basıncı	-0.327	<0.05
	O ₂ saturasyonu	-0.492	<0.05
pO ₂	Kalp hızı	0.334	<0.05
	D-dimer	0.787	<0.05
	pCO ₂	-0.467	<0.05
	pH	0.787	<0.05
	BNP	-0.348	<0.05
pCO ₂	D-dimer	-0.467	<0.05
	pH	0.642	<0.05
	HCO ₃	0.507	<0.05
	BNP	-0.700	<0.05
BNP	Troponin	0.349	<0.05
	pO ₂	-0.348	<0.05
	pCO ₂	-0.700	<0.05
	Adiponektin	0.471	<0.05
Adiponektin	Sistolik Kan Basıncı	-0.368	<0.05
	Genova skoru	0.385	<0.05
	BNP	0.471	<0.05

BNP: Brain natriüretic peptit; KB: kan basıncı, PO₂: parsiyel oksijen basıncı, HCO₃:bikarbonat, pCO₂: parsiyel karbondioksit basıncı

Brain natriüretic peptit (BNP) (+) olanlarda hastanede kalış süresi (14.16 ± 9.07 gün), istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, göreceli olarak, BNP (-) hastaların hastanede kalış süresinden (13.26 ± 6.31 gün) daha uzundu ($p > 0.05$). Ek olarak, BNP (+) olanlarda adiponektin düzeyi, BNP (-) olanlardan, göreceli olarak daha yüksekti (6.27 ± 3.55 $\mu\text{g/ml}$ vs 4.63 ± 4.85 $\mu\text{g/ml}$, $p > 0.05$).

4. TARTIŞMA

Pulmoner tromboemboli çoğunlukla venöz sistemden köken alan emboliden dolayı pulmoner arter dallarının tıkanması ile ortaya çıkan önemli bir klinik problemdir. PTE'nin önemi; mortalitesinin yüksek ve önlenabilir olmasına, tanı konulmasındaki güçlüğü ve tanı alan hastalar için çeşitli tedavi yöntemlerinin belirlenmesindeki zorluk nedeniyledir. Tanı ve tedaviye yönelik stratejiler klinik duruma ve hemodinamik bozukluğun varlığına göre değişmektedir (117).

Pulmoner tromboemboli insidansının 50 yaş altında erkeklerde daha çok görüldüğü ama ileri yaşlarda cinsiyet farklılığının olmadığı bildirilmiştir (118). Çeşitli çalışmalarda cinsiyet açısından farklı sonuçlar rapor edilmiştir (7, 9). Biz çalışmamızda PTE'nin kadınlarda daha fazla görüldüğünü tesbit ettik. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Pulmoner tromboembolide klinik bulgular; pulmoner vasküler tıkanıklığın yaygınlığı, embolinin sayısı boyutu ve yerleşimi, hastanın yaşı ve kardiyopulmoner hastalığın eşlik edip etmemesine bağlı olarak çeşitli nedenlerle değişiklik gösterir (117). PTE'nin semptomları, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları hastalığa spesifik değildir.

Yüksel ve ark.'nın (119) yaptıkları bir çalışmada; PTE'de en sık izlenen semptomların nefes darlığı, plerötik ağrı ve öksürük olduğunu bildirmişler. Özsu ve ark.'ı (3) ise PTE'de en sık görülen yakınmaların nefes darlığı(%73,5) ,göğüs ağrısı (%59,2) ve hemoptizi olduğunu bildirmişlerdir. Olguların %90'ında PTE şüphesi tek başına ya da birlikte görülen dispne, göğüs ağrısı ve senkop gibi klinik belirtiler sonucuyla doğar. Bazı serilerde dispne, takipne ya da göğüs ağrısı PTE'li olguların %90'nından fazlasında bildirilmiştir (22, 26). Senkop PTE'nin nadir görülen ama en önemli bulgusudur. Nefes darlığı PTE'nin en sık rastlanan bulgusudur (23). Bizim çalışmamızda PTE tanısı alan hastaların %83,2'si nefes darlığı, %41,1'i göğüs ağrısı, %12,6'sı hemoptizi nedeniyle acil servise başvurmuşlardır. Yapılan skorlamaya göre özellikle nedeni açıklanamayan nefes darlığı varlığında PTE olasılığının incelenmesi gerektiğinin düşünmekteyiz.

Pulmoner tromboembolinin DVT dışında en sık rastlanan predispozan faktörün kırık ve cerrahi immobilizasyon olduğu bildirilmiştir (14). Çalışmamızda ise literatüre uygun olarak en sık görülen risk faktörünün immobilizasyon (%44,2)

olduğu bizim çalışmamızda da saptanmıştır.

Pulmoner tromboembolide arteriyel kan gazı değerleri normal olabileceği gibi hipoksemi, hipokapni, respiratuvar alkaloz ve $p(A-a)O_2$ artış saptanabilir. PTE'li olguların en az %80'inin hipoksemik olduğu bildirilmiştir (120). Çalışmamızda benzer olarak en sık hipoksemi, hipokapni ve respiratuvar alkaloz saptanmıştır.

Pulmoner tromboembolili hastaların %80-90'ında anormal EKG bulgularına rastlanmasına rağmen bu bulgular çoğunlukla nonspesifik ve nondiagnostiktir. Pozitif EKG bulguları PTE'nin tanısına yardımcı olmasına rağmen negatif EKG bulguları PTE varlığını dışlayamamaktadır (121). Bizim çalışmamızda PTE hastalarının en sık EKG bulgusu olarak sinüs taşikardisi ve T değişiklikleri görüldü. Çalışmamızdaki EKG bulguları literatürler ile uyumluydu.

Çok detektörlü BT vasküler değişiklikler yanında parankimal değişiklikleri de gösterir. Bu nedenle diğer görüntüleme yöntemlerinden üstündür. BT bulguları arasında PTE'yi destekleyen en güvenilir bulgu lümen içi dolma defektinin olmasıdır (35). Bir çalışmada Spiral Toraks BT'de trombüsü saptama oranı %79,6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada trombüs en sık pulmoner arterin ilk dallarında (%69,2) daha sonra ana pulmoner arterde (%38,5) ve pulmoner arterlerin ikinci dallarında bulunmuştur (122). Bizim çalışmamızda anatomik lokalizasyon olarak hastaların %18,9'unda ana pulmoner arterde, %14,9'unda sağ pulmoner arter ve dalları, %6,4'ünde sol pulmoner arter ve dallarında görülmüştür. Yapılan klinik çalışmalar negatif ÇDBT sonucunun, klinik olarak yüksek riskli olmayan PTE şüpheli olgularda PTE'nin dışlanması için yeterli bir ölçüt olduğunu düşündürmektedir.

Pulmoner tromboembolinin laboratuvar bulguları değişkenlik gösterir. Bununla birlikte Acil Servisler için en yararlı laboratuvar parametresi D-Dimer düzeyidir. Dunn ve ark.'ı (30) tarafından yapılan bir çalışmada PTE düşünülen 1109 ardışık hastada D-Dimer çalışılmıştır. 547 hastanın D-Dimer sonucu negatif iken yapılan ileri çalışmalar ile bu hastaların sadece 2'sinde PTE tanısı konulmuştur. Bu sonuca göre duyarlılık %96,4, negatif kestirim değeri %99,6'dır. Perrier ve ark.'ının (123) çalışmasında ELİSA ile normal plazma D-Dimer düzeyi ve nondiagnostik V/Q sintigrafi sonuçları ile PTE ekarte edilmiştir. Bizim çalışmamızda PTE'li hasta

grubunun tümünün D-Dimer düzeyi yüksek bulundu. Hasta grubunda D-Dimer düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Çalışmaya alınan 95 hastanın 5'inin D-Dimer düzeyi normaldi ve bu hastaların hiçbirinin ÇDBT'inde PTE tesbit edilemedi. Buna göre NPD %100 olarak tespit edildi. Test yöntemine bakılmaksızın yüksek D-Dimer düzeyine sahip hastalara klinik şüphe varlığında ileri tetkik yapılmalıdır. Negatif D-Dimer sonucu, pulmoner embolinin klinik olasılığının düşük ve orta düzeyde olduğu hastalarda PTE tanısını güvenle dışlar. Pozitif D-Dimer testinin değeri olmamakla birlikte, negatif D-Dimer testi PTE'nin dışlanmasında oldukça güvenilir bir parametredir. Rutinde kullanılmaya başlanan D-Dimer testinde negatif sonuç, düşük klinik şüphe durumlarında PTE tanısını dışlamakta çok duyarlı görülmektedir. Ancak negatif D-Dimer, yüksek klinik şüphe durumunda tanının dışlanmasında bir belirleyici olmamalı ve ileri tetkikler mutlaka yapılmalıdır (124, 125). D-Dimer düzeyi ölçümünün yöntemine göre düşük ve orta klinik şüpheli hastalarda PTE'yi dışlamada yardımcı invaziv olmayan bir yöntem olduğunu, özellikle Acil Servis şartlarında kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Pulmoner tromboemboli, nefes darlığından hemodinamik şoka kadar değişebilen klinik tablolara neden olan mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Akut PTE nedeniyle kaybedilen hastaların en önemli ölüm nedeni sağ ventrikül disfonksiyonudur (18). Ventrikül fonksiyon bozukluğu BNP salınımına yol açan artmış myokard gerilimiyle ilişkilidir. Akut PTE'de BNP düzeylerinin RVD ve hemodinamik bozulmanın şiddetini yansıttığını gösteren çalışmalar giderek artmaktadır (126, 127). Kucher ve ark.'nın (128) 73 PTE'li hastayla yaptıkları çalışmada BNP'nin cut off değerini 90 pg/mlt kabul etmişler ve RVD(+) olan 30 hastanın 29'unda BNP seviyesini belirgin yüksek tespit etmişlerdir. Pascu ve ark.'ları (129) 40 hasta ile yaptıkları çalışmada BNP düzeyini RVD(+) olan hastaların %71'inde, RVD(-) olan hastaların ise %8'inde yüksek bulmuşlardır. Pascu ve ark.'nın (130) yaptıkları başka bir çalışmada 70 PTE'li hasta değerlendirilmiş ve BNP değerleri RVD(+) hastalarda RDV(-) olan hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Pierelli ve ark.'ları (131) 61 normotansif hastanın %57'sinde EKO ile RDV saptamışlar ve BNP düzeyinin yüksekliğiyle RVD prevalansının arttığını tespit etmişlerdir. Tulevski ve ark.'nın (132) yaptıkları çalışmada 16 hasta ve 12 kişilik

kontrol grubunun BNP düzeylerini karşılaştırmışlar ve BNP düzeylerini, kontrol grubuna göre hasta grupda anlamlı yüksek bulmuşlardır. Ayrıca RVD(+) olan hastalarda RVD(-) olan hastalara göre BNP düzeyini anlamlı yüksek bulmuşlardır. Kruger ve ark. (84) 50 hastayla yaptıkları çalışmada BNP'nin cut-off değerini 90 pg/mlt kabul etmişler ve RVD(+) olan hastaların %64'ünde RVD (-) olanların %6'sında BNP düzeyini yüksek tespit etmişler ve yüksek BNP düzeyi ile RVD'nin tespit edilebileceğini öne sürmüşlerdir. Yüksek BNP düzeylerinin daha kötü sonlanım ile ilişkili olmasına rağmen bunları pozitif prediktif değeri (PPD %12–26) düşüktür. Diğer taraftan düşük BNP düzeyi, kısa vadedeki mortalite açısından prognozu iyi olan veya komplikasyonlu klinik sonlanım gösteren hastaların tespitinde güvenle kullanılabilir (NPD %94–100) (125, 126, 133). Bizim çalışmamızda BNP'si (+) olan hastaların hastanede kalış süresi 14.16 ± 9.07 gün, BNP'si (-) olanların hastanede kalış süresi 13.26 ± 6.31 gün olarak bulunmuştur. BNP(+) olan hastaların hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu bulunmuştur. Erken dönemde (ilk 2 gün içinde) mortalite gözlenen 3 hastanın 3'ünde de BNP yüksek olarak saptanmıştır. Yüksek BNP düzeyleri daha kötü prognoz ile ilişkilidir ve hastanede kalış süresini uzatmaktadır.

Akut PTE'de sağ ventrikül (RV) duvar stresindeki artış sağ koroner arter kompresyonuna neden olmakta, bu durum subendokardiyal iskemiye ve sağ ventrikülün mikroinfarktüsüne neden olmakta, böylece cTn'lerde yükselme görülmektedir. Artmış plazma troponin düzeylerinin PTE'li hastalarda daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (134, 135). PTE tanısı konulan hastalarda cTnI değerinin yüksek tespit edilmesi major bir PTE için uyarıcı olabilir ve sağ ventrikül disfonksiyonu açısından bilgi verebilir (57). Artmış cTnI seviyesi RVD'nin erken ve güvenilir bir göstergesi olabilir. Başka bir çalışmada troponin I ve T düzeyleri hem hastanedeki mortalite hem de komplikasyonlu klinik seyir ile ilişkili bulunmuştur. Büyük bir tedavi çalışmasından köken alan bir alt çalışmada, 458 PTE'li hastanın verileri analiz edilmiş ve bu hastaların %13,5'unda klinik tablo ortaya çıkmasından sonraki 24 saat içerisinde ölçülen cTnI düzeyleri $>0,5$ ng/ml olduğu tespit edilmiştir. cTn yükselmesi 3 aylık izlemde bütün nedenlere bağlı ölümden 3,5 kat yüksek riskle ilişkili bulunmuştur (136-138). Yakın zamanlı bir meta-analiz, hemodinamik olarak stabil hasta alt grubunda artmış cTn düzeyinin

artmış mortalite ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır (135).

Çalışmamızda 4 hastanın cTn değeri yüksek çıkmıştır. Bunların bir tanesi akut koroner sendrom nedeniyle Kardiyoloji kliniğine yatırılmış ve tedavi görmüştür. Geri kalan 3 hastanın 2'si eksitus olmuştur. Diğer hastanın hastanede kalış süresi 18 gün ile PTE tanısı alan hastaların hastanede kalış süresinden uzun bulunmuştur. İlk 2 gün içinde mortalite gözlenen 3 hastadan 2 tanesinin cTn değerleri yüksek olarak saptanmıştır.

Kardiyak troponin ve BNP'nin eş zamanlı ölçümlerinin normotansif PTE'li hastaları daha doğru sınıfladığı bildirilmiştir. Hem cTn hem de NT-proBNP düzeylerinin yüksek olduğu grupta PTE ile ilişkili 40 günlük mortalite %30'u aşmışken, yalnızca NT-pro BNP yükselmesi olan grupta orta derecede bir mortalite (%3,7) saptanmıştır. Her iki belirtecin düşük olması ise kısa vadede iyi prognoz olduğunu göstermiştir (139).

Akut PTE'de sağ ventrikül işlev bozukluğu, kısa vadede orta dereceli bir mortalite riski ile ilişkilidir. PTE'de myokard hasarı cTn'ler ile saptanabilir. Artmış cTn'ler kısa vadede orta dereceli bir mortalite ile ilişkilidir. Sağ ventrikül işlev bozukluğuna dayanan prognostik değerlendirme herkes tarafından kabul edilen ölçütlerin bulunmaması nedeniyle sınırlıdır. Bizim çalışmamızda erken dönemde mortalite görülen 3 hastanın 2 tanesinin cTn düzeyleri yüksek, 3'ünde BNP değerleri (+) saptanmıştır.

Adipoz doku tarafından salgılanan ve birçok işlevi son yıllarda anlaşılmaya başlanan, fizyolojik olarak aktif polipeptidlerden biri olan adiponektin son zamanlarda adından sıkça söz ettiren bir adipositokin olmuş ve üzerinde çalışılmaya başlanmıştır.

Adipositlerin sadece yağ depolayan basit dokular olmayıp aynı zamanda enerji ve homeostazın kontrolü için metabolik ve inflamatuvar sinyallerde önemli bir anahtar rol oynadığı saptanmıştır. Deneysel çalışmalar, adiponektinin potansiyel anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar özellikleri olduğunu göstermiştir. İnsan aort hücrelerinde yapılan çalışmalarda vasküler inflamatuvar cevabı düzenleyen adhezyon moleküllerinde adiponektinin doz bağımlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (85, 108, 109).

Adiponektin ve PTE arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma henüz literatürde yoktur. PTE oluşumunda rolü olan diğer risk faktörleri çeşitli çalışmalarda doğrulanmış, ancak “adiponektin muhtemel bağımsız bir risk faktörü olabilir mi?” sorusu fazla irdelenmemiştir.

Adiponektinin aterosklerotik ajanlara karşı anti-inflamatuar etkisiyle koruyucu rol oynayabileceği bazı deneysel hayvan modellerinde gösterilmiştir (140). Matsuda ve ark. (141) adiponektin eksikliği olan farelerin damar duvarında kateterle hasar oluşturduklarında, bu farelerin damar düz kas hücrelerinin proliferasyon olarak neointimal kalınlaşmaya neden olduklarını göstermişlerdir. Yine aynı farelere adiponektin sunan adenovirüsler eklendiğinde hasarlı arter duvarındaki neointimal proliferasyonun düzeldiğini belirtmişlerdir. APN-KO farelerinde artmış serum adiponektin düzeylerinin aterosklerotik lezyonların progresyonunu belirgin bir şekilde azalttığını göstermişlerdir (142). Hotta ve ark. (99) serum adiponektin seviyesinin, koroner arter hastalığı olan diabetiklerde, koroner arter hastalığı olmayan diabetiklerden daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Yine bu çalışmada serum adiponektin konsantrasyonlarının, serum glikozu, insülin ve trigliserid düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Serum HDL kolesterol düzeyleri ile ise pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Bang ve ark.’nın (143) 231 hasta üzerinde yaptıkları klinik çalışmada serum adiponektin seviyesi, intrakraniyal aterosklerozlu grupta en düşük, kardiyembolik grupta en yüksek, ekstrakraniyal aterosklerozda ve küçük arter tıkanıklığında ise orta düzeyde düşük bulunmuştur.

Yaptığımız bu çalışmada, çalışmamızın en önemli bir parçası olan; PTE tanısının erken konulması ve tedaviye erken başlanması ile mortalite ve morbiditede azalmayı sağlamada adiponektinin bir rolü olabilir mi? Bu nedenle de serum adiponektin düzeyi bir risk faktörü olarak kabul edilebilir mi? sorusuna yanıt aramaya çalıştık. Elde ettiğimiz sonuçlara göre biz bu çalışmada serum adiponektin seviyesine baktığımız toplam 95 hastada, PTE saptanan 38 hasta ile PTE saptanmayan 57 hastanın adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık ($p<0.05$). PTE olan hasta grubunda Adiponektin düzeyleri anlamlı

olarak düşük idi. Bilebildiğimiz kadarıyla literatürde bu konu ile ilgili bir araştırmanın henüz yapılmadığını belirledik.

Sonuç olarak bu çalışmada; troponin ve BNP pozitifliğinin akut PTE’de kötü prognoz ile ilişkili olduğunu tespit ettik. D-Dimer testinin PTE tanısını dışlamakta yardımcı noninvaziv bir yöntem olduğuna, özellikle de acil şartlarda kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz. PTE olan hastalarda adiponektin düzeyinin düşük olmasının tanı koymada diğer markerlar gibi bir gösterge olabileceği kanaatindeyiz. Pulmoner embolili hastalarda adiponektin düzeyinin tanısallık bir marker olarak kullanıldığı başka bir çalışma olmaması nedeniyle de çalışmamızın sonuçlarının orijinal olduğunu düşünmekteyiz. Pulmoner embolili hastaların acil serviste doğru ve hızlı tanı konulabilmesi için daha fazla çalışmayla verilerin desteklenmesi gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Arseven O. Akut pulmoner embolizm. Ekim N, Türkteş H (editörler). Göğüs Hastalıkları Acilleri. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000: 247-265.
2. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolizm: N Engl J Med 1992; 326: 1240–1245.
3. Özsu S, Bülbül Y, Öztuna F, Özlü T. Pulmoner Tromboemboli: Başvuru Kliniği ve Radyografik Özelliklerin Karşılaştırılması. Akciğer Arşivi 2006; 7: 6- 10.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ. 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolizm. A 25-year population-based study. Arch Inter Med 1998; 158: 585-593.
5. Anderson FA, Wheeler HB. Venous thromboembolizm: risk factors and prophylaxis. Clin Chest Med 1995; 16: 235-251.
6. Adoh A, Moncany G, Bogui-Ferron A, N’Dori, Bertnard E. Etude de 115 case de maladies trombo-embolizm North African a Abidjan. Cardiologie Tropicale 1989; 15: 91-96.
7. Anderson FA, Wheeler B, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwordhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolizm. Arch Intern Med 1991; 151: 933-938.
8. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolizm in the general population: The Study of Men Born in

1913. Arch Intern Med 1997; 157: 1665-1670.

9. Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, Thrall JH, Athanasoulis CA, McKusick KA, et al. Prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. JAMA 1992; 268: 1689- 1696.
10. Greets WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med 1994; 331: 1601-1606.
11. Siddique RM, Siddique MT, Connors AF Jr, Rimm AA. Thirty-day case-fatality rates for pulmonary embolism in the elderly. Arch Intern Med 1996; 156: 2343- 2347.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Hastalık İstatistikleri 1964- 1994, Yayın No: 584, Ankara, 1996; 109.
13. Mandelli V, Schmid C, Zongo C, Morpurgo M. False negatives and false positives in acute pulmonary embolism: a clinical postmortem comparison. Cardiologia 1997; 42: 205-210.
14. Ercüment E. Akciğer tromboembolisi. Nonspesifik akciğer hastalıkları. Özyardımcı N, ed. Cilt II. Bursa: UÜ Kitabevi, 1999; 1011-1025.
15. Victor F. Tapson. 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.
16. Riedel M. Pulmonary embolic disease. In: Jonh Gibson G (ed): Respiratory Medicine, 3th (ed) 2003: 1712-1758.
17. Kolsuz M. Venöz trombüs ve tromboemboli risk faktörleri. Metintaş M, (ed). Pulmoner Tromboemboli. Eskişehir: ASD Toraks Yayınları, 2001: 21-41.

18. Metintaş M. Pulmoner tromboembolide akciğerde gelişen patofizyolojik değişiklikler. Metintaş M, (ed). Pulmoner Tromboemboli. Eskişehir: ASD Toraks Yayınları, 2001: 65-72.
19. Fedullo PF, Pulmonary Thromboembolism. In: Murray JF, Nadel JA, (eds). Textbook of respiratory medicine, vol 2. 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia: 2000; 1503- 1533.
20. Numanoglu N. Klinik Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 3. Baskı, Ankara: Antıp Yayınevi, 2001: 454-458.
21. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, Newton EC, Godleski JJ. Factors associated with an antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. Am J Med 1982; 73: 822-826.
22. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Maririni C, Di Ricco G, Tonelli L et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J respir Crit Care Med 1999; 159: 864-871.
23. Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 1991; 68: 1723-1724.
24. Öngen G. Akciğer embolisi. Erk M, (ed). Göğüs Hastalıkları. İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 2001: 551-579.
25. Palla A, Petruzzelli S, Donnamari V, Guintini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. Chest 1995; 107: 21-24.
26. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C Gent M, Turpie A, et al.. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998; 129: 997-1005.

27. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92-97.
28. 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: 2753-2759.
29. Arseven O. Pulmoner tromboemboli'de klinik ve laboratuvar bulguları, tanı yaklaşımı. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir: ASD Toraks Yayınları, 2001: 95-110.
30. Dunn KL, Wolf JP, Dorfmann DM, Fitzpatrick P, Baker JL, Goldhaber SZ. Normal D-Dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J A Coll Cardiol* 2002; 40: 1475-1478.
31. Arseven O. Venöz tromboembolizm. Türk Toraks Derneği VI. kışokulu Ders notları, İzmir 2007: 160-162.
32. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism *Arch Intern Med* 2002; 162: 747-756.
33. Qaseem A. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Fam Med* 2007; 5: 57-62.
34. Ferrari E, Imbert A, Aronchick JM, Mihoubi A, Monand P, Baudouy M, et al. Predictive value of negative T waves in precordial leads. *Chest* 1997; 111: 537-543.
35. Kılıçkap M. Pulmoner Tromboemboli'de Ekokardiyografi. Şahin A, (ed). *Venöz Tromboembolide Tanı ve Tedavi*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005: 97-111.

36. Goldhaber SZ. Modern treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2002; 35: 22-27.
37. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817-2822.
38. Comess K, Derook F, Russel M, Tognazzi-Evans TA, Beach KW. The incidence of pulmonary embolism in unexplained sudden cardiac arrest with pulseless electrical activity. *Am J Med* 2000; 109: 351-356.
39. Kasper W, Meinertz T, Henkel B, Eissner D, Hohn K, Hofmann T, et al. Echocardiographic findings in patients with proved pulmonary embolism. *Am Heart J* 1986; 112: 1284–1290.
40. Worsley DF, Avlari A, Aronchick JM et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED study. *Radiology* 1996; 189: 133-136.
41. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, et al. . Peripheral pulmonary arteries: How far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001; 219: 629-636.
42. Schoepf UJ, Holzkecht N, Helmberger TK, Crispin A, Hong C, Becker CR, Reiser MF. Subsegment pulmonary emboli: Improved dedection with thin-collimation multi-dedector row spiral CT. *Radiology* 2002; 222: 483- 490.
43. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: Optimization of small pulmonary artery visualition at multi-dedector row CT. *Radiology* 2003; 227: 455- 460.

44. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-2327.
45. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005; 352: 1760-1768.
46. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-Dimer testing and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172-179.
47. Ekim N. Venöz Tromboembolizm. Türk Toraks Derneği II. Mesleki gelişim kursu ders notları: Nevşehir 2005.
48. Oudkerk M, Van Beek EJ, Wielopolski P, van Ooijen PM, Brouwers Kuyper EMM, Bongaerts AH, Berghout A. Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1643-1647.
49. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. In: Braunwald E(ed). *Heart Diseases*. 5th edition, WB Saunders, Philadelphia 1997: 1582-1603.
50. Varderele E. Tanı'da Ventilasyon / Perfüzyon Sintigrafisi. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir: ASD Toraks Yayınları, 2001: 121-128.
51. Quinn MF, Lundell CJ, Klotz TA, Finck EJ, Pentecost M, McGehee WG, Garnic JD. Reliability of selective pulmonary arteriography in the diagnosis of pulmonary embolism. *AJR Am Roentgenol* 1987; 149: 469-471.

52. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Vreim CE, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-468.
53. Kaya T. Pulmoner tromboemboli tanısında anjiografi. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir: ASD Toraks Yayınları, 2001: 129-135.
54. Arseven O. Venöz Tromboembolizm. Özlü T, (ed). *Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler*. Ankara: Poyraz Tıbbi Yayıncılık, 2008: 341-356.
55. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: Seminar. *Lancet* 2004; 363: 1295-1305.
56. Ekim N. Pulmoner tromboembolizm. Türk Toraks Derneği V. Kışokulu ders notları: İzmir 2006: 259-269.
57. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-1389.
58. Akkoçlu A. Destek tedavisi ve prognoz. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir: ASD Toraks Yayınları, 2001: 139-158.
59. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: Alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005; 142: 786-791.
60. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, 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: 1366-1374.

61. 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: 446-452.
62. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 478-485.
63. Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression. *Intensive Care Med* 2001; 27: 959-961.
64. Ammann P, Fehr T, Minder EI, Gunter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27: 965-969.
65. Bakshi TK, Choo MK, Edwards CC, Scott AG, Hart HH, Armstrong GP. Causes of elevated troponin I with a normal coronary angiogram. *Intern Med J* 2002; 32: 520-525.
66. 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: 439-441.
67. Hamwi SM, Sharma AK, Weissman NJ, Goldstein SA, Apple S, Canos DA, et al. Troponin-I elevation in patients with increased left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2003; 92: 88-90.
68. 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: 833-838.

69. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florcczyk M, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-848.
70. Baillard C, Boussarsar M, Fosse JP, Girou E, Le Toumelin P, Cracco C, et al. Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2003; 29: 584-589.
71. 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: 2941-2945.
72. 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: 2065-2071.
73. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
74. 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: 437-444.
75. 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: 571-588.
76. 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; 310: 193-197.
77. 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; 127: 2605-2609.

78. 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: 442-450.
79. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-322.
80. Remme WJ, Swedberg K. Task Force Report: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal* 2001; 22: 1527-1560.
81. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. 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: 202-209.
82. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003; 145: 821-825.
83. Yalamanchili K, Sukhija R, Aronow WS, Sinha N, Fleisher AG, Lehrman SG. Prevalence of increased cardiac troponin I levels in patients with and without acute pulmonary embolism and relation of increased cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2004; 93: 263-264.
84. Kruger S, Graf J, Merx MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004; 147: 60-65.

85. Arner P. Not all fat is alike. *Lancet* 1998; 351: 1301-1302.
86. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes care* 2003; 26: 2442-2450.
87. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000; 404: 632-634.
88. Hotamisligil GS. The role of TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J intern Med* 1999; 245: 621-625.
89. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. Cdna cloning and expression of a novel adipose-specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gen transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286-289.
90. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-946.
91. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 186: 1930-1935.
92. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 2; 257: 79-83.
93. Ohashi N, Kato A, Misaki T, Sakakima M, Fujigaki Y, Yamamoto T and Hishida A: Association of Serum Adiponectin Levels with all-Cause Mortality in Hemodialysis Patients. *Inter Med* 2008; 47: 485-491.

94. Scherer P.E, Williams S, Fogliano M: A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal Of Biological Chemistry* 1995; 270: 26746-26749.
95. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura N: Isolation and characterization of Gbp28, a novel gelatin binding protein purified from human plasma. *Journal Of Biochemistry* 1996; 120: 803–812.
96. Ouchi N and Walsh K: Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* 2007; 380: 24-30.
97. Hopkins A.T, Ouchi N, Rei Shibata and Walsh K: *Cardiovasc Res* 2007; 74: 11-18.
98. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 84-89.
99. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, et al. Plasma concentration of a novel adipose specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-1599.
100. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2764-2769.
101. Berg AH, Coombs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and type 2 diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* 2002; 967: 363-378.
102. Fruebis J, Tsao TS, Javorsehi S, Ebbets-reed D, Erickson MR, Yen FT et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte; complement-related protein

increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *PNA* 2001; 98: 2005-2010.

- 103.** Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine* 2002; 8: 1288-1295.
- 104.** Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001; 50: 1126-1133.
- 105.** Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094-2099.
- 106.** Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2001; 14: 116–125.
- 107.** Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004; 109: 15-19.
- 108.** Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.
- 109.** Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a C-Amp dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-1301.

110. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, et al. An adipocyte derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000; 32: 47-50.
111. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T&Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than that with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 2002; 25: 971-976.
112. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, Taniyama M, Tomita M, Matsubara K et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters. Body fat distribution. And serum adiponectin levels in japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002; 51: 314-317.
113. Yamamoto Y, Hirose H, Miyashita K, Nishikai K, Saito L, Taniyama M et al. PPARgamma2 gene Pro12Ala polymorphism. May influence serum level of an adipocyte-derived protein, adiponectin in the japanese population. *Metabolism* 2002; 51: 1407-1409.
114. Ouchi N, Shibata R and Walsh K. Cardioprotection by Adiponectin. *Trends Cardiovasc Med* 2006; 16: 141-146.
115. Tsao TS, Lodish HF, Fruebish J: ACRP30 a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 213-221.
116. Stefan N, Stumvoll M: Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res* 2002; 34: 469-474.
117. Görenek B, Çavuşoğlu Y, Ata N. Pulmoner Tromboembolizm Tanısında Ekokardiyografi. *Türk Kardiol Dern Arş* 2000;28:254-261.

118. Schoenfeld CN. Pulmonary Embolism. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS(eds.), Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide (5th ed). New York, McGraw-Hill Co, 2000; 396-401.
119. Yüksel EG, Turan F, Özyardımcı N, Ege E, Gözü O, Uzaslan EK. Pulmoner Emboliye Retrospektif Bakış. Akciğer Arşivi 2001;2:79-84.
120. Huet Y, Lemaire F, Brun-Buisson C, Knaus WA, Teisseire B, Payen D, Mathieu D. Hypoxemia in acute pulmonary embolism. Chest 1985; 88: 829-836.
121. Rahimtoola A, Bergin JD. Acute pulmonary embolism: an update on diagnosis and management. Curr Probl cardiol 2005; 30: 61-114.
122. Erbaycu AE, Tuksavul F, Uçar H, Güçlü SZ. Kırkdokuz pulmoner emboli olgusunun retrospektif değerlendirilmesi. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2004;3:113-118.
123. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A et al. : Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study, arch Intern Med 1996; 156: 531-536.
124. Quinn DA, Fogel RB, Smith CD et al. D-dimers in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1445-1449.
125. Mavromatis BH, Kessler CM. D-dimer testing: The role of the clinicallaboratory in the diagnosis of pulmonary embolism. J Clin Pathol 2001; 54: 664-668.
126. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. Eur Respir J 2003; 22: 649-653.

127. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1386-1390.
128. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-2547.
129. Pascu A, Radoi M, Coculescu M. Plasma brain natriuretic peptide (BNP) increase is associated with acute right ventricular dysfunction in pulmonary embolism. *Acta Endocrinologica* 2005; 1: 393-410.
130. Pascu AM, Radoi M, Coculescu M. Plasma brain natriuretic peptide (BNP) levels predict acute right ventricular dysfunction in pulmonary embolism – prospective study on 70 patients. *Endocrine Abstracts* 2007; 14: 26-31.
131. Pieralli F, Olivotto L, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G, Grifoni S, Berni G. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1386-1390.
132. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, van der Wall EE, van Veldhuisen DJ, et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1193-1196.
133. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 1576-1578.
134. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, Konstantinides S. N-terminal pro-BNP testing combined with echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 1573-1579.

135. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116: 427-433.
136. Horlander KT, Leeper KV. Troponin levels as a guide to treatment of pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 374-377.
137. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106: 1263-1268.
138. Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P, Johnston M, Sohne M, Ten Wolde M et al. The indicate and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 508-513.
139. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pachon R, Szulc M, Kaczynska A et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26: 2166-2172.
140. Palomer X, Perez A, Blanco-Vaca F. Adiponectin: a new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *Medicina Clinica* 2005; 124: 388-395.
141. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipovascular axis. *J Biol Chem* 2002; 277: 37487-37491.
142. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein-E deficient mice. *Circulation*, 2002; 106: 2767-2770.

143. Bang OY, Saver JL, Ovbiagele B, Choi YJ, Yoon SR, Lee KH. Adiponectin levels in patients with intracranial atherosclerosis. *Neurology* 2007; 68: 1931-1937.

6. ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Tunceli ili Pertek ilçesinde doğdum. İlkokulu Şanlıurfa Cengiz Topel İlköğretim okulunda okudum. Orta ve Liseyi Elazığ Anadolu Lisesinde tamamladım. 1996 yılında başladığım 9 Eylül Tıp Fakültesinden 2002 yılında mezun oldum. 2002-2005 yılları arasında Bayburt ilinde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2005 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı göreve devam etmekteyim.