

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PULMONER TROMBOEMBOLİ’NİN VİTAMİN D DÜZEYİ VE
KARDİYAK PARAMETRELERLE OLAN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Betül ARI

BOLU 2015

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PULMONER TROMBOEMBOLİ’NİN VİTAMİN D DÜZEYİ VE
KARDİYAK PARAMETRELERLE OLAN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr.Betül ARI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Fahrettin TALAY

BOLU 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez danışmanım olan ve bu çalışma süresince benim için yardımını esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Fahrettin TALAY ve Doç. Dr. Mehmet Tosun'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım, yetişmemde büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Tuncer TUĞ, Prof. Dr.Emine Bahar Kurt'a, Doç. Dr. Özlem Kar KURT ve Yrd. Doç. Dr. Zehra YAŞAR'a,

Tıpta Uzmanlık Eğitimim boyunca bir ekip olarak çalıştığımız ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan, teknisyen, hemşire, sekreter ve klinik çalışanlarına,

Tüm hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen, büyük fedakarlıklarla beni yetiştiren ve her koşulda yanımda olan başta sevgili anne ve babam olmak üzere tüm aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Betül ARI

2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ÖZET	xi
1. GİRİŞ	1
2. PULMONER EMBOLİ.....	2
2.1. Patogenez	2
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Predispozan faktörler	4
2.4. Doğal Seyir	6
2.5. Patofizyoloji.....	7
2.6. Pulmoner embolisi şiddetinin klinik olarak sınıflandırılması.....	9
2.6.1. Klinik tablo	9
2.6.2. Klinik Açısından Olasılığın Değerlendirilmesi.....	12
2.6.2.1. D-dimer testi	15
2.6.2.2. BT Pulmoner anjiyografi.....	15
2.6.2.3. Akciğer sintigrafisi.....	17
2.6.2.4. Pulmoner anjiyografi.....	17
2.6.2.5. Manyetik rezonans anjiyografi.....	18
2.6.2.6. Ekokardiyografi.....	18
2.6.2.7. KUS (kompresyon ultrasonografisi)	19
2.7. Tanısal stratejiler	19
2.7.1. Yüksek riskli pulmoner emboli şüphesi	19
2.7.3. Yüksek riskli olmayan pulmoner tromboemboli şüphesi.....	20
2.7.3.1. Bilgisayarlı anjiyografiye dayalı strateji.....	20
2.7.3.2. Alt bacak kompresyon ultrasonografisinin rolü.....	21

2.7.3.3. V/Q sintigrafisinin rolü.....	21
2.8. Prognostik değerlendirme	24
2.8.1. Klinik parametreler	24
2.8.2. Ekokardiyografi	26
2.8.3. Biyobelirteçler	26
2.8.3.1. Troponinler	26
2.8.3.2. Natriüretik peptidler	27
2.8.3.3. Diğer biyobelirteçler.....	29
2.8.4. Prognostik Değerlendirme Stratejisi	31
2.9. Pulmoner Tromboembolizm Tedavisi	33
2.9.1. Hemodinamik destek ve solunum desteği.....	33
2.9.2. Antikoagülasyon	34
2.9.2.1. Parenteral Antikoagülasyon.....	34
2.9.2.2. K Vitamini Antagonistleri	37
2.9.3. Trombolitik tedavi.....	38
2.9.4. Cerrahi Embolektomi	39
2.9.5. Perkütan Katater İle Direkt Tedavi	40
2.9.6. Venöz Filtreler	41
2.9.7. Erken Taburcu ve Evde Tedavi	41
2.9.8. Tedavi Stratejisi	42
2.9.8.1. Şok ve Hipotansiyon Olan PTE	42
2.9.8.2. Şok ve Hipotansiyonun Olmadığı PTE (Orta ve düşük riskli)	42
2.9.9. Uzun süreki antikoagülasyon ve sekonder koruma.....	48
2.9.9.1. Profilaksi süresi.....	48
2.9.2.2. Antikoagülasyon süresi.....	49
3. D VİTAMİNİ.....	51
3.1. Vitamin D'nin Özellikleri	51
3.2. Etki Mekanizması.....	53
3.3. Vitamin D'nin Etkileri	54
3.3.1. Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkileri	54
3.3.2. Vitamin D'nin iskelet dışı etkileri.....	55
3.3.2.1. Diyabet.....	55

3.3.2.2. Kanser	56
3.3.2.3. Depresyon ve Kognitif Durum.....	56
3.3.2.4. Kronik Ağrı.....	56
3.3.2.5. Vitamin D ve infeksiyon hastalıkları.....	57
3.3.2.6. Vitamin D ve otoimmünite	58
3.3.2.7. Vitamin D ve otoimmün hastalıklar	59
3.3.2.8. Vitamin D ve astım.....	60
3.3.2.9. Vitamin D ve şişmanlık	60
3.3.2.10. Vitamin D eksikliği ve kardiyovasküler hastalıklar	62
3.3.2.11. Vitamin D ve renin anjiyotensin sistemi (RAS)	63
3.4. Vitamin D eksikliği tedavisi	66
3.5. Sonuç	67
4. MATERYAL METOD	68
5. BULGULAR	72
6. TARTIŞMA.....	78
7. SONUÇ	88
KAYNAKLAR.....	89

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. VTE risk faktörleri.....	6
Tablo 2. PTE'ye ilişkin başlıca semptom ve bulgular (39).....	11
Tablo 3. Acil serviste PTE şüphesi taşıyan hastaların klinik özellikleri.....	12
Tablo 4. Pulmoner emboli için klinik tahmin kuralları (Wells Skoru)(40).....	13
Tablo 5. Pulmoner emboli için klinik tahmin kuralları (Gözden Geçirilmiş Cenevre Skoru)(40).	14
Tablo 6. Şok veya hipotansiyon olmayan hastalarda klinik olasılığa göre PTE tanısına yönelik, geçerliliği kanıtlanmış tanı ölçütleri (invaziv olmayan testlere dayalı).....	23
Tablo 7. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI)	25
Tablo 8. Akut PTE'li hastaların erken mortalite riskine göre sınıflandırılması.....	32
Tablo 9. Pulmoner tromboemboli tedavisinde onaylanmış olan DMAH'ler	36
Tablo 10. Pulmoner tromboemboli için onaylanmış olan trombolitik rejimler	39
Tablo 11. Tavsiye sınıfları	45
Tablo 12. Kanıt düzeyleri.....	45
Tablo 13. Akut faz tedavisi için öneriler.....	46
Tablo 14. Akut faz tedavisi için öneriler (Şok veya hipotansiyon olmaksızın PE)....	47
Tablo 15. Pulmoner tromboemboli sonrası antikoagülan süresi için öneriler	50
Tablo 16. PTE'li hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri, hemogram ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.	73
Tablo 17. PTE'li hastaların semptom ve fizik muayene bulgularının sıklığı.....	74
Tablo 18. PTE'li hastaların akciğer grafisi ve EKG bulgularının sıklığı.....	75
Tablo 19. PTE'li hastalarında kazanılmış risk faktörlerinin sıklığı.....	75
Tablo 20. PTE'li hastaların ve kontrol grubunun vitamin D düzeylerinin ve kardiyak parametrelerinin karşılaştırılması.	76
Tablo 21. PTE'li hastalarda ve kontrol grubundaki D vitamini ve bazı biyokimyasal parametrelerin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	77

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Akut pulmoner embolide hemodinamik kollapsa katkıda bulunan önemli faktörler.....	9
Şekil 2. Akut PE şüphesi.....	10
Şekil 3. PTE şüphesi olan hastada şok ya da hipotansiyon varsa.....	20
Şekil 4. PTE şüphesi olan hastada şok ya da hipotansiyon yoksa.....	22
Şekil 5. Klinik PTE şüphesi	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ARB	: Anjiotensin reseptör blokerleri
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BKİ	: Beden kitle indeksi
BNP	: Beyin natriüretik peptid
BT	: Bilgisayarlı tomografi
ÇDBT	: Çok Dedektörlü Bilgisayarlı tomografi
DHC	: Dihidro kolesterol
DEXA	: Dual enerji X-ışını absorptiometrisi
DM	: Diabetes mellitus
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	: Derin ven trombozu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
H-FABP	: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein
Hdl	: High-density lipoprotein
INR	: International normalized ratio
İ.V.	: İntravenöz
IM	: İntramuskuler
IU	: Uluslararası birimler
KVA	: K Vitamini Antagonistleri
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
LDL	: Low-density lipoprotein
LV	: Sol ventrikül
MI	: Myokard infarktüsü
MHC-II	: Major histocompatibility complex
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NHANES	: The National Health and Nutrition Examination Survey

NPD	: Negatif prediktif değeri
NT-proBNP	: N-terminal-pro beyin natriüretik peptid
OKS	: Oral kontraseptif
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PAI-1	: Plasminojen aktivatör inhibitör tip 1
PaO₂	: Parsiyel arteryel oksijen basıncı
PESI	: Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi
PIOPED	: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
PPD	: Pozitif prediktif değeri
PAPS	: Primer antifosfolipid sendromu
PT	: Protrombin zamanı
PTE	: Pulmoner tromboemboli
PTH	: Parathormon
RAS	: Renin anjiyotensin sistemi
RV	: Sağ ventrikül
rt-PA	: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü
sPESI	: Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi
S.C.	: Subkutan
TF	: Tissue factor
UFH	: Anfraksiyone heparin
USG	: Ultrasonografi
UV	: Ultraviole
VDR	: Vitamin D reseptörü
VKİ	: Vena kava inferior
VLDL	: Very Low-density lipoprotein
V/Q	: Ventilasyon perfüzyon
VTE	: Venöz tromboemboli
VD	: Vitamin D

ÖZET

PUMONER TROMBOEMBOLİ (PTE)’NİN VİTAMİN D DÜZEYİ VE KARDİYAK PARAMETRELERLE OLAN İLİŞKİSİ.

Dr. Betül ARI

Uzmanlık Tezi

Bolu, 2015

Bu tez çalışmasında Vitamin D’nin pulmoner tromboemboli ile olan ilişkisini ve diğer kardiyak belirteçlerle korelasyonunu belirlemeyi amaçladık.

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi’nde pulmoner tromboemboli tanısı konulan 38 hasta ve 35 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Bilinen kalp hastalığı, astım, kanser, obezite (BKİ: 30’un üstünde olanlar) ve depresyon tanısı olanlar çalışmaya alınmadı. Hasta ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet ve BKİ değerleri eşdeğer olmasına dikkat edildi. İstatistiksel analiz SPSS 22.0 programı ile t testi, non-parametrik testlerden Many White U testi, ki kare testi ve korelasyon için bivariate Pearson testleri kullanılarak yapıldı. PTE hastalardaki D-Dimer, vitamin D düzeyleri ve kardiyak parametrelerden CK, CK-MB, troponin ve pro-BNP düzeyleri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı. PTE hasta grubunda kontrol grubuna göre kardiyak parametrelerden CK, CK-MB ve troponin düzeyleri daha yüksek saptandı. Fakat bu yükseklik istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmadı. ($p>0.05$). D-Dimer düzeyleri PTE grubunda belirgin yüksek saptandı ($p<0.001$). Pro-BNP seviyeleri yine PTE grubunda oldukça yüksek bulundu ($p=0.009$). Vitamin D düzeyleri pulmoner tromboemboli grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin seviyede düşük saptandı ($p<0.001$). Kadın PTE hastalarında ve kontrollerde D vitamini düzeyleri erkeklere göre daha düşük seviyede idi. İlaveten submasif PTE’lilerde nonmasif PTE’lilere göre D vitamin seviyesi daha düşük saptandı.

Sonuç olarak, çalışmamızda D vitamin seviyesinin düşüklüğü ile PTE gelişimi arasında ilişki bulundu, fakat bu ilişkinin doğrulanabilmesi için daha çok sayıda hastayı içeren çok merkezli prospektif çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner tromboemboli, D vitamini

1. GİRİŞ

Pulmoner tromboemboli (PTE), pulmoner arteriyel yatağın tıkanması sonucu, yaşamı tehdit eden akut, ama potansiyel olarak geri dönüşlü sağ ventrikül yetersizliğine yol açabilir. PTE tanısının konması güçtür ve özgül bir klinik tablo ile ortaya çıkmadığı için gözden kaçabilir. Buna karşılık, erken tedavinin son derece etkili olması nedeniyle, erken tanı konması çok önemlidir.

Ekokardiyografi sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. Ancak kişiye bağımlı olması kullanımına kısıtlılık getirebilmektedir. Ayrıca hızlı tanı ve tedavi açısından da biyokimyasal birtakım belirteçlere gereklilik olduğu düşünülmektedir.

Ventriküllerden salgılanan Troponin-T, Pro-BNP'nin, hastalığın tanı, tedavi ve takibinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Aynı şekilde tanıda yararlı olduğu bilinen D-dimer'in de takip ve prognozda yarar sağlayabileceği düşünülmektedir.

Pulmoner tromboembolinin (PTE) tanısı, ağırlığı, komplikasyon riski ve mortalitenin ön belirleyicisi olarak kullanılabilecek ucuz, noninvaziv ve çabuk sonuç alınabilecek serolojik bir belirtece ihtiyaç vardır.

Önceleri sadece vitamin görevi yaptığı düşünülen vitamin D 'nin son yapılan çalışmalarda diabetes mellitus, yüksek tansiyon, metabolik sendrom, depresyon ve inflamasyon gibi çeşitli klinik durumların patofizyolojisinde çok önemli rolleri olabileceği ortaya konmuştur. Bu nedenle vitamin D'ye olan ilgi artarak devam etmektedir. Vitamin D'nin endotel disfonksiyon ve koroner sorunlarla olan ilişkisi daha önceden ortaya konulmuştu.

Pulmoner emboli temelinde hemostaz sistemi ile ilgili klinik bir durum olduğu, bu durumun ise metabolizmadaki inflamatuvar süreçlerle yakın ilişki içinde olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı pulmoner tromboemboli geçirmekte olan kişilerde vitamin D düzeyine bakmak patofizyolojik sürece olan katkısını ortaya koymak önemli olacaktır. Bu çalışmada, PTE tanısı konulan hastalarda PTE'nin vitamin D düzeyi ve kardiyak parametrelerle olan ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

2. PULMONER EMBOLİ

Pulmoner emboli, pulmoner arter ve/veya dallarının sistemik venler aracılığı ile taşınan trombüs veya trombüs dışı maddeler ile (hava, yağ, tümör hücreleri, amniotik sıvı, septik materyal gibi) tıkanmasıdır. Pulmoner damar yatağında tıkanıklık %90'nın üzerinde sıklıkla derin bacak venlerinde yerinden kopan trombüs veya parçasına bağlı gelişmekte, diğer trombüs dışı nedenler nadiren karşımıza çıkmaktadır (1,2). Pulmoner tromboembolizm (PTE), genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonudur. PTE ve DVT'nin genellikle birlikte olması sebebiyle, tanımlarken iki olayı da ifade eden venöz tromboembolizm (VTE) terimi de kullanılabilir. PTE; mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenabilir bir hastalıktır. Klinik belirtiler eşlik eden hastalıklar nedeniyle maskelenebilir veya gecikebilir. Hastalığın tanısı ve tedavisi kadar VTE riski altındaki bireylerin korunması da önemlidir.

2.1. Patogenez

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; "1- Damar endotel hasarı, 2- Hiperkoagülabilité, 3- Staz" olarak, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. VTE olgularının %75'inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır (3). Venöz tromboembolizm, hemostatik dengenin bozulmasına bağlı ortaya çıkmaktadır. Hemostatik dengeyi bozarak tromboz oluşturan durumlar, endotelial harabiyet ya da işlev bozukluğu, kan akımının bozulması ve kanın pıhtılaşma eğilimini artması olmak üzere üç sınıfta toplanabilir (4).

Endotelial hasarlanma olduğunda, endotelin antikoagülan etkisinin bozulmasıyla birlikte pıhtılaşmayı uyaran moleküller ortaya çıkmaktadır. Doku zedelenmesi ile birlikte, interlökin 1 (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF) ve endotoksinler, endotelden kaynaklanan PAI-1 ve endotelial doku faktörü sentezini ve salınımını artırır ve sonuçta tromboz oluşumu kolaylaştırır (4). Kan akımı hızlı olduğu sürece, minimal travma neticesinde oluşan aktif pıhtılaşma faktörleri travmatize bölgeden uzaklaştırılabilmekte böylece pıhtı oluşması engellenebilmektedir. Türbülant akım oluşturan durumlar ve diğer staz nedenleri bu mekanizmayı bozduğu için tromboz oluşumunu kolaylaştırmaktadır (4).

Hiperkoagülabilité, kanın pıhtılaşma eğiliminin artması demektir. Bu durum, doğal antikoagülan sistemin işleyişindeki kalıtsal nedenli bozukluklara bağılı olabileceğı gibi pıhtılaşma reaksiyonlarını tetikleyen moleküllerin sistemik dolaşıma yoğun biçimde salınmasına neden olan durumlara bağılı da olabilir (4).

PTE olgularının %75'inden fazlası bacaklardaki derin venlerde oluşan trombüslere bağılı gelişir (5,7). Bu olguların da %75'inde proksimal venler etkilenmiştir (6-8). Sık gözlenmeyen fakat önemli olan diğér bir kaynak, özellikle kadınlarda pelvik venlerdir. Bazen aksiler, subklavian venler, sağ kalp kapak ve boşlukları da emboli kaynağı olabilir (9,10). Proksimal yerleşimli trombüsler (popliteal veya daha proksimal venler) daha yüksek PTE insidansı taşırlar (9).

2.2. Epidemiyoloji

Venöz tromboembolizm; derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboemboliyi (PTE) kapsamaktadır. Yıllık insidansı 100-200/100000 olup kardiyovasküler hastalıklar arasında 3. en sık hastalıktır (11-12). VTE akut durumlarda ölümcül olabilir veya kronik hastalığa, sakatlıklara neden olabilir fakat bunların büyük bir kısmı önlenabilir (13-16).

VTE'de en ciddi klinik durum akut PTE'dir.

PTE'nin epidemiyolojisini belirlemek oldukça zordur, çünkü asemptomatik seyredebilir veya insidental olarak bulunup tanı alabilir, bazı olgularda PTE ani ölüm olarak karşımıza çıkabilir (17-18).

PTE; Avrupa'da mortalitenin, morbiditenin ve hastaneye yatışın major nedenidir. Temel epidemiyolojik modele göre; 2004 yılında AB üyesi 6 ülkede (toplam popülasyon 454.4 milyon) 317.000'nin üzerinde ölümün VTE ilişkili olduğu hesaplanmıştır. Bu olgularda; %34 ani fatal PTE olarak, %59'u yaşamı boyunca tanı alamamış PTE sonucu ölüm gelişmiş olup erken ölen hastaların ise yalnızca %7'si ölmeden önce doğru PTE tanısı almıştır. Kırk yaş üstü hastalarda genç hastalara göre risk artmıştır ve risk her bir sonraki dekatta yaklaşık olarak iki katına çıkmaktadır (19).

Çocuklarda; VTE insidansının hastaneye yatan hastalar arasında 53-57/100.000, toplumda 1,4-4,9/100.000 olduğu yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (20-23).

2.3. Predispozan faktörler

Çevresel ve genetik nedenleri içeren çok sayıda predispozan faktör vardır. VTE'nin; hastayla ilişkili risk faktörleri (genellikle kalıcı) ve koşullarla ilişkili risk faktörleri (genellikle geçici) arasındaki etkileşimin sonucu olabileceği düşünülmektedir. VTE'ye tanıdan önce son 6 hafta ile 3 ay arasındaki süre içinde reversibl risk faktörlerinin varlığı (cerrahi, travma, immobilizasyon, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi) zemin hazırladığı düşünülmektedir. PTE bilinen herhangi bir risk faktörü olmadığı durumlarda da meydana gelebilir (24).

Kan transfüzyonu ve eritropoezi stimule eden ajanlar artmış VTE riski ile ilişkilidir (25).

Enfeksiyon VTE nedeniyle hastaneye yatışı tetikleyen yaygın bir neden olarak bulunmuştur (25,26).

Major travma, cerrahi, ekstremitte kırıkları, eklem replasmanı ve spinal kord yaralanmaları VTE'ye zemin hazırlayan en önemli risk faktörleridir. Kanser kabul edilen önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca kanser VTE atağını takip eden mortalitelerde tüm nedenler içinde en önemlisidir (26,27)

Fertil kadınlarda oral kontraseptif (OKS) kullanımı en sık predispozan nedendir. Gebelikte meydana gelen VTE, anne ölümlerinin major nedenidir. Üçüncü trimesterde ve postpartum 6 hafta risk en yüksektir ve gebe olmayanlarla karşılaştırıldığında doğumdan sonraki 3 ay risk 60 kat daha fazladır (28,29).

Çocuklarda PTE genellikle DVT ilişkilidir ve nadiren sebepsizdir. Ciddi kronik hastalıklar ve santral venöz kateter PE'yi tetikleyebilir (30).

VTE; kardiyovasküler hastalık süreçlerinin ve sigara, obezite, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi yaygın risk faktörleri ile

birlikte olan, arteriyel hastalıklar özellikle aterosklerozisin bir parçası olarak gözükebilir (31-34). Ancak koroner arter hastalıkları ve sigara ilişkili kanserler indirekt ilişkili olabilir (35-36). MI ve kalp yetmezliği PTE riskini artırır ve VTE olan hastalarda daha sonra MI ve stroke riski artmıştır (37-40).

Hereditör trombofili VTE olgularının yaklaşık %25-50'sinde bulunur (41). Antifosfolipid sendromu olgularının üçte birinde DVT ve %10'unda pulmoner tromboemboli saptanır (42). Antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri, homozigot faktör V Leiden mutasyonu VTE riskini artırır (41,43). Protrombin G20210A mutasyonunun ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonlarının da riski artırdığına dair bulgular mevcuttur (44). Araştırılan diğer faktörlerle ilişkili sonuçlar çelişkilidir (40).

Kalıtsal trombofili faktörlerinin toplumdaki prevalansı bölgesel farklar göstermektedir. Ülkemizde hereditör trombofili ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda en sık rastlanan hereditör faktörün faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, VTE'li grupta ise %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir. Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de VTE'de anlamlı olduğu bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi ise sağlıklı toplumda da yüksek olması nedeniyle ülkemizde anlamlı risk faktörü olarak saptanmamıştır (42,45).

Trombofili araştırmasına Faktör V Leiden, protrombin 20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikoru varlığı incelemeleri ile başlayıp, ardından daha az sıklıkta rastlanan antitrombin III, protein C ve protein S eksikliğini araştırmak uygun bir yaklaşımdır (46).

İleri yaşlarda VTE insidensi artar ancak, ileri yaşın bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır (41,43). Obezite VTE riskini 2-3 kat artırır ve kilo arttıkça VTE olasılığı artar (47-49).

Sıkışık pozisyonda dört saatten uzun süren yolculukların VTE riskini artırdığına dair bulgular olmakla birlikte (37,48), halen bu konu tam aydınlatılamamıştır (50).

Tablo 1. VTE risk faktörleri (39)

Genetik risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
Antitrombin III eksikliği	İleri yaş
Protein C eksikliği	Nefrotik sendrom
Protein S eksikliği	Şişmanlık
Aktive Protein C rezistansı: (Faktör V Leiden)	Uzun süreli seyahat
Protrombin G20210A mutasyonu	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Hiperhomosisteinemi	İmmobilizasyon
Faktör VIII artışı	Kanser
Konjenital disfibrinojenemi	Konjestif kalp yetersizliği
Antikardiyolipin antikorları	Miyokard infarktüsü
Plazminojen eksikliği	İnme
Faktör VII eksikliği	Oral kontraseptif kullanımı
Faktör IX artışı	Hormon replasman tedavisi
	Kemoterapi
	Santral venöz kateter
	Spinal kord yaralanması
	Polisitemia Vera
	Gebelik/Lohusalık
	Travma

2.4. Doğal Seyir

VTE riski post-operatif 2 hafta en yüksektir, ayrıca 2-3 ay boyunca risk yüksek seyretmektedir. Antitrombotik profilaksisi peri-operatif DVT riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. Major ortopedik cerrahiden ve kanser cerrahisinden sonra trombofilaksi süresini artırmak VTE insidansını azaltmaktadır. Bu ilişki genel cerrahi operasyonlarından sonra gösterilememiştir (51,52).

Hastane kayıtlarına göre PTE veya VTE'nin; bir aylık mortalitenin tüm nedenleri arasındaki oranı %9-11, üç aylık mortalite nedenleri arasında oranı %8,6 ile %17 arasında değişmektedir (53-55).

Eldeki verilere dayanarak erken VTE nüksü olan hastaların toplam oranı 2. haftada % 2, 3. ayda % 6,4, 6. ayda %8'dir. Son çalışmalar randomize antikoagülan denemelerinin nüks oranlarını önemli ölçüde düşürdüğünü göstermektedir. Nüks oranı en yüksek ilk 2 hafta içerisinde ve ondan sonra düşmektedir (56-57).

Yapılmış küçük kohort çalışmalarına göre pulmoner emboli geçiren hastalar genellikle iki yıl içinde kronik pulmoner hipertansiyon görülme oranı %1,5'tir (58).

Geç dönemde VTE nüksü olan hastaların toplam oranı (6 ay sonra ve çoğu durumda antikoagülan tedavisi kesildikten sonra) %13'ü 1. yılda, %23'ü 5. yılda ve %30'u 10. yılda olduğu rapor edilmiştir (59). Nüks sıklıkla multipl VTE atağından sonra ve gelişmektedir (59-60).

Ayrıca VTE atağı geçirdikten sonra hormon almaya devam eden kadınlarda daha sıktır. Öte yandan geç nükslerin; yaş, erkek cinsiyet, aile öyküsü, artmış BMI gibi faktörlerle de ilgili olduğu belirtilmiştir. Antikoagülasyon sırasında veya kesildikten sonra yükselmiş D-dimer seviyeleri nüks riskinin arttığını göstermektedir (61). Diğer taraftan tek başına anti trombofilik faktörler düşük prediktif değeri olup VTE rekurrensini düşürücü olarak görülmemiştir (62-66).

2.5. Patofizyoloji

Pulmoner arter yatağının >%30-50'si tromboemboli ile tıkanığında pulmoner arter basıncı yükselir (67).

PTE'nin neden olduğu vazokonstriksiyon, tromboksan A2 ve serotonin salınımına neden olur. PE sonrası ilk artış pulmoner vasküler dirençte olur (68).

Pulmoner vasküler rezistansın ani yükselişi RV myokardiyumunun kontraktilesini değiştirerek RV dilatasyonuyla sonuçlanmaktadır. Artan RV basıncı ve volümü duvar geriliminin ve myosit gerginliğinin artmasına neden olur. Nörohumoral aktivasyon inotropik ve kronotropik stimülasyonu başlatarak RV

kontraksiyon süresini uzatır. Sistemik vazokonstriksiyonla birlikte kompensatuvar mekanizma pulmoner arter basıncını artırır, obstrukte olmuş pulmoner vasküler yataktan kan akımını güçlendirir ve böylece kan basıncı geçici süreyle stabilize edilir. Bu acil adaptasyon sınırlıdır, ince duvarlı RV pulmoner arter basıncını 40 mmHg'nın üstüne çıkaramaz (69).

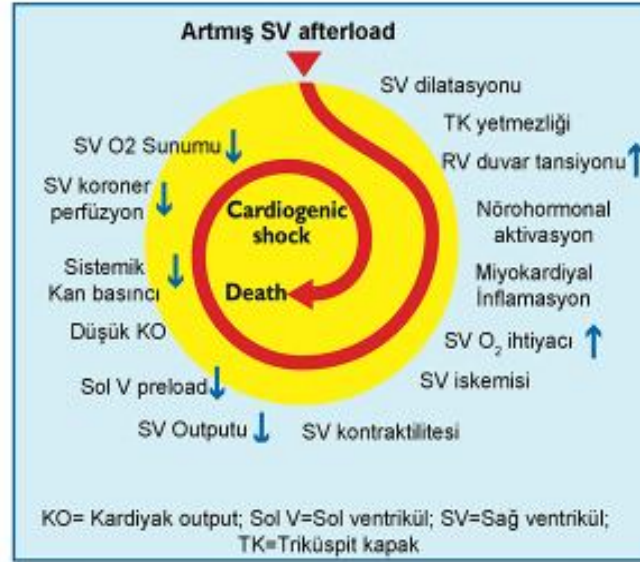
Erken diastolde RV kontraksiyon süresinin uzaması interventriküler septumun sola doğru kavislenmesine yol açar. Ventriküllerin desenkronizasyonu sağ dal bloğu gelişme riskini artırır. Sonuç olarak LV'nin erken diastolde dolması engellenir, bu durum kardiyak outputta azalmaya, sistemik hipotansiyona ve hemodinamik instabiliteye yol açabilir (70-71).

PTE'de aşırı nörohumoral aktivasyon anormal RV duvar gerilimi ve kardiyak şoka neden olabilir. Akut PTE nedeniyle 48 saat içinde ölen hastaların RV myokardında bulunan masif infiltratın, PTE'nin indüklediği myokardit sonucu salınan yüksek epinefrine bağlı olduğu açıklanabilir (72).

Sonuç olarak dolaşımda yükselen MI markerları ve olumsuz erken sonuçlar RV iskemisinin akut patofizyolojik önemi olduğunu gösterir. PTE'den sonra RV infarktüsü nadir olmasına karşın oksijenin sunumuyla gereksinimi arasındaki dengesizlik kardiyomyosit hasarıyla ve kontraktıl gücün azalmasıyla sonuçlanır (73-75).

PTE'de solunum yetmezliği hemodinamik bozukluğun sonucudur. Düşük kardiyak output venöz kanda desatürasyona neden olur. Ek olarak obstrukte damar bölgeleri, kapiller yatakta akımı yüksek damarlarla tamamlanır, bu durum hipoksemiye artıran ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna neden olur (76). Aşağıdaki şekilde PTE'yi etkileyen hemodinamik kollaps görülmektedir (40).

Şekil 1. Akut pulmoner embolide hemodinamik kollapşa katkıda bulunan önemli faktörler (40).



Sonuç olarak, hemodinamiyi etkilemiyorsa küçük distal emboliler; hafif şiddette hemoptizi, plevrit ve plevral efüzyonla sonuçlanan alveoler hemoraji alanları yaratabilir. Bu klinik tablo pulmoner enfarktüs olarak bilinir. Önceden var olan kalp ve solunum hastalığı olanlar haricinde gaz değişimini hafif düzeyde etkiler (77).

2.6. Pulmoner embolini şiddetinin klinik olarak sınıflandırılması

2.6.1. Klinik tablo

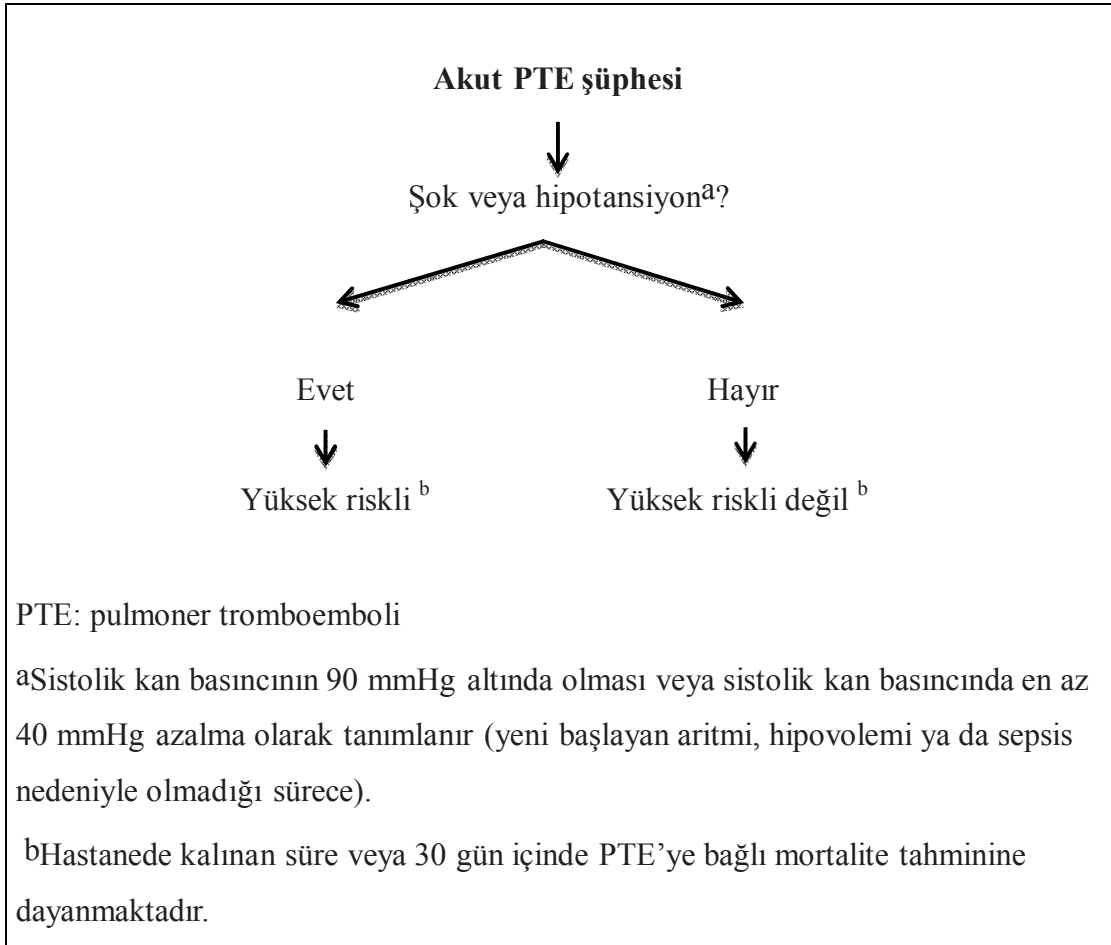
Klinik belirti ve semptomlar spesifik olmadığından, PTE tanısı hızla doğrulanmayabilir. Hastadaki klinik tablonun PTE şüphesine yol açması halinde derhal ileri objektif testler yapılmalıdır.

Non-spesifik semptom ve bulgular PTE'nin erken tanısını zorlaştırır.

Akut Pulmoner tromboembolide tanı ve tedaviye ilişkin 2014 ESC Kılavuzu'na göre atağının şiddetine ilişkin klinik sınıflandırma hastanede kalınan süre içindeki ya da 30 günlük mortaliteye göre tanımlanan PTE'ye bağlı erken mortalite riski tahminine dayanmaktadır (40).

Gerek tanısai, gerekse terapötik stratejiler açısından olası önemli sonuçları olan bu tabakalandırma, hastanın hastalık ortaya çıktığı sıradaki klinik durumuna dayanmakta, şok veya persistan arteriyel hipotansiyon varsa yüksek riskli PTE şüphesi veya PTE'nin doğrulanması söz konusu olurken, bunlar olmadığında tanı yüksek riskli olmayan PTE şeklinde olmaktadır (40).

Şekil 2. Akut PE şüphesi (40)



Olguların çoğunda PTE şüphesi; dispne, göğüs ağrısı, presenkop veya senkop, hemoptizi gibi klinik belirtiler sonucu doğar. Arteriyel hipotansiyon ve şok nadirdir ancak santral PTE ve şiddetli azalmış hemodinamik rezervi işaret eden önemli klinik tablolar olarak ortaya çıkarlar. Senkop siktir fakat her türlü hemodinamik instabilite varlığında meydana gelebilir. Ayrıca PTE tamamen asemptomatik olabilir ve bir başka hastalığın araştırılması sırasında insidental olarak bulunabilir veya otopside ortaya çıkabilir (78).

Göğüs ağrısı PTE’de sık görülen bir semptomdur ve genellikle distal embolinin neden olduğu pulmoner infarktlara bağlı plevral efüzyon sonucu gelişir. Santral PTE’de göğüs ağrısı tipik anjina karakterinde olabilir, muhtemelen RV iskemisini yansıtır ve aort diseksiyonu/akut koroner sendrom açısından ayırıcı tanı gerekir. Santral PTE’de dispne akut ve şiddetli olabilir, küçük periferel PTE’de sıklıkla hafif ve geçici olabilir. Önceden kalp yetmezliği ve pulmoner hastalığı olanlarda dispne PTE’nin kötüleştiğinin göstergesi olabilir (40).

Akut PTE’de kan gazı analizinde hipoksemi tipik olarak gösterilebilir ancak %40 hastada normal arteriyel oksijen saturasyonu ve %20 hastada normal alveoler-arteriyel oksijen gradiyenti olabilir. Hipokapni de sıklıkla mevcuttur (78-79). Akciğer röntgeni sıklıkla anormaldir ancak bulunan bulgular genellikle non-spesifiktir (80). Buna karşılık dispne ve göğüs ağrısının diğer nedenlerini dışlamak açısından çok yararlıdır. EKG’de V1-V4 derivasyonlarında QR paterni, klasik S1Q3T3 tipi ve tam olmayan ya da tam sağ dal bloğu gibi bulgular yararlı olabilir. Bu EKG değişiklikleri genelde daha şiddetli olgularda bulunur. Daha hafif olgularda tek anomali yalnızca sinüs taşikardisi olabilir (81).

Tablo 2. PTE’ye ilişkin başlıca semptom ve bulgular (39).

Semptomlar	Bulgular
• Dispne	• Takipne (>20/dk)
• Batıcı göğüs ağrısı	• Taşikardi (>100/dk)
• Hemoptizi	• Raller
• Çarpıntı	• DVT bulguları
• Retrosternal göğüs ağrısı	• Ateş (>38 oC)3
• Senkop / presenkop	• Gallop ritmi

Akut Pulmoner tromboembolide tanı ve tedaviye ilişkin 2014 ESC Kılavuzu’na göre, kılavuz kapsamında ve klinik yönetim amacıyla; ‘doğrulanmış PTE’, PTE’ye özgü tedavi gereksinimi olduğunu göstermeye yetecek ölçüde yüksek PTE olasılığı; ‘dışlanmış PTE’ ise, kabul edilebilir düşük riskle PTE’ye özgü tedavinin ertelenmesine yetecek ölçüde düşük PTE olasılığı olarak

tanımlanmaktadır. Aşağıdaki tabloda acil servise PTE şüphesi taşıyan hastaların klinik özellikleri görülmektedir (40).

Tablo 3. Acil serviste PTE şüphesi taşıyan hastaların klinik özellikleri

Acil serviste PE şüphesi taşıyan hastaların klinik özellikleri

Özellik	Doğrulanmış PE (n=1880)	Dışlanmış PE (n=528)
Dispne	%50	%51
Plöretik göğüs ağrısı	%39	%28
Öksürük	%23	%23
Substernal göğüs ağrısı	%15	%17
Ateş	%10	%10
Hemoptizi	%8	%4
Senkop	%6	%6
Tek taraflı bacak ağrısı	%6	%5
DVT bulguları (tek taraflı ekstremitte şişliği)	%24	%18

2.6.2. Klinik Açıdan Olasılığın Değerlendirilmesi

Kesin klinik kararın değeri bazı büyük çalışmalarda gösterilmiştir (82-84) ve bunlardan biri; Pulmoner Emboli Tanısı ile İlgili Prospektif Araştırma'dır (Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis [PIOPED]) (85). Klinik karar farklı tanımlar için genellikle akciğer grafisi ve ekokardiyogram gibi sıradan testler içerir. Hastaya özgü semptom ve belirtilerin özgüllüğüne ve yaygın olarak kullanılan testlerin sınırlı hassasiyetine rağmen, değerlendirilen bulguların klinik kanaat veya tahmin kurallarıyla birleştirilmesi, PTE şüphesi olan hastaların, artan doğrulanmış PTE prevalansına uygun olarak klinik veya test öncesi olasılık kategorilerine ayrılmasını olanaklı kılar. Test sonrası PTE olasılığı (örn. bilgisayarlı tomografiden sonra) yalnızca tanı testinin özelliklerine

değil, aynı zamanda test öncesi olasılığa da dayandığından, bu durum PTE için tüm tanısal algoritmalarda temel basamak haline gelmiştir.

Kesin karara varmada temel sınırlamalar, standardizasyon eksikliği ve bunu öğretmenin imkansız olmasıdır. Bu nedenle, son birkaç yıl içinde bazı kesin klinik tahmin kuralları geliştirilmiştir. En sık kullanılan klinik tahmin kuralı, Wells ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan kuraldır.

Bu kural hem 3 kategorili (düşük, orta ya da yüksek klinik olasılık) hem de iki kategorili (PTE muhtemel ya da değil) şemalar kullanılarak, geniş ölçüde onaylanmıştır. Diğer ise gözden geçirilmiş cenevre skorudur (86-90).

Tablo 4. Pulmoner emboli için klinik tahmin kuralları (Wells Skoru)(40).

Klinik karar verme kuralı noktaları		
Wells kuralı	Orijinal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
Önceden PTE veya DVT	1.5	1
Kalp hızı ≥ 100 vuru/dak	1.5	1
Son 4 hafta içinde ameliyat veya immobilizasyon	1.5	1
Hemoptizi	1	1
Aktif kanser	1	1
Klinik DVT bulguları	3	1
Alternatif tanı PTE olasılığından düşük	3	1
Klinik olasılık		
<i>Üç düzeyli puan</i>		
Düşük	0-1	Yok
Orta	2-6	Yok
Yüksek	≥ 7	Yok
<i>İki düzeyli puan</i>		
PTE olasılığı düşük	0-4	0-1
PTE olasılığı yüksek	≥ 5	≥ 2

Tablo 5. Pulmoner emboli için klinik tahmin kuralları (Gözden Geçirilmiş Cenevre Skoru)(40).

Klinik karar verme kuralı noktaları		
Gözden geçirilmiş Cenevre skoru	Orijinal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
Önceden DVT veya PTE	3	1
Kalp hızı		
75-94 vuru/dak	3	1
≥95 vuru/dak	5	2
Önceki ay içinde ameliyat veya kırık	2	1
Hemoptizi	2	1
Aktif kanser	2	1
Tek taraflı alt ekstremitte ağrısı	3	1
Alt ekstremitede derin ven palpasyonunda ağrı ve tek taraflı ödem	4	1
> 65 yaş	1	1
Klinik olasılık		
<i>Üç düzeyli puan</i>		
Düşük	0-3	0-1
Orta	4-10	2-4
Yüksek	≥11	≥5
<i>İki düzeyli puan</i>		
PTE olasılığı düşük	0-5	0-2
PTE olasılığı yüksek	≥6	≥3

DVT = derin ven trombozu; PTE = pulmoner tromboemboli (40)

2.6.2.1. D-dimer testi

Akut pıhtı varlığında, pıhtılaşma ile fibrinolizin eşzamanlı aktivasyonu nedeniyle plazmadaki D-dimer düzeyleri artar. D-dimerin negatif prediktif değeri (NPD) yüksektir; buna göre, normal D-dimer düzeyleri akut PTE ya da DVT olasılığının çok düşük olduğunu düşündürür. Öte yandan, D-dimer VTE açısından özgüllüğü düşüktür, fibrin kanser, enflamasyon, kanama, nekroz, cerrahi gibi çeşitli durumlarda da üretilir. Bu nedenle D-dimerin pozitif prediktif değeri (PPD) düşüktür. Bu nedenle, D-dimer PTE'nin doğrulanmasında yararlı değildir.

ELISA ve ELISA'dan türetilmiş testlerin duyarlılığı %95'ten fazladır.

Acil serviste, negatif ELISA D-dimer testi, hastaların yaklaşık %30'unda başka test yapılmasını gerektirmeksizin PTE olasılığını dışlayabilir (90-92). Çalışmaların sonuçları negatif test sonucuna göre tedavisiz bırakılan hastalarda 3 aylık tromboembolik riskin %1'in altında olduğunu göstermiştir, bu bulgular meta-analizle onaylanmıştır (89,91-96).

Kantitatif lateks türevli testler ve tam kan aglütinasyon testinin duyarlılığı daha düşük olup, %95'in altındadır ve bunlar, orta duyarlı testler olarak kabul edilirler (89,90,97).

D-dimerin şüpheli PTE'deki özgüllüğü, yaşla birlikte sürekli bir azalma gösterir ve 80 yaşından sonra $\leq$ %10'a düşebilir. Son çalışmalar D-dimer testinin cut-off değerinin yaşa göre ayarlanmasını önermektedir. Son meta-analizler yaşa göre cut-off değerinin spesifiteyi %34-46, sensitiviteyi %97'nin üzerinde artırdığını göstermiştir (98-100).

D-dimer, kanserli hastalarda, hastanede yatanlarda ve gebelik sırasında da sık yükselir (101,102).

2.6.2.2. BT Pulmoner anjiyografi

BT anjiyografi; PTE şüpheli hastalarda pulmoner vaskülarizasyonun gösterilmesi için en çok tercih edilen yöntem olmuştur. Pulmoner arterlerin en azından segmental düzeye kadar yeterli görüntülenmesine olanak tanır (103-105).

Wells puanı ile değerlendirilen klinik PTE olasılığının orta ya da düşük olduğu hastalarda, negatif BT'nin PTE için NPD'inin yüksek (sırasıyla %96 ve %89), buna karşılık test öncesi olasılığın yüksek olduğu hastalarda ise yalnızca %60 olduğu bildirilmiştir. Tersine, pozitif BT'nin PPD'si, klinik olasılığın orta ya da yüksek olduğu hastalarda yüksek (%92-96), ancak test öncesi PTE olasılığının düşük olduğu hastalarda çok daha düşük (%58) bulunmuştur. Bu nedenle, klinik karar ile BT sonucu arasında sık görülmeyen bir durum olan uyumsuzluğun saptanmasına karşı klinisyenler dikkatli olmalıdır (40).

Dört yeni çalışmada, PTE tanısının dışlanması için tek başına BT lehine kanıtlar elde edilmiştir. Klinik olarak PTE şüphesiyle acil servise ardışık olarak başvuran 756 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, yüksek ya da yüksek olmayan klinik olasılığın söz konusu olduğu ve ELISA D-dimer testinin pozitif sonuç verdiği bütün hastalara hem alt bacak ultrasonografisi hem de ÇDBT incelemesi yapılmıştır. Negatif ÇDBT sonucuna rağmen, ultrasonografide proksimal DVT saptanan hastaların oranı yalnızca %0,9 bulunmuştur (92).

V/Q sintigrafisi ile BT'yi (çoğunlukla ÇDBT) karşılaştıran bir Kanada çalışmasında, BT'si negatif olan 531 hastadan yalnızca yedisinde DVT saptanmıştır ve bir hastada izlem sırasında tromboembolik olay gelişmiştir. Bu da demektir ki, yalnızca BT kullanılmış olsaydı, 3 aylık tromboemboli riski %1.5 olacaktı (106).

Bu veriler, birlikte değerlendirildiğinde, negatif ÇDBT sonucunun, klinik açıdan yüksek olmayan PTE şüphesi taşıyan hastalarda PTE'nin dışlanması için yeterli bir ölçüt olduğunu düşündürmektedir. ÇDBT'nin PPD'i, klinik açıdan PTE olasılığı düşük hastalarda daha düşük olduğu için, en azından bazı hastalarda daha ileri tetkik yapılması düşünülmelidir (40).

BT venografi; PTE şüpheli hastada DVT tanısını desteklemektedir, BT anjiyografi ile birlikte İV kontrast madde kullanılarak tek prosedürde yapılabilir (106-109).

Klinik şüphesi olmayan hastada insidental olarak saptanması giderek artan bir problemdir, tüm toraks BT incelemelerinin %1-2'sinde ortaya çıkabilir; hastalar

sıklıkla kanser hastasıdır, aynı zamanda kalp yetmezliği veya atriyal fibrilasyon öyküsü olabilir. PTE şüphesi olmayan hastada antikoagulanların nasıl kullanılacağı hakkında güçlü veriler yoktur fakat pek çok uzman kanser hastaları ve lobar veya daha yukarıda pıhtıları olanların antikoagülanla tedavi edilmesi gerektiğini önermektedir (109).

2.6.2.3. Akciğer sintigrafisi

Ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi, PTE şüphesi taşıyan hastalarda yeri kanıtlanmış bir tanı testidir. Testin temel prensibi, akciğer kılcal damarlarının küçük bir bölümünü bloke ederek, akciğer perfüzyonunun doku düzeyinde değerlendirilmesini sağlayan teknesyum (Tc)-99m işaretli albümin makroagregatlarının intravenöz enjeksiyonuna dayanır (110,111).

Prosedür radyasyondan ve kontrast maddeden koruduğu için V/Q sintigrafisi tercihen düşük klinik risk olanlarda ve normal göğüs röntgeni olanlarda, gençlerde (özellikle kadınlarda), gebelikte, kontrast madde allerjisi olanlarda, ileri böbrek yetmezliğinde, myeloma ve paraproteinemi hastalarında ayaktan uygulanabilir (112).

Prospektif klinik çalışmalar, perfüzyon sintigrafisi normal olan hastalarda antikoagülan tedavinin güvenle ertelenebileceğini önermiştir (106).

Son PIOPED II çalışması analiz edildiğinde, yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin PTE tanısı konmasındaki ve normal perfüzyon sintigrafisinin bu tanıyı dışlamasındaki performansı doğrulanmıştır (113).

2.6.2.4. Pulmoner anjiyografi

Pulmoner anjiyografi yıllarca PTE tanısının dışlanması için altın standart olarak kalmıştır ancak şimdi nadiren yapılmaktadır çünkü daha az invaziv BT anjiyografi benzer tanısal doğruluğu sunar (114).

Pulmoner anjiyografi sıklıkla akut PTE’de perkütan kateterle doğrudan tedavide rehber olarak kullanılır. Dijital çıkarma anjiyografisi (DSA) konvansiyonel sineanjiyografiye göre daha az kontrast madde gerektirir ve nefesini tutabilen hastalarda periferik pulmoner damarlar için mükemmel görüntü kalitesi vardır,

kardiyak hareketler nedeniyle ana pulmoner arterlerin görünütülenmesinde daha az yararlıdır (40).

Akut PTE tanısı iki projeksiyonda trombusün doğrudan kanıtlarına dayanır; ya dolma defekti ya da pulmoner arter dalının amputasyonu. Alt segmental arterlerdeki 1-2 mm'lik küçük trombuslar DSA ile görünütülenebilir ancak gözlemciler arasında önemli değişiklikler olabilir. PTE'nin indirekt işaretleri; kontrast maddenin yavaş akımı, bölgesel hipoperfüzyon, gecikmeli veya azalmış pulmoner venöz akımdır ve tanı koydurucu değildir (115).

2.6.2.5. Manyetik rezonans anjiyografi

MRA birkaç yıldır şüpheli PTE olgularında değerlendirilmiştir fakat son zamanlarda yalnızca büyük ölçekli çalışmalarda yayınlanmıştır (116-117). Sonuçları umut verici olmasına karşın düşük duyarlılık, sonuçsuz MRA taramalarının yüksek oranı, acil durumlarda düşük kullanılabilirliği nedeniyle klinik pratikte yeterli değildir. Negatif MRA, proksimal DVT'nin olmayışıyla birlikte PTE'yi ekarte ettiği klinik olarak anlamlı bulunmuştur ancak çalışmalar yetersizdir (40).

2.6.2.6. Ekokardiyografi

Akut PTE de sağ ventrikül disfonksiyonu ve basınç artışı görülebilir. EKO, PTE de sağ ventriküle ilişkin bulgular verebilse de PTE için spesifik bir bulgusu yoktur. Bu durum PTE de diagnostik çalışmalardaki farklılıkların sebebini teşkil etmektedir. Negatif prediktif değeri %40-50 olduğu için PTE dışlamada tercih edilmemektedir (118-120).

PTE'li hastalarının %25'inde sağ ventrikül dilatasyonu gelişmektedir. Sağ ventrikül disfonksiyonu, bozulmuş ejeksiyon veya azalmış kontraktile PTE için yüksek pozitif prediktif değeri taşımaktadır. Bu durum EKO ile saptanabilmekte ve hastalığın risk sınıflamasında kullanılmaktadır (121).

Hemodinamisi stabil olan ve PTE'den şüphelenilen hastalarda EKO tavsiye edilmemektedir. PTE düşünülen ve hemodinamisi stabil olmayan acil hastalarda;

BT'nin mümkün olmadığı yerlerde sağ ventrikül görüntülemeye tercih edilebilir (118).

Transtorakik veya transözofageal eko ile mobil sağ kalp trombüsleri ve pulmoner arterde emboli aramada kullanılabilir (122,123).

2.6.2.7. KUS (kompresyon ultrasonografisi)

PTE vakalarının %90'ı alt bacakta DVT den kaynaklanmaktadır. Venografi kullanılarak yapılan bir çalışmada, kanıtlanmış PTE'si olan hastaların %70'inde DVT bulunmuştur. Günümüzde, alt bacak kompresyon ultrasonografisi (KUS), DVT tanısında venografinin yerini büyük ölçüde almıştır. Proksimal DVT'de KUS'un duyarlılığı %90'ın üzerinde, özgüllüğü %95 civarındadır (95,124,125).

PTE şüphesi taşıyan hastalarda proksimal DVT'nin saptanması, daha fazla teste ihtiyaç duyulmaksızın antikoagülan tedaviye başlanmasını gerektiren bir bulgudur (126).

2.7. Tanısal stratejiler

2.7.1. Yüksek riskli pulmoner emboli şüphesi

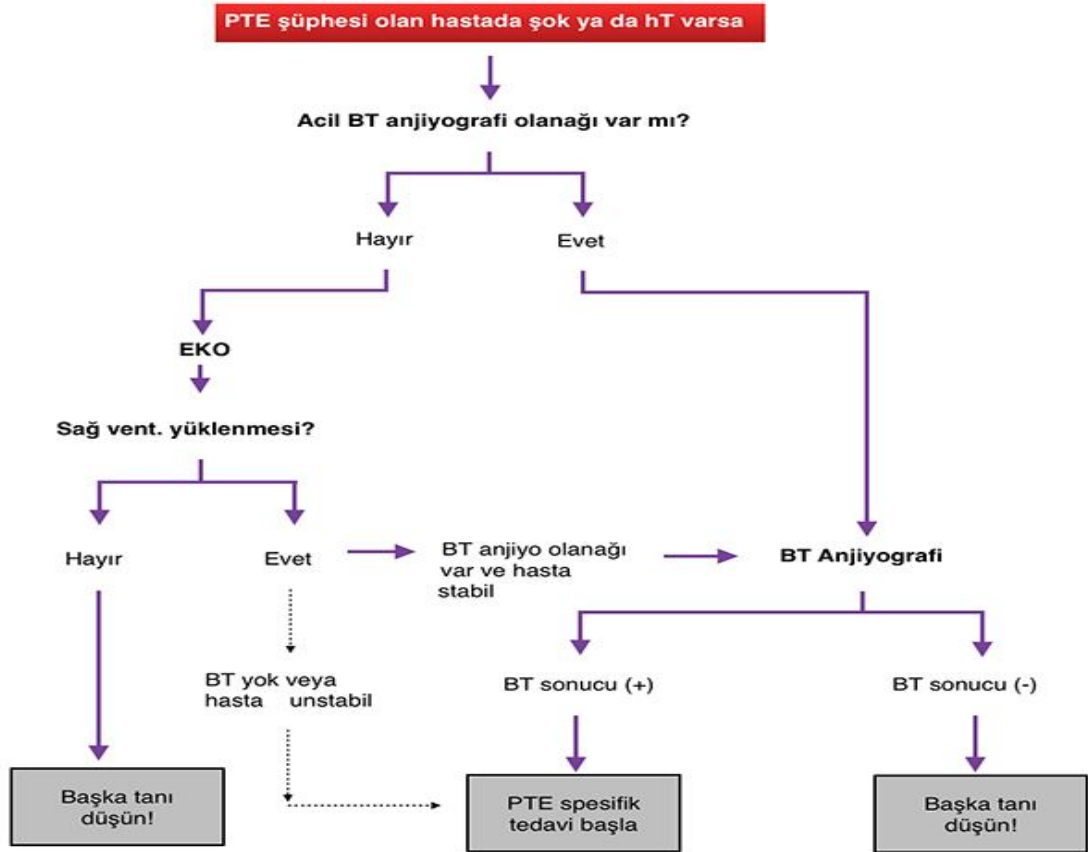
Bu hastalarda klinik olasılık genellikle yüksektir. Ayırıcı tanıya kardiyojenik şok, akut valvüler işlev bozukluğu, tamponat ve aort diseksiyonu girebilir. Bundan ötürü, bu durumda en yararlı başlangıç testi, akut pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül aşırı yüklenmesine ilişkin dolaylı bulguları gösteren ekokardiyografidir (127-129).

Transtorakik ekokardiyografide, bazen sağ kalpte trombüs bulunabilir. Transözofageal ekokardiyografi, pulmoner arterdeki trombüsün doğrudan görüntülenmesine olanak verir (122,129,130).

Riskli düzeyde stabil olmayan bir hastada, RV disfonksiyonuna ilişkin ekokardiyografik kanıt elde edilmesi, daha fazla teste gerek kalmaksızın derhal reperfüzyona geçilmesi için yeterlidir. Tanısı konulan hastalara primer reperfüzyonu sağlamak amacıyla trombolize alternatif olarak cerrahi embolektomi ya da kateter

aracılı tedavi yapılabilir. Yardımcı hasta başı görüntüleme testleri arasında pulmoner arterde ve ana dallarındaki emboliyi tespit edebilen transözefageal ekokardiyografi ve derin ven trombozunu doğrulayarak acil durum yönetim kararlarına yardımcı olabilen bilateral kompresyon venöz ultrasonografi bulunmaktadır (40).

Şekil 3. PTE şüphesi olan hastada şok ya da hipotansiyon varsa



2.7.3. Yüksek riskli olmayan pulmoner tromboemboli şüphesi

2.7.3.1. Bilgisayarlı anjiyografiye dayalı strateji

BT anjiyografi, şüpheli PTE'nin araştırılmasında, toraksa yönelik esas görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Ancak, PTE şüphesi olan hastaların çoğunda hastalık çıkmadığı için, BT ilk sırada uygulanacak inceleme olmamalıdır.

Acile başvuran hastalarda, klinik olasılık değerlendirmesi ile birlikte plazma D-dimer ölçümü atılması gereken ilk mantıklı adım olup, hastaların yaklaşık %30'unda PTE tanısının dışlanmasına olanak vermektedir ve bu yaklaşımla,

tedavisiz bırakılan hastalarda 3 aylık tromboemboli riski %1'in altındadır (131). Klinik olasılığın yüksek olduğu popülasyonda negatif tahmin değeri düşük olduğundan, bu hastalarda D-dimer ölçümü yapılmamalıdır. Ayrıca klinik açıdan anlamlı negatif sonuç elde etmek için test edilmesi gereken sayı yüksek olduğu için, bu yöntem, hastanede yatan hastalarda da daha az yarar sağlamaktadır. Birçok merkezde, çok dedektörlü bilgisayarlı tomografik (ÇDBT) anjiyografi, D-dimer düzeyi yüksek olan hastalarda ikinci basamak testi ve klinik olasılığı yüksek hastalarda ilk basamak testi olarak kullanılmaktadır. BT anjiyografide en azından pulmoner arteriyel dalların segmental düzeyinde bir pıhtı saptandığında PTE tanısı yönünde değerlendirme yapılmaktadır (40).

2.7.3.2. Alt bacak kompresyon ultrasonografinin rolü

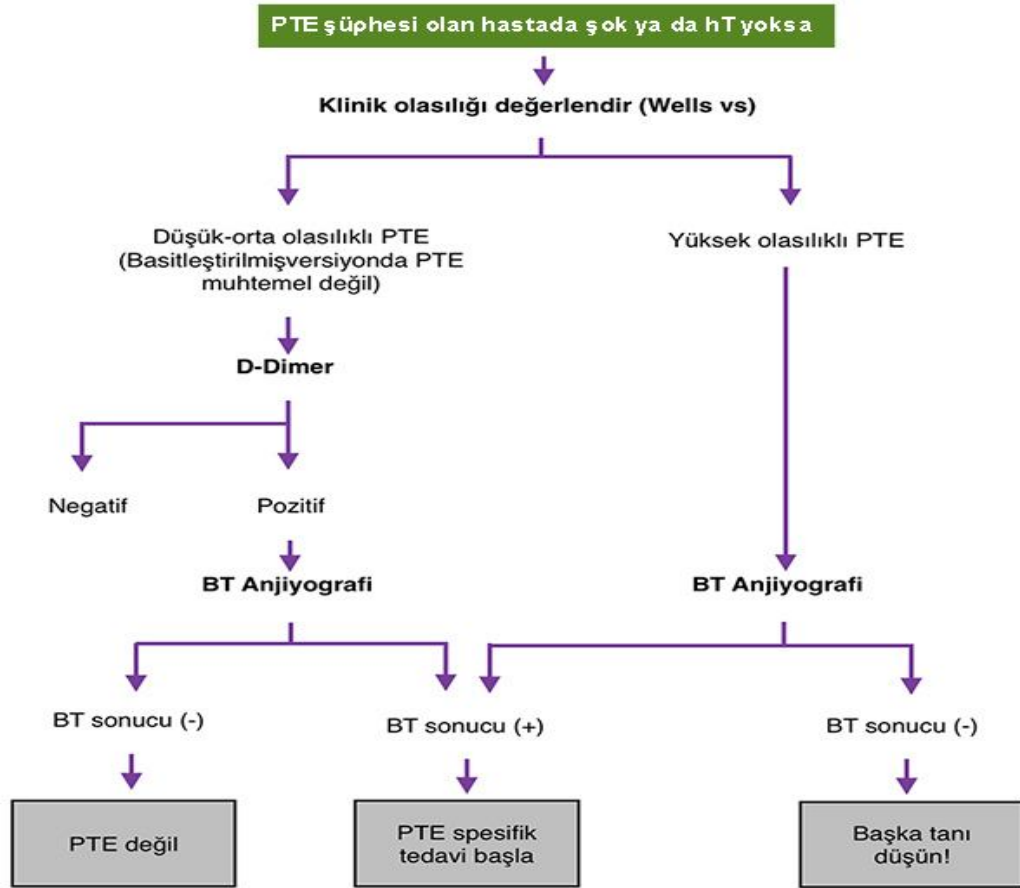
Belirli koşullar altında, KUS hala yararlı olabilen bir yöntemdir. KUS, PTE'li hastaların %30-50'sinde DVT'yi gösterir (95,125,132) ve PTE şüphesi taşıyan hastalarda proksimal DVT bulunması, daha fazla inceleme gerektirmeksizin antikoagülan tedavi uygulanması için yeterlidir. BT için görece kontrendikasyonların (böbrek yetersizliği, kontrast maddeye karşı alerji) söz konusu olduğu hastalarda BT'den önce KUS yapılması makul olabilir (133).

2.7.3.3. V/Q sintigrafisinin rolü

V/Q sintigrafisinin yapılabildiği merkezlerde, bu yöntem, D-dimer düzeyi yüksek olan ve iyotlu kontrast maddeye karşı alerji ya da böbrek yetersizliği gibi BT açısından kontrendikasyonu olan hastalar için geçerli bir seçenektir.

V/Q sintigrafisi gereksiz radyasyondan kaçınmak için BT ye tercih edilebilir. Çünkü BT ile alınan radyasyon genç ve bayan hastalarda uzun vadede göğüs kanseri için risk faktörüdür (40).

Şekil 4. PTE şüphesi olan hastada şok ya da hipotansiyon yoksa



BT = bilgisayarlı tomografi; PTE = pulmoner tromboemboli.

Klinik olasılık değerlendirmesi için iki alternatif sınıflandırma şeması kullanılabilir: üç düzeyli şema (düşük, orta ya da yüksek olarak tanımlanan klinik olasılık) ya da iki düzeyli şema (PTE olasılığı düşük veya PTE olasılığı yüksek) (40).

Tablo 6. Şok veya hipotansiyon olmayan hastalarda klinik olasılığa göre PTE tanısına yönelik, geçerliliği kanıtlanmış tanı ölçütleri (invaziv olmayan testlere dayalı)

Tanı ölçütleri	Klinik açıdan PTE olasılığı				
	Düşük	Orta	Yüksek	PTE olasılığı düşük	PTE olasılığı yüksek
PTE'nin dışlanması					
<i>D-dimer</i>					
Negatif sonuç, duyarlılığı yüksek test	+	+	–	+	–
Negatif sonuç, orta düzeyde duyarlı test	+	±	–	+	–
<i>Göğüs BT anjiyografisi</i>					
Tek başına normal multidedektörlü BT	+	+	±	+	±
<i>V/Q tarama</i>					
Normal perfüzyonlu akciğer taraması	+	+	+	+	+
Tanı niteliği taşımayan akciğer taraması ^a ve negatif proksimal KUS	+	±	–	+	–
PTE'nin doğrulanması					
En azından segmental					
PE gözlenen göğüs BT anjiyogramı	+	+	+	+	+
V/Q taramada yüksek olasılık	+	+	+	+	+
Proksimal DVT'yi gösteren KUS	+	+	+	+	+

+/pozitif= geçerli tanısal ölçüt (daha ileri tetkik gerektirmez);

-/negatif= geçersiz ölçüt (daha ileri tetkik gerekir);

±/şüpheli = tartışmalı ölçüt (daha ileri tetkik düşünülmeli).

aPIOPED sınıflandırmasına göre düşük veya orta olasılıklı akciğer tarama.

BT = bilgisayarlı tomografi; KUS = proksimal alt ekstremite venöz ultrasonografi;

DVT = derin ven trombozu; PTE = pulmoner tromboemboli; PIOPED =

Pulmoner Emboli Tanısı İçin Prospektif Araştırma; V/Q tarama = ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi.

2.8. Prognostik değerlendirme

2.8.1. Klinik parametreler

Akut sağ ventrikül disfonksiyonu PTE'nin kritik belirleyicisidir. Klinik semptomlar ve akut sağ ventrikül yetmezlik bulguları erken ölüm için yüksek risk taşımaktadır. Ayrıca senkop ve taşikardinin kısa vadeli prognoz için olumsuz yönde etkisi vardır.

Çeşitli klinik parametreler prognostik değerlendirmede yol gösterici olabilmektedir.

Uluslararası Pulmoner Emboli KURULU (ICOPER), yaş>70, sistolik basınç<90 mm Hg, solunum sayısı>20 kanser, kronik kalp yetmezliği ve KOAH olması kötü prognostik faktörler olarak tanımlamıştır.

Bir diğeri PTE şiddet indeksidir (PESİ)

On bir farklı değişkenden oluşmaktadır ve PTE'nin mortalite riskini değerlendirmektedir (40).

Tablo 7. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI)

Parametre	Orijinal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
Yaş	Yıl olarak yaş	1 puan (yaş >80 ise)
Erkek cinsiyet	+ 10 puan	—
Kanser	+30 Puan	1 puan
Kronik kalp yetmezliği	+10 Puan	1 puan
Kronik akciğer hastalığı	+ 10 puan	1 puan
Nabız ≥ 110 vuru/dak	+20 Puan	1 puan
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	+30 Puan	1 puan
Solunum hızı > dakikada 30 soluk	+20 Puan	—
Ateş <36 °C	+20 Puan	—
Mental durumda değişiklik	+60 Puan	—
Arteriyel oksihemoglobin satürasyonu <%90	+20 Puan	1 puan
Risk tabakaları^a		
Sınıf I: <65 puan 30 günlük mortalite riski çok düşük (% 0-1.6)	0 puan = 30 günlük mortalite riski %1.0 (%95 GA %0.0-2.1)	
Sınıf II: 66-85 puan mortalite riski düşük (%1.7-3.5)	≥ 1 puan = 30 günlük mortalite riski %10.9 (%95 GA %8.5-%13.2)	
Sınıf III: 86-105 puan mortalite riski orta düzeyde (%3.2-7.1)		
Sınıf IV: 106-125 puan mortalite riski yüksek (%4.0-11.4)		
Sınıf V: >125 puan mortalite riski çok yüksek (%10.0-24.5)		
PESI = pulmoner emboli şiddet indeksi. ^a Puanların toplamı esas alınmıştır (40).		

2.8.2. Ekokardiyografi

Sağ ventrikül işlev bozukluğunu düşündüren ekokardiyografik bulguların, PTE'li hastaların en az %25'inde ortaya çıktığı bildirilmiştir (134). Eko olumsuz sonucun bağımsız belirleyicisidir ancak standardize edilmesi zordur (135). PTE şüphesi taşıyan, durumu kritik bir hastada yatak başında ekokardiyografi yapılması, özellikle acil tedavi kararlarının verilmesi açısından yararlıdır. Şok ya da hipotansiyon olan bir hastada, RV aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğuna ilişkin ekokardiyografi bulgularının yokluğu, hemodinamik bozulmanın nedeni olarak PTE'yi dışlar. Ekokardiyografinin yüksek riskli olmayan PTE hastalarındaki temel rolü, hastaları orta ve düflük risk kategorilerine ayıran bir prognostik gruplama yapılabilmesini sağlamaktır.

Sağ ventrikül işlev bozukluğuna ek olarak ekokardiyografi, PTE'de ikiye katlanmış mortalite riskine işaret eden açık foramen ovale aracılığıyla sağdan sola şant ve sağ kalpte trombüs varlığı gibi iki özgül belirteci saptayabilmektedir (77,127).

2.8.3. Biyobelirteçler

Sağ ventrikülde basınç artışı miyokard gerilimini artırır ve Beyin natriüretik peptid salınmasına yol açar (136). Akut PTE'de yüksek natriüretik seviyeleri sağ ventrikül disfonksiyonunun ciddiyetini gösterir. Bir meta analizde yüksek BNP'li hastaların %10 daha erken öldüğü gösterilmiştir (137).

Yapılan birkaç çalışmada; özellikle ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonun saptanması ve artmış biyobelirteçlerin (BNP, NT-proBNP ve troponin gibi) seviyesi stabil PTE'de kısa süreli mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (138-143).

2.8.3.1. Troponinler

Kardiyak enzimler, SVD'nu (sağ ventrikül disfonksiyonu) yansıtan, sağ ventrikülün aşırı yüklenmesine bağlı olarak miyokard kasından salınan ve miyokard hasarını gösteren hayli spesifik ve sensitiv belirteçlerdir. Bu enzimlerin seviyesi,

birçok çalışmada PTE'ye bağlı hastane içi mortalite oranlarıyla ve ekokardiyografide saptanan SVD ile paralellik göstermiştir (144-151).

Kardiyak troponinler (troponin I, troponin T) PE'de 6-12 saat içinde yükselmekte ve 2-3 gün içinde normal seviyeye ulaşmaktadır (152). Dolayısıyla semptom süresi altı saatten kısa süren hastalarda başlangıçta troponin değeri normal olabilir ve bu hastalara yeniden troponin bakılması gerekebilir. PTE dışında akut koroner hastalık tablosu, sepsis, akut böbrek yetmezliği, travma, rabdomiyoliz, konjestif kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı atağında troponinler yüksek seyretmektedir (153).

Literatürde troponinle yapılan çalışmalarda farklı kitler kullanılmıştır ve her çalışmada farklı "cut-off" değerleri belirlenmiştir. Troponin I için 0.06-2 µg/L, troponin T için ise 0.01-0.07 ng/mL, mortaliteyi predikte eden "cut-off" değerleri olarak belirlenmiştir (154). Sanchez ve arkadaşlarının meta-analizinde; artmış troponin seviyesinin normotansif PTE'li hastalarda mortaliteyi 5.2 kat artırdığı bulunmuştur. Diğer taraftan artmış troponin seviyesi, PTE ile ilişkili mortaliteyi daha fazla; 9.4 kat artırmaktadır (155). İki farklı meta-analizde, anormal troponin seviyesi olan hastalarda mortalite %15.9-19.7 iken; normal troponin seviyesi olan hastalarda mortalite %3.4-3.7 olarak bulunmuştur (154,156).

Yine artmış troponin seviyesi olan hastalarda advers olay sıklığı %43.6 iken, normal troponin seviyesine sahip hastalarda bu oran %14.7 olarak bulunmuştur (154).

Masif pulmoner emboli nedeniyle kaybedilen hastaların otopsisinde, koroner arterlerin açık olmasına rağmen gelişen transmural sağ ventrikül infarktüsü saptanmıştır. Artmış plazma troponin düzeylerinin, PTE'li hastalarda daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (154).

2.8.3.2. Natriüretik peptidler

Nörohümorale aktivasyonun önemli göstergelerinden olan brain natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal-proBNP (NT-proBNP), iskemiden kısa bir süre sonra kardiyomiyositlerden sistemik dolaşıma girmektedir. Yarılanma ömürleri oldukça

kısa olan bu belirteçlerden BNP 5-23 dakika içerisinde dolaşımda tespit edilirken, NT-proBNP'nin yarılanma süresi BNP'ye göre beş kat daha uzundur (157). Aslında natriüretik peptidlerle hemodinamik olarak stabil PTE'de yapılan çalışmalarda düşük NT-proBNP seviyesinin ayaktan tedavi kriteri ve komplikasyonsuz gidişatın iyi bir göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır. Düşük NT-proBNP (500-1000 pg/mL) seviyesinin negatif prediktif değeri, yapılan çalışmalarda oldukça yüksek olup, %97-100 arasında bulunmuştur (138,158-160).

Kostrubiec ve arkadaşlarının 100 hastayı içeren çalışmalarında, NT-proBNP<600 pg/mL seviyesine sahip hastaların hiçbirinde ölüm ve komplike durum gözlenmemişken; NT-proBNP>600 pg/mL değeri olan hastalarda ise mortalitenin 6.7 kat arttığı saptanmıştır (138). Yüz on hastayı içeren başka bir çalışmada ise, BNP<21.7 pmol/L bulunmasının, advers olayları dışlamada negatif prediktif değerinin oldukça yüksek (%99) olduğu görülmüştür (161). NT-proBNP seviyesi PTE dışında kalp yetmezliği, ileri yaş, renal yetmezlik ve kronik akciğer hastalığı gibi birçok durumda yükselebilir (161). Dolayısıyla düşük saptanması aslında prognoz açısından daha anlamlıdır.

Diğer taraftan natriüretik peptid pozitif olan hastaların %46'sında, aynı zamanda troponin seviyesi de yüksek bulunmuştur. Oysa troponin pozitif olan hastaların, sadece %4'ünde natriüretik peptid seviyesi negatif bulunmuştur (162). Dolayısıyla troponin seviyesinin spesifitesi natriüretik peptidlerden daha fazladır. Nitekim Sanchez ve arkadaşlarının meta-analizinde BNP ve NT-proBNP'nin spesifitesi sırasıyla %70 ve %58 iken; bu oran troponin için %84 olarak bulunmuştur (155). Ancak bu meta-analizde BNP; NT-proBNP, troponin I-T ve BT ve ekokardiyografide saptanan SVD'ye göre mortaliteyi predikte etmede daha değerli bulunmuştur. BNP'nin 9.5 (%95 GA 3.2-28.6); NT-proBNP'nin 5.7 (%95 GA 2.2-15.1) ve kardiyak troponinin 8.3 (%95 GA 3.6-19.3) kat mortaliteyi artırdığı saptanmıştır. Aynı analizde, ekokardiyografi ve BT'de SVD için spesifite sırasıyla %57 ve %56 bulunmuştur (155). Çok merkezli PREP çalışmasında da BNP, çok değişkenli analizde; NT-proBNP, troponin I ve ekokardiyografiye göre advers olayları göstermede daha değerli bulunmuştur (163).

Coutance ve arkadaşlarının meta-analizinde ise BNP seviyesi artmış hastalarda ciddi advers olay (şok, trombolitik gereksinimi, non-fatal rekürrens, kardiyopulmoner resüsitasyon, mekanik ventilasyon, katekolamin kullanımı ve embolektomi) %33.2 iken, BNP seviyesi düşük olanlarda bu oran %6.2 bulunmuştur (164).

Klok ve arkadaşlarının meta-analizinde, yüksek BNP seviyesi olan hastalarda SVD %85 iken, BNP seviyesi normal olan hastalarda %12 bulunmuştur (165). Diğer yandan, artmış NT-proBNP seviyesinde SVD %45 iken, normal olan hastalarda %4.5 bulunmuştur. Aynı zamanda artmış natriüretik peptid seviyesi olan hastalarda, SVD riskinin 24 kat arttığı gözlenmiştir (162). BNP için SVD'yi gösteren "cut-off" değerler 90-200 pg/mL iken, NT-proBNP seviyesinin SVD'yi gösteren "cut-off" değerler 500-1000 pg/mL olarak bulunmuştur (166). Dolayısıyla BNP ve/veya NT-proBNP seviyesi düşük çıkan hastalarda ekokardiyografi yapılması çok da gerekli değildir.

2.8.3.3. Diğer biyobelirteçler

PTE'nin prognoz tayininde son zamanlarda kullanılan diğer bir belirteç ise, kalp tipi yağ asidi bağlayan proteindir (H-FABP). Bu belirteç, lipid oksidasyonu sonucu kalbin enerjisinin %50-80'nini sağlamaktadır. Miyokard hasarı sonucu 90 dakika içinde dolaşımda bulunmakta ve altı saat içinde pik seviyeye ulaşmaktadır. Yüz yedi hastada yapılan çalışmada H-FABP>6 ng/mL olan hastalarda mortalite oranı %34.5 iken; H-FABP<6 ng/mL ise mortalite %1.3 bulunmuştur (167). İki farklı çalışmada mortalite açısından H-FABP; troponin T ve NT-proBNP'den daha değerli bulunmuştur (167,168). Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein(H-FABP) myokardiyal hasarın akut belirteçlerindendir. Aynı zamanda akut PTE de prognostik değere sahiptir. >6 ng/dl de pozitif prediktif değeri %28, negatif predktif değeri %98 olarak bulunmuştur (40).

Growth diferansiyasyon faktör-15 (GDF-15) makrofaj aktivasyonu sonucu oluşan ve normalde miyokardda bulunmayan bir sitokindir. Daha önce kalp yetmezliği ve akut koroner sendromda prognostik önemi gösterilen bu belirteç PTE'de de çalışılmıştır. Yüz bir hastada GDF-15 seviyesinin şok, katekolamin ve

mekanik ventilasyon gereksinimi gibi komplike durumları ve altı ayın sonundaki mortaliteyi göstermede ekodaki SVD, troponin T ve NT-proBNP seviyesine göre daha değerli olduğu gösterilmiştir (169).

Diğer yandan son zamanlarda, özellikle stabil PTE'de risk tayininde; ekokardiyografide SVD ile troponin (veya diğer belirteçler) kombinasyonunun mortaliteyi belirlemede daha etkin olduğu anlaşılmıştır. Bu konuda ilk kez 2003 yılında Kucher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ekokardiyografi ve troponin I kombinasyonunun advers olaylar için negatif prediktif değeri (NPD) %96 iken; spesifisitesi %91 bulunmuştur. Aynı çalışmada ekokardiyografinin NPD'si %96 ve spesifisitesi %95, troponinin NPD'si %61 ve spesifisitesi ise %86 olarak bulunmuştur (139). Binder ve arkadaşlarının çalışmasında; artmış troponin-T seviyesinin tek başına advers olayları 3.7 kat artırmasına rağmen; artmış troponin T seviyesi ekokardiyografik olarak SVD ile kombine edildiğinde riskin daha fazla (10 kat) arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada NT-proBNP > 1000 ve SVD kombinasyonunun mortaliteyi 12 kat artırdığı saptanmıştır (140). Yirmi sekiz hastayı içeren Tulevski ve arkadaşlarının çalışmasında ise; BNP>10 pmol/L ve troponin T>0.010 ng/mL kombine edildiğinde bu gruptaki hastaların %33'ünün kaybedildiği bulunmuştur (141). Kostrubiec ve arkadaşlarının yaptığı normotansif 100 PTE'li hastada ise; troponin-T>0.07 µg/mL ve NT-proBNP>600 ng/mL birlikteliğinde mortalite %50 bulunmuştur (138). Retrospektif bir çalışmada ise; artmış troponin I>0.1 µg/L ve ekokardiyografide RV/LV>0.9 kombinasyonu olan olgular, tüm mortalitenin %38'ini oluşturuyordu (142).

Başka bir çalışmada: ekokardiyografide SVD (end-diyastolik çapı, RV > 30 mm) GDF-15 (>4600 ng/L), troponin T ($\geq$ 0.04 mg/L) ve NT-proBNP (>1000 ng/mL) ile ayrı ayrı kombine edilmiştir. Sonuçta en iyi kombinasyonun, SVD + GDF-15 (>4600 ng/L) olduğu ve mortalite ve majör komplikasyonları 17.3 (%95 GA: 5.2-57.8, $p<0.001$) kat artırdığı bulunmuştur (169). Özsu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada başvuru anında hemodinamik olarak stabil 108 hastada, BT ve ekokardiyografide RV/LV oranları hesaplanmış ve NT-proBNP ve troponin T çalışılmış. Troponin T ($\geq$ 0.027 ng/mL) ve NT-proBNP (> 300 fmol/mL) 26.5 (%95 GA: 4.1-169, $p< 0.001$) kat ile mortaliteyi en fazla artıran kombinasyon olarak

bulunmuş. Çalışmada ayrıca troponin T $\geq 0.027 + \text{SVD}$ (ekoda RV $> 30 \text{ mm}$) kombinasyonu ise mortaliteyi 4.8 kat (%95 GA: 1.25-18.5, $p < 0.022$) arttırdığı görülmüştür (170).

Sonuç olarak; biyobelirteçler ve SVD, PTE'nin gidişatı hakkında oldukça değerli ipuçları vermekte ve tedavinin yönlendirilmesinde belirleyici faktörler olarak göze çarpmaktadır. Ayrıca, ciddi hipoksemi ve görüntüleme yöntemlerinde yaygın pulmoner arter trombozu saptanan hasta grubunda (submasif PTE olasılığı yüksek olan hastalar veya orta riskli hasta grubu) biyobelirteçlere bakılması ve yüksek bulunan olgularda ekokardiyografik incelemenin yapılması daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Öte yandan hem ekokardiyografide hem de biyobelirteçlerde kötü prognoza işaret eden eşik değerler konusunda kesin bir görüş birliği olmaması ise önemli bir sorundur.

2.8.4. Prognostik Değerlendirme Stratejisi

Akut PTE'li hastalardaki erken (hastanede kalınan sürede veya 30 gün içinde) sonuçların öngörülmesi için, gerek PTE'ye ilişkin riskin, gerekse hastanın klinik durumu ile komorbiditenin göz önüne alınması gerekir (40).

Şok ya da persistan arteriyel hipotansiyon varlığında, Yüksek riskli PTE olarak değerlendirilir. Bu, özgül tedavi gerektiren ve yaşamı tehdit eden acil bir durumdur

Şok veya hipotansiyon olmayan hastalar yüksek risk altında değildir.

Bu hastalarda, risk değerlendirmesi gerekir. PESİ ve sPESİ ile düşük veya orta riskli olduğu belirlenmelidir.

Hemodinamisi stabil, PESİ clas3/4 veya sPESİ >1 , sağ vent disfonksiyonu ve kardiyak biyomarker pozitif olan hastalar orta- yüksek olarak değerlendirilir.

Hemodinamisi stabil, PESİ clas3/4 veya sPESİ >1 olmak üzere sağ vent disfonksiyonu veya kardiyak biyomarker den biri pozitif veya ikiside negatif ise orta-düşük olarak değerlendirilir.

Herşeyi normal olan hastalar ise düşük risk olarak sınıflandırılır.

Tablo 8. Akut PTE'li hastaların erken mortalite riskine göre sınıflandırılması

Risk parametreleri ve puanları				
Erken mortalite riski	Şok veya hipotansiyon	PESI Sınıf III-V veya sPESI >1 ^a	Bir görüntüleme testinde RV disfonksiyonu belirtileri ^b	Kardiyak laboratuvar biyo belirteçleri ^c
Yüksek	+	(+) ^d	+	(+) ^d
Orta – Yüksek	–	+	İkisi de pozitif	
Orta - Düşük	–	+	Biri (veya hiçbiri) pozitif ^e	
Düşük	–	–	İsteğe bağlı değerlendirme; değerlendirilirse, her ikisi de negatif ^e	

PTE = pulmoner tromboemboli; PESI = Pulmoner Emboli Şiddeti İndeksi; RV = sağ ventrikül; sPESI = basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi.

^aIII ve V arasındaki PESI Sınıfları orta ila çok yüksek 30günlük mortalite riskini gösterir; sPESI >1 puan(ları) yüksek 30 günlük mortalite riskini gösterir.

^bRV disfonksiyonunun ekokardiyografi kriterleri RV dilatasyonu ve/veya diyastol sonu RV/LV çap oranında artışı kapsar (çoğu çalışmada, bildirilen eşik değeri 0.9 ya da 1.0'dır); serbest RV duvarında hipokinezi; triküspid anüler düzlemsel sistolik hareket veya yukarıda belirtilenlerin kombinasyonları. Bilgisayarlı tomografik (BT) anjiyografide (kalbin dört odacıklı görünümü), RV disfonksiyonu (0.9 ya da 1.0 değerinde bir eşik değeri ile) diyastol sonu RV-LV çap oranında artış olarak tanımlanır.

^cMiyokard hasarına ilişkin belirteçler (örn. kardiyak troponin I ya da plazma T konsantrasyonlarında yükselme) veya (sağ) ventrikül disfonksiyonuna bağlı kalp yetmezliği belirteçleri (plazmada natriüretik peptid konsantrasyonlarında yükselme).

^dHipotansiyon veya şok bulunan hastalarda PESI (veya sPESI) hesaplaması ve laboratuvar testleri gerekli olarak değerlendirilmez. ^ePESI sınıfı I-II veya sPESI 0 olan ve görüntüleme testlerinde RV disfonksiyonuna ilişkin belirtiler saptanan ya da kardiyak biyobelirteçlerde yükselme olan hastalar da orta-düşük riskli kategoride sınıflandırılacaktır. Bu, görüntüleme ya da biyobelirteç sonuçlarının klinik şiddet indeksi hesaplamasından önce mevcut olduğu durumlarda geçerli olabilir. (40).

2.9. Pulmoner Tromboembolizm Tedavisi

Derin ven trombozu ve akut pulmoner tromboembolizm, aynı hastalığın yani VTE' in klinik tabloları olduğundan tedavileri de birlikte ele alınmalıdır. DVT ve PTE'nin tedavi ilkeleri aynıdır. Üç temel tedavi yaklaşımı söz konusudur;

- a. Antikoagülan tedavi: Yeni trombüs oluşumunu engeller ve mevcut trombüsün genişlemesini önler. [Fraksiyone olmamış heparin (unfractionated heparin "UFH"), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid ve K vitamini antagonistleri]
- b. Reperfüzyon tedavisi: Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomi
- c. Vena kava inferior filtreleri: Trombüsün akciğere ulaşmasını mekanik olarak engeller.

2.9.1. Hemodinamik destek ve solunum desteği

Düşük sistemik debi ile sonuçlanan akut sağ ventrikül yetersizliği, yüksek riskli PE hastalarında başta gelen ölüm nedenidir. Bu nedenle, PTE ve sağ ventrikül yetersizliği olan hastalarda destek tedavisi yaşamsal önem taşır.

Deneyisel çalışmalar, agresif hacim genişletici tedavinin, mekanik aşırı gerilme ve kasılabilirliği baskılayan refleks mekanizmalar aracılığıyla sağ ventrikül işlevini daha da kötüleştirebileceğini göstermektedir (171).

Noradrenalin, bir yandan periferik alfa reseptörlerini uyarıp ve sistemik kan basıncını yükselterek sağ ventrikül koroner perfüzyonunu artırırken, bir yandan da doğrudan pozitif inotropik etki göstererek sağ ventrikül işlevini düzeltmektedir (172).

PTE nedeniyle yoğun bakım biriminde yatan az sayı da hasta içeren bir seride, dobutamin kalp debisini artırmış, sabit bir arteriyel PO₂'de oksijen taşınmasını ve doku oksijenlenmesini olumlu etkilemiştir.

PTE'li hastalarda hipoksemi ve hiperkapniye sık rastlanır; ancak bunların ağırlığı, olguların çoğunda orta derecelidir. Hipoksemi, genellikle nazal oksijen uygulamasıyla azalır ve mekanik ventilasyon nadiren gerekir. Mekanik ventilasyon gerektiğinde, istenmeyen hemodinamik etkilerin sınırlandırılması için özen gösterilmelidir.

Özellikle, mekanik ventilasyonun uyardığı pozitif intratorasik basınç venöz dönüşü azaltarak, masif PTE'li hastalarda RV yetersizliğini kötüleştirebilir. Bu nedenle, pozitif ekspirasyon sonu basıncı dikkatli uygulanmalıdır (173,174).

2.9.2. Antikoagülasyon

Akut PTE hastalarının erken mortaliteden korunması ve tekrarlayan semptomatik ve fatal VTE'nin önlenmesi için antikoagülan tedavi önemlidir.

Antikoagülan tedavinin standart koruma süresi en az üç ay olmalıdır. Bu süre içerisindeki akut safhada parenteral verilen antikoagülanların (UFH, DMAH veya Fondaparinux) ilk 5-10 günde verilmesi gereklidir. Parenteral heparin başlangıçta K vitamin antagonistleri ile verilmelidir. Alternatif olarak devamında yeni oral antikoagülanlardan olan dabigatran veya edoxaban verilebilir. Bunun yerine rivaroksaban veya apiksaban verilirse, bu ilaçlardan biriyle yapılan oral tedavi doğrudan veya 1-2 günlük fraksiyone olmayan heparin, DMAH ya da fondaparinux uygulandıktan sonra uygulanmalıdır. Bu son durumda, akut faz tedavisi ilk 3 hafta boyunca (rivaroksaban için) veya ilk 7 gün boyunca (apiksaban için) artan dozda oral antikoagülasyondan oluşmaktadır (40).

2.9.2.1. Parenteral Antikoagülasyon

İleri veya orta riskli hastalarda antikoagülan tedavi kesin tanının doğrulanması için beklenirken başlanmalıdır.

Acil antikoagülasyon UFH, DMAH veya Fondaparinux ile yapılmalıdır. Başlangıçta UFH yerine DMAH veya Fondaparinux tercih edilmelidir. Çünkü bu ilaçlar kanama ve heparinin indüklediği trombositopeni açısından daha az risklidirler (175-178).

UFH özellikle reperfüzyon düşünülen ve böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi<30mL/dak), başlangıç antikoagülasyonunda, böbreklerden atılmadığı ve kanama riski yüksek hastalarda antikoagulan etkisi hızla geri dönebildiği için kullanılır. UFH dozu aPTT düzeyine göre belirlenir (179).

Diğer bütün akut PTE olgularında, UFH yerine, subkutan uygulanan kiloya göre ayarlanmış DMAH, monitorizasyon gereksizdir uygulanabilir

DMAH alan bir hastada antifaktör Xa aktivitesi (anti-Xa) düzeylerinin rutin olarak ölçülmesi gerekmez; ancak ağır böbrek yetersizliği olan hastalarda ve gebelik sırasında bu ölçümlerin yapılması düşünülmelidir.

Anti-Xa testi için örnek genellikle, anti-Xa düzeylerinin en yüksek olduğu, sabah enjeksiyonundan 4 saat sonra alınır. Günde iki kez uygulama için hedef aralığının 0.6-1.0 IU/mL, günde bir kez uygulama için ise 1.0-2.0 IU/mL olması önerilmektedir.

Kiloya göre ayarlanmış dozlarda, subkutan yolla uygulanan, seçici faktör Xa inhibitörü olan fondaparinux, DMAH'nin değerli bir alternatifidir. Yarılanma ömrü 15-20 saat olduğu için, fondaparinux subkutan yolla günde bir kez uygulanır. Sabit dozda fondaparinux yineleyen VTE ve major kanama ile ilişkilidir. Kullanımı sırasında trombosit sayımı gerekli değildir.

Fondaparinux, kreatinin klirensi<30 mL/dak olan, ağır böbrek yetersizliği hastalarında kontrendikedir çünkü bu hastalarda ilacın vücutta birikmesi hemoraji riskini artırabilir.

Orta derecede böbrek yetersizliği (Kreatinin Klirensi 30-50 ml/dk) olan hastalarda da yine ilaç birikimi olabileceği için ilaç dozu %50 azaltılmalıdır (171).

Tablo 9. Pulmoner tromboemboli tedavisinde onaylanmış olan DMAH'ler .

	Doz	Aralık
Enoksaparin	1.0 mg/Kg ya da	12 saatte bir
	1.5 mg/kg ^a	Günde bir kez ^a
Tinzaparin	175 U/kg	Günde bir kez
Dalteparin	100 IU/kg ^b	12 saatte bir ^b
	veya	
	200 IU/kg ^b	Günde bir kez
Nadroparin ^c	86 IU/kg	Günde bir kez
	veya	
	171 IU/kg	12 saatte bir
Fondaparinux	5 mg (vücut ağırlığı <50 kg)	
	7.5 mg (vücut ağırlığı 50-100 kg)	Günde bir kez
	10 mg (vücut ağırlığı >100 kg)	

Tüm dozajlar subkutan olarak uygulanır. IU = uluslararası birimler; DMAH = düşük moleküler ağırlıklı heparin.

^aGünde bir kez 1,5 mg'lık enoksaparin enjeksiyonu Amerika Birleşik Devletlerinde ve hepsinde olmamakla birlikte bazı Avrupa ülkelerinde hastaneye yatış yapılan PTE tedavisi için onaylanmıştır.

^bKanser hastalarında, dalteparin 1 ay boyunca günde bir kez 200 IU/kg vücut ağırlığı (maksimum 18.000IU) dozunda verilir, bunu 5 ay boyunca günde bir kez 150 IU/kg izler. Bu dönemden sonra, bir K vitamini antagonisti veya bir DMAH ile antikoagülasyon süresiz olarak veya kanserin tedavi edildiği düşünülene kadar devam ettirilmelidir.

^cNadroparin, PTE tedavisi için Amerika Birleşik Devletlerinde ve hepsinde olmamakla birlikte bazı Avrupa ülkelerinde onaylanmıştır (40).

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu orta ve yüksek olan hastalarda yüksek kanama riski yoksa tanı dışlanana kadar derhal DMAH, UFH veya fondaparinux ile antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Tanı kesinleştğinde heparin veya fondaparinux

tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir. Daha sonra tedaviye genellikle oral K vitamini antagonistleri ile devam edilir. Antikoagülan tedaviye kontraindikasyon varlığında vena kava inferiora filtre takılması düşünülmelidir. Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra sırasıyla fraksiyone olmamış heparin ve oral antikoagülana geçilir Ardışık iki gün INR değeri 2.0-3.0 arasında bulunduğunda, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagülan ile en az üç ay devam edilir. Trombolitik tedaviye kontraindikasyon bulunan masif PTE'li olgularda hasta cerrahi veya mekanik yöntemlerle embolektomi açısından değerlendirilir (40).

VTE tedavisinde yeni oral antikoagülan kullanımıyla ilgili çalışmaların sonuçları, bu ilaçların daha az etkili olmadığına (etkililik açısından) ve standart heparin/ VKA rejimine kıyasla muhtemelen daha güvenli olduğuna (özellikle ciddi kanama açısından) işaret etmektedir. Bu kılavuzun yayınlanma tarihi itibarıyla rivaroksaban, dabigatranın ve apiksaban Avrupa Birliğinde VTE tedavisi için onaylanmış durumdadır; edoksaban ise yetkililer tarafından incelenme aşamasındadır. Yeni oral antikoagülanlara ilişkin deneyimler sınırlı olmakla birlikte artmaya devam etmektedir (40).

2.9.2.2. K Vitamini Antagonistleri

KVA'leri olabildiğince erken dönemde ve mümkünse başlangıç antikoagulanı ile aynı günde başlanmalıdır.

KVA oral antikoagülanlar içerisinde altın standarttır. Fraksiyonlanmamış heparin, DMAH ya da fondaparinux ile antikoagülasyona en az 5 gün süreyle devam edilmelidir.

INR peş peşe en az 2 gün 2.0-3.0 bulunduğunda parenteral antikoagulanlar kesilmelidir (180).

Daha genç (<60 yaş) ve başka sağlık sorunu olmayan hastalarda, warfarine genellikle 10 mg, daha yaşlı ve hastanede yatan hastalarda ise 5 mg dozla başlanmalıdır. Sonraki dozlar, INR hedefi 2.5 (aralık 2.0-3.0) olacak şekilde 5-7 gün içinde ayarlanmalıdır(181-182).

İnsanlar arasındaki farmakogenetik farklılığa bağlı olarak warfarinin yıkım hızı da farklılık gösterir ve ilacın dozunun bazı hastalarda artırılması gerekebilir.

Özellikle iki gendeki değişim warfarin dozunda %33'ten fazla çeşitlilik olmasına neden olabilir. Bir gen hepatik izoenzim olan ve warfarini metabolize eden sitokrom CYP2C9 aktivitesini düzenler diğer bir gen ise vitamin K'nın aktif formunu oluşturan vit. K epoksit redüktaz enziminin aktivitesini düzenler (183).

Farmakogenetik algoritmalar genotip ile kliniği birleştirir ve bu bilgiler eşliğinde warfarin dozuna karar verir.

2012'de yayınlanan bir çalışmaya göre standart tedavi ile karşılaştırıldığında warfarin dozu farmakogenetiğe göre ayarlandığında aralık dışındaki INR değeri olan hastaların %10 azaldığı ve DVT'nin de %66 azaldığı belirtilmiştir (184-186).

2013'te randomize bir çalışma yapılmıştır. 455 hastada tedavinin ilk 4-12 haftasındaki INR için terapötik aralığa ulaşma zamanı çalışılmıştır. Genotipe göre warfarin dozu verilen hastalar üç gün doz yüklemesi yapılan hastalarla karşılaştırıldığında sonuçlar anlamlı fakat fark azdır. Terapötik INR dozuna median ulaşma zamanı 29 günden 21 güne düşmüştür (186).

Son çalışmaların sonuçları klinik parametrelerle (yaş, cinsiyet, kilo, ağırlık, amiodaron kullanımı) bakılan farmakogenetik farklılıkların antikoagülanların etkisini önemli ölçüde değiştirmediğini göstermiştir. Ama klinik bilgi temelli dozajın sabit yüklemeli ilaç rejimine göre üstün olduğunu söylemektedir. INR'nin optimal düzeyi kişisel doz ayarlaması ve hastanın geri bildirimiyle sağlanabilir (40).

2.9.3. Trombolitik tedavi

Akut PTE'nin trombolitik tedavisi akciğer perfüzyonunu, yalnız UFH'li antikoagülasyondan daha hızlı eski haline getirir (187,188).

Akciğer obstrüksiyonunun erken rezolüsyonu akciğer arter basıncı ve direncinde ani bir azalmaya sebep olur. Pıhtı çözülmesinin hemodinamik yararları ilk birkaç gün ile sınırlıdır; yaşamını sürdürenlerde, farklılıklar tedaviden bir hafta sonrasında artık görünmemektedir (187,189,190).

İki saatin üzerinde uygulanmış hızlandırılmış dozlar 12-24 saatin üzerinde birinci nesil trombolitik maddelerin uzatılmış infüzyonu yerine tercih edilebilir (191-194).

Reteplaz ve dezmateplaz hemodinamik parametreler açısından aynı sonuçlarla akut PE de rekombinant doku plasminojen aktivatörüne karşı test edilmektedir (195,196).

Tenecteplase orta riskli PTE hastalarında plaseboya karşı test edilmiştir. Şu an bu maddelerin hiçbirisi PTE de kullanım için onaylanmamıştır (197).

Tablo 10. Pulmoner tromboemboli için onaylanmış olan trombolitik rejimler

Pulmoner emboli için onaylanmış olan trombolitik rejimler	
Streptokinaz	30 dakika içinde yükleme dozu olarak 250.000 IU ve ardından 12-24 saat boyunca 100.000 IU/h
	Hızlandırılmış rejim: 2 saat boyunca 1.5 milyon IU
	Yükleme dozu olarak 10 dakika boyunca 4400 IU/kg ve ardından 12-24 saat boyunca saatte 4400 IU/kg
Ürokinaz	Hızlandırılmış rejim: 2 saat boyunca 3 milyon IU
	2 saat boyunca 100 mg; veya
rtPA	15 dakika boyunca 0.6 mg/kg (azami doz: 50 mg),

IU = uluslararası birimler; rtPA = rekombinant doku plazminojen aktivatörü(39).

2.9.4. Cerrahi Embolektomi

Geleneksel olarak, pulmoner embolektomi, kardiyopulmoner resusitasyon uygulanması gerekebilecek hastalar için saklanmıştır. Kontrendikasyonları olan ya da trombolize yetersiz yanıt veren hastalarda, açık foramen ovalesi ve kalp içi trombusu olanlarda da uygulanır.

Rutin kalp cerrahisi programları olan merkezlerde, pulmoner embolektomi basit bir girişimdir. Pulmoner arter gövdesinin insizyonu ve genellikle sağ pulmoner artere yapılan ek bir arteriyotomi ile her iki pulmoner arterdeki pıhtılar, doğrudan

görülerek, çıkartılabilir. Sağ vent işlevi düzelene kadar, kardiyopulmoner baypas sonrası uzun bir dönem geçmesi gerekebilir (198).

Uzun zamandan beri var olan dispne ve ağır pulmoner hipertansiyon öyküsü üzerine gelişen akut PTE atağıyla başvuran hastalarda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon görülme olasılığı daha yüksektir. Bu hastalar, özelleşmiş merkezlerde yapılması gereken spesifik pulmoner endarterektomiye ihtiyaç duydukları için, embolektomiye aday değildirler.

Özetle, güncel cerrahi tekniklerle uygulanan pulmoner embolektomi, trombolizin mutlak kontrendike olduğu ya da başarısız olduğu yüksek riskli PTE hastalarında değerli bir tedavi seçeneğidir (165).

2.9.5. Perkütan Katater İle Direkt Tedavi

Tedavinin amacı sağ ventrikül fonksiyonunu korumak, semptomları ve surveyi iyileştirmek için pulmoner arterlerden trombüsü çıkartmaktır. Daha çok tromboliz tedavisi kontrendike olan hastalarda tercih edilir.

Tedavi seçenekleri: Pigtail veya balon katater, hidrodinamik katater, aspirasyon katateri ve rotasyonel trombektomidir.

Ayrıca tromboliz için kontrendikasyonu olmayan hastalarda kataterle direkt tromboliz veya farmakomekanik tromboliz tercih edilebilir.

Tedaviyle ilgili inceleme 594 hastayı kapsayan non randomize bir çalışmayı içermektedir. Hemodinamik parametrelerin stabilizasyonu, hipoksinin rezolüsyonu ve hayatta kalma oranını kapsayan klinik başarı %87'dir. Mekanik kataterin klinik başarıya kendiliğinden katkısı belirsizdir çünkü hastaların %67'si aynı zamanda lokal tromboliz tedavisi de almıştır.

Mekanik trombolizin komplikasyonları arasında sağ ventrikül kusuru, distal embolizasyon, pulm. Arter perforasyonu ile akciğerde hemoraji, sistemik kanama, perikardial tamponad, kalp bloğu, bradikardi, hemoliz, kontrast maddeye bağlı nefropati sayılabilir.

Yalnızca heparinle trombolizisin sağ ventrikül fonksiyonları üzerine etkisi düşüktür. Kataterle direkt düşük doz tromboliz ve standart doz sistemik tromboliz sonrası kataterizasyon işleminin etkisi hemen hemen aynıdır (199).

2.9.6. Venöz Filtreler

Venöz filtreler genellikle VKİ'nun infrarenal kısmında bulunur. Eğer trombüs renal venlerden kaynaklıysa suprarenal yerleştirme gerekebilir.

Venöz filtreler antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu ve rekürren PTE ile gelen hastalara uygulanır. Venöz filtreler akut safhada olan PTE ilişkili mortaliteyi azaltabilir (200,201).

Venöz filtrelerin komplikasyonlarına bağlı ölümler nadir olmasına rağmen komplikasyonlar sıktır (169). Erken komplikasyonlardan biri olan girişim yerinde tromboz sıktır ve %10 oranında görülür. VKİ'a yerleştirilen filtre perikardial tamponad riski taşır. Geç komplikasyonları daha sık görülür bunlar %20 görülen DVT ile %40 görülen post trombotik sendromdur.

IVC'nın tıkanması antikoagülan tedavinin süresinden bağımsız olarak 5 yıllık hastaların %22'sini 9 yıllık hastaların %33'ünü etkilemektedir (202,203).

Yapılan randomize çalışmalar başlangıçta en az üç ay antikoagülan tedavi alan DVT'lu hastalarda IVC filtresi takıldığında PTE rekürrensini azaldığını ancak survey üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Geçici VKİ filtrelerinin antikoagülan tedavi güvenli olur olmaz birkaç günde çıkarılması gerekir. Yerlerinde bırakıldıklarında %10 geç komplikasyonlar görülebilir. Bunlar filtre göçü, eğilme, deformasyon, filtrenin kırılması ve parçalarının embolizasyonu, filtrenin trombozudur (204,205).

2.9.7. Erken Taburcu ve Evde Tedavi

Akut PTE hastalarında erken taburcu ve evde tedavi kararını vermede önemli olan düşük riskli hastayı belirlemektir. Çok sayıda risk tahmin modelleri geliştirilmiştir, en geniş kapsamlı olanı PESI'dir.

Genel olarak evde tedaviye uygun olan hastaların oranı %13-51 arasında değişir (206).

2.9.8. Tedavi Stratejisi

2.9.8.1. Şok ve Hipotansiyon Olan PTE

Bu hastaların hastanede mortalite oranları özellikle gelişlerinin ilk birkaç saatinde çok yüksektir. Bu hastalara hemodinamik ve respiratuar destek öncelikle uygulanmalı ve antikoagülan tedavi olarak da hipotansiyon ve şok durumunda UFH tercih edilmelidir. Çünkü DMAH ve fondaparinuxs kullanımı denenmemiştir.

Yüksek riskli PTE hastalarında tromboliz sonrası ölüm ve PTE yinelenmesinde anlamlı bir azalma olduğu görülmektedir. Bu nedenle, mutlak bir kontrendikasyon olmadığı sürece, yüksek riskli PTE hastalarında tromboliz uygulanmalıdır.

Kontrollü olmayan veriler, sağ kalpte serbest trombüsü olan PTE’li hastalarda, trombolizin cerrahiye karşı güvenli ve etkili bir alternatif olduğunu düşündürmektedir.

Tromboliz açısından mutlak kontrendikasyon olan ya da trombolizin hemodinamik durumu düzeltmede başarısız kaldığı durumlarda, tercih edilecek tedavi cerrahi embolektomidir. Eğer bu işlem hemen uygulanamıyorsa, kateterle embolektomi ya da trombus fragmantasyonu düşünülebilir; ancak bu tür girişimlerin güvenirliliği ve etkinliği henüz yeterince belgelenmemiştir. Böyle bir durumda tedavi kararı göğüs cerrahı ve kardiologun olduğu bir ekip tarafından verilmelidir (40).

2.9.8.2. Şok ve Hipotansiyonun Olmadığı PTE (Orta ve düşük riskli)

DMAH veya fondaparinux şiddetli böbrek yet. olmayan, hemodinamik olarak stabil olan hastalarda izleme gerek olmaksızın verilebilecek tedavi seçenekleridir.

Hipotansiyon ve şokla gelmeyen hastalar PTE tanısı aldıktan sonra risk sınıflamasına sokulurlar. Risk tercihen PESI ile skorlanır.

PESI class 1 ve 2 olan düşük riskli hastalarda erken taburcu ve ayaktan tedavi düşünülmelidir.

Diğer tüm hastalarda ekokardiografi veya BT anjiografi ve kardiyak troponin I değeri ile sağ ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi gerekmektedir.

EKO'da sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalar ve troponin I değerleri yüksek olan hastalar orta yüksek riskli gruba dahil olmaktadır.

Tam doz sistemik trombolitik tedavi orta riskli hastalarda hayatı tehdit eden hemodinamik dekompanseasyondan korur ancak diğer taraftan hemorajik stroke ve non intrakranial kanama riskini artırır.

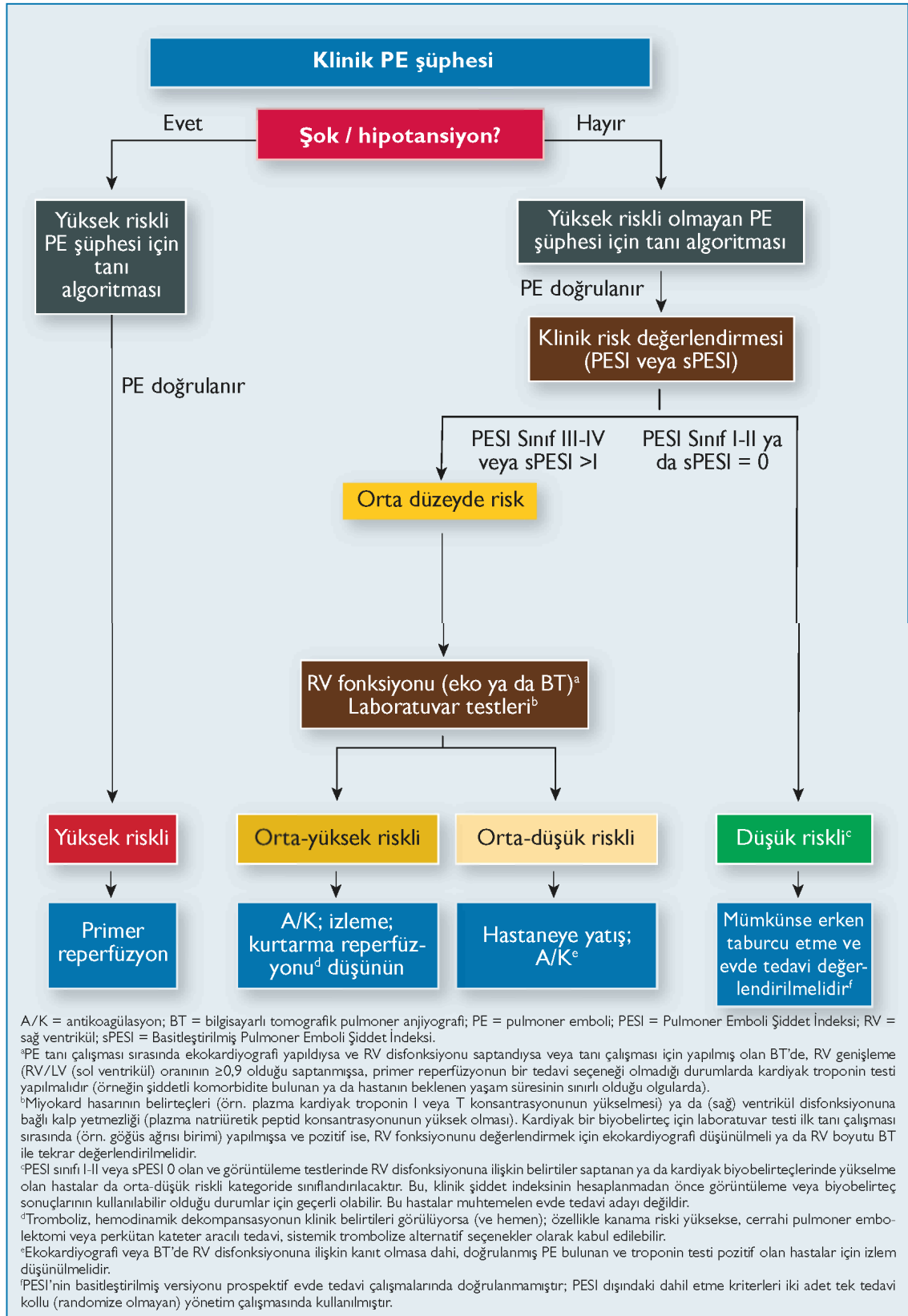
Sonuç olarak sistemik tromboliz orta yüksek riskli hastalarda rutin primer tedavi değildir ancak hemodinamik dekompanseasyonun semptomatik olduğu hastalarda düşünülmelidir.

Cerrahi embolektomi veya perkütan kataterle direkt tedavi orta yüksek riskli hastalarda alternatif olarak düşünülmelidir.

BNP, NT-proBNP ve H-FABP (heart type fatty acid binding prt.) gibi laboratuvar belirteçleri kohort çalışmalarında prognostik açıdan değerlendirilmiştir ancak yeterli veriler elde edilememiştir.

PESI class 3 veya üstü normotansif, ekokardiografide sağ vent fonk bozukluğu saptanmayan, kardiyak troponin testi N olan hastalar orta düşük risk grubuna aittirler. Bu hastalarda antikoagülasyon gerekmektedir. Primer reperfüzyon tedavisini destekleyen kanıtlar yoktur. Yatak istirahatinin de herhangi bir faydasının olduğuna dair kanıt yoktur. Akut PTE'de risk ayarlı yönetim stratejileri (risk kategorilerinin tanımı için akut PTE'li hastaları erken mortalite riskine dayalı olarak sınıflandırma tablosuna bakınız) (40).

Şekil 5. Klinik PTE şüphesi



Kaynak: ESC cep kılavuzu (39).

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından çok sayıda Kılavuz ve Uzman Görüş Birliği Belgesi yayımlanmıştır. Aşağıdaki tablolarda tavsiye sınıfları ve kanıt düzeylerini görülmektedir. (40).

Tablo 11. Tavsiye sınıfları

Sınıf I	Belirli bir tedavi ya da işlemin faydalı, kullanılabilir ve etkili olduğuna dair kanıtlar ve/veya genel görüş birliği
Sınıf II	Belirli bir tedavi ya da işlemin yararlılığı/etkinliğine ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya görüş ayrılığı
Sınıf IIa	Kanıt/görüşün ağırlığı, yöntemin yararlı/etkin olduğu yönünde
Sınıf IIb	Kanıt/görüş ile yöntemin yararlı/etkin olduğu yeterince belirlenmemiş
Sınıf III	Belirli bir tedavi ya da işlemin yararlı/etkili olmadığına ve bazı durumlarda zararlı olabileceğine ilişkin kanıtlar yada genel görüş birliği

Tablo 12. Kanıt düzeyleri

Kanıt düzeyi A	Çok sayıda randomize klinik çalışma ya da meta-analizden elde edilen veriler
Kanıt düzeyi B	Tek bir randomize klinik çalışma ya da randomize olmayan, büyük çalışmalardan elde edilen veriler
Kanıt düzeyi C	Uzmanların görüş birliği ve/veya küçük çalışmalar, retrospektif çalışmlar, kayıt sistemleri

Tablo 13. Akut faz tedavisi için öneriler

Şok veya hipotansiyonun eşlik ettiği PTE (yüksek riskli)	Sınıfa	Düzey^b
Yüksek riskli PTE bulunan hastalarda UFH ile intravenöz antikoagülasyonun gecikmeden başlatılması önerilir.	I	C
Trombolitik tedavi önerilir.	I	B
Trombolizin kontrendike veya başarısız olduğu hastalar için cerrahi pulmoner embolektomi önerilir. ^c	I	C
Tam doz sistemik trombolizin kontrendike veya başarısız olduğu hastalarda cerrahi pulmoner embolektomiye alternatif olarak perkütan kateter ile tedavi düşünülmelidir. ^c	IIa	C

PTE = pulmoner tromboemboli; UFH = fraksiyone olmayan heparin.

^aÖneri sınıfı

^bKanıt düzeyi.

^cMerkezde uygun deneyim ve kaynaklar mevcut ise (40).

Tablo 14. Akut faz tedavisi için öneriler (Şok veya hipotansiyon olmaksızın PE)

Şok veya hipotansiyon olmaksızın PTE (orta veya düşük risk) ^c	Sınıf ^a	Düzye ^b
Antikoagülasyon VKA ile parenteral tedavi kombinasyonu		
Parenteral antikoagülasyonun, tanısal çalışma devam ederken yüksek veya orta düzeyde klinik PTE olasılığı olan hastalarda gecikmeden başlatılması önerilir.	I	C
DMAH veya fondaparinux, çoğu hasta için önerilen akut faz parenteral antikoagülasyondur.	I	A
Parenteral antikoagülasyona paralel olarak INR hedefi 2,5 (aralık 2,0-3,0) olmak üzere VKA tedavisi önerilir.	I	B
Antikoagülasyon - yeni oral antikoagülanlar		
VKA ile parenteral antikoagülasyon kombinasyonuna alternatif olarak, rivaroksaban ile antikoagülasyon kombinasyonu (3 hafta boyunca günde iki kez 15 mg, daha sonra günde bir kez 20 mg) önerilmektedir.	I	B
VKA ile parenteral antikoagülasyon kombinasyonuna alternatif olarak, apiksaban ile antikoagülasyon kombinasyonu (7 gün boyunca günde iki kez 10 mg, daha sonra günde iki kez 5 mg) önerilmektedir.	I	B
VKA tedavisine alternatif olarak, akut faz parenteral antikoagülasyon sonrası dabigatran uygulaması (günde iki kez 150 mg, ya da hasta 80 yaş üzerindeyse veya verapamil tedavisi görenlerde günde iki kez 110 mg) önerilmektedir.	I	Bd
VKA tedavisine alternatif olarak, akut faz parenteral antikoagülasyon sonrası edoksaban* verilmesi önerilmektedir.	I	B
Yeni oral antikoagülanlar (rivaroksaban, apiksaban, dabigatran, edoksaban) şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilmez. ^e	III	A
Reperfüzyon tedavisi		
Şok veya hipotansiyon olmayan hastalarda primer sistemik trombolizin rutin kullanımı önerilmez.	III	B
Orta-yüksek riskli PTE bulunan hastalarda hemodinamik dekompanseasyonun erken saptanmasını ve kurtarma reperfüzyon tedavisinin zamanında başlatılmasını sağlamak için yakın izlem önerilir.	I	B
Orta-yüksek riskli PTE bulunan hastalarda ve hemodinamik dekompanseasyona ilişkin klinik belirtiler olduğunda trombolitik tedavi düşünülmelidir.	IIa	B
Trombolitik tedavi sırasında beklenen kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda orta-yüksek riskli hastalar için cerrahi pulmoner embolektomi düşünülebilir. ^f	IIb	C
Trombolitik tedavi sırasında beklenen kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda orta-yüksek riskli hastalar için perkütan kateter aracılı tedavi düşünülebilir. ^f	IIb	B
Erken taburcu etme ve evde tedavi		
Düşük riskli akut PTE bulunan hastaların erken taburcu edilmesi ve uygun şekilde ayakta tedavi ve antikoagülan tedavisi sağlanabiliyorsa tedaviye evde devam edilmesi düşünülmelidir.	IIa	B

*DİKKAT: Edoksaban venöz tromboemboli tedavisi için Avrupa Birliğinde yetkililerin incelemesi altındadır. aPTT = aktive parsiyel tromboplastin zamanı; INR = uluslararası normalize oran; DMAH = düşük molekül ağırlıklı heparin; PTE = pulmoner tromboemboli; UFH = fraksiyone olmayan heparin; VKA = K vitamini antagonisti ^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cRisk kategorilerinin tanımı için bkz. Tablo 8.

^dRE-COVER ve RE-COVER II büyük bir çalışma olarak kabul edilmektedir.

^eRivaroksaban, dabigatranın ve edoksaban için kreatinin klirensi <30 ml/dak; apiksaban için <25 ml/dak.

^fMerkezde uygun deneyim ve kaynaklar mevcut ise(40).

2.9.9. Uzun süreli antikoagülasyon ve sekonder koruma

Venöz tromboembolizm antikoagülan tedavi altındayken bile nüks riski taşıyan bir hastalıktır. Nüks oranları tedavi süresince düşük kalırken, tedavi sonrası ilk altı ayda en yüksek olmak üzere, sonraki yıllarda azalarak devam eder (207-212). Pulmoner tromboembolizm nüksünü, posttrombotik sendrom ve tekrarlayan tromboemboliye bağlı pulmoner hipertansiyon gibi PTE'nin önemli komplikasyonlarını önlemek amacıyla antikoagülan tedavinin belli bir süre uzatılması gereklidir, bu yaklaşıma “sekonder profilaksi” denir.

Sekonder profilaksi için genellikle oral antikoagülanlar kullanılır.

2.9.9.1. Profilaksi süresi

Uzun süreli antikoagülan tedavi nüks sıklığını azaltırken, kanama riskini de arttırır. Sekonder profilaksi süresi, hastanın klinik özellikleri ve risk faktörlerine göre belirlenmelidir.

İlk VTE atağı sonrası hastada risk faktörü varlığı araştırılır. VTE ile birlikte immobilizasyon, medikal hastalık, östrojen tedavisi, gebelik cerrahi veya travma gibi reversibl ya da geçici risk faktörleri mevcut ise üç aylık profilaksi önerilir (213,214). İdiyopatik olgularda ilk atak sonrası profilaksi süresi en az üç ay veya daha uzun süreli (altı ay) olmalıdır (215,216).

Lupus antikoagülanı varlığı, kanıtlanmış Protein C veya S eksikliği, homozigot faktör V Leiden veya homozigot protrombin G20210A taşıyıcıları, ilk atakları bile olsa sürekli (yaşam boyu) oral antikoagülan kullanımı için adaydırlar (217,218).

İki veya daha fazla tekrarlayan idiyopatik veya trombofilik VTE olgularında en az 12 ay veya sürekli profilaksi önerilir (219).

Kanser hastalarında VTE riski ve nüks oranları yüksektir. Bu hastalarda ilk atakta bile kür sağlanana kadar uzun süreli antikoagülan kullanılmalıdır (217).

Sekonder profilaksi döneminde venöz dopler ultrasonografi ile kalıntı (rezidü) trombüsün izlenmesi, tedavi süresini belirlemede yol göstericidir. Oral antikoagülan tedavi sonrası D-dimer düzeylerinin yüksek seyretmesi ya da kalıntı venöz tromboz varlığı nüks için önemli prediktif faktörlerdir (220,221).

2.9.2.2. Antikoagülasyon süresi

PTE'li hastalarda antikoagülan tedavisinin amacı VTE rekürrensini önlenmesidir. DMAH, VTE ve kanser tanısı olan hastalarda tercih edilirken, VKA'lar çoğu durumda kullanılmaktadır. VTE'ye yönelik genişletilmiş tedavisinde üç yeni oral antikoagülan değerlendirilmiştir (40).

Tablo 15. Pulmoner tromboemboli sonrası antikoagülan süresi için öneriler

	Sınıf ^a	Düzye ^b
Geçici (geri döndürülebilir) risk faktörüne bağlı PTE bulunan hastalar için önerilen oral antikoagülan süresi 3 aydır.	I	B
Uyarılmamış PTE bulunan hastalarda, en az 3 süreyle oral antikoagülan kullanılması önerilir.	I	A
Uyarılmamış PTE’de ilk atağın geliştiği ve kanama riskinin düşük olduğu hastalarda genişletilmiş oral antikoagülan düşünülmelidir.	IIa	B
Uyarılmamış PTE’de ikinci atağın geliştiği hastalarda süresiz antikoagülan tedavisi önerilir.	I	B
Rivaroksaban (günde bir doz 20 mg), dabigatran (günde iki kez 150 mg veya 80 yaşından büyük ya da verapamil tedavisi gören hastalarda günde iki kez 110 mg) veya apiksaban (günde iki kez 2,5mg), genişletilmiş antikoagülan tedavisi gereken durumlarda VKA’ya alternatif olarak düşünülmelidir (şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar hariç) ^c	IIa	Bd
Genişletilmiş antikoagülasyon uygulanan hastalarda, bu tip bir tedavinin risk-fayda oranı düzenli aralıklarla yeniden değerlendirilmelidir.	I	C
Oral antikoagülan kullanmayı reddeden ya da oral antikoagülanların hiçbir formunu tolere edemeyen hastalarda, aspirin genişletilmiş ikinci VTE profilaksisi için kabul edilebilir.	IIb	B
PTE ve kanser tanısı olan hastalarda 3-6 ay süreyle vücut ağırlığına göre ayarlanan subkutan DMAH düşünülmelidir.	IIa	B
PTE ve kanser tanısı olan hastalarda (ilk 3-6 ay sonrasında) süresiz olarak veya kanser tedavi edilene kadar genişletilmiş antikoagülasyon düşünülmelidir.	IIa	B

3. D VİTAMİNİ

Vitaminler dışarıdan alınması zorunlu besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen, VD (Vitamin D) bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin feedback mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir (222,223).

VD; kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler. Serum kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde paratiroid hormon ile sinerjik etki gösterir ve kemik mineralizasyonuna katkıda bulunur (224).

Kalsiyum ve fosfor hemostazı dışında, aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D [1,25 (OH)₂D] nükleer vitamin D reseptörü (VDR) aracılığı ile hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonu ile ilgili birçok geni de regüle etmektedir. Böylece hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve apoptozu, immün ve hormonal regulasyon ve vücudumuzla ilgili başka diğer süreçlerde de görev almaktadır (225).

VD'nin sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün ve allerjik, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıkların önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (225-229).

3.1. Vitamin D'nin Özellikleri

VD başlıca iki formdan meydana gelir; bitkilerde bulunan ergosterolden oluşan ergokalsiferol (vitamin D₂) ve ciltte ultraviole B (UVB) ışınlarına maruziyet sonucu 7-dehidro kolesterol'den (7DHC) oluşan kolekalsiferol (vitamin D₃) (222,227,230,231). Gerçekte bir prohormon olan VD'yi insanlar yiyeceklerden, diyet desteklerinden ve deride güneş ışığına maruziyetle endojen sentezle sağlarlar (232). Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan VD'nin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. VD'nin tüm formları serumda VD bağlayıcı proteine (DBP/transkalsiferin), az bir kısmı da albumine bağlanır. Karaciğer ve böbrekte

ardışık olarak hidroksilasyona uğrayarak aktif formları olan 25 (OH)D ve 1,25 (OH)₂D'ye dönüşür (223,233,234).

Özellikle takviye edilmedikçe besinlerle alınan VD'nin büyük bir önemi yoktur. Yiyecekler ve diyet desteklerinde VD kolekalsiferol veya ergokalsiferol şeklinde bulunabilir. Somon, uskumru, sardalya, ton balığı gibi yağlı balık türleri, yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi VD yönünden zengindir. Hiçbir gıda maddesi günlük ihtiyacı karşılayacak kadar VD içermez (223,232). Bu nedenle güneş ışığı temel kaynaktır ve yeterince faydalanılırsa ilave VD almaya gerek yoktur (223,235)

Sentezlenen kolekalsiferol miktarı bulunulan enleme, güneş ışığındaki mevsimsel değişimlere (UV ışınlarının miktarı ile doğru orantılıdır), güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açıya (güneş zirve açısı, Zenith açısı), hava kirliliği düzeyine, cilde sürülen koruyucu kremlere, giyinme tipine, ciltteki pigmentasyon miktarına (pigmentasyon miktarı ile ters orantılıdır) ve başka diğer faktörlere bağlıdır (233,236).

VD3'ün deriden sentezi için önemli olan faktör güneş ışınının deriye ulaştığı "Zenith" açısıdır. Bu açıdaki artma (ışınların daha oblik gelmesi) kış aylarında (Kasım-Mart) özellikle 35. paralelin üzerinde yaşayan insanlarda derideki VD sentezinin hemen hemen durma noktasına gelmesini açıklamaktadır (235).

Deriden VD sentezi için sınır değer olarak her bir cm² başına 18-20 mJ UVB ışını gerekmektedir.

Kalsiyum ve fosfor homeostazında sorumlu VD'nin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25 (OH)₂D'dir (kalsitriol) (229). Serum konsantrasyonu 20-50 pg/ml (50–125 pmol/L) ve serum yarı ömrü yaklaşık 15 saattir (237,238). 25 (OH)D konsantrasyonu 1,25 (OH)₂D'nin yaklaşık 1000 katı kadar iken 1,25 (OH)₂D etki yönünden 25 (OH)D'den 100 kat daha güçlüdür (228,236,239,240). Dolaşımdaki VD'nin büyük kısmı 25 (OH)D şeklindedir. 25 (OH)D vücudun tüm VD havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametre olup kas ve yağ dokusunda depolanmış VD ile bir denge

halindedir (235). 25 (OH)D'nin normal serum konsantrasyonu 8-80 ng/ml (20-200 nmol/L) arasında değişir. Serumdaki yarı ömrü 21 gündür (224-241).

Plazma 25 (OH)D seviyeleri değiştirilemez ekolojik faktörler (mevsim, lokal hava durumu, atmosferin özellikleri ve enlem), değiştirilebilir bireysel yaşam tarzı faktörleri (giyinme, diyet alışkanlıkları, güneşlenme alışkanlıkları) ve değiştirilemez bireysel faktörlere (ırk, pigmentasyon, cilt kalınlığı ve yaş) bağlıdır (242).

Yaşlanma ile VD prekürsörü olan 7DHC'nin azalması nedeniyle cildin VD 3 üretim kapasitesi azalır. Çağımızın önemli bir sorunu olan obezite de VD eksikliği ile ilişkilidir. VD yağda çözünür olması nedeniyle vücut yağına birleşiktir. Normal kilolu bireylerde VD'nin vücut yağında depolanma yeteneği ciltte VD üretimi için güneş ışığının yetersiz olduğu kış mevsimi boyunca vücuda VD sağlar. Vücut kitle indeksi 30 kg/m² üzerinde olan obez çocuklarda ve erişkinlerde VD'nin vücut yağında birikmesi biyoyararlılığını azaltır (227-243).

3.2. Etki Mekanizması

Biyolojik olarak aktif form olan 1,25 (OH)₂D etkilerini bir intrasellüler hormon reseptör olan VDR'ye bağlanarak gösterir. 1,25 (OH)₂D'nin moleküler etki mekanizması genomik ve non-genomik etkilerini içerir. Genomik etkileri 1,25 (OH)₂D'nin yüksek afiniteli nükleer VDR'ye bağlanması ile başlayan klasik mRNA transkripsiyonu ve eşlik eden de novo protein sentezi ile olur. VD'nin nongenomik fonksiyonları ise 1,25 (OH)₂D'nin plazma membran-ilişkili reseptöre bağlanması ile oluşan hızlı, nontranskripsiyonel cevaplardır. Bu cevaplar ikincil mesajcı oluşumuna (cAMP, diacylglycerol, inositol triphosphate, arachidonic acid) veya intrasellüler proteinlerin fosforilasyonuna neden olan bir kaskadı başlatır. Bu reseptörler kemik, böbrek, paratiroid bezi ve barsaklar gibi VD'nin vital kalsemik etkilerini içeren klasik hedef dokularda bulunur (224-244).

1,25 (OH)₂D reseptörleri bu hormon için klasik hedef organlar olarak bilinmeyen cilt, meme, hipofiz, paratiroidler, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ile aktive T ve B lenfositlerinde de bulunmaktadır (224-228). Bu hücrelerdeki fizyolojik fonksiyonu hala keşfedilmeyi

beklemektedir. $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}$ keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder, keratinositlerin terminal diferansiyasyonunu uyarır, monositlerin interlökin 1 üretmesini ve makrofaj ve osteoklast benzeri hücrelere diferansiyasyonunu indükler. Ayrıca, PTH üretimini inhibe eder ve yine T ve B hücrelerinden sırasıyla interlökin 2 ve immunoglobulin üretimini inhibe eder. Ayrıca meme kansinömları, melanömlar ve promyeloblastlardan kaynaklananları da içeren çeşitli tümör hücreleri de $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}$ reseptörlerine sahiptir. $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}$ reseptörü olan tümör hücre serileri, hormonal proliferasyon hızını azaltarak ve diferansiyasyonu artırarak cevap verirler. Kalsitriol lösemi tedavisinde faydalı değilse de, kalsitriolün ve analogu olan kalsipotrienin antiproliferatif etkileri psöriazis tedavisinde kullanımlarına temel oluşturmaktadır (224).

3.3. Vitamin D'nin Etkileri

3.3.1. Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkileri

VD iskelet gelişiminde, kemik sağlığını sürdürmede ve nöromusküler fonksiyonlarda önemli rol oynar. VD eksikliği kemikte demineralizasyona neden olur. Çocuklarda zamanla kemikler yumuşar ve deforme olur. Büyüme geriliğine yol açar, uzun kemiklerin epifizleri genişler ve bacaklarda deformiteler olur (226). Erişkinlerde VD eksikliği osteopeni ve osteoporozu kolaylaştırır ve arttırır, kırık riskini arttırır (227,228,245). İskelet kasında VD reseptörleri vardır. Kasta VD kas fonksiyonu boyunca kalsiyum transportunun düzenlenmesinde, yüksek enerjili fosfat bileşiklerin üretimi için inorganik fosfat alımında ve protein sentezinde önemli bir rol oynar. Yaşlılarda düşük serum VD seviyeleri, farklı çalışmalardaki bulgular biraz çelişkili olmasına rağmen, kas zayıflığı, kötü fiziksel performans, denge problemleri ve düşmelerle ilişkilendirilmektedir (246).

VD eksikliği olan yaşlı popülasyonda VD suplemantasyonunun kas gücünü, yürüme mesafesini ve fonksiyonel yetenekleri artırdığı, düşmeleri ve nonvertebral kırıkları azalttığı gösterilmiştir (247).

3.3.2. Vitamin D'nin iskelet dışı etkileri

Son yıllarda birçok hücrede VD varlığı gösterilmiştir. Bunlar arasında; bağırsak hücreleri, kolon enterositleri, karaciğer hücreleri, osteoblastlar, kondrositler, prostat, plasenta, meme, over, hipofiz, pankreas, kas, distal renal hücreler, deri fibroblast ve keratinositleri, epidermal hücreler, aortik endotel hücreleri, dolaşımdaki immün hücreler (monositler, transforme olmuş sayılabilir) ve $1,25 (OH)_2D$ bu dokularda etkili olur.

Direkt veya indirekt olarak $1,25 (OH)_2D$, 200'den fazla geni kontrol eder, Bu genler arasında hücre proliferasyonunu, diferansiyasyonunu, apoptozisi ve anjiyogenezisi kontrol eden genlerde bulunmaktadır. VD hücre proliferasyonunu normal ve kanser hücrelerinde azaltır ve terminal değişimlerini sağlar. Psöriyaziste $1,25(OH)_2D3$ 'ün kullanılması bu gerçeklere dayanmaktadır.

3.3.2.1. Diyabet

VDR'ler aktif T ve B lenfositlerinde, aktif makrofajlar, dentritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immün sistem hücrelerinde ve yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır (248,249). VDR'lerin güçlü immünmodülatör etkileri vardır. Hayvan modelleri ve insanlardaki son çalışmalar VD'nin glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde, tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus (DM) gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini ileri sürmektedir. Tip 1 DM gelişen bazı topluluklarda VDR gen polimorfizmi ile ilişki vardır. Epidemiyolojik veriler uzun zamandır yaşamın erken döneminde VD'ye maruziyetle tip 1 DM gelişimi arasında bir bağlantı bildirmektedir. İnfantlarda artmış VD alımıyla tip 1 DM gelişim riskinin azaltılabileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır. Son dönemlerde VD, tip 2 DM gelişimine katkısı olduğu bilinen pankreatik β hücre fonksiyon defektleri, insülin duyarlılığı ve sistemik inflamasyon gibi durumlarla ilişkilendirilmektedir. İlişki bildiren çalışmaların çoğu gözlemseldir. Bir metaanaliz düşük VD seviyeleri, kalsiyum veya süt alımı ile tip 2 DM veya metabolik sendrom arasında nispeten tutarlı ilişki göstermiştir (230).

3.3.2.2. Kanser

1980'lerin sonu ve 1990'ların başında ABD ve Avrupa'nın yüksek enlemlerinde yaşayanlarda kolon, prostat ve meme kanserinden ölüm riskinde artış bildirilmiştir (228). Meme, kolon, prostat kanser hücreleri ve lösemik hücreler gibi birkaç farklı kanser hücresi VDR bulundurur. Kalsitriolün bu hücreler üzerinde inhibitör etkisi vardır. Etki mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte hücresel siklusun düzenlenmesi, diferansiyasyonun stimülasyonu, büyüme stimülasyonunun bozulması, angiogenezisin inhibisyonu, malign hücrelerin artmış apoptozisi şeklindedir (243). Hayvan modelleri ve insanlardaki gözlemsel çalışmalar VD'nin kanserin önlenmesi ve sağkalımda faydalı olduğunu desteklemektedir (230). Günlük 1100 IU VD3 ve 1000 mg kalsiyum alan postmenopozal kadınlarda 4 yıllık süre için kanser gelişimi riskinin %60 olarak azaltılabileceği bildirilmektedir (227).

3.3.2.3. Depresyon ve Kognitif Durum

VD eksikliği depresyon ve azalmış kognitif fonksiyonla ilişkilendirilmektedir (226). Gözlemsel çalışmalar Alzheimer'lı hastalarda demansı olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında, VD seviyelerinin düşük olduğunu göstermiştir. Bu ilişkinin olası biyolojik nedeni hipokampusta VDR'lerinin varlığı ve VD'nin antioksidatif etkisidir. Alzheimer hastası 225 kişideki bir çalışmada VD seviyeleri ile hastaların Mini Mental Durum Değerlendirme skorları arasında korelasyon bulunmuştur (230).

3.3.2.4. Kronik Ağrı

VD'nin kemik hemostazında önemli rol oynaması nedeniyle VD eksikliği ile kronik bel ağrısını da içeren kronik ağrı sendromları arasında ilişki olup olmadığı sorgulanmaktadır. Birkaç vaka serisi ve gözlemsel çalışmada kronik ağrılı hastalarda bozulmuş nöromusküler fonksiyon ve nosisepsiyonun kaynağının VD yetersizliği olabileceği ileri sürülmektedir (230). Kronik ağrılı hastalarda kontrol grubuna göre düşük 25 (OH)D seviyesi olduğu gösterilememiştir ve VD tedavisi ile ağrıda düzelme görülmemiştir. Neden-sonuç ilişkisini doğrulamak amacıyla ağrı ile 25 (OH) D seviyeleri arasındaki ters ilişkiyi ve VD takviyesi ile olumlu sonuçların elde edildiğini göstermek için girişimsel çalışmalar gereklidir (250).

3.3.2.5. Vitamin D ve infeksiyon hastalıkları

1,25 (OH)₂D güçlü bir immünmodülatördür. Yakın zamanlı insan araştırmaları VD sitokin sisteminin, antimikrobiyalpeptidlerin monosit-makrofaj sisteminden jenerasyonunda gerekli olan bir ara madde olduğu olasılığını gündeme getirmiştir (251). İnsan monosit-makrofajlarındaki deneylerle bugün, insan monosit-makrofaj Toll like reseptör (TLR) yolağının, patojenle ilişkili membran örneklerinin aktivasyonu, *Mycobacterium tuberculosis*'teki gibi mikrobik ajanlarla dökülmesi, bu hücrelerde CYP27 B1 hidroksilaz ve VDR genlerinin ekspresyonunu başlatır (252).

VD'nin immünmodülatör etkisi ile ilgili ilk deliller; düşük 25(OH)D düzeyleri olanların *M. tuberculosis* infeksiyonuna daha hassas ve hastalığı daha ağır geçiriyor olmalarının fark edilmesiyle gündeme gelmiştir (253).

Başka bazı araştırmalarda belli VDR polimorfizmi olanların tüberküloz infeksiyonuna daha hassas oldukları saptanmıştır. Bu gerçek, zenci Amerikalıların neden sıklıkla VD eksikliği nedeniyle, tüberküloza daha yatkın olduklarını izah edebilir.

Monositler ve makrofajlar lipopolisakkaritlerle veya *M.tuberculosis* ile karşılaştırıldıklarında, VDR genini ve 25 (OH)D, CYP27B1 alfa hidroksilaz genini “up-regule” eder. Artmış 1,25 (OH)₂D yapımı, “cathelicidin” senteziyle sonlanır. Bu madde infeksiyon ajanlarını tahrip edebilecek bir peptiddir. VD yetmezliği veya eksikliğinde makrofajlar, CYP27B1 hidroksilaz için yetersiz substrat 25(OH)D varsa, lokal olarak yetersiz 1,25 (OH)₂D oluşur ve bu 1,25 (OH)₂D'nin, makrofaj VDR'ye bağlanmasını azaltır, sonunda 1,25 (OH)₂D VDR'nin antimikrobiyal genlere yöneltilmiş aktivasyonunu kısıtlar. Serum 25(OH)D düzeyleri, 20 ng/mL altına indiğinde monosit ve makrofajlar bu immün yanıtı başlatamazlar.

Diğer mikrobiyal hastalıklarda da 25(OH)D düzeylerinin etkileri araştırılmıştır. Örneğin; üst solunum yolu infeksiyonlarının yılın hangi mevsimi olursa olsun serum 25(OH)D düştüğünde veya 25(OH)D düzeylerinin daha fazla düştüğü kış aylarında en sık görüldüğü gösterilmiştir (254).

3.3.2.6. Vitamin D ve otoimmünite

İmmün yanıtla ilgili hücrelerde VD reseptörünün belirlenmesi ve aktive olmuş dendritik hücrelerin VD sentez ettikleri gösterildiğinde VD'nin immün regülatuar sistemin bir parçası olabileceği düşünülmüştür. VDR, nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir ve VDR'nin mononükleer hücreler, dendritik hücreler, antijen prezente eden hücreler kadar, aktive T-B lenfositlerinde de bulunduğu gösterilmiştir. Primer lenfoid organlar (kemik iliği ve timus) immün sistemin geliştiği ve değişime uğradığı merkezlerdir ve buralarda VDR gösterilmiştir. Sessiz CD4 hücreleri düşük konsantrasyonlarda VDR eksprese ederler, aktive olduklarında bu ekspresyon beş misli artar, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ün kazanılmış, antijen spesifik immün yanıt üzerine etkisi T lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu (özellikle Th1 kolu üzerine) ile karakterizedir. CD4 T hücrelerinin $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ile tedavi edilmesi, Th1 hücre proliferasyonunu ve ve sitokin yapımını inhibe eder; ortama $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ün eklenmesi ise IL-2 ve interferon γ 'ün CD4 hücreleri tarafından salgılanmasını azaltır, IL-5, IL-10 yapımını artırır ki bu, T hücre yanıtını Th2'nin baskınlığına iter. IL-4 regülasyonunda $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ün etkisi çelişkilidir. Th2 ile ilgili IL-4 yapımı, *in vivo* $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tedavisiyle “up-regule” edilir. Bazı gözlemlerde ise hem Th1 ve hem de Th2 hücrelerinden, sitokin yapımının (IL-4 dahil) inhibisyonu gözlenmiştir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ile IL-6 ekspresyonu inhibe edilir ki bu sitokin, T17 hücrelerinin uyarır, T17 hücreleri, otoimmün reaksiyonun önemli bir komponentidir. *In vitro*, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, monositlerin, dendritik hücrelere değişimini ve T hücrelerinin bunlar üzerinde oluşturduğu uyarıcı aktiviteye müdahale eder. Dendritik hücre değişiminin ve IL-12 salgılanmasının en etkinbloke edicisi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'tür. Ayrıca $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ fagositozu, makrofajlar tarafından bakteri öldürülüşünü uyarır; fakat dendritik hücrelerin ve makrofajların antijen prezente etme kapasitelerini süprese eder; makrofajların, lenfositlerde antijen prezentasyonunda hücre yüzeyinde MHC-II moleküllerinin ekspresyonunu azaltır. İlginç olarak B hücrelerinde VD, antikor salınımını ve otoantikor yapımını inhibe eder.

3.3.2.7. Vitamin D ve otoimmün hastalıklar

Uygunsuz immün saldırının nedeni bilinmemektedir. Bunda çeşitli faktörlerin rol oynadığı bilinmekle beraber, kişinin VD düzeyinin de otoimmün sistemle ilgili olduğu düşünülmektedir. Romatoid artrit, multiplskleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıkları olan kişilerdeki T hücreleri, immün sistemi bireylerin iç organları ve periferik dokularında inflamatuvar yanıt yaratmak üzere yönlendirirler. Geniş bir toplum çalışması olan “Nurses Health Study Iand II” de VD alımı en yüksek beşlide olan kadınlarda, multipl skleroz gelişmesi %40 daha az bulunmuş (255). “Iowa Women’s Health Study” de 29.368 kadında romatoid artrit oluşu, VD alımı ile ters orantılı bulunmuş, ayrıca romatoid artrit ağırlığı ile VD serum konsantrasyonlarının ilgili olduğu, anlaşılmıştır (256). Ayrıca, deneysel olarak VD eksikliğinin inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve multipl sklerozu alevlendirdiği, sıçanlarda VD’nin multipl skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarını süprese ettiği de gösterilmiştir.

İlginç olarak VD yeterli olsa bile, D hormonu verilmesinin, hayvanlarda otoimmüniteyi inhibe ettiği gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’ndeki Afrikalı Amerikalılarda sistemik lupus eritematozis (SLE) insidansı üç misli artmış olup, daha erken yaşlarda görülmektedir ve morbidite ve mortalite oranları beyazlardan daha yüksektir.

Buna karşın batı Afrika’da yaşayan siyah ırktan olanlarda hastalık prevalansının yüksek olmaması; ABD’deki siyah ırktan olanlarda yüksek SLE prevalansının sadece genetik nedenlerle olduğunu izah etmez. Bu farklılık ultraviole ışınlarının pigmenti fazla olan deriden penetrasyonu nedeniyle, batı ülkelerinde yaşayan siyah ırktan olanlardaki azalmış güneş ışığına maruziyet sonucu, kandaki düşük VD konsantrasyonlarına bağlı olabilir.

Bu hipotez diğer çalışmalarda, yeni tanı almış SLE’li hastalarda kontrollere göre önemli derecede düşük 25(OH)D düzeyleri bulunması ile de desteklenmektedir. Ayrıca, SLE’li hastalarda çok çeşitli nedenlerle VD düzeyleri düşük bulunmuştur. Düşük VD düzeyi ile hastalığın ağırlığı arasında korelasyon vardır ve bu nedenle SLE’li hastalarda VD eksikliğinin tedavisi önem kazanmaktadır (257).

3.3.2.8. Vitamin D ve astım

Son yıllarda yapılan çalışmalarda in utero VD'nin de dahil olduğu gıdasal maddelerin, atopi ve solunum yolu hastalıklarını etkilediği anlaşılmıştır. Gebelikte maternal diyeti değerlendiren yapılmış iki geniş çalışmada, yüksek VD düzeylerinin astıma ve vizinge karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir. Gebelik boyunca maternal VD düzeylerinin artırılmasının vizing semptomları riskinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Başka bir araştırmada ABD'deki kuzeydoğu bölgelerinde gebelik sırasında yüksek maternal VD alınmasının erken bebeklik devresinde tekrarlayıcı vizingi azalttığı saptanmıştır (258).

Miyeloid ve respiratuar epitel hücrelerinde katelisidin ve TLR koreseptör CD14 eksprese edilirler ve her ikisini de kodlayan genlerin promotörlerinde VDR “response element” vardır ve VD ile regüle edilirler (259).

3.3.2.9. Vitamin D ve şişmanlık

Şişmanlığın VD yetersizliğine de neden olduğu saptanmıştır. Obezlerin fiziksel görüntüleri nedeniyle güneşe fazla çıkmadıkları veya aktif VD metaboliti olan 1,25 (OH)₂D'nin arttığı ve bunun da 25(OH)D'nin hepatik sentezi üzerine negatif etki yapmasından ya da fazla olan yağ dokusunda VD'nin fazla tutulmasıyla metabolik olarak kandan arındırıldığı ileri sürülmüştür.

Obezlerde düşük 25(OH)D düzeyleri vardır ve yükselmiş PTH düzeyleri ile birliktedir. Bu kişilerde 25(OH)D'nin neden düşük olduğu tam olarak bilinmemektedir.

Bir çalışmada beden kitle indeksi (BKİ)<25 ve >30 olan sağlıklı bireyler bir fototerapi ünitesinde bütün vücut ultraviole ışınlamasına tabi tutulmuş, bazal ve 24 saat sonra VD₃ düzeyleri ölçülmüştür. Bazal düzeyler farklı olmamasına karşın ultraviole sonrası her iki grupta VD₃ düzeyleri artmış; fakat vücut yüzeyi daha fazla olan obezlerin VD₃ düzeyi yüksek olacağı beklenirken, kontrollere göre %57 daha az bulunmuştur. Obezlerin ve kontrolların derilerindeki 7DHC düzeyleri ise aynı bulunmuştur (260).

Birçok araştırma erişkin obezitesinin 25(OH)D düzeyleri ile ters orantılı olduğunu göstermiştir ve adipogenezin 1,25 (OH)₂D ile inhibe olduğu ileri sürülmüştür (261).

Diğer bir araştırmada serum 25(OH)D, antropometrik ölçümler, vücut yağı ve doruk kemik kütlesi ölçümleri yapılmış; visseral, subkütan yağ ve total vücut yağının DEXA ile ölçümleri arasında çok kuvvetli negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Ayrıca, normal serum 25(OH)D düzeyleri olan kadınlarda, düşük olanlara göre vücut ağırlığı, vücut kütlesi, bütün bölgelerdeki ölçülmüş yağ miktarları daha düşük bulunmuştur (262).

VD yetmezliği veya eksikliği ile epidemiyolojik veriler gözden geçirildiğinde, insandaki metabolik sendromun bütün elementleri ile 25(OH)D düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu anlaşılmıştır.

NHANES popülasyonu datası gözden geçirildiğinde yıllar içerisinde hipertansiyon, obezite, insülin direnci ve glukoz intoleransındaki artma ile birlikte, 25(OH)D düzeylerinde meydana gelen düşme ve aynı zaman dilimi içinde gözlenen BKİ artışı çok ilginçtir (263). Araştırmalar intestinal by-pass geçiren morbid obezlerde 25(OH)D düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir, bu da yağ dokusunun normal 25(OH)D düzeylerinde süratle kaybedildiğini göstermektedir (264).

Düşük 25(OH)D düzeylerinin obezite ile birlikteliğinin nedeni; yağda eriyen VD'nin deride sentez edildikten sonra mevcut olan aşırı yağ dokusundaki yayılımı nedeniyle dolaşımdan arındırıldığını, kısmen de VD'nin bu depolarda tercihan yerleşmesi nedeniyle olduğu düşünülebilir. İnsanlarda henüz test edilmemiş olmasına karşın normal diyet alan farelerde yapılan deneyler VD eksikliğinin vücut ağırlığını artırdığını ve VDR'de veya CYP27B1 hidroksilaz null mutasyonları olanlarda, tersine visseral yağ birikimini ve kilo alımını önlediğini göstermiştir. VDR üzerinden vücut yağının bu artışının, bir ileri besleme tarzında VD eksikliğini daha da artırdığı ileri sürülmüştür (265).

3.3.2.10. Vitamin D eksikliği ve kardiyovasküler hastalıklar

Epidemiyolojik veriler koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet gibi hastalıkların, VD eksikliği gibi, ekvator bölgesinden uzaklaştıkça arttığını bize göstermektedir.

Miyokard infarktüsü, inme, kalp yetmezliği, diyabetik kardiyovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı olanlarda, düşük VD düzeyleri saptanmıştır. NHANES III çalışmasında 25(OH)D düzeylerinin hipertrigliseridemi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve obezite ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu artmış kardiyovasküler risk, hipertansiyon mevcudiyetinde daha abartılı olmaktadır.

NHANES III çalışmasında, ortalama sistolik kanbasıncı, serum 25(OH)D düzeyleri en yüksek beşlikte olanlarda, en düşük olanlara göre 3 mm daha düşük olarak bulunmuştur (266). “Framingham Offspring Study” de kardiyovasküler hastalıkları olmayan bireylerde, 5.4 yıl izlemde, 25(OH)D düzeyleri düşük olanlarda, ana kardiyovasküler olayların %53-80 daha yüksek olduğu saptanmıştır (267).

Kronik VD yoksunluğu sekonder hiperparatiroidizme neden olur ve kardiyovasküler sistemde olumsuz durumlar oluşturur. Paratiroidektomi yapılanlarda miyokard infarktüsü, inme ve ölüm riski %40 daha düşük bulunmuştur. Bir başka araştırmada yaşlılarda PTH düzeyi yüksek olanlarda, düşük olanlara göre mortalite ikimisi artmaktadır. Artmış PTH düzeyleri kan basıncında ve miyokard kontraktilitesinde artışa neden olur ki, buda hem sol ventrikülün hem de damar duvarının hipertrofisi, apoptozi ve fibrozisine neden olur. VD eksikliğine/veya PTH artışı, özellikle de hafif veya orta derecede renal yetmezliği olanlarda, kalp kapakçıklarının, mitral anulusunun ve miyokardiyumun kalsifikasyonuna neden olur.

Kronik böbrek hastalığı, artmış kardiyovasküler risk ve mortalite ile birliktedir ki, bu durum kısmen VD yetersizliği ile ilgili olabilir. VD tedavisi ile hastaların sağkalımının arttığı gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılmış bir meta-analizde günlük >500 IU VD verilmesinin bütün nedenlere bağlı mortaliteyi, kısmen de kardiyovasküler ölümleri düşürdüğü saptanmıştır. Bu etki direkt kalsiyumla ilişkili değildir ve kalsiyum verilmesine göre, VD verilmesi daha etkin olmaktadır. Hatta

kalsiyum verilmesinin özellikle kronik böbrek hastalığı olanlarda, kardiyovasküler riski olumsuz yönde etkilediğine dair veriler vardır.

Kalsiyum tedavisi, serum kalsiyumunu yükselterek arteriyel kalsifikasyonları artırıyor olabilir (268).

3.3.2.11. Vitamin D ve renin anjiyotensin sistemi (RAS)

Son 20 yıldır yapılan epidemiyolojik ve klinik araştırmalar, VD ile plazma renin aktivitesi ve/veya kan basıncında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir.

VD eksikliği, renin anjiyotensin (AII)- aldosteron sisteminin (RAS) upregülasyonuna ve sol ventrikül ve vasküler düz kas hücrelerinin hipertrofilerine neden olur. İnsan çalışmaları $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin renin sentezini inhibe ettiğini ve kan basıncını düşürdüğünü göstermiştir.

Deri rengi koyulaştırma amacıyla, UV ışınlarına maruz kalmış (üç ay süreyle haftanın üç günü) bireylerde $25(\text{OH})\text{D}$ %180 artmış ve hem sistolik hem de diyastolik kan basınçlarında 6 mmHg azalma meydana gelmiştir. Kan basıncı yükselmeleri ve hipertansiyon prevalansı ile bireyin yaşam yerinin ekvatorun kuzey ya da güneyinde oluşu ve yüksekliğiyle ilgili olduğunu bazı çalışmalar telkin etmektedir.

Çin'deki ulusal bir araştırmada, hipertansiyon ve inmelerin memleketin kuzeyinden, güneyine gidildiğinde azaldığı gösterilmiştir.

Ilıman bölgelerde yaşayanlarda mevsimsel olarak kan basıncı değişiklikleri meydana geldiği ve (ki VD eksikliği görülme olasılığı sıktır) kan basınçlarının, kış aylarında daha da yükseldiği bilinmektedir.

Çeşitli çalışmalarda kan basıncının normotensif ve hipertansif olanlarda serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ düzeyleriyle tersine bir ilişki gösterdiği bilinmektedir. VD'nin bu etkileri RAS sistemini regüle etmesi ile ilgilendirilmiştir. Renin, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ gen ekspresyonunu süprese etmektedir. VDR (-/-) sıçanlarda, renin mRNA ve protein düzeyleri böbrekte plazma AII yapımı da artmıştır.

Sonuç olarak VDR (-/-) sıçanlarda hipertansiyon, kardiyak hipertrofi ve artmış su alımı meydana gelir, zira A II güçlü bir vazokonstrüktör ve susuzluk yaratan bir maddedir. VD'nin renin ekspresyonu üzerine olan süpresif etkisi, in vivo olarak "wild"-tip sıçanlarda gösterilmiştir. Bu hayvanlarda 1,25 (OH)₂D'nin biyosentezinin stronsiyum ile inhibisyonu, renin upregülasyonuna, 1,25 (OH)₂D ile tedavi verilmesi ise, böbrekten renin ekspresyonunun süprese olmasına yol açar. Normal fizyolojik şartlardaki kalsiyum düzeyini idame ettirme yanında, 1,25 (OH)₂D, renin uyarıcı faktörleri, vücutta uygun renin düzeyleri sağlamak üzere antagonize eder. Belkide ileride bazı VD analogları kan basıncı regülasyonunda kullanılacaktır (269).

3.3.3. Vitamin D ve Tromboz

Morawitz koagülasyonun dört faktör arasındaki etkileşim ile oluştuğu teorisini ortaya atmıştır. Bu faktörlerin üç tanesi plazmada olup, protrombin, kalsiyum iyonları ve fibrinojendir. Fakat dördüncü faktör olan trombokinaz (bu gün tromboplastin veya tissue factor (TF) olarak bilinir) ise trombosit ve lökositlerde bulunur. Kan yabancı bir doku veya yüzey ile temas ettiğinde trombosit ve lökositler agregasyon oluşturur ve TF salınımına neden olur. TF ile protrombin etkileşimi kalsiyum iyonlarının da ortamda bulunması ile trombin formasyonuna yol açar. Trombin ise fibrinojenin pıhtının iskeletini oluşturacak olan fibrine dönüşümünü sağlar. Hasarlanmış doku hücreleri TF'nin ikinci kaynağı olup, yara yerinde kanın daha hızlı pıhtılaşmasına neden olur (270).

VD'nin aktif metaboliti olan 1,25 (OH)₂D, trombomodulin regülasyonunda ve doku faktörü (271) düşürüp antikoagülan özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. 25(OH)D düzeyinin plazminojen etkinleştirici inhibitörü-1 (PAI-1) ve doku-tipi plazminojen aktivatörü antijen (t-PA Ag) düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PAI-1, fibrinolitik aktivitenin bir göstergesidir ve seviyesi kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. T-PA Ag, endotelial işlev bozukluğunu gösteren kullanışlı bir markerdir. Endotel hücreleri, 25(OH)D'den 1,25 (OH)₂D oluşumunu sağlayan 1 α -hidroksilaz enzimiyle birlikte reseptör aktivitesi gösterir. Tip 2 diyabette, düşük dozda 25(OH)D takviyesi ile hastalarda vazodilatasyon (yani geliştirilmiş endotel fonksiyonu) ile kan basıncı (272) azaldığı görülmüştür. VD endotelial fonksiyonunu iyileştirmesi

dolaylı olarak kan basıncını (272,273) ve vasküler direnci azaltması (272); enflamatuvar sitokinlerin (tümör nekroz faktörü- α , interlökin-6) 'nin aşırı ekspresyonunu engelleyen bir bağışıklık düzenleyicisi olarak (274,275) ve interlökin-10 düzeyini yükseltmesi sonucu (276) olur. Böylece, damar endotel bütünlüğünün korunmasında VD' nin etkisi gösterilmiştir. Düşük VD, vasküler düz kas hücresi çoğalması ve endotel hücre fonksiyon bozukluğu, vasküler ve miyokardiyal hücre kalsifikasyonu ve artmış enflamasyon yol açabilir (276).

VDR ligandları trombomodulini (Koyama ve arkadaşları, 1998; Maillard ve arkadaşları, 1993 Ohsawa ve diğerleri, 2000) arttırıcı ve doku faktörü (Koyama ve arkadaşları, 1998; Ohsawa ve diğerleri, 2000) üretimini azalttığı gösterilmiştir (277). Monositlerde, VDR ligandları ile tedaviyle, trombomodulin üzerindeki oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteini, doku faktörü ve tümör nekroz faktörünün prokoagülan etkileri tersine çevirdiği görülmüştür (277). Bundan başka, VDR ligandları doku plazminojen aktivatörü (Gyetko ve diğerleri, 1988) ekspresyonunu arttırdığı ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) ifadesini azalttığı (Barbosa ve arkadaşları, 2004; Wu-Wong ve ark, 2006) gösterilmiştir (277).

VD eksikliği durumunda Th 1 hücreleri üzerinden interferon gamma salınımına bağlı olarak aktif makrofajlar üzerinden enflamatuvar sitokinlerin (IL-1 Beta, IL-6, TNF-alfa) düzeylerinde artma olduğu, bu durumun LDL oksidasyonunu arttırdığı, aterom plağında destabilizasyon ve yırtılma sonucunda tromboz riskinin yükseldiği ileri sürülmektedir (278).

VD, antikoagülanları artırıp, prokoagülanları ise azaltmaktadır. DVR null farelerde trombosit agregasyonunun ve tromboz riskinin arttığı gösterilmiştir. Dissemine intravaskülerkoagülasyon oluşturulan farelerde aktif VD'nin trombozu azalttığı gösterilmiştir (279).

Tromboz, kanser hastalarının % 15-20 etkiler. Son zamanlarda, D vitamini reseptörü (VDR) ligandlarının pıhtılaşma için önemli bir dizi protein ekspresyonunu ve aktivitesini değiştirdiği, koagülasyon aktivasyonu azalttığı gösterilmiştir (277).

Tomasz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek doz kalsitriol ile VDR hedefleyen tromboembolik olaylar azaltabilir olabileceğini düşündürmüştür (277).

3.4. Vitamin D eksikliği tedavisi

VD eksikliği veya yetersizliği (yoksunluk) olduğunda bunun tedavisi önemli olduğu kadar bu tabloların oluşmaması için ne yapılması gerektiği de önemlidir. “National Institute of Health (NIH)”e göre VD eksikliği, insanlar yeterli ultraviole maruz kalmadıkları veya yeterli şekilde gıda ile VD almadıklarında oluşur.

Yüz, kollar, eller, bacaklar veya sırtın haftada en aşağı iki kez 10-15 dakika güneş ışığına maruziyeti optimal serumVD düzeylerini sağlar. Güneş koruyucuların kullanımı (SPF-8 %9.5 ve SPF-15 %99) VD sentezini azaltır. Cilt rengi koyu olanlarda ultraviole melanin tarafından absorbe edildiği için VD sentezi %99 azalır. Yaşlanma ile VD reseptör sayıları ve VD’nin VDR’ye afinitesinde azalma meydana geldiğinden 70’li yaştakilerde VD sentezi %25 kadar azalır. Bu nedenle esmerlerin veya yaşlıların diyetlerinde daha fazla VD almaları gereklidir. Güneş kış aylarında yeteri kadar yükselemediği için yüksek enlemlerde yaşayanların diyetlerinde daha fazla VD almaları gerekir.

Bazı ilaçlar VD’nin emilimini önler (antiasitler) veya metabolizmasını hızlandırır. Antikonvülsanlar, tiazid diüretikler, kortikosteroidler, nikotin, simetidin , kolesterol düşürücü ilaçlar, heparin, zayıflatıcı ajanlar (Xenical) bunlar arasında sayılabilir. Klinik uygulamalarda yağlı balıklar (somon, sardunya) yumurta sarısı dışında doğal yiyeceklerden VD’den zengin olanlar azdır. Bazı ülkelerde VD ile güçlendirilmiş süt ürünleri ve gevrekler bulunmaktadır. Yağlı balıklardan çiftlik somonları, açık deniz balıklarına göre daha az VD içerir. Gıda hazırlama sırasında VD kaybına neden olan en önemli pişirme şekli, bitkisel yağlarla kızartmadır.

Birçok insan için günlük önerilen VD miktarı 1000IU/gündür. Günlük vitamin preparatlarının diyetle ilavesi ile günlük ihtiyaç sağlanabilir. Ortalama günlük multivitaminler 400 IU VD içerir. Çocuk vitaminlerinde 200-400 IU/tablet veya tatlı kaşığı olarak verilir. Hastalarda ileri bir VD eksikliği varsa (serum düzeyleri

10ng/mL'den az) o zaman hastalar haftada bir 50,000IU/gün, 6-8 haftalık bir tedaviye alınır ve serum 25(OH)D düzeylerinin 32 ng/mL'ye ulaştırılması hedeflenir.

Son araştırmaların ışığında her yaşta ortalama günlük 1000 IU vitamin herkes için önerilmelidir (280). Günlük klinik uygulamalarda VD kullanımının bütün hastalar için kullanılması önerilmelidir (281,282). VD toksisitesi olması için serum 25(OH)D düzeylerinin 150 ng/mL veya üstündeki değerlere ulaşması ve bunun da 10,000 IU'dan daha yüksek değerlerin günlük verilmesi ile oluşabildiği anlaşılmıştır (283).

3.5. Sonuç

Son yıllarda VD yetmezliği bütün dünya ülkelerinde ileri derecede arttığı anlaşılmıştır. Günümüzde D vitamininin eskiden isimlendirildiği şekliyle esasında vitamin tarifine uymadığı, fonksiyonları ve derimizde kullanıma hazır olarak bulunması nedeniyle bir hormon tarifine uyduğu anlaşıldığından ve güneş ışınlarının deriye gelmesi ile aktif olarak oluştuğundan D hormonu veya güneş hormonu diye adlandırılmaktadır.

Geçmiş bilgilerimiz VD'nin sadece kemik kas sisteminde görevleri olduğu şeklinde iken, giderek iskelet sistemi dışındada çok önemli fonksiyonları olduğu anlaşılmıştır. İmmün sistemde bir sitokin şeklinde otokrin veya parakrin etkileriyle otoimmün hastalıklarının birçoğunda etkin olması, ayrıca metabolik sendromun öğeleri olan kardiyovasküler sistem bozuklukları, obezite, glukoz intoleransı oluşundaki etkiler yanında kanser oluşumu, yaşlanma ve yaşam süreci üzerine de önemli etkileri olduğu bilinmektedir.

Genelde yeteri kadar güneşe maruziyet VD yoksunluğu veya yetmezliğini önleyebilmekte ise de, güneşin deriye ulaşmasındaki sorunlar (kapalı giyim tarzları, yüksek rakımda veya enlem boylarında bulunmak, hava kirliliği yaratan durumlar ve yaşlılıkta yoksunluk tabloları veya bazı hastalıklara yatkınlık ortaya çıkmaktadır. Sağlık üzerine bütün bu önemli etkileri nedeniyle her bireyin önerilen dozlarda VD almasının sağlanması gerekmektedir.

4. MATERYAL METOD

Bu çalışmadaki veriler, 01/01/2013 ile 01/11/2014 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği veya Acil Servisine başvurup PTE tanısı konulan ve kliniğimize yatırılarak takip edilen 38 hasta ve 35 sağlıklı kontrol hastası alınarak elde edilen veriler aşağıda verilen şekilde sınıflandırıldı.

1. Demografik veriler: Yaş, cinsiyet, meslek

2. Semptomlar: Öksürük, balgam, hırıltı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, senkop, hemoptizi, bacakta şişlik

3. Fizik muayene bulguları: Takipne, ral, ronküs, ateş, taşikardi, DVT bulgusu Homan's belirtisi)

4. Sigara ve alkol öyküsü

5. Kazanılmış risk faktörleri: Cerrahi, travma, inme, KKY, immobilizasyon, kanser, oral kontraseptif-hormon replasman tedavisi, ileri yaş, kişide ve birinci derece yakınlarında geçirilmiş tromboz öyküsü, vb.

6. Klinik olasılık: Wells klinik skorlamasına göre düşük, orta ve yüksek risk olarak sınıflandırıldı.

7. PA akciğer grafisi bulguları: Plevral effüzyon, konsolidasyon-infiltrasyon, atelektazi, diyafragma yüksekliği, hiler genişleme

8. EKG bulguları: S1Q3T3, T negatifliği, atriyal fibrilasyon, sinüs taşikardisi

9. Doppler ekokardiyografi sonucu: Pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül fonksiyonu, septum hareket kusuru

10. Alt ekstremité venöz doppler USG sonucu

11. Tanısal tetkik: Spiral Tomografi cihazı ile Toraks BT anjiyografi ya da ventilasyon perfüzyon sintigrafisi çekimi sonuçlarına göre.

12. Pulmoner emboli derecesi (masif, submasif ve nonmasif)

Olguların dosyalarındaki tüm bilgiler taranarak yukarıda belirtilen veriler toplandı, verileri eksik olan olgular çalışmaya alınmadı.

Olguların hastane başvurusu sırasındaki semptomları ve fizik muayene bulguları kaydedildi.

Hastaneye başvuru öncesi son ay içinde üç gün veya daha fazla hareketsiz kalan hastalar immobil olarak kabul edildi.

Son üç ay içinde geçirilmiş cerrahi müdahaleler PTE için risk faktörü kabul edildi.

Hastaların tanısında ilk basamak olarak kliniğimizde kullanılmakta olan Wells klinik skorlamasıyla klinik olasılık tespiti, d-dimer ölçümleri (latex yöntemi ile), fizik muayene, 12 derivasyonlu EKG ve PA akciğer grafisi incelemesi yapıldı. Düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda d-dimer negatirse PTE ekarte edildi; pozitifse görüntüleme yöntemlerine geçildi. Pulmoner emboli tanısı bir hasta hariç Toraks BT Anjiyografi ile konuldu. Toraks BT-Anjiyografisi normal olan bir hastada ise ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinde yüksek olasılık saptanarak PE tanısı konuldu.

Toraks BT Anjiyografi incelemeleri, Siemens Somatom Emotion Duo marka spiral bilgisayarlı tomografi cihazı ile intravenöz kontrast madde enjeksiyonu ile BT otomatik enjektörü ile yapıldı. Radyoloji ünitesince mediastan penceresindeki görüntülerden pulmoner trunkus, ana pulmoner arter, sağ ve sol pulmoner arter, lobar ve segmental arter lümen içinde dolum defekti olup olmadığı ve varsa damarın tıkanma derecesinin (parsiyel veya tam) belirtilmesi istendi.

Toraks BT Anjiyografi sonuçları değerlendirilerek PTE'nin lokalizasyonu yapıldı. Trombüs lokalizasyonu olarak pulmoner embolinin görüldüğü en büyük pulmoner arter bölgesi esas alındı. Buna göre pulmoner embolinin lokalizasyonu; pulmoner trunkus, ana pulmoner, lobar ve segmental arter olarak 4 bölgeye ayrılarak raporlandı.

Perfüzyon sintigrafi si için Tc-99m ile işaretli makroagregat albumin (MAA) kullanılarak supine pozisyonda i.v. enjeksiyonu takiben toraksın anterior, posterior, her iki lateral, her iki anterior ve posterior oblik olmak üzere görüntüleri alındı. Radyofarmasötüğün her iki akciğerde homojen bir dağılım gösterdiği ve perfüzyon defektini düşündürecek segmenter veya non-segmenter herhangi bir hipoaktif lezyonun bulunmadığı olgular normal olarak değerlendirildi. Bir olgumuzda konvansiyonel akciğer grafisi ile perfüzyon olmayan alanlarda ventilasyon olduğu gösterildi.

Çalışmamızda her iki alt ekstremitte doppler USG için ana femoral, derin ve yüzeysel femoral, popliteal ven, safen ven ve krural dalların incelemesi Siemens Sonoline Antares Ultrasonografi cihazı ile yapıldı. Önce B-mode ile damar kalibrasyonu ve lümen içindeki sonopatolojik görünüm olup olmadığına bakıldı. Daha sonra renkli doppler ile tüm damarlarda renkle dolum, augmentasyon, spontan reflu, valsalva ile reflu varlığı araştırıldı. Radyoloji uzmanlarınca ven çapının genişlemesi, cihazın probu ile kompresyona yanıt alınamaması, renkli doppler ile dolum (akım) gözlenmemesi DVT yönünden pozitif bulgu kabul edildi.

Hastalar PTE ağırlık derecelerine göre sınıflandırıldı. Şok veya hipotansiyon tablosundaki hastalar masif emboli, oksijen tedavisi ile düzeltilebilen hipoksemisi olan, hemodinamik olarak stabil fakat ekokardiyografik bulgu olarak sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalar submasif emboli olarak sınıflandırıldı. Sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal olan hastalar non-masif emboli olarak değerlendirildi.

Hastaların tümüne ekokardiyografi yapıldı. Triküspit kapak üzerinde, renkli doppler USG ile tespit edilen yetmezlik akımının üzerine continue doppler konularak sistolik pulmoner arter basıncı ölçüldü. Ortalama pulmoner arter basıncı: Sistolik pulmoner arter basıncı x 0.6 + 2 formülü ile ortalama pulmoner arter basıncı tespit edildi. Ortalama pulmoner arter basıncının >25 mmHg olması Pulmoner Hipertansiyon olarak kabul edildi. Sağ ventrikül hipokinezisi veya akinezisi, sağ ventrikül dilatasyonu, interventriküler septal paradoksal hareket veya pulmoner hipertansiyon varlığı pulmoner embolinin ekokardiyografi bulguları olarak kabul edildi.

Hastaların klinik durumları ve ağırlık derecelerine göre tedavi şekillerine ve uygulanacak ilaçlara (UFH, DMAH, oral antikoagülan ve trombolitikler) karar verildi. Bu çalışma için etik kurul onayı alındı.

İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0" paket programı kullanıldı. Hastaların verileri SPSS programına girildikten sonra alt grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler % (yüzde) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki sayısal parametrelerin karşılaştırılması için t testi ve non-parametrik testlerden Many-White U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki kare (chi square) testi kullanıldı. Korelasyon testleri için bivariate Pearson testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık olarak $p<0,05$ değeri kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya 38 pulmoner tromboemboli (PTE) tanısı konulan hasta (20 kadın, 18 erkek; yaş ortalaması: $62,2 \pm 17,2$) ve 35 sağlıklı kontrol (19 kadın, 16 erkek; yaş ortalaması: $57,9 \pm 16,0$) alındı. İki grubun cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları arasında istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 16).

Her iki grubun CRP, hemogram, AST, ALT, LDH, Kolesterol ve kolesterol alt değerleri karşılaştırıldı. Pulmoner tromboemboli hastalarında kontrol grubuna göre CRP değeri ($p<0.001$), lökosit ($p<0.05$) ve nötrofil sayıları ($p<0.05$) ve nötrofil yüzdesi ($p=0.001$) daha yüksek saptandı (Tablo 16). Trombosit ve hemoglobinin değerleri açısından iki grup arasında bir fark saptanmadı ($p>0.05$). PTE grubunda biyokimyasal parametrelerden ALT değeri ($p<0.05$) daha yüksek, HDL kolesterol değeri ($p=0.001$) ise daha düşük saptandı (Tablo 16). Diğer biyokimyasal parametrelerden AST, LDH, kolesterol, LDL ve VLDL kolesterol değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. PTE’li hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri, hemogram ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.

	PTE’li hastalar	Kontrol grubu	p değeri
Cinsiyet n/%			
Kadın	20/52.6	19/54.3	0.9
Erkek	18/47.4	16/47.7	
Yaş ortalaması $\pm$ SD	62,2 $\pm$ 17,2	57,9 $\pm$ 16,0	0.6
CRP (mg/L)	67.8 $\pm$ 60.6	3.4 $\pm$ 5.4	0.000
Lökosit (K/Ul)	10454 $\pm$ 5154	8097 $\pm$ 1938	0.036
Nötrofil ($10^9/L$)	8378 $\pm$ 5131	5270 $\pm$ 2044	0.005
Nötrofil (%)	72.5 $\pm$ 14.5	62.7 $\pm$ 10.0	0.001
Trombosit	262 $\pm$ 125	255 $\pm$ 77	0.667
Hb (gr/dl)	12.8 $\pm$ 2.2	13.8 $\pm$ 1.8	0.069
AST (U/L)	35.7 $\pm$ 77.3	19.7 $\pm$ 8.0	0.064
ALT (U/L)	38.2 $\pm$ 68.7	18.2 $\pm$ 12.2	0.007
LDH (U/L)	284 $\pm$ 206	202 $\pm$ 46	0.635
Kolesterol (mg/L)	179 $\pm$ 57	194 $\pm$ 39	0.068
LDL (mg/L)	115 $\pm$ 46	116 $\pm$ 33	0.635
VLDL (mg/L)	33 $\pm$ 25	33 $\pm$ 21	0.635
HDL (mg/L)	36.2 $\pm$ 12.8	46.1 $\pm$ 14.1	0.001

PTE’li hastalarda en sık semptomlar nefes darlığı (%78.9) ve göğüs ağrısı (%44.7), en sık fizik muayene bulguları ise oskültasyonda ral duyulması ve bacakta DVT bulgusunun olması idi (Tablo 17).

Tablo 17. PTE’li hastaların semptom ve fizik muayene bulgularının sıklığı.

	n (%)
Semptomlar	
Öksürük	9 (23.7)
Balgam	3 (7.9)
Hemoptizi	1 (2.6)
Nefes darlığı	30 (78.9)
Hırıltı	7 (18.4)
Göğüs ağrısı	17 (44.7)
Senkop	8 (21.1)
FM Bulguları	
Takipne	15 (39.5)
Taşikardi	5 (13.2)
Ral	17 (44.7)
Ronküs	5 (13.2)
Ateş	5 (13.2)
DVT bulgusu	14 (36.8)

Akciğer grafisinde en sık saptanan görüntüleme bulguları sırasıyla hiler genişleme (%52.6), plevral effüzyon (%36.8) ve diyafragmada yükselme (%36.8) idi. En sık EKG bulgusu göğüs derivasyonlarında T negatifliğinin olması (%50) idi (Tablo 18).

Tablo 18. PTE’li hastaların akciğer grafisi ve EKG bulgularının sıklığı.

	n (%)
AC grafi bulguları	
Plevral effüzyon	14 (36.8)
Konsolidasyon- infiltrasyon	13 (34.1)
Diyafragmada yükselme	14 (36.8)
Çizgisel atelektazi	10 (26.3)
Hiler genişleme	20 (52.6)
EKG bulguları	
S1Q3T3 bulgusu	2 (5.3)
T negatifliği	19 (50)
Sinüs taşikardisi	7 (18.4)
Atrial fibrilasyon	9 (23.7)

Hastalarda bulunabilecek kazanılmış risk faktörleri tanı aşamasında not edildi. En sık saptanan kazanılmış risk faktörleri yakın zamanda geçirilmiş cerrahi operasyonlar (%44.7) ve ileri yaş (%44.7) idi (Tablo 19).

Tablo 19. PTE’li hastalarında kazanılmış risk faktörlerinin sıklığı.

	n (%)
Kazanılmış risk faktörleri	
Cerrahi operasyon	17 (44.7)
Travma	3 (7.9)
İmmobilizasyon	10 (26.3)
İnme	0 (0)
KKY	4 (10.5)
İleri yaş	17 (44.7)
Geçirilmiş veya Akrabalarda VTE hikayesi	3 (7.9)
OKS kullanımı	2 (5.3)

Pulmoner tromboemboli hastalarındaki D-Dimer, VD düzeyleri ve kardiyak parametrelerden CK, CK-MB, troponin ve pro-BNP düzeyleri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı. PTE'li hasta grubunda kontrol grubuna göre kardiyak parametrelerden CK, CK-MB ve troponin düzeyleridaha yüksek idi, fakat istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmamıştı ($p>0.05$). D-Dimer düzeyleri PTE grubunda belirgin yüksek saptandı ($p<0.001$). Pro-BNP seviyeleri yine PTE grubunda oldukça yüksek bulundu ($p=0.009$). Vitamin D düzeyleri pulmoner tromboemboli grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin seviyede düşük saptandı ($p<0.001$) (Tablo 20).

Tablo 20. PTE'li hastaların ve kontrol grubunun VD düzeylerinin ve kardiyak parametrelerinin karşılaştırılması.

	PTE'li hastalar	Kontrol grubu	p değeri
D-Dimer (mg/L)	7.4 ± 12.7	0.7 ± 0.8	0.000
CK (U/L)	161 ± 243	123 ± 208	0.555
CK-MB (U/L)	21.8 ± 17.9	14.9 ± 7.3	0.095
Troponin (ng/mL)	0.6 ± 1.0	0.2 ± 0.1	0.736
Pro-BNP (pg/mL)	1905.1 ± 5195.1	244.4 ± 731.4	0.009
Vitamin D (ng/mL)	9.3 ± 5.6	14.8 ± 6.8	0.000

PTE'li hastalarda VD'nin inflamasyon ve kardiyak parametrelerle korelasyonuna bakıldı. D vitaminin CRP ($p=0.034$, $r=-0.346$) ve nötrofil yüzdesi ($p=0.045$, $r=-0.327$) ile negatif korelasyonu vardı. Kardiyak parametrelerle korelasyonu saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca D-Dimer ile troponin seviyeleri arasında belirgin pozitif korelasyon bulundu ($p<0.001$, $r=0.811$).

Hem kontrol hem de PTE'li hasta grubunda VD düzeyleri kadınlarda daha düşük saptandı ($p<0.05$). Yine her iki grupta Hb değerleri kadınlarda erkeklere göre daha düşük bulundu ($p<0.05$). HDL düzeyleri ise sadece kontrol grubunda kadınlarda erkeklere göre daha yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 21). Ayrıca VD ve kardiyak parametreler ve yaş ile korelasyonuna bakıldı. Kontrol grubunda VD ile yaş arasında korelasyon bulunmazken ($p>0.05$), PTE'li hasta grubunda VD ile yaş arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0.038$, $r=-0.339$).

Tablo 21. PTE’li hastalarda ve kontrol grubundaki D vitamini ve bazı biyokimyasal parametrelerin cinsiyete göre karşılaştırılması

	PTE’li hastalar			Kontrol grubu		
	Kadın	Erkek	p değeri	Kadın	Erkek	p değeri
D vitamini (ng/mL)	7.2 ± 4.0	11.5 ± 6.3	0.003	12.3 ± 7.6	17.7 ± 4.6	0.022
Hb değeri (gr/dL)	11.6 ± 1.6	14.2 ± 2.1	0.000	13.0 ± 1.6	14.7 ± 1.5	0.003
HDL (mg/dL)	38.6 ± 15.9	33.4 ± 7.8	0.438	52.4 ± 15.1	38.7 ± 8.1	0.002

PTE’li hastaların 15’i submasif, 23’ü nonmasif PTE grubundaydı. Submasif PTE grubunun VD düzeyleri (6.9 ± 3.8) nonmasif PTE grubuna (11.2 ± 5.9) göre daha düşük seviyede saptandı ($p=0.011$). Submasif ve nonmasif PTE’li gruplar arasında kardiyak, hemogram ve biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$). PTE’li hasta grubunda yaş ile CK-MB ($p=0.042$, $r=0.331$) ve NTProBNP ($p=0.046$, $r=0.326$) arasında pozitif korelasyon bulundu. Bu grupta yaş ile diğer parametreler arasında bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

6. TARTIŞMA

Bu çalışmanın en önemli bulgularından biri PTE'li hasta grubunda kontrol grubuna göre VD düzeylerinin belirgin olarak düşük bulunması idi. Kadın PTE hastalarda ve kontrollerde VD düzeyleri erkeklere göre daha düşük seviyede idi. İlaveten submasif PTE'lilerde nonmasif PTE'lilere göre de VD seviyesi daha düşük saptandı. Yine pro-BNP düzeyleri PTE'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Ayrıca bu çalışmada hastaların semptomları, fizik muayene, akciğer grafisi, labaratuvar ve EKG bulguları ve kazanılmış risk faktörleri de belirlendi.

İkibin ikiyüz onsekiz olguluk geniş bir PTE serisinde yaş ortalaması 61.7 ± 20.4 yıl iken, olguların %56'sının kadın olduğu bildirilmiştir (284). Bizim olgularımızın yaş ortalaması $62,2 \pm 17,2$ yıl ve kadın hasta oranımız %52.6 olup literatürle uyumlu idi.

PTE'de önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, ani gelişen dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgulardır. Dispne ve takipneyle birlikte plöretik ağrı, olguların yarısından fazlasında bulunur. Hemoptizi ise olguların %10'undan daha azında görülür (285).

Bizim çalışmamızda PTE'li hastalarda en sık semptomlar nefes darlığı (%78.9) ve göğüs ağrısı (%44.7), en sık fizik muayene bulguları ise oskültasyonda ral duyulması ve bacakta DVT bulgusunun olması idi.

PTE çalışmalarının çoğunda en sık saptanan akciğer grafisi bulguları plevral sıvı, konsolidasyon, infiltrasyon, diyafragma yüksekliği ve çizgisel atelektazidir. Hastaların %10-15'inde ise akciğer grafisi normaldir (286-292). Bizim çalışmamızda akciğer grafisinde en sık saptanan görüntüleme bulguları sırasıyla hiler genişleme (%52.6), plevral effüzyon (%36.8) ve diyafragmada yükselme (%36.8) idi.

PE'de, EKG'de en sık ST-T dalga değişiklikleri olur, sağ ventrikül yüklenme bulguları ile beraber S1Q3T3 paterni masif tromboemboli dışında sık değildir. EKG bulguları nonspesifik olduğundan daha ziyade ayırıcı tanıdaki hastalıkları ekarte etmeye yardımcı olur (285,293). Bizim çalışmamızda en sık EKG bulgusu göğüs derivasyonlarında T negatifliğinin olması (%50) idi.

PE'de sedimentasyon, lökosit sayısı, transaminazlar, LDL, bilirubinler ve LDH yükselebilir, fakat tanı için spesifik değildir (285,294,295).

Yapılan çalışmalarda akut pulmoner tromboembolide özellikle 10.000-15.000/mm³ lökositoz görülebileceği bildirilmiştir. 15.000/mm³'den fazla lökosit sayısı varlığında ise tromboemboli dışı nedenler veya pulmoner hemoraji/infarkt oluşmuş olan tromboemboli akla gelmelidir (296,297). Kanser hastaları içinde VTE açısından yüksek riske sahip hastaların belirlenmesine yardımcı bir risk skorunu belirlenmiş ve 5 değişkenden biri lökosit düzeyi $11 \times 10^9/l$ olarak gösterilmiştir (298-300).

Pulmoner tromboembolide lökosit değeri konusunda az sayıda çalışma vardır, çünkü PTE sıklıkla lökosit yüksekliği yapabilecek diğer hastalıklarla birliktelik gösterir (299). Köktürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diğer olası lökositoz nedenleri ekarte edildikten sonra 266 pulmoner trombotromboembolili hastanın 52'sinde (%20) 10.000/mm³'ün üzerinde lökosit değerleri saptanmıştır (301). Hiçbir hastada 20.000/mm³'ün üzerinde bulunmamıştır. Pulmoner hemoraji/infarkt olanlarda (%24), infarkt olmayanlara (%17) göre daha yüksek oranda lökosit değeri saptanmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşılamamıştır, bu sonuçlarla hafif-orta dereceli lökositozun pulmoner tromboemboli tanısından uzaklaştırmadığı sonucuna varılmıştır (300). Bizim çalışmamızda pulmoner tromboemboli hastalarında kontrol grubuna göre CRP değeri, lökosit ve nötrofil sayıları ve nötrofil yüzdesi istatistiksel olarak yüksek saptandı.

Çalışmalarda, VTE ile serumda anormal seviyelerde HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserit bulunan dislipidemi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (302). Geriye dönük iki yıllık süre içinde 107 akut PTE hastasında karaciğer hasarı araştırılmış. Transaminaz düzeyleri şiddetli hipoksemisi olanlarda ve masif pulmoner tromboemboli hastalarında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (303).

Başka bir çalışmada pulmoner tromboemboli tanılı 42 olgunun değerlendirildiği retrospektif çalışmada laboratuvar bulguları içinde %30.9 oranında transaminaz ve laktikdehidrogenaz (LDH) yüksekliği saptanmıştır (304).

Masif pulmoner tromboembolide ikincil ani sağ kalp yetmezliği bağlamında akut karaciğer disfonksiyonu, yaygın damar içi pıhtılaşma ve akut adrenal yetmezlik gelişebilir (305).

Bizim çalışmamızda PTE grubunda biyokimyasal parametrelerden ALT değeri ($p<0.05$) daha yüksek, HDL kolesterol değeri ($p=0.001$) ise daha düşük saptandı. Diğer biyokimyasal parametrelerden AST, LDH, kolesterol, LDL ve VLDL kolesterol değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Bazı çalışmalarda predispoze faktörler olarak en sık DVT (%34.6) ve abdominal cerrahi (%23) bulunurken (303), bazılarında ileri yaş (%37), yeni geçirilmiş operasyon (%8.5), kalp hastalığı (%18.5) ve malignite (%15) ön planda bulunmuştur (306).

PTE'li hastaların bir bölümünde belirlenen risk faktörü yoktur (İdyopatik). Hatta idyopatik PTE oranı bazı çalışmalarda %47 olarak tespit edilmiştir (307).

Bizim çalışmamızda en sık rastlanan risk faktörleri cerrahi operasyon (%44.7) ve ileri yaş (%44.7) oldu.

Tüm hastalara PTE'nin kaynağını araştırmak için bilateral alt ekstremitte venöz sistem Doppler USG yapıldı. On üç (%34.2) hastada alt ekstremitelerde derin ven trombozu saptandı.

BT anjiyografi pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegment ve ötesi periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar. Çok detektörlü spiral BT ile yapılan PIOPED II çalışmasında düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda yöntemin negatif prediktif değeri sırasıyla %96 ve %89 bulunmuştur. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı PTE kuşkulu hastalarda ise negatif prediktif değeri ancak %60 olarak saptanmıştır (308). Bizim çalışmamızda PTE'li hastaların Toraks BT anjiyografisine göre üç hastada (%7.9) trunkusta, sekiz hastada (%21.1) ana pulmoner arterde, 16 hastada (%42.1) lobar arterde, dokuz hastada (%23.7) segmental arterde tutulum mevcuttu. PTE'li hastaların 15'i submasif, 23'ü nonmasif PTE grubundaydı. Submasif PTE grubunun VD düzeyleri nonmasif PTE grubuna

göre daha düşük seviyede saptandı. Submasif ve nonmasif PTE'li gruplar arasında kardiyak, hemogram ve biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel fark bulunmadı.

D-dimer PTE tanısında kullanılan oldukça önemli bir parametredir. Serumda fibrin yıkım ürünleri (D-dimer) konsantrasyonu özellikle ELISA yöntemi kullanıldığında, duyarlılığı oldukça yüksek fakat spesifik olmayan bir testtir. Cerrahi girişimler, renal patolojiler, travma gibi durumlarda da pozitif olabildiğinden venöz tromboembolizm tanısında ancak katkısı olan bir parametredir (285). Negatif sonuç orta ve düşük olasılıkla venöz tromboembolizmi %95'lere varan oranlarda ekarte ettirebilir (285,309). Bizim çalışmamızda D-Dimer düzeyleri PTE grubunda belirgin yüksek saptandı ($p<0.001$). Ayrıca D-Dimer ile troponin seviyeleri arasında belirgin pozitif korelasyon bulundu ($p<0.001$).

Kardiyak troponinler miyokart nekrozunun ve miyokardiyal hücre hasarının en spesifik ve hassas göstergeleridir. PTE hastalarında troponin düzeylerindeki artış akut koroner sendromlara kıyasla daha az ve daha kısa sürelidir. Yine bazı PTE hastalarında erken dönemde negatif troponin sonuçları elde edilebiliyor iken, 6-12 saat sonra serum troponin düzeylerinde artışlara rastlanabilmektedir (309) Kardiyak troponinler geriye dönüşü olmayan miyokard hasarının belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. Akut PE'de miyokard nekrozu sağ ventrikül infarktına bağlı olabilir. Troponin artışının hemodinamik olarak stabil olmayan akut masif PE'de ortaya çıktığı bilinmektedir (310). PTE'de troponin düzeylerinin sağ ventrikül hasarının yaygınlığı ile korele olduğu gösterilmiştir. Konstantinides ve ark. (311) yaptıkları çalışmada PTE tanısı konmuş 106 hastanın 43'ünde (%41) troponin I yüksekliği (>0.07 ng/mL), 39'unda (%37) troponin-T yüksekliği (>0.04 ng/mL) saptamışlardır. Bu çalışmada troponin yüksekliği hem ekokardiyografik olarak tanı konmuş sağ ventrikül disfonksiyonu ile hem de hastane içi ölüm ve komplikasyondan oluşan sonlanım noktaları ile korelasyon göstermiştir (311-314). Bizim çalışmamızda PTE'li hastalarda kontrol grubuna göre kardiyak parametrelerden CK, CK-MB ve troponin düzeyleri daha yüksek saptandı, fakat bu fark istatistiksel olarak t testi yapıldığında anlamlı olmasına rağmen, non-parametrik testler

uygulandığında anlamlı fark saptanmadı. Bu sonucu da belki hasta sayımızın nispeten az olmasından kaynaklanabileceğine bağladık.

Klok ve arkadaşlarının (311) yayınlanan 13 PE çalışmasının meta-analizi ve sistematik değerlendirmesinde, hastaların %51'inde BNP'nin arttığı, artmış BNP'nin sağ ventrikül disfonksiyonu ($p=0.001$) ve 30 günlük mortalite ($OR=7.6$) ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda ProBNP düzeyi PTE grubunda oldukça yüksek bulundu. PTE'de benign klinik seyri öngörmeye baz alınacak BNP değeri için literatürde görüş birliği mevcut değildir (312,314). Ayrıca yapılan bir çalışmada yüksek NT-proBNP düzeyleri rekürren venöz tromboemboli ile ilişkilendirilmiştir (315).

N-terminal beyin natriüretik peptid (NT-proBNP), sağ ventrikül disfonksiyonu işaretleyici, PTE hastaların kısa dönem prognozu değerlendirmede yararlı olabilir. 3.5 yıllık bir süre boyunca PTE ile başvuran 90 hasta retrospektif incelenmiş. Yükselmiş NT-proBNP düzeyleri kısa dönemde kötü prognoz ve 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite tahmin göstergesi olarak kabul edilmiştir (316).

Literatürdeki yeni çalışmalarda inflamasyon ile arteriyal aterotromboz arasındaki ilişki gösterilmiştir (316). İnflamasyonun VTE'de rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Çalışmada inflamatuvar belirteçlerden olan C-reaktif protein, hasarlı kalp kasından salgılanan pro-BNP ile PE'de prognostik önemi olan sağ ventrikül disfonksiyonu arasındaki ilişki araştırılmış. Sağ ventrikül disfonksiyonu ile CRP ve pro-BNP arasında istaksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (317).

Çoklu parametrelerin birlikte kullanılmasında çalışmalar gösteriyor ki, hemodinamik durum dışındaki hiçbir parametre tek başına iyi bir prognostik gösterge olmadığı gibi, trombolitik tedavi kararını vermede de yetersizdirler. Dolayısıyla, bu parametrelerin beraber değerlendirilmesi önerilmektedir. Kostubiec ve ark'ları, NT-proBNP ile Troponin T'nin beraber kullanılması durumunda, her iki belirtecin tek başına kullanılmasına göre prognostik değerin belirgin olarak arttığını gösterdiler (318). Benzer şekilde, ülkemizden Özsu ve arkadaşları, bu iki belirtecin birlikte kullanılması 30 günlük mortaliteyi öngörmeye en etkili parametre olduğunu tespit ettiler (318). Yapılan başka çalışmalarda, troponinlerin görüntüleme bulgularıyla

birleştirilmesi, pozitif prediktif değerde daha fazla iyileşme sağladığı, fakat negatif prediktif değeri etkilemediği gösterilmiştir (318). Genel olarak, normal sınırlardaki biyobelirteçler ile görüntüleme yöntemlerine dayanan normal sağ ventrikül fonksiyon bulgularını kombine etmek, bu yöntemlerin tek başına kullanılmasına göre düşük riskli hastaları tespit etmede bir üstünlük sağlamazken, anormal biyobelirteçlerle görüntüleme yöntemlerine dayanan anormal sağ ventrikül bulgularının kombine edilmesi yüksek riskli (kısa dönem yüksek mortaliteye sahip) hastaları tespit etmede daha etkin olduğu gösterilmiştir (318).

Çalışmamızda PTE hastalardaki Pro-BNP seviyeleri PTE grubunda oldukça yüksek bulundu. PTE'li hasta grubunda yaş ile CK-MB ($p=0.042$, $r=0.331$) ve NTProBNP ($p=0.046$, $r=0.326$) arasında pozitif korelasyon bulundu.

VD eksikliği inme, kalp krizi, hipertansiyon ve tip 2 DM, periferik arter hastalığı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (319-321). Amerikada yapılan NHANES III çalışmasında toplam 15,088 kişi en az bir kez VD düzeyi baktırdıkları tespit edilmiş, bu kişilerin bazal VD düzeyinin düşük olması HT, Tip 2 DM, HL ve obezite ile ilişkilendirilmiştir (319). Ayrıca aynı çalışmada VD düzeyinin düşük olması koroner arter hastalığı ve buna bağlı MI, kardiyak mortalite, kalp yetmezliği ve inme sıklığı ile de ilişkili bulunmuştur (319).

İnvitro çalışmalarda aktif D vitamininin kardiyomiyositlerin relaksasyonunu hızlandırdığı ve kalbin diyastolik fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (322).

Yapılan çalışmalarda VD'nin Th 2 hücrelerini uyarak anti-inflamatuar sitokinleri (IL-4, IL-5, IL-10, TGF-beta) artırdığı, Th 1 ve Th17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL- 3, IFN-gama, TNF-alfa) üretimini azalttığı gösterilmiştir (323).

Aktif D vitamininin hücre diferansiyasyonunu artırdığı, kanser hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, antiinflamatuvar, proapoptotik ve antianjiyogenik özellikler sergilediği gösterilmiştir (324-326).

VDR ve 1- α hidroksilaz aktivitesi miyokard ve damar duvarında gösterilmiştir. VDR ve 1- α hidroksilazdan yoksun, normal kalsiyum düzeyine sahip

farelerde artmış kontraktile ve bozulmuş sistolik fonksiyonlara bağı miyokard hipertrofisi ve artmış renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu gösterilmiştir (327). VD, ayrıca vasküler hastalıkların patogeneğinde rol alır. Endotel hücreleri VD için hedef hücrelerdir. VD'nin antiaterosklerotik etkileri; 1-Makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü inhibe etmesi, 2-Vasküler düz kas hücre proliferasyonunun ve migrasyonunun down regülasyonu, 3-Endotelyal adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen inflamasyonun süpresyonu ile olmaktadır (328).

Aktif D vitaminin 5469 olguda yapılan büyük bir kohort çalışmasında, VD eksikliğinin artmış mortalite ile ilgisi araştırılmış. Takip sırasında, 1083 çalışma katılımcıları ölmüş. Özellikle, VD eksikliği [25 (OH)₂ D konsantrasyonu<30 nmol/L] olan katılımcılarda sırasıyla kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve solunum hastalıklarından ölüm ile ilişkili bulunmuştur (329).

Khademvatani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada idiyopatik DVT ve VD arasındaki ilişkiye bakılmış. D vitamini eksikliği kardiyovasküler hastalık riskini inflamasyonda katılan mekanizmalar yoluyla arttırıp ateroskleroz ile birlikte gittiği ve trombosit aktivasyonunun bir sonucu olarak, tromboz ve bunun sonucunda trombotik advers olaylar geliştiği görülmüş (330).

Yukarıda verilen çalışmalarda VD eksikliğinin özellikle ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar ilişkisi net bir şekilde ortaya konmuştur. Yine son zamanlarda VD eksikliği ile tromboz oluşumu arasındaki ilişki araştırma konusu olmuştur. DVT ve genellikle DVT sonucu gelişebilen PE önemli ve bazen ölümcül olabilen bir hastalıktır. VTE etyolojisinde VD'nin rolünün aydınlatılması önemli olacaktır. Bu konuda değişik çalışmalar yapılmıştır. Bu konuda yapılan bir çalışmada 25 (OH) D konsantrasyonunun düşmesinin venöz tromboembolizm riski ile ilişkisi araştırılmış. Hasta grupta 25 (OH) D konsantrasyonu, kontrol grubuna kıyasla DVT grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (331).

Yine başka bir çalışmada Brondum-Jacobsen P. ve arkadaşları düşük 25 (OH) D konsantrasyonları ve VTE riski arasında bir ilişkiyi araştırmışlar. Kopenhagda yaşayan 18.791 katılımcı 30 yıl boyunca takip edilmiş. 950 katılımcıda

venöz tromboemboli tanısı konulmuş. Çalışmada VD düzeyinin mevsimsel değerleri dikkate alınarak yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara ve kanser, fiziksel aktivite, hormon replasman tedavisi, menopoz durumu, oral kontraseptif kullanımı ve lipid düşürücü tedavi gibi özellikleri incelenmiş. Sonuçta plazma 25 (OH) D konsantrasyonlarındaki azalmanın venöz tromboemboli riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (332).

Moscarelli ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise böbrek nakli yapılan hastalarda VDR aktivatörleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ile yapılan kombine tedavinin protrombotik olaylara karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve VTE insidansını azalttığı gösterilmiştir (333). Piantoni S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Primer antifosfolipid sendromu (PAPS) olan 115 hastada VD düzeylerini değerlendirilmiş. Bu hastalarda VD anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (334).

Bu çalışmaların aksine yapılan iki çalışmada ise VD eksikliği ile VTE arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmalardan birinde Folsom A.R. ve arkadaşları ARIC çalışmasında 12.752 Afrikan kökenli Amerikalı katılımcıyı 19.7 yıl takip edip, 25 (OH) D değerlerini ölçmüşler ve VTE insidansını izlemişler. 537 kişide VTE gelişmiş. Daha önceki çalışmalarda beyazlarda, düşük 25 (OH) D düzeyinin VTE riskini artırabileceğini gösterilmiş olmasına rağmen, bu çalışmada düşük 25 (OH) D seviyesi Afrikan Amerikalılar için VTE için bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır (335). Brodin E. Ve ark. çalışmalarında yüksek seviyedeki D vitamini 6021 hastayı VTE gelişimi açısından 10.7 yıl takip etmişler. VD seviyesi yüksek olanlarda (>70 nmol/L olanlarda) düşük olanlara göre (VD= 30-44 nmol/l olanlara) göre VTE gelişimi açısından bir fark saptamamışlardır. Subgrup analizlerinde provoke olan ve provoke olmayan VTE gelişimi açısından VD seviyeleri arasında fark bulmamışlardır. Yalnız bu çalışmada VD seviyesi < 30 nmol/L olan kişiler çalışmada yokmuş (336).

Biz çalışmamızda VD düzeyleri PTE grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin seviyede düşük saptadık ($p<0.001$). Bu sonuçlarımız sınırlı sayıdaki PTE'li hasta için geçerli olsa da VD'nin PTE gelişimindeki rolünün aydınlatılabilmesi için

daha çok hastayı kapsayan çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Bazı çalışmalarda VTE'li hastalarda VD ile bazı inflamasyon ve değişik parametrelerle ilişkisi incelenmiştir. Gholami K. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, D vitamini uygulamanın VTE'li hastalarda P-selektin plazma seviyesine etkisinin olup olmadığını araştırılmış. Çalışmaya DVT ve/veya PTE'si olan 60 hasta alınmış. Hastalar 4 hafta im. VD verilen 20 kişi ve verilmeyen 40 kişi olarak iki gruba ayrılmış. VD verilen grupta tedavi sonrası p-selektin ve yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) plazma seviyesi anlamlı ölçüde azalırken, kontrol grubunda yalnız CRP azalmıştır (337). Yine İran'da yapılan bir çalışmada VTE tanısı konulan 60 hastada p-selektin, hs CRP ve 25(OH)D seviyelerine bakılmış. Hastaların %60'ında VD eksikliği saptanmış. VD seviyeleri ile p-selektin ve hs-CRP arasında ilişki bulunmazken, VD seviyeleri ile yaş, DM ve ailede kardiyovasküler hastalık hikayesi olması arasında pozitif ilişki bulunmuştur (338). Vitamin D eksikliğinde, endotelial disfonksiyonun göstergesi olan asimetrik dimetiltarjinin seviyesinde ve inflamasyonun göstergesi olan C-reaktif protein seviyesinde artış saptanmıştır. Bu da VD eksikliğinin, inflamasyon ve endotelial disfonksiyon için risk faktörü olduğunu göstermektedir (339). Kebapçılar ve ark.'nin yaptıkları çalışmada, PTE'li hastalarında VD ile MPV, D-Dimer ve aPTT düzeyleri arasında negatif bir korelasyon tespit edilirken, D vitamini ile lökosit sayısı arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir (340). Bizim çalışmamızda PTE'li hastalarda D vitamini inflamatuvar parametrelerle olan korelasyonuna bakıldı. D vitamini ile CRP ($p=0.034$) ve nötrofil yüzdesi ($p=0.045$) arasında negatif korelasyon saptandı.

VD destek tedavisinin, yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL) genişliğini arttırarak, toplam HDL miktarını arttırdığı saptanmıştır (341). Çalışmamızda HDL kolesterol seviyelerini PTE grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptadık. Cinsiyet açısından her iki gruba ayrı olarak bakıldığında yalnızca kontrol grubundaki erkeklerde kadınlara göre HDL seviyelerini daha düşük bulduk.

Ülkemizde ve yurt dışında yapılmış çalışmalarda, kadınların 25(OH)D düzeylerinin erkeklere göre daha düşük olduğu ve 25(OH)D eksikliğinin kadınlarda daha sık bulunduğu gösterilmiştir; 25(OH)D düzeylerinde görülen cinsiyetler arası

farkın, kadınların kültürel nedenlerle güneş ışığından daha az yararlanmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (342-347). Cildin 25(OH)D sentezlemek için kapasitesi yaşla birlikte azalır. Örneğin 70 yaşında bir kişinin D vitamini sentez kapasitesi, bir genç yetişkin kapasitesinin yaklaşık %25'i kadardır (348). VTE riski (63-66) daha çok kış aylarında daha fazla olduğunu belirten birçok çalışma vardır. Koroner kalp hastalığı (KKH) ve diğer arteriyel trombotik komplikasyonlar benzer mevsimsel deseni (349-352) göstermiştir.

Lindqvist PG. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kadınlarda güneşe maruz kalma alışkanlıkları ve venöz tromboemboli (VTE) olaylar arasında olası bir ilişki araştırılmış. Bu çalışma için Güney İsveçli nüfus kayıt defterinden alınan ortalama 40.000 kadın 11 yıl takip edilmiş. Daha aktif güneşe maruz kalma alışkanlıkları olan kadınlarda VTE gelişimi açısından önemli ölçüde daha düşük risk saptanmış (353). Bizim çalışmamızda ise hem kontrol hem de PTE'li hasta grubunda VD düzeyleri kadınlarda daha düşük saptandı. Kadınlarda erkeklere göre her iki grupta da VD seviyelerinin daha düşük saptanması Bolu şehri ve etrafının diğer bölgelere göre nispeten daha az güneş gören bir bölge olması ve belki de erkeklere göre güneş ışığından daha az yararlanmalarına bağlı olabilir.

7. SONUÇ

Çalışmamızda önceki çalışmalara benzer şekilde kardiyak parametreler (CK, CK-MB, troponin, pro-BNP) PTE’li hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Fakat yalnızca pro-BNP istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. DVT’li hasta çalışmalarına benzer, fakat bazı PTE hasta çalışmalarının aksine VD seviyeleri, PTE’li hastalarımızda kontrollere göre belirgin olarak düşük bulundu. Ek olarak submasif PTE’si olanlarda, non-masif PTE’lilere göre VD seviyeleri daha düşük saptandı. VD seviyeleri ile kardiyak parametreler arasında bir ilişki bulunmadı.

Bu çalışmamızda VD seviyesinin düşüklüğü PTE gelişimi ile ilişkili görünmektedir, fakat bu görüşün doğrulanabilmesi için daha çok sayıda hastayı içeren çok merkezli prospektif çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca değişik toplumlarda ve geniş popülasyonlarda VD seviyeleri ile PTE gelişimi arasındaki ilişkinin belirlenmesiyle ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *GumGemet* 2001; 109: 369-384.
2. Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary thromboembolik disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA (eds). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: International Edition McGraw Hill, 1998: 1297-1329.
3. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: I4-I8.
4. Türk Hematoloji Derneği Hemostaz Ve Tromboz Alt Komitesi. *Venöz tromboemboliz el kitabı*. 2004
5. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82: 203-5.
6. Girard P, Musset D, Parent F, et al. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999; 116: 903-8.
7. Elias A, Colombier D, Victor G, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004; 91: 187-95.
8. Girard P, Sanchez O, Leroyer C, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest* 2005; 128: 1593-600.
9. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
10. Ogren M, Bergqvist D, Eriksson H, et al. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a

- population-based study of 23796 consecutive autopsies. *Eur Heart J* 2005; 26; 1108-14.
11. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):370–372.
 12. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98(4):756–764.
 13. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Kaptein AA, Huisman MV. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest* 2010;138(6):1432–1440.
 14. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischinig AM, Dudeczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33(2):325–331.
 15. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, Goldsmith K, Coghlan JG, Pepke-Zaba J. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33(2):332–338.
 16. Fanikos J, Piazza G, Zayaruzny M, Goldhaber SZ. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;102(4):688–693.
 17. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108(4):978–981.
 18. Heit JA III, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a populationbased case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160(6):809–815.
 19. Anderson FA Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I9–I16.

20. Biss TT, Brandaño LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children *Br J Haematol* 2008;142(5):808–818.
21. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, Bernstein M, Brisson L, Cairney B, DeSai D, Grant R, Israels S, Jardine L, Luke B, Massicotte P, Silva M. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83(5):1251–1257.
22. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr* 2004;145(4): 563–565.
23. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139(5):676–681.
24. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014;123(12):1794–1801.
25. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125(17): 2092–2099.
26. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood* 2009;113(17):3911–3917.
27. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166(4):458–464.
28. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Monreal M. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost* 2010;103(2):306–311.
29. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Canas I, Riera A, Valde's M, Monreal M. Venous thromboembolism in women using hormonal

- contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2009;101(3):478–482.
30. Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary embolism in children. *Paediatr Respir Rev* 2012;13(2):112–122.
 31. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation* 2010;121(19):2146–2150.
 32. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost* 2009;7(8):1297–1303.
 33. Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, Heckbert SR, Jacobs DR Jr., Rosamond WD, Folsom AR. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *J Thromb Haemost* 2009;7(5): 746–751.
 34. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117(1): 93–102.
 35. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, Le Cessie S, Rosendaal FR, Hansen JB. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost* 2012;10(10):2068–2074.
 35. Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ, Gornik H, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Folsom AR. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb Haemost* 2012;108(3):508–515.
 36. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation* 2011;124(13):1435–1441.
 37. Prandoni P, Pesavento R, Sørensen HT, Gennaro N, Dalla VF, Minotto I, Perina F, Pengo V, Pagnan A. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis:

- findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med* 2009;20(5):470–473.
38. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Fındık S, Karabay Ö, Metintaş M, Müsellim B, Oguzülgen İK, Okumuş G, Öngen G, Şahin A. Türk toraks derneği pulmoner tromboembolizm tanısı ve uzlaşısı raporu. 2009
 39. Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galie N., Gibbs S. R., Huisman M., Humbert M., Kucher N., Lang I., Lankeit M., Lekakis J., Maack C., Mayer E., Meneveau N., Perrier A., Pruszczyk P., Rasmussen L. H., Schindler T. H., Svitil P., Noordegraaf A. V., Zamorano J.L., Zompatori M. Akut pulmoner emboliye tanısı ve tedavisi ilişkisi 2014 ESC Kılavuzu* Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Akut Pulmoner Emboli Tanısı ve Tedavisi Çalışma Kolu
 40. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58:470–84.
 41. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-63.
 42. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-94.
 43. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia. *Arch Intern Med* 2006; 166: 729-36.
 44. Okumus G, Kıyan E, Arseven O, et al. Hereditary thrombophilic risk factors and venous thromboembolism in Istanbul, Turkey: The role in different clinical manifestations of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemostasis* 2008; 14: 168-73.

45. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: 28-32.
46. 47.Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-9.
47. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; 89: 493-8.
48. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005; 118: 978-80.
49. Chee YL, Watson HG. Air travel and thrombosis. *British J Haematol* 2005; 130: 671-80.
50. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002;122(4):1440–1456.
51. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I22–I30.
52. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2006;166(2):169–175.
53. Laporte S, Mismetti P, De'cousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117(13):1711–1716.
54. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353(9162):1386–1389.
55. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol* 2012;87 Suppl 1:S63–S67.

56. Heit JA, Lahr BD, Petterson TM, Bailey KR, Ashrani AA, Melton LJ III. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood* 2011;118(18):4992–4999
57. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, Ageno W. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006;130(1):172–175.
58. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, Siragusa S, Palareti G. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010;170(19):1710–1716.
59. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, Kyrle P, Poli D, Tait RC, Iorio A. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d813.
60. Lijfering WM, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, van der Meer J. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood* 2009;114(10):2031–2036.
61. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, Prisco D, Poli D, Tripodi A, Marongiu F, Palareti G. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2010;115(3):481–488.
62. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le GG, Solymoss S, Crowther M, Perrier A, White R, Vickars L, Ramsay T, Betancourt MT, Kovacs MJ. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008;179(5):417–426.

63. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, Weltermann A, Wagner O, Kyrle PA. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003;290(8):1071–1074.
64. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008;6(9):1474–1477.
65. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Mackinnon B, Weitz JI, Crowther MA, Dolan S, Turpie AG, Geerts W, Solymoss S, van Nguyen P, Demers C, Kahn SR, Kassis J, Rodger M, Hambleton J, Gent M, Ginsberg JS. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood* 2008;112(12):4432–4436.
66. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28(3):288–294.
67. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48(1):23–33.
68. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(5):870–874.
69. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Goette MJ, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(7):750–757.
70. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart* 2011;97(6):473–478.

71. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, Vonk Noordegraaf A, Spreeuwenberg MD, Paulus WJ, van Hinsbergh VW, Visser FC, Niessen HW. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart* 2008;94(4): 450–456.
72. Lankeit M, Jime'nez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011; 124(24):2716–2724.
73. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, Olschewski M, Konstantinides S, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(9):1018–1025.
74. 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(5): 821–825.
75. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilationperfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011; 1(3):365–376.
76. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blu'mel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism [see comments]. *Circulation* 1998;97(19):1946–1951.
77. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109(1):78–81.
78. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2105–2108.

79. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;118(1):33–38.
80. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;25(5):843–848.
81. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, Allesscia G, Tonelli L, Sostman HD, Giuntini C. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(5): 1387–1393.
82. Musset D, Parent F, Meyer G, Mai[^]tre S, Girard P, Leroyer C, Revel MP, Carette MF, Laurent M, Charbonnier B, Laurent F, Mal H, Nonent M, Lancar R, Grenier P, Simonneau G. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002;360(9349): 1914–1920.
83. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144(3):165–171.
84. 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(20):2753–2759.
85. Anderson DR, Kovacs MJ, Dennie C, Kovacs G, Stiell I, Dreyer J, McCarron B, Pleasance S, Burton E, Cartier Y, Wells PS. Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. *J Emerg Med* 2005;29(4):399–404.
86. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, Crowther MA, Weitz JI, Brill-Edwards P, Wells P, Anderson DR,

- Kovacs MJ, Linkins LA, Julian JA, Bonilla LR, Gent M. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144(11):812–821. ESC Guidelines 3069b by guest on January 4, 2015 Downloaded from
87. Sohne M, Kamphuisen PW, van Mierlo PJ, Bu'ller HR. Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients. *Thromb Haemost* 2005;94(1):206–210.
 88. van Belle A, Bu'ller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruip MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295(2):172–179.
 89. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135(2):98–107.
 90. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, Leftheriotis G, Barghouth G, Cornuz J, Hayoz D, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116(5):291–299.
 91. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, Furber A, Revel MP, Howarth N, Davido A, Bounameaux H. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352(17): 1760–1768.
 92. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux H. Non-invasive

- diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353(9148):190–195.
93. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der Hulle C, Buüller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med* 2002;162(14):1631–1635.
 94. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Rutschmann O, Nonent M, Cornuz J, Thys F, Le Manach CP, Revel MP, Poletti PA, Meyer G, Mottier D, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371(9621):1343–1352.
 95. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, Rodger M, Willemin WA, Le Gal G. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009;101(5):886–892.
 96. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, Buüller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154(11):709–718.
 97. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000; 109(5):357–361.
 98. Douma RA, Le GG, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, Kruip MJ, Bounameaux H, Buüller HR, Roy PM. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010;340:c1475.

99. Penalzoza A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, Le Gal G, Quentin-Georget S, Delvau N, Thys F. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012;10(7):1291–1296.
100. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;3(6): 1239–1242.
101. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;95(4):715–719.
102. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, Remy-Jardin M. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001;219(3):629–636.
103. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003;227(2): 455–460.
104. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique: comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;185(2):381–387.
105. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, Lang E, Stiell I, Kovacs G, Dreyer J, Dennie C, Cartier Y, Barnes D, Burton E, Pleasance S, Skedgel C, O'Rourke K, Wells PS. Computed tomographic pulmonary angiography vs. ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298(23):2743–2753.
106. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, LEEPER KV Jr., Popovich J Jr., Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354(22):2317–2327.

107. Stein PD, Goodman LR, Hull RD, Dalen JE, Matta F. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18(1):20–26.
108. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK, Hull R, Yankelevitz DF, Beemath A. CT venography and compression sonography are 3069c ESC Guidelines by guest on January 4, 2015 Downloaded from [diagnostically equivalent: data from PIOPED II](#). *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(5): 1071–1076.
109. Roach PJ, Schembri GP, Bailey DL. V/Q scanning using SPECT and SPECT/CT. *J Nucl Med* 2013;54(9):1588–1596.
110. Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin Nucl Med* 2010;40(6):442–454.
111. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, Mariani G. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(3):505–521.
112. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology* 2008;246(3):941–946.
113. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005;331(7511):259.
114. van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA, Brandjes DP, Büller HR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol* 1996;6(4):415–419.
115. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML, Weg JG. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85(2):462–468.

116. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011;124(19):2139–2144.
117. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the ‘IRM-EP’ study. *J Thromb Haemost* 2012;10(5): 743–750.
118. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Jablonski KA, Leeper KV Jr., Naidich DP, Sak DJ, Sostman HD, Tapson VF, Weg JG, Woodard PK. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010;152(7):434–3.
119. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101(24):2817–2822.
120. Torbicki A, Kurzyrna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pachon R, Kuch-Wocial A, Szulc M. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J* 1999;13(3):616–621.
121. Kurzyrna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, Oniszh K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzyn’ska L. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002;90(5):507–511.
122. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznik R, Podbregar M, Noc M. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1997;112(5): 1310–1316.
123. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pachon R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;85(6):628–634.

124. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129(12):1044–1049.
125. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128(3):243–245.
126. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, Bounameaux H. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;95(6):963–966.
127. Torbicki A, Galie` N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(12):2245–2251.
128. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005;127(3):1051–1053.
129. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005;99(3):381–388.
130. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, Chlebus M, Kuch-Wocial A, Pruszyński B, Gurba H. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs. spiral CT. *Chest* 1997;112(3):722–728.
131. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164(22): 2483–2487.
132. Bajc M, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Ventilation/Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med* 2008;264(4):379–387.

133. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, Ducasse J-L, Didier A, Colin C, Rousseau H, Nguyen F, Joffre F. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004;91(1):187–195.
134. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004;125(4): 1539–1545.
135. ten Wolde M, Sothne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buñler HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164(15):1685–1689.
136. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW Jr., Haghi D, Kaminski WE, Neumaier M, Schoenberg SO, Fink C. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012; 39(4):919–926.
137. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(4):425–430.
138. 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: 2166-72.
139. Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24: 1651-6.
140. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 1573-9.

141. Tulevski II, ten Wolde M, van Veldhuisen DJ, Mulder JW, van der Wall EE, Büller HR, et al. Combined utility of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T may improve rapid triage and risk stratification in normotensive patients with pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 2007; 116: 161-6.
142. Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005; 96: 303-5.
143. Hsu JT, Chu CM, Chang ST, Cheng HW, Cheng NJ, Chung CM. Prognostic role of right ventricular dilatation and troponin I elevation in acute pulmonary embolism. *Int Heart* 2006; 47: 775-81.
144. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1632-6.
145. Janata K, Holzer M, Laggner AN, Mullner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *BMJ* 2003; 326: 312-146. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947-52.
146. Jimenez D, Diaz G, Molina J, Marti D, Del Rey J, Garcia-Rull S, et al. Troponin I and risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2008; 31: 847-53.
147. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-7.
148. Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P, Johnston M, Söhne M, Ten Wolde M, et al. The incidence and prognostic significance of elevated

- cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 508-13
149. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-7.
 150. Yardan T, Altintop L, Baydin A, Yilmaz O, Guven H. B-type natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1177-82.
 151. 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: 821-5.
 152. Lazzeri C, Bonizzoli M, Cianchi G, Gensini GF, Peris A. Troponin I in the intensive care unit setting: from the heart to the heart. *Intern Emerg Med* 2008; 3: 9-16.
 153. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116: 427-33.
 154. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29: 1569-77.
 155. Jimenez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Marti D, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; 136: 974-82.
 156. Mikulewicz M, Lewczuk J. Importance of cardiac biomarkers in risk stratification in acute pulmonary embolism. *Cardiol J* 2008; 15: 17-20.
 157. 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: 1386-90.

158. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 1576-8.
159. ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, Söhne M, Boomsma F, Mulder BJ, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2082-4.
160. De Lamos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-22.
161. Lega JC, Lacasse Y, Lakhal L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thorax* 2009; 64: 869-75.
162. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 168-73.
163. Coutance G, Le Page O, Lo T, Hamon M. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Crit Care* 2008; 2: R109.
164. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 425-30.
165. Kaczynska A, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Pruszczyk P. B-type natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 2008; 398: 1-4.
166. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007; 28: 224-9.
167. Kaczynska A, Pelsers MM, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JF, Pruszczyk P. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to

- troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 2006; 371: 117-23.
168. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1018-25.
 169. Ozsu S, Karaman K, Mentese A, Ozsu A, Karahan SC, Durmus I, et al. Combined risk stratification with computerized tomography/echocardiography and biomarkers in patients with normotensive pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010; 126: 486-92.
 170. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984;60(2):132–135.
 171. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(1):130–136.
 172. Delnoij TS, Accord RE, Weerwind PW, Donker DW. Atrial trans-septal thrombus in massive pulmonary embolism salvaged by prolonged extracorporeal life support after thromboembolectomy. A bridge to right-sided cardiovascular adaptation. *Acute Card Care* 2012;14(4):138–140.
 173. Taniguchi S, Fukuda W, Fukuda I, Watanabe K, Saito Y, Nakamura M, Sakuma M. Outcome of pulmonary embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: analysis of 32 patients from a multicentre registry in Japan. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14(1):64–67.
 174. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, Echenberg D, Fayad T, Farand P. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother* 2010;44(6):994–1002.
 175. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins vs. adjusted dose

- unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD001100.
176. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med* 2009;122(10): 919–930.
 177. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005;106(9):3049–3054.
 178. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weightbased heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med* 1996;156(15): 1645–1649.
 179. British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992;340(8824):873–876.
 180. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation* 2011;124(23):2554–2559.
 181. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR, Gage BF, Teagarden JR. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(25):2804–2812.
 182. Jonas DE, McLeod HL. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30(7):375–386.
 183. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, Barallon R, Kolovou G, Kolovou V, Konstantinides S, Le Cessie S, Maltezos E, van der Meer FJ, Redekop WK, Remkes M, Rosendaal FR, van Schie RM, Tavridou A, Tziakas D, Wadelius M, Manolopoulos VG, Maitland-van der Zee AH. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med* 2013;369(24):2304–2312.
 184. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, Rosenberg YD, Eby CS, Madigan RA, McBane RB, Abdel-Rahman SZ,

- Stevens SM, Yale S, Mohler ER III, Fang MC, Shah V, Horenstein RB, Limdi NA, Muldowney JA III, Gujral J, Delafontaine P, Desnick RJ, Ortel TL, Billett HH, Pendleton RC, Geller NL, Halperin JL, Goldhaber SZ, Caldwell MD, Califf RM, Ellenberg JH. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med* 2013;369(24):2283–2293.
185. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, Kesteven P, Christersson C, Wahlström B, Stafberg C, Zhang JE, Leathart JB, Kohnke H, Maitland-van der Zee AH, Williamson PR, Daly AK, Avery P, Kamali F, Wadelius M. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med* 2013;369(24):2294–2303.
 186. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zoncin P, Zanuttini D, Barbaresi F, Agnelli G. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(3):520–526.
 187. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341(8844):507–511.
 188. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, Balsemin F, Campanini M, Ghirarduzzi A, Casazza F. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125(3):e82–e86.
 189. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998;82(8):966–970.
 190. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D, Nagel JS, Meyerovitz M, Kim D, Vaughan DE. Randomised controlled

- trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988;2(8606):293–298.
191. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, Valette B, Grollier G, Bernard Y, Bassand JP. Streptokinase vs. alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 1997;18(7):1141–1148.
 192. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, Grollier G, Elaerts J, Mossard JM, Viel JF, Bassand JP. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(5):1057–1063. 3069g ESC Guidelines by guest on January 4, 2015 Downloaded from
 193. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH, Lesaffre E, Vanhove P, Verstraete M. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(2):239–245.
 194. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G, Berg G. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999;138(1 Pt 1):39–44.
 195. Tebbe U, Bramlage P, Graf A, Lechleitner P, Bode C, Riess FC, Clemens N, Al Rawi Y, Konstantinides S, Goldhaber SZ. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;101(3):557–562.
 196. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, Diercks DB, Klinger JR, Hernandez J. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at three months (TOPCOAT): Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost* 2014.
 197. 198 Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS, Mihaljevic T, Rizzo RJ, Cohn LH, Aklog L, Byrne JG. Modern

- surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(5):1018–1023.
198. Takahashi H, Okada K, Matsumori M, Kano H, Kitagawa A, Okita Y. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. *Ann Thorac Surg* 2012;94(3):785–791.
 199. Stein PD, Matta F, Keyes DC, Willyerd GL. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med* 2012;125(5):478–484.
 200. Muriel A, Jime'nez D, Aujesky D, Bertoletti L, Decousus H, Laporte S, Mismetti P, Muñoz FJ, Yusen R, Monreal M; RIETE Investigators. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(16):1675–1683.
 201. PREPIC StudyGroup. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112(3):416–422.
 202. Failla PJ, Reed KD, Summer WR, Karam GH. Inferior vena caval filters: key onsiderations. *Am J Med Sci* 2005;330(2):82–87.
 203. Zhu X, Tam MD, Bartholomew J, Newman JS, Sands MJ, Wang W. Retrievability and device-related complications of the G2 filter: a retrospective study of 139 filter retrievals. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(6):806–812.
 204. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC, Burdick T, Spaniolas K, Todd SR, McNally M, Jacoby RC, Link D, Janczyk RJ, Ivascu FA, McCann M, Obeid F, Hoff WS, McQuay N Jr., Tieu BH, Schreiber MA, Nirula R, Brasel K, Dunn JA, Gambrell D, Huckfeldt R, Harper J, Schaffer KB, Tominaga GT, Vincens FY, Sperling D, Hoyt D, Coimbra R, Rosengart MR, Forsythe R, Cothren C, Moore EE, Haut ER, Hayanga AJ, Hird L, White C, Grossman J, Nagy K, Livaudais W, Wood R, Zengerink I, Kortbeek JB. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava

- filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *J Trauma* 2007;62(1):17–24.
205. Lankeit M, Konstantinides S. Is it time for home treatment of pulmonary embolism? *Eur Respir J* 2012;40(3):742–749.
 206. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
 207. Hirsh J. The optimal duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1710-1.
 208. Büller HR, Prins MH. Secondary prophylaxis for venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 702-4.
 209. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. 3 months versus 1 year of oral anticoagulant for idiopathic DVT. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-9.
 210. VanDongen CJ, Vink R, Hutten BA, et al. The incidence of recurrent VTE after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1285-93.
 211. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631-9.
 212. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007; 334: 674.
 213. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103:2453.
 214. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous

- thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425.
215. Kearon, C, Gent, M, Hirsh, J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901.
 216. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. American College of Chest Physicians- Evidence based clinical practice guidelines (8th edition). antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2008 133: 454S-545S.
 217. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2008; 29: 2276–315. Agnelli, G, Prandoni, P, Becattini, C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 19.
 218. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent VTE after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108: 313-8.
 219. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent VTE. *Ann Intern Med* 2002; 137: 955-60.
 220. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80:1689-96.
 221. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D vitamini metabolizması ve Rikets hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2008; 4:1-7.
 222. Holick MF, Krane SM. Kemik ve mineral metabolizmasına giriş. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Çeviri)*. 15. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2004:2192-205.
 223. Jones G. Metabolism and biomarkers of vitamin D. *Scand J Clin Lab*

- Invest Suppl. 2012; 243:7-13.
224. Bordelon P, Ghetu MV, Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician*. 2009; 80:841-6.
 225. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87:1080-6.
 226. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79:362-71.
 227. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80:1678-88.
 228. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med*. 2009; 22:698-706.
 229. P'erez-L'opez FR. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: An update. *Maturitas*. 2007; 58:117-37.
 230. Brannon PM, Yetley EA, Bailey RL, Picciano MF. Overview of the conference "Vitamin D and Health in the 21st Century: an Update". *Am J Clin Nutr*. 2008; 88:483-90.
 231. Ersöz B. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar. In: Onat T, Emerk K, Sözman EY (eds). *İnsan Biyokimyası*. Ankara: Palme Yayıncılık. 2002; 467-72.
 232. Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD. Metabolik kemik hastalıkları. In: Gardner DG, Shoback D (eds). *Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji (Çeviri)*. 8. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2009; 281-345.
 233. Özkan B. Rikets. *Güncel Pediatri*. 2007; 5:34-41.
 234. McCormick DB, Klee GG. Vitaminler. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler (Çeviri)*. 5. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık. 2005:543-67.

235. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88:582-6.
236. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88:491-9.
237. Smith C, Marks AD, Lieberman M. Kolesterolün emilmesi, sentezi, metabolizması ve yazgısı. In: Smith C, Marks AD, Lieberman M (eds). *Marks Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım (Çeviri).* 2. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2007:619-23.
238. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75:611-5.
239. Uysal AR. D vitamini. In: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G (eds). *İç Hastalıkları.* 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. 2003:2457-9.
240. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62:265-81.
241. Holick MF. MrOs is D-ficient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1092-3.
242. Haroon M, FitzGerald O. Vitamin D deficiency: subclinical and clinical consequences on musculoskeletal health. *Curr Rheumatol Rep.* 2012; 14:286-93.
243. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88:537-40.
244. Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, et al. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62:440-6.
245. Basaran S, Guzel R, Coskun-Benlidayi I, Guler-Uysal F. Vitamin D status: effects on quality of life in osteoporosis among Turkish women. *Qual Life Res.* 2007; 16:1491-9.

246. Mathieu C, van Etten E, Decallonne B, Guilietti A, Gysemans C, Bouillon R, et al. Vitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D₃ as modulators in immun system. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 89-90:449-52.
247. Mathieu C, Adorini L. The coming age of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med*. 2002; 8:174-9.
248. Straube S, Andrew Moore R, Derry S, McQuay HJ. Vitamin D and chronic pain. *Pain*. 2009;141:10–3
249. Liu PT, Stenger S, LI H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Activation of human TLR 2/1 triggers a vitamin D receptor-de-pendent antimicrobial response. *Science* 2006; 311:17703.
250. Adams JS, Hevison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:80-90.
251. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis:a systemic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37:113-9.
252. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo Jr Ca. Association between serum 25 hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169:384-90.
253. Munger KLM, Zhang S M, O'Reilly E. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62:60-5.
254. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Crhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:72-7.
255. Cutolo M, Otsa K. Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008; 17:6-10.
256. Kumar R. Prenatal factors and the development of asthma. *Curr Opinion Pediatrics* 2008; 20:682-7.

257. Hansdottir S, Monich MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunnighake GW. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunology* 2008; 181:7090-9.
258. Wortsman J, Matsuakka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Nutr* 2000; 72:690-3.
259. Parikh SJ, Edlman M, Uwaifo GI, Freedman R, Semega-Janneh Mreynolds J. The relationship between obesity and serum 1,25 dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1196-9.
260. Kremer R, Campbell PP, Reinhart T, Gilsanz V. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height and peak bone mass in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:67-73.
261. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:558-64.
262. De Luis DA, Pacheco D, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Matin T. Clinical results and nutritional consequences of biliopancreatic diversion: three years of follow-up. *Ann Nutr Metab* 2008; 53:234-9.
263. Adams JA, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:471-8.
264. Martins D, Wolf M, Pan D. Prevalence of cardiovascular factors and the serum levels of 25 hydroxyvitamin D in the United States: data from the third National Health and Nutrition Examination Surveys. *Arch Intern Med* 2007; 167:1159-65.
265. Wang J, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency, and risk of cardiovascular disease *Circulation* 2008;117 (online publication Jan 7).
266. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular disease, High Blood Pressure Research/Clinical Cardiology, and

- Epidemiology, and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154-69.
267. Liu YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin. System *J Cell Biochem* 2003; 88:327-31.
 268. Morawitz P. (Translated by Hartmann RC, Guenther RF): The chemistry of Blood Coagulation. C.C. Thomas Springfield, MA, 1958;194.
 269. Koyama T, Shibakura M, Ohsawa M, Kamiyama R, Hirosawa S. Anticoagulant effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ on human myelogenous leukemia cells and monocytes. *Blood* 1998; 92: 160–7.
 270. Sugden JA, Davies JJ, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med* 2008; 25: 320–5.
 271. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007; 20: 713–19.
 272. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF, Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 1129–40.
 273. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S–6S.
 274. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 754–9.
 275. Tomasz M. Beer¹, Peter M. Venner², Christopher W. Ryan¹, Daniel P. Petrylak³, Gurkamal Chatta⁴, J. Dean Ruether⁵, Kim N. Chi⁶, John G. Curd⁷ and Thomas G. DeLoughery¹ High dose calcitriol may reduce thrombosis in cancer patients .Article first published online: 19 SEP 2006 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06322.

276. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. Peer-Reviewed "Turkish Pediatric Journal" Published Continuously Since 1958.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi
277. Ozkan B. Nutritional rickets. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2010; Dec ;2 (4): 137-143.
278. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Wllett WC, et al. Estimation of optimal serum concentration s of 25hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006; 84:18-28.
279. Vitamin deficiency: implications across the life span. J Nurse Practitioners 2008; 4:448-56.
280. Rosen CJ. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2011; 364:248-54.
281. Zitterman A. Review article: vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? Brit J Nutr 2003; 89:552-72.
282. Silverstein MD, Heit JA, Moher DN et al. Trends in the in-cidence of deep vein thrombosis and pulmonary embo-lism: A 25-year population based study. Arch Intern Med 1998;158:585-93.
283. Arseven O, Sevinç C, Alatafl F, Ekim N, Erkan L, Fındık S ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaflı Raporu. Türk Toraks Dergisi 2009;10(Ek 11):1-46
284. Hacıevliyagil SS, Mutlu LC, Kızkın Ö, Günen H, Gülbaş G. Altmışüç Pulmoner Emboli Olgusunun Retrospektif Değerlendirilmesi. Solunum Hastalıkları 2004; 15: 15-21.
285. Atikcan Ş, Atalay F, Turgut D, Ünsal E. Pulmoner Tromboemboli: 42 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. Solunum Hastalıkları 2002; 13: 87-93.
286. Şahbaz S, Öztürk B, Tertemiz KC, ve ark. Pulmoner tromboemboli olgularının radyolojik, klinik ve laboratuvar bulguları. Solunum 2007; 9: 27-32.

287. Kırıl N, Salepçi B, Özdoğan S, Tevetoğlu İ, Çağlayan B. Klinik Olarak Yüksek Olasılıklı Pulmoner Embolili Olgularımızın Retrospektif Analizi. Solunum Hastalıkları 2002; 13: 172-176.
288. Erbaycu AE, Tuksavul F, Uçar H, Güçlü SZ. Kırkdokuz Pulmoner Emboli Olgusunun Retrospektif Değerlendirilmesi. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2004, 18: 113-118.
289. Özer T, Kart L, Örnek T, ve ark. Pulmoner emboli öntanısıyla spiral BT anjiografi istenen olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. Tıp Araştırmaları Dergisi 2006; 4: 22-2
290. Şen N, Ermiş H, Altınkaya N, ve ark. Genç ve Yaşlı Pulmoner Embolili Olgularımız: Klinik Özellikler, Laboratuvar ve Instrumental Bulgular ve Yaş Gruplarına Göre Farklılıklar. Türk Toraks Dergisi 2010; 11 : 160-166
291. Peter F, Fedullo MD. Pulmonary thromboembolism. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000;1503-32.
292. Palevsky HL, Kelly MA, Fishman AP. Pulmonary throm-boembolic disease. In: Fishman AP, ed. Fishman's Pul-monary Diseases and Disorders. 3rded. New York: McGraw-Hill, 1998:1297-329.
293. Saygıner A. Akciğer embolizmi. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G, eds. Temel İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp, 1996;538-43.
294. Sasahara AA. Clinical studies in pulmonary thromboembolism. In: Sasahara AA, Stein M (eds). Pulmonary embolic disease. New York NY: Grune & Stratton, 1965;258-9.
295. Afzal A, Noor HA, Dill SA et al. Leukocytosis in acute pulmonary embolism. Chest 1999;115:1329-32
296. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Venous Thromboembolic Disease. V.1.2010

297. Mandala M, Falanga A, Roila F. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 5):274-276.
298. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *JCO* 2007;25:5490-5505
299. Kokturk N, Demir N, Oguzulgen IK, Demirel K, Ekim N. Fever in pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16(5): 341-7.
300. Deguchi H, Pecheniuk NM, Elias DJ, Averell PM, Griffin JH. High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. *Circulation* 2005;112(6):893-9
301. Aslan S¹, Meral M, Akgun M, Acemoglu H, Ucar EY, Gorguner M, Mirici A. Liver dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. *Hepatol Res.* 2007 Mar;37(3):205-13.
302. Atikcan Ş., Atalay F., Turgut D., Ünsal E., Pulmoner Tromboemboli: 42 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara.
303. M Vizcaychipi, C Burt, R Burnstein. Pulmonary embolism: An Unusual Cause Of Acute Liver Failure The Internet Journal of Emergency and Intensive Care Medicine. 2006 Volume 10 Number 2.
304. Tellioglu E, Şengören Ö, Özacar R. Pulmoner Tromboemboli Olgularının Klinik, Kan Gazı, Radyolojik, Sintigrafik ve Ultrasonografik Özelliklerinin Retrospektif İncelemesi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2010;24: 21-28.
305. Cushman M, Tsai A, Heckbert SR, et al. Incidence rates, case fatality, and recurrence rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolus: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Thromb Haemost.* 2001;86:OC2349.
306. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed

- tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-27.
307. Kollef MH, Zahid M, Eisenberg PR. Predictive value of rapid semiquantitative D-dimer assay in critically ill patients with suspected venous thromboembolic disease. *Crit Care Med* 2000;28:414-20.
 308. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427-33.
 309. 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.
 310. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 425-30. [CrossRef]
 311. Müller-Bardorff M, Weidtmann B, Giannitsis E, Kurowski V, Katus HA. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem* 2002; 673-5. 48.
 312. 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: 1386-90. [CrossRef]
 313. Wang Y¹, Liu ZH, Zhang HL, Luo Q, Zhao ZH, Zhao Q. Thromb Res. Association of elevated NTproBNP with recurrent thromboembolic events after acute pulmonary embolism.
 314. Hélder Dóres, Cândida Fonseca, Sílvio Leal, Ingrid Rosário, João Abecasis José Monge, Maria João Correia, Luís Tunç, Ana Leitão, Isabel Arroja, Ana Aleixo, Aniceto Silva NT-proBNP na estratificação de risco hiçbir tromboembolismo pulmoner *Revista Portuguesa de Cardiologia*, Cilt 30, Sayı 12, Aralık 2011, Sayfa 881-886

315. Abul Y., Karakurt S., Tandoğdu Ş., Eryüsekse E., Çelikel T., Pulmoner Emboli Hastalarında Troponin-T Pro-BNP, D-Dimer, CRP ve ESR ile Sağ Ventrikül Disfonksiyonu İlişkisi. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi. Türk Toraks derneği 12. yıllık kongre sunumu.
316. Kılıç T., Pulmoner Embolide Şiddet ve Prognozun Değerlendirilmesi. Evaluation of Severity and Prognosis of Pulmonary Embolism . Archives Medical Review Journal. 2014 ; 23(4):672-690. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Turkey
317. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med 2007;167:1159–65.
318. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation 2008;117:503–11.
319. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease. Results from NHANES 2001 to 2004. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:1179–85.
320. Kıldır V. D Vitamininin kardiyovasküler ve metabolik etkileri Cardiovascular and metabolic effects of vitamin D JCEI / 2013; 4 (3): 398-404 Journal of Clinical and Experimental Investigations doi: 10.5799/ahinjs.01.2013.03.0314
321. Bikle DD, Oda Y, Xie Z. Calcium and 1,25(OH)₂D: interacting drivers of epidermal differentiation. J Steroid Biochem Mol Biol 2004;89-90:355-360.
322. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer - ready for prime time? (perspective). N Engl J Med 2011;364:1385-1387.

323. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anticancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011;51:311-336.
324. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007;7:684-700.
325. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, de Boer RA. Vitamin D deficiency and heart disease. *Kidney International Supplements* 2011;1:111-115.
326. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets* 2011;12:54-60
327. Schöttker B, Haug U, Schomburg L, Köhrle J, Perna L, Müller IH, Holleczeck B, Brenner H. Strong associations of 25-oh VD concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2013. 97 (4): 782-93.
328. Khademvatani K¹, Seyyed-Mohammadzad MH¹, Akbari M¹, Rezaei Y², Eskandari R³, Rostamzadeh A¹ The relationship between vitamin D status and idiopathic lower-extremity deep vein thrombosis.. *Int J Gen Med.* 2014 Jun 19;7:303-9. doi: 10.2147/IJGM.S64812. eCollection 2014.
329. Mascitelli L, Grant WB, Goldstein MR The role of hypovitaminosis D in pregnancy-related venous thromboembolism. . *Int J Clin Pract.* 2013 Jan;67(1):97. doi: 10.1111/ijcp.12042.
330. Brøndum-Jacobsen P¹, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. 25-Hydroxyvitamin D concentrations and risk of venous thromboembolism in the general population with 18,791 participants. *J Thromb Haemost.* 2013 Mar;11(3):423-31. doi: 10.1111/jth.12118.
331. Moscarelli L¹, Zanazzi M, Bertoni E, Caroti L, Rosso G, Farsetti S, Annunziata F, Paudice N, Salvadori M. Renin angiotensin system blockade and activated vitamin D as a means of preventing deep vein

- thrombosis in renal transplant recipients. *Clin Nephrol.* 2011 May;75(5):440-50
332. Piantoni S¹, Andreoli L, Allegri F, Meroni PL, Tincani A. Reumatismo. Low levels of vitamin D are common in primary antiphospholipid syndrome with thrombotic disease. 2012 Dec 11;64(5):307-13. doi: 10.4081/reumatismo.2012.307.
 333. Folsom AR¹, Roetker NS, Rosamond WD, Heckbert SR, Basu S, Cushman M, Lutsey PL. J Thromb Haemost. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of venous thromboembolism: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. 2014 Sep;12(9):1455-60. doi: 10.1111/jth.12665. Epub 2014 Aug 11.
 334. Brodin E, Lerstad G, Grimnes G, Brækkan SK, Vik A, Brox J, Svartberg J, Jorde R, Hansen JB. Serum levels of vitamin D are not associated with future risk of venous thromboembolism. The Tromsø Study. *Thromb Haemost.* 2013 May;109(5):885-90.
 335. Kebapcilar AG, Kulaksizoglu M, Ipekci SH, Korkmaz H, Kebapcilar L, Akyurek F, Taner CE, Gonen MS. Relationship between mean platelet volume and low-grade systemic coagulation with vitamin D deficiency in primary ovarian insufficiency. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Jul;288(1):207-12. doi: 10.1007/s00404-013-2735-x. Epub 2013 Feb 2.
 336. Entezari-Maleki T, Hajhossein Talasaz A, Salarifar M, Hadjibabaie M, Javadi MR, Bozorgi A, Jenab Y, Boroumand MA, Gholami K. Plasma Vitamin D Status and Its Correlation with Risk Factors of Thrombosis, P-selectin and hs-CRP Level in Patients with Venous Thromboembolism; the First Study of Iranian Population. *Iran J Pharm Res.* 2014 Winter;13(1):319-27.
 337. Gholami K¹, Talasaz AH², Entezari-Maleki T³, Salarifar M⁴, Hadjibabaie M¹, Javadi MR¹, Dousti S⁵, Hamishehkar H⁶, Maleki S⁷. The Effect of High-Dose Vitamin D3 on Soluble P-Selectin and hs-CRP Level in Patients With Venous Thromboembolism: A Randomized Clinical Trial.

- Clin Appl Thromb Hemost. 2015 Jan 19. pii: 1076029614568715. [Epub ahead of print]
338. Yildirim I¹, Hur E, Kokturk F. Inflammatory Markers: C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, and Leukocyte Count in Vitamin D Deficient Patients with and without Chronic Kidney Disease. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:802165. doi: 10.1155/2013/802165. Epub 2013 Jun 26.
 339. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10:782. 12. Atli T, Gullu S, Uysal AR, Erdogan G. The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on Vitamin D levels in elderly Turkish population. *Arch Gerontol Geriatr* 2005;40:53-60.
 340. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, et al. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int* 2006;17:1133-40.
 341. Hyppönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr* 2007;85:860-8.
 342. Levis S, Gomez A, Jimenez C, et al. Vitamin d deficiency and seasonal variation in an adult South Florida population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1557-62.
 343. Meddeb N, Sahli H, Chahed M, et al. Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteoporos Int* 2005;16:180-3.
 344. Moy FM, Bulgiba A. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with obesity and metabolic syndrome among Malay adults in Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Public Health* 2011;11:735
 345. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080S–6S.

346. Nayha S. Cold and the risk of cardiovascular diseases. A review. *Int J Circumpolar Health* 2002; 61: 373–80.
347. Ricci S, Celani MG, Vitali R, La Rosa F, Righetti E, Duca E. Diurnal and seasonal variations in the occurrence of stroke: a community-based study. *Neuroepidemiology* 1992; 11: 59–64.
348. Khan FA, Engstrom G, Jerntorp I, Pessah-Rasmussen H, Janzon L. Seasonal patterns of incidence and case fatality of stroke in Malmo, Sweden: the STROMA study. *Neuroepidemiology* 2005; 24: 26–31.
349. Lejeune JP, Vinchon M, Amouyel P, Escartin T, Escartin D, Christiaens JL. Association of occurrence of aneurysmal bleeding with meteorologic variations in the north of France. *Stroke* 1994; 25: 338–41.
350. *J Thromb Haemost.* 2009 Apr;7(4):605-10. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03312.x. Does an active sun exposure habit lower the risk of venous thrombotic events? A D-lightful hypothesis. Lindqvist PG¹, Epstein E, Olsson H.
351. Lindqvist PG, Epstein E, Olsson H. Does an active sun exposure habit lower the risk of venous thrombotic events? A D-lightful hypothesis. *J Thromb Haemost.* 2009 Apr;7(4):605-10.