

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA
SERUM ENDOCAN DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mutlu KULUÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Erdal İN

**ELAZIĞ
2016**

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Mehmet Hamdi MUZ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Yrd. Doç. Dr. Erdal İN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başlayan öğrenciliğimden asistanlığımın bitimine kadar bana tıbbi sevdiren ve üzerimde emeği olan tüm hocalarıma; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıklarında ihtisas eğitimim boyunca tüm bilgi ve becerilerini benimle paylaşan hekimliğime yön veren, bana yol gösteren çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Hamdi MUZ, Prof. Dr. Figen DEVECİ, Prof. Dr. Gamze KIRKIL, Prof. Dr. Teyfik TURGUT ve Yrd. Doç.Dr.Erdal İN'e,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, mutluluk duyduğum geçmişteki kıdemlilerime, çalışma arkadaşım Dr.Önsel ÖNER'e,

Tüm hayatım boyunca bana her zaman destek olan sevgili annem ve babama,

Her zaman yanımda, bana hep destek olan hayatı paylaştığım çok değerli eşim Mustafa İlbeyi KULUÖZTÜRK'e, ve en bunaldığım anlarda tatlı gülüşüyle beni hayata sımsıkı bağlayan biricik oğlum Ömer Batu'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mutlu KULUÖZTÜRK

ÖZET

Pulmoner Tromboemboli (PTE), pulmoner arter damar yatağının pıhtı ile tıkanması sonucu meydana gelen hayatı tehdit eden ciddi bir patolojidir. Pulmoner vasküler yatakta görülen endotelial disfonksiyon PTE patogeneğinde ki önemli faktörlerden biridir. Endotelial cell-spesifik molekül 1 (endocan), akciğer ve böbrek vasküler endotelinden salgılanan çözünebilir bir dermatan sülfat proteoglikandır. Endocan'ın endotel bağımlı patolojik süreçlerde önemli role sahip olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, akut PTE hastalarında serum endocan düzeylerinin saptanması ve serum endocan düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında ilişki olup olmadığının değerlendirilmesidir.

Bu çalışmaya 85 akut PTE hastası ve 40 sağlıklı kontrol olgusu dahil edildi. PTE hastaları başvuruındaki klinik durum, görüntüleme testlerinde (Ekokardiyografi ve/veya Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi) sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları varlığı ve kardiyak biyobelirteç (Troponin-I ve NT-proBNP) sonuçlarına göre "yüksek risk", "orta risk" ve "düşük risk" olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelendi. Tüm hastaların ve kontrol olgularının serum örneklerinden endocan düzeyleri ölçüldü.

Çalışmaya dahil edilen akut PTE'li hastaların 35'i (%41.2) erkekti ve hastaların yaş ortalaması 58.17 ± 18.79 olarak saptandı. PTE hastaları ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. PTE hastalarında ortalama serum endocan düzeyleri kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla; 597.87 ± 458.31 pg/mL ve 167.19 ± 144.83 pg/mL, $p < 0.001$). Serum endocan düzeyleri "yüksek risk" grubundaki hastalarda hem "düşük risk" hem de "orta risk" grubundaki hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla; $p < 0.001$, $p < 0.01$). Benzer şekilde serum endocan düzeyleri "orta risk" grubundaki hastalarda "düşük risk" grubundaki hastalara göre yüksek saptandı ($p < 0.001$). Serum endocan düzeyleri ile parsiyel oksijen basıncı arasında negatif, sistolik pulmoner arter basıncı arasında ise pozitif korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla; $r = -0.262$, $p = 0.016$ ve $r = 0.296$, $p = 0.006$). Ayrıca PTE'yi tahmin etmesi açısından endocanın optimal cut-off değeri 194.5 pg/mL olarak belirlendiği zaman, sensitivitesinin %80, spesifitesinin ise %72.5 olduğu görüldü.

Pulmoner Tromboemboli hastalarında serum endocan düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek ve hastalık şiddetiyle ilişkili saptanmıştır. Endocan, PTE'de endotelyal disfonksiyonun saptanmasında ve hastalık şiddetinin belirlenmesinde kullanılabilir yeni bir biyobelirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner tromboemboli, endocan, endotelyal disfonksiyon, biyobelirteç.



ABSTRACT

SERUM ENDOCAN LEVELS IN PATIENTS WITH ACUTE PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Pulmonary thromboembolism (PTE) is a life-threatening condition that occurs as a result of a clot blocking the pulmonary arterial bed. Endothelial dysfunction in the pulmonary vascular bed is one of the central factors in the pathogenesis of PTE. Endothelial cell-specific molecule 1 (endocan) is a soluble dermatan sulfate proteoglycan, which is released from lung and kidney vascular endothelial cells. Endocan is known to play a role in endothelium-dependent pathological processes.

The objective of the present study was to determine serum endocan levels in patients with acute PTE and evaluate the relationship between serum endocan levels and disease severity.

The study included 85 patients with acute PTE and 40 healthy control subjects. The patients with PTE were divided into three groups as: "high risk", "moderate risk" and "low risk", depending on clinical status, the presence of imaging findings indicating right ventricular dysfunction (echocardiography and/or computed tomography pulmonary angiography) and the results of cardiac biomarkers (troponin-I and NT-proBNP). Serum endocan levels were measured in both the patients and control subjects.

Of the patients with PTE, included in the study, 35 (41.2%) were male and the mean age was 58.17 ± 18.79 years. In terms of gender and age, there was no significant difference between the patients with PTE and the control subjects. The mean serum endocan level was significantly higher in the PTE group when compared with the control subjects (597.87 ± 458.31 pg/mL and 167.19 ± 144.83 pg/mL, respectively, $p < 0.001$) Serum endocan levels were significantly higher in the "high risk" group when compared with patients in the "low risk" and "moderate risk" groups ($p < 0.001$ and $p < 0.01$, respectively). Similarly, serum endocan levels were higher in the "moderate risk" group when compared with those in the "low risk" group ($p < 0.001$). There was a negative correlation between serum endocan levels and partial oxygen pressure ($r = -0.262$, $p = 0.016$), whereas a positive correlation was

found between the serum endocan levels and systolic pulmonary arterial pressure ($r=0.296$, $p=0.006$). In addition, when the cut-off value for serum endocan is taken as 194.5 pg/mL in predicting PTE, sensitivity would be 80% and specificity would be 72.5%.

Serum endocan levels were notably higher in patients with PTE compared with the control group and there was a correlation with the severity of the disease. Endocan can be established as a new biomarker in the detection of endothelial dysfunction in PTE and the evaluation of disease severity.

Keywords: Pulmonary thromboembolism, endocan, endothelial dysfunction, biomarker.



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Epidemiyoloji	1
1.1.2. Patogenez	2
1.1.3. Risk faktörleri	5
1.1.3.1. Genetik risk faktörleri	5
1.1.3.2. Kazanılmış risk faktörleri	7
1.1.4. Klinik	10
1.1.5. Tanı	11
1.1.5.1. Klinik Olasılıkların Değerlendirilmesi	11
1.1.5.2. Klinik skorlama	12
1.1.6. Laboratuvar Bulguları	13
1.1.6.1. D-Dimer	13
1.1.6.2. Arteriyel Kan Gazı	14
1.1.6.3. Troponin I ve T	15
1.1.6.4. B-tipi natriüretik peptid	15
1.1.6.5. Diğer Kan Testleri	15
1.1.6.6. Elektrokardiyografi	15
1.1.6.7. Akciğer Grafisi	18
1.1.6.8. Akciğer Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi	18
1.1.6.9. Pulmoner Anjiyografi	19

1.1.6.10. Bilgisayarlı Tomografi	19
1.2. Endocan	22
2. GEREÇ ve YÖNTEM	24
2.1. Olguların seçimi	24
2.2. Arteriyel kan gazı analizi	24
2.3. Biyokimyasal analiz	25
2.4. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi	25
2.5. Ekokardiyografi	26
2.6. Serum örneklerinin toplanması ve Endocan Düzeylerinin Ölçümü	26
2.7. İstatistiksel Analiz	27
3. BULGULAR	28
4. TARTIŞMA	35
5. KAYNAKLAR	41
6. ÖZGEÇMİŞ	53

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Pulmoner Emboli İçin Risk Faktörleri	4
Tablo 2.	Pulmoner Emboliyi Gösteren Semptom ve Bulguların Görülme Sıklıkları	10
Tablo 3.	Wicki (Geneva yöntemi) ve Wells skorlamaları	12
Tablo 4.	PTE’de Klinik Olasılık belirleme (Modifiye Geneva Skorlaması)	13
Tablo 5.	Miniati yöntemine göre klinik skorlama	13
Tablo 6.	Farklı D-Dimer tekniklerinin tanı değerleri	14
Tablo 7.	PTE li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları	16
Tablo 8.	Sintigrafik Görütüleme olasılığı	19
Tablo 9.	Pulmoner tromboemboli hastalarının semptomları	28
Tablo 10.	Pulmoner tromboemboli hastalarında tespit edilen predispozan faktörler	28
Tablo 11.	Tüm pulmoner tromboemboli hastalarının ekokardiyografik bulguları.	29
Tablo 12.	Hastaların akciğer grafisi ve Toraks BT bulguları	29
Tablo 13.	Tüm PTE hastalarının laboratuvar bulguları	30
Tablo 14.	Tüm PTE hastalarının ve kontrol grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.	31
Tablo 15.	Pulmoner tromboemboli hastalarının 3 alt grubunun demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.	32

ŞEKİL LİSTESİ

- | | | |
|-----------------|---|----|
| Şekil 1. | Pulmoner emboli kuskusu olan hastaya acil servis ve poliklinikte tanısal yaklaşım | 20 |
| Şekil 2. | Masif pulmoner embolizm kuskusu olan hastada tanı ve tedavi algoritması | 21 |
| Şekil 3. | Pulmoner tromboemboli hastalarında serum endocan düzeyleri ve parsiyel oksijen basıncı (PaO ₂) düzeyleri arasındaki korelasyon. | 33 |
| Şekil 4. | Pulmoner tromboemboli hastalarında serum endocan düzeyleri ve sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) arasındaki korelasyon. | 34 |
| Şekil 5. | Pulmoner tromboemboliyi tahmin etmede endocanın gücünün ROC eğrisi ile gösterilmesi | 34 |

KISALTMALAR LİSTESİ

AT III	: Antitrombin III
BNP	: B-tipi natriüretik peptid
BTPA	: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiografi
CRP	: C-Reaktif protein
DVT	: Derin ven trombozu
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
Hb	: Hemoglobin
HCO₃	: Bikarbonat
Hct	: Hematocrit
İVS	: İnterventriküler septum
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Lök	: Lökosit
MAPETT2	: Managment Strategies and Pronosis of Pulmonary Embolism 2
Mpw	: Mean platelet volüme
NT-proBNP	: N-terminal proBNP
OKS	: Oral kontraseptifler
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PaCO₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
PaO₂	: Parsiyel oksijen basıncı
Pdw	: Platelet distrubition width
Ph	: Potansiyel Hidrojen
Plt	: Platelet
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
RV/LV	: Sağ ventrikül/Sol ventrikül
SaO₂	: Saturasyon
sPAB	: Sistolik pulmoner arter basıncı
SVÇ	: Sağ ventrikül çapı
SVD	: Sağ ventrikül disfonksiyonu
V/Q	: Ventilasyon/perfüzyon
VTE	: Venöz tromboembolizm

1. GİRİŞ

1.1. Genel Bilgiler

Pulmoner emboli (PE), pulmoner arteriyel yatağa çeşitli materyallerin yerleşmesi sonucu meydana gelen yaşamı tehdit eden ciddi bir patolojidir. PE'nin en sık nedeni sistemik venlerden kaynaklanan pıhtıların pulmoner arteriyel yatağa kısmen ya da tam tıkayacak şekilde yerleşmesidir. Aksiller ve subklavyen ven trombüsleri de emboliye neden olabilirler. Ancak PE çoğu zaman popliteal ve etrafındaki venleri içeren proksimal bacak venlerinin derin ven trombozuna (DVT) bağlı gelişir (1). Ayrıca büyük kemiklerden kopan doku ve/veya yağ parçacıkları, enfekte doku parçaları, parazitler ve amnion sıvısının venöz sisteme girişi ile de PE oluşabilmektedir. Ancak patolojinin daha sıklıkla popliteal ven ve üstündeki derin venlerde görülen trombüslerden kopan parçalar ile oluşması ve diğer PE sebeplerinin çok sık olmaması nedeni ile PE, DVT'nin bir komplikasyonu olarak görülmektedir. Ayrıca bu iki olayın birlikteliği de venöz tromboembolizm (VTE) olarak adlandırılmaktadır (2, 3).

Pulmoner tromboemboli (PTE), klinik olarak önemli olmayan emboliden, ölümlü sonuçlanabilen masif emboliye kadar değişebilen klinik tablolarla karşımıza çıkabilir (4). Masif PE yeni gelişen bir aritmi, sepsis ve hipovolemi ile açıklanamayan ve 15 dakikanın üzerinde devam eden hipotansiyonla (sistolik kan basıncının <90 mmHg ya da basal değerden 40 mmHg'lık düşüş) birlikte olan bir tablo olarak tanımlanmaktadır. Genellikle mortalitesi yüksektir ve sağ ventrikül yetmezliği ve saatler içinde ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Bu kriterlere uymayan her PE, submasif emboli olarak sınıflandırılmaktadır. Submasif emboliler ise sağ ventrikül disfonksiyonuna (SVD) göre hafif yada orta dereceli emboli (moderate) olarak derecelendirilmektedir (4-6).

1.1.1. Epidemiyoloji

Pulmoner tromboembolide ortaya çıkan klinik tablo, çok silik olabileceği gibi, masif emboli kadar ağır bir tablo yapabileceğinden sayılara dayanan epidemiyolojik verilerin ortaya çıkarılması çok zordur. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre VTE'nin insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artar ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir. ABD'de

hastaneye yatan hastalar arasında PTE prevalansı, 1979-1999 yılları arasında toplanan verilere göre %0,4'tür. VTE'de insidansının erkeklerde daha yüksek olduğu ve mevsimsel değişiklik gösterdiğine dair bulgular mevcuttur (7).

Pulmoner embolinin DVT ile klinik açıdan olan yakın ilişkisi önemlidir. Daha sonra DVT geçiren hastaların yaklaşık %10'unda PE gelişmekte ve bunların yaklaşık % 10'u kaybedilmektedir. PE gelişimini takiben ilk üç ay içinde ölüm en yüksek orandadır (3). Goldhaber'e (4) göre PE'de ölüm oranı erkeklerde kadınlardan daha fazladır ve üç aylık mortalite oranı %15-17.5 arasında değişmektedir. Ayrıca tüm hastane ölümlerinin %5-15'inden PE'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir. PE geçiren ve yaşayan hastaların yaklaşık 2/3'ünde tanı doğru konulamamaktadır. Kardiyovasküler hastalık nedenli ölümler içinde PE, inme ve koroner arter hastalığından sonra üçüncü sırada yer almaktadır. PE'de tedavi edilmeyen olgularda mortalite %30 civarında olup, tedaviye yanıt embolinin büyüklüğüne ve temeldeki akciğer fonksiyonlarına bağlıdır. Erken müdahalede ise bu yüksek mortalite %2-8'lere inebilmektedir (8).

1.1.2. Patogenez

Tromboemboli, pulmoner embolilerin büyük çoğunluğunun nedeni olup yalnız pulmoner arter trombozu ise nadirdir. %80-90 olguda kanıtlanmış neden alt ekstremitelerin DVT'leridir. Santral venöz kateter kullanımı ile ilgili üst ekstremitelerin venöz trombüslerinin PE vakalarının %10-15'inin sebebi olduğu rapor edilmektedir. Diğer nedenler; sağ kalp trombozu, pelvik ven trombozu, yağ embolisi amnion sıvı embolisi ve septik embolilerdir. Septik emboli; sağ taraf endokarditlerinde valvüler vejetasyon ile intravenöz ilaç kullanımına ve infekte santral venöz katetere bağlı septik tromboflebitlerle ilişkilidir (9). Proksimal yerleşimli trombüsler (popliteal veya daha proksimal venler) daha yüksek PTE insidansı taşımaktadırlar (10, 11). PTE, proksimal DVT'si olan hastaların yaklaşık %50 sinde gelişmektedir.

Emboliye neden olan primer trombüs kaynaklarının sıklık ve risk oluşturma sıralaması şöyledir (12).

1. İliofemoral ve uyluk derin venleri (en sık)
2. Periprostatik ve pelvik venler
3. Derin baldır venleri

4. Sağ ventrikül ve sağ atriyum içi trombüsler

Solunum sistemi ve kalp ile ilgili daha önce hastalığı olmayanlarda, PE'nin patofizyolojik ve klinik özellikleri embolinin boyutu ile ilişkilidir. PE'de ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) ve oluşan anjiyografik obstrüksiyon, parsiyel oksijen basıncı, sağ atriyum basıncı ve nabız ile yakın ilişkilidir. Ancak, eş zamanlı başka hastalığı olanlarda bu ilişki ortadan kalkabilir. Eş zamanlı ek hastalığı olanlarda, embolik obstrüksiyonun boyutu ile sağ ventrikül fonksiyon kaybı arasında öngörülebilir bir bağ kurulamamaktadır (13).

Pulmoner embolide ölü boşluk ventilasyonu, embolinin damar yatağını tıkanmasıyla birlikte gelişir. Sonrasında terminal bronşiollerde bronkokonstrüksiyon, serotonin-histamin gibi mediyatörlerin salınımına bağlı olarak ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, difüzyon azalması ve şant sonucu hipoksemi gelişmektedir (4, 10). Takipneye bağlı hipokapni ve azalmış sürfaktan nedeniyle perfüzyonu bozulan segmentte 24–48 saat içerisinde çizgisel atelektaziler oluşmaktadır. Pulmoner ve bronşial arter dalları arasındaki anastomozlara rağmen hastaların yaklaşık %10'unda küçük çaplı periferik damarların tıkanması ile infarktüs gelişmektedir. Infarktüs oranı, daha önce kronik kardiyopulmoner hastalığı bulunanlarda daha yüksek tespit edilmiştir (11).

Akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyonu ve kardiyovasküler kollaps, damar yatağının % 50'sinden fazlasının aniden tıkanması masif embolizm sonucu, PAB'ın kısa sürede 40 mmHg'nin üzerine çıkması ile gelişir (14).

Pulmoner embolide, tıkanan damarların rekanalizasyonu damar yatağının tıkanmasının ardından vücudun endojen trombolitik sisteminin aktive olması ile bir iki gün içerisinde başlamaktadır. Bu süreç büyük ölçüde 10–14 gün içerisinde tamamlanır. Trombüsün tamamen rekanalize olması ise 4–8 haftayı bulmaktadır. Tam rezolüsyon ancak olguların sadece yarısında gelişmekte, diğer yarısında ise trombüs organize olmakta ve rezidüel trombüs olarak kalmaktadır (15). Nadiren bazı olgularda pulmoner hipertansiyon oluşmakta ve rekanalizasyon gerçekleşmemektedir. Pulmoner hipertansiyon gelişmesine, tekrarlayan mikro tromboemboliler de katkı sağlayabilir.

Pulmoner emboli için predispozan faktörler “Virchow Triadı” olarak tanınan 3 ana olay dizisi ile ilgilidir. Bunlar staz, hiperkoagülabilité, damar duvar hasarısı. (12, 16, 17).

Tablo 1. Pulmoner Emboli İçin Risk Faktörleri (6)

Trombofili <ul style="list-style-type: none">• Faktör V Leiden mutasyonu• Protrombin gen mutasyonu• Hiperhomosisteinemi• Antifosfolipid antikor sendromu• Antitrombin III, Protein C ya da S eksikliği• Faktör VIII ya da XI' in yüksek konsantrasyonu• Lipoprotein (a)'nın yüksekliği
Medikal hastalıklar <ul style="list-style-type: none">• Diabetes mellitus• İnflamatuvar barsak hastalığı• Konjestif kalp yetmezliği• Kronik obstrüktif akciğer hastalığı• Önceden geçirilmiş PE ya da DVT• Kanser• Antipsikotik ilaç kullanımı• Kalıcı pacemaker• Kronik santral venöz katater• İnternal kardiyak defibrilatör
Cerrahi <ul style="list-style-type: none">• Genel cerrahi, özellikle kanser için• Ortopedik cerrahi, özellikle total kalça replasmanı• Travma• Jinekolojik ve ürolojik cerrahi• Nörocerrahi, özellikle beyin tümörleri için kraniyotomi
Kadınlara ait sağlık sorunları <ul style="list-style-type: none">• Hormon replasman tedavisi• Gebelik• Oral kontraseptifler
Doğal nedenler <ul style="list-style-type: none">• İleri yaş
Çevresel faktörler <ul style="list-style-type: none">• Uzun süren hava yolculuğu• İmmobilite<ul style="list-style-type: none">• Sigara• Hipertansiyon• Obezite
Trombotik olmayan etkenler <ul style="list-style-type: none">• Yağ<ul style="list-style-type: none">• Amniotik sıvı• Kemik parçaları, kemik iliği• Hava<ul style="list-style-type: none">• Partiküller (intravenöz saç, talk gibi)

1.1.3. Risk faktörleri

1.1.3.1. Genetik risk faktörleri

Trombofili daha çok venlerdeki pıhtılaşmayı yansıtır ve pıhtılaşmaya yatkınlık olarak adlandırılır. Tromboz ise pıhtı veya aterom plakları ile kan damarlarının tıkanmasıdır. Gerçek prevalansı bilinmemekle beraber tromboziste konjenital predispozan faktörler nadirdir. Ancak, ailede VTE öyküsü saptananlarda, 40 yaş altı VTE geçirenlerde, tekrarlayıcı VTE öyküsü olanlarda, varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda, neonatal tromboz öyküsü olanlarda ve beklenmeyen venlerde trombüs saptananlarda trombofili testleri istenmelidir (15).

Faktör V Leiden mutasyonu; Otozomal dominant geçişli tek nokta mutasyondur. Aktive edilmiş Protein C'ye direnç ve VTE'ye predispozisyonun 3 kat artmasına neden olur (6). En sık görülen genetik risk faktörüdür. Heterozigotlarda VTE riski 5-10 kez fazla iken homozigotlarda bu risk 80 kata çıkmaktadır (18).

Antitrombin III eksikliği; AT III, trombüsün (dolaşımda ki fibrinojen ve fibrin pıhtılarının) majör inhibitörüdür ve diğer pıhtılaşma faktörlerini de inaktive eder. Rekürren PE ve DVT olan kişilerde ATIII eksikliği sıklıkla görülür. Antitrombin III; Bir serin proteinaz inhibitörüdür ve Faktör VIIa dışında tüm prokoagülan proteinazları (FIIa, Xa, IXa, XIa, XIIa) nötralize eder (19). Genetik geçiş otozomal dominanttır. AT III eksikliğinde VTE prevalansı %1, 1 olup VTE riski 5 kat artar. Ayrıca Antitrombin III eksikliği Tip I ve Tip II olarak iki şekilde incelenmektedir (20).

Antitrombin III eksikliği Tip I: Antitrombin III molekülü az miktarda sentezlenir. Fonksiyonel testlerde, miktarın azlığına bağlı olarak bozuk bulunur.

Antitrombin III eksikliği Tip II: Antitrombin III miktar olarak normaldir. Fakat fonksiyonu bozuktur.

Protein C eksikliği: Protein C, K vitaminine bağlı bir glikoprotein olup prokoagülan sistemin majör inhibitörüdür. Karaciğerden sentezlenir. Aktive Protein C, F5a ve F8a'yı inaktive ederek antikoagülan etki gösterir. Protein C eksikliği otozomal dominant geçişlidir (21).

Protein S eksikliği; Protein S endotel hücreleri, megakaryositler ve testislerdeki Leydig hücrelerinden de sentezlenebilen bir glikoproteindir ancak esas olarak karaciğerden sentezlenir. Protein C'nin kofaktörü olup Protein C gibi K

vitaminine bağımlıdır. VTE’de Protein S eksiliğinin sıklığı %2,2 dir. Otozomal dominant geçişlidir (22).

Hiperhomosisteinemi; Arteriyel ve venöz tromboza neden olan tek kalıtsal trombofili nedenidir. Hiperhomosisteineminin, tromboz gelişimini farklı mekanizmalar tetiklediği düşünülmektedir (23). Genetik ve kazanılmış faktörler, plazma homosistein konsantrasyonunu etkilemektedir. Bu yüzden miks risk faktörü olarak sınıflandırılmıştır (24). Hiperhomosisteinemide kazanılmış faktörler, vitamin B12, vitamin B6 ve folat, ileri yaş, kronik renal yetmezlik ve antifolik ilaç kullanımını içeren beslenme yetersizlikleridir. Hiperhomosisteinemi, VTE için bağımsız risk faktörüdür, genetik anormallik değildir (2, 24).

Faktör II G20210A Mutasyonu; Faktör II G20210A mutasyonunu homozigot taşıyanlarda 1. 7, heterozigot taşıyanlarda protrombin düzeyi 1. 3 kat artmaktadır. Plazma protrombin düzeyinin artışı tromboz eğilimi ile sonuçlanmaktadır. Bu mutasyon VTE’li hastalarda %6–18 oranında, genel popülasyonda % 1–3 oranında bulunmuştur (25).

Faktör II G20210A tanısı sadece gen analizi ile yapılmaktadır. Faktör II G20210A’de rekürren VTE için artmış risk bulunmaktadır Trombofiliye bağlı ikinci yaygın genetik anormalliktir (26).

Faktör VIII Artışı; VTE için artmış risk, Faktör VIII’in yüksek plazma seviyeleri ile ilişkilidir. Faktör VIII’in yüksek plazma seviyelerinin prevalansı VTE li hastalar arasında yaklaşık olarak %20’dir (25).

Yüksek faktör VIII seviyeleri akut faz reaksiyonunda da görülmekle birlikte hangi mekanizma ile tromboz yaptığı net değildir (15).

Kongenital Disfibrinojenemi; Aterotrombotik hastalıklar için tanımlanmış risk faktörleri, yüksek total serum kolesterolü, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol seviyeleridir. Lipidler ve lipoproteinler, aterogenez üzerindeki güçlü etkilerinin yanısıra, prokoagülan, fibrinolitik faktörlerin fonksiyonları ve ekspresyonlarını ayarlayarak hemostazı etkilerler. Lipidler, venöz tromboz gelişimine hemostatik sistemdeki biyolojik etkilerinden dolayı katkıda bulunurlar (27).

1.1.3.2. Kazanılmış risk faktörleri

Uzun Süreli Seyahat; Uzun süreli uçak yolculuğunda, masif emboli riski 0,4/1000000 oranındadır. Risk 5000 km ve daha fazla uçuşlarda artmaktadır. 50 yaş üzeri, trombofili, immobilite, VTE hikayesi, kanser ve variköz venleri olan yolcularda risk özellikle yüksektir. Hemokonsantrasyona sebep olan oksijen basıncının daha az olması, dehidratasyon, ayaklarda şişme gibi durumların uçak yolculuğu sırasında venöz stazı ortaya çıkardığına inanılmaktadır (6).

Şişmanlık; Obezitenin sıklığı toplumda giderek artmaktadır. Obezite PE'nin en yaygın geri döndürülebilir risk faktörüdür (28). PE'de rölatif risk vücut kitle indeksi 29 ya da üstünde olanlar için 3. 2, vücut kitle indeksi 25–28, 9 kg/m² olanlar için 1, 7 kat artmıştır (29).

İleri yaş; PE ye bağlı mortalitenin yaş ile birlikte arttığı görülmek ile birlikte, yaşlı hastalarda PE tanısı ölümden önce daha az düşünülmektedir. Bu artış kanser ve miyokart infarktüsü (MI) gibi diğer komorbidite durumları ile yaş arasındaki ilişkiye bağlı olabilir. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastaların % 12'sinden fazlasında, akut MI hastaların % 5-35'inde, inmeli hastaların % 30-60'ında VTE bildirilmiştir (2, 29).

İmmobilizasyon; İmmobilizasyonun gerek pıhtılaşma faktörlerinin lokal birikimi gerekse kan akımının stazı ile PE riskini, tromboza eğilim sağlayarak arttırdığı bilinmektedir. Özellikle immobilizasyona bağlı PE riski, inmeli, kalp yetmezliği olan, alt ekstremiteden operasyon geçiren hastalarda daha yüksek olarak bildirilmektedir. Bu hastalara önerilen düşük molekül ağırlıklı heparin almalarıdır. Uzun süreli yolculuklar immobilizasyonda sayılan gerekçelere bağlı olarak PE riskini arttırabilmektedir. Buradaki süre kriteri 4 saatlik hareketsiz yolculuk olarak söylenmektedir (30, 31).

Gebelik; Gebelikte venöz dönüşün uterusun mekanik etkisine bağlı olarak azalmasından ve hiperkoagulobilitateye yatkınlıktan dolayı DVT ve buna bağlı olarak PE riskinin arttığı bildirilmektedir (32). Geçirilmiş PE hikayesi, altta yatan diğer risk faktörleri olan hamilelerin mutlaka düşük molekül ağırlıklı heparin ile profilaksi alması önerilmektedir (30, 33). VTE riski hamile olan kadınlarda, hamile olmayan benzer yaştaki kadınlardan 5 kat daha fazladır. Postpartum meydana gelen PE risk oranı % 66, antepartum meydana gelen DVT riski oranı ise % 75'dir (34).

Oral Kontraseptifler; DVT riski oral kontraseptif kullananlarda 3 kat artmıştır. İnsidans genç kadınlarda çok düşüktür (yaklaşık olarak 0.3/10000/yıl) (35). PE riskinin, özellikle progesteron ve düşük doz östrojen içeren 2. kuşak oral kontraseptif kullananların kullanmayanlara oranla yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir. Desogestrel, gestodene gibi 3. kuşak oral kontraseptif olarak adlandırılan kontraseptiflerde ise VTE riski 2. kuşaklara göre 2 kat artmakta olup, riskin oral kontraseptifin başlandığı ilk 4 ay içinde en fazla olduğu ve süreden bağımsız olduğu bildirilmektedir (4, 36, 37).

Hormon Replasman Tedavisi; VTE riskini, hormon replasman tedavisinin 2 kat arttırdığı ve riskin tedavinin başlangıcında tedavinin sonuna göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Tedavinin başlandığı ilk yıl riskin en yüksek olduğu dönem olarak belirtilmektedir (4, 38, 39).

Tamoksifen; Meme malignitelerinde kullanılan bir ilaç olan Tamoksifen, prokoagulan etkisi bilinmektedir. Özellikle diğer sistemik kemoterapetiklerle birlikte kullanıldığında bu etki artmaktadır. Tamoksifenin bu etkiyle tromboemboli riskini arttırdığı çalışmalarla gösterilmiştir (30).

İnflamatuvar Barsak Hastalığı; Tromboembolik komplikasyonlar inflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde gelişebilir. Bu hastaların %1.3–6.4'ünde tromboembolik olaylar gelişebilir. Trombüs görülme sıklığı otopsi çalışmalarında % 6.6-39'dur. Yüksek fibrinojen, tromboplastin ve faktör VIII düzeyleri bu hastalarda görülür. Ayrıca kalitatif trombosit defektleri, trombozis ve azalmış antitrombin III aktivitesi mevcuttur. Bu hasta grubunda DVT ve PE oranının özellikle 60 yaşın üzerinde daha yüksek olduğu belirtilmektedir (40).

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH); VTE için, KOAH risk faktörü ya da genel komorbidite nedenidir. VTE riski, KOAH aktivasyonu sürecince anlamlı olarak artmaktadır. Solunumsal yoğun bakım ünitesine kabul edilen KOAH'lı 196 hastada DVT oranı %10, 7 bulunmuştur (41).

Kalp Yetmezliği; Kalp yetmezliği, hiperkoagülopatik bir klinik tabloya gerek staz, gerekse venöz göllenmeye bağlı olarak yolaçabilmektedir. Hiperkoagülabilitate, sol ventrikül fonksiyonundaki düşme ve atrial fibrilasyon intrakardiyak trombus oluşumunda belli başlı risk faktörleri olarak bildirilmekte, bunlara ilaveten özellikle sağ kalp yetmezliğinde DVT ve buna bağlı PE riskinin

arttığı rapor edilmektedir. Bu hasta grubunda profilaksi önerilmektedir (30, 42). Yatak istirahati, ileri yaş ve kalp yetmezliğine bağlı venöz staz gibi birçok risk faktörü yaygın olarak MI ile ilişkilidir. MI geçiren hastalarda VTE oranı %5–35 iken, KKY hastalarında %9–21 civarındadır. PE riski, KKY hastalarında ejeksiyon fraksiyonu düştükçe artmaktadır (43).

Kanser ve Kemoterapi; Malign hastalıklar ile VTE ilişkisi iyi bilinmektedir. VTE, kanser hastalarında % 4-28 oranında saptanır. Risk over, pankreas, mide, mesane, uterus, böbrek, beyin, kemik ve akciğer kanserlerinde risk daha yüksektir. Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1,4-21,5 kat fazladır. Risk, sitotoksik kemoterapi yada İmmünespresif kemoterapi alan hastalarda daha da artar (44).

Geçirilmiş Pulmoner Emboli ve Derin Ven Trombozu; PE için kazanılmış trombofilik bir risk faktörü sayılan geçirilmiş tromboemboli yanında, eşlik eden diğer faktörler de önem arz etmektedir. İmmobilizasyonun devamı, hiperkoagulabilite, kür olmamış bir malignite, operasyondan sonra geçen süre bunlar arasında sayılmaktadır. Tekrarlayan PE'li bu hastalarda antikoagulan tedaviye uzun süre hatta ömür boyu devam etme kararının geri dönüşlü riskler de göz önüne alınarak verilmesi önerilmektedir (45, 46).

Cerrahi; VTE'ye neden olan başlıca risk faktörü majör cerrahi girişimdir. VTE riskini son 45- 90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim 6-22 kat artırır (47). Kalça kırığında DVT riski % 25-35, ölüme yol açan PTE riski %2-4, kalça ve diz replasmanında DVT riski % 20-30, ölüme yol açan PTE riski %2-4 oranında görülmektedir. DVT riski, abdominal ve koroner arter by-pass cerrahisinde %5-7, ölüme yol açan PTE riski % 0,5'tir (48).

Santral Venöz Katater; Üst ekstremitede DVT veya PTE gelişme riski santral venöz kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda artmaktadır (49).

Travma; Travma sonrası aktive olan koagülasyon sistemi tromboza eğilim oluşturmakta ve PE için bir risk faktörü teşkil etmektedir. Mekanizması tam anlaşılammakla birlikte azalmış fibrinoliz, alt ekstremitte venöz kan akımındaki azalma, immobilizasyon ve endojen antikoagulanların tükenmesinin bu süreçte rol oynadığı düşünülmektedir (30, 42, 50).

1.1.4. Klinik

PTE'nin klinik etkileri şu faktörlere bağlıdır:

- 1) Tıkanan damar yatağının genişliği
- 2) Serotonin, Tromboksan A2 gibi aktive olmuş trombositlerden salınan humoral faktörler
- 3) Daha önceden kardiyopulmoner hastalığın varlığı veya yokluğu
- 4) Hastanın yaşı ve genel sağlık durumu (51).

Bu faktörler PTE'li hastalardaki klinik durumların neden bu kadar farklılık gösterdiğini açıklamaktadır. Klinik tablo asemptomatik durumdan kardiyopulmoner kollapsa kadar değişmektedir.

Dispne, takipne, taşikardi ve plöretik göğüs ağrısı en sık görülen klinik bulgular olmakla birlikte sadece %35'lik bir spesifiteye sahiptir.

Tablo 2. Pulmoner Emboliyi Gösteren Semptom ve Bulguların Görülme Sıklıkları; (4)

Semptom/ Bulgu	Masif PTE (%)	Submasif PTE (%)	PTE (Altta yatan kardiyopulmoner hastalık yok) (%)
Dispne	85	82	73
Plöretik Göğüs Ağrısı	64	85	66
Öksürük	53	52	37
Hemoptizi	23	40	3
Taşipne	>16/dk 95	>16/dk 87	>20/dk 70
Taşikardi(> 100/dk)	48	38	30
P2'de şiddetlenme	58	45	23
Raller	57	60	51
Flebit	36	26	11

Pulmoner embolinin sınıflandırılmasında farklılıklar olsa da klinik olarak üç grupta incelenebilir:

1. Masif PE: Hastalarda tedaviye dirençli hipotansiyon ve hipoksemi mevcuttur. Bu tablo PE'nin en ağır formudur. Bu etkilerin oluşması için genel olarak pulmoner arteriyal dolaşımın %40-50'sinden fazlasının tıkanması gerekir (52). Yeni başlamış aritmi, şok ve/veya hipotansiyon, hipovolemi veya sepsis olmaksızın masif PE'ye bağlı sistemik kan basıncının <90 mmHg olması olarak tanımlanır (10). Sağ

ventrikül afterloadı ve sistolik PAB, kan akımında önemli ölçüde engelleme olması sebebiyle artar. Uzun sürede pulmoner arterdeki pıhtı eritelememesinde pulmoner hipertansiyon gelişir. Hastalarda ayrıca senkop, akut kor pulmonale, ağır dispne, kardiyojenik şok, yaygın intravasküler koagülasyon görülebilir (2, 52). Daha düşük pulmoner arter oklüzyonlarında bile, pulmoner ve kardiyak hastalığı olan hastalarda masif PE semptomları görülebilir. Masif PE, tüm PE olgularının %5'inde görülür ve mortalitesi % 40 civarındadır (52). Sağ ventrikülde dilatasyon, hipokinezi, triküspit yetmezliği ve interventriküler septumun sola şifti masif PE'de görülen EKO bulgularıdır (10).

2. Akut Submasif PTE: Damar yatağındaki tıkanma % 60'ın altındadır. Genelde bu tıkanma pulmoner enfarktüs ile sonuçlanır. Semptomlar takipne, plöretik göğüs ağrısıdır. Ekokardiyografik olarak tespit edilen SVD bulguları vardır ancak hemodinamik bozukluk yoktur. Fizik muayenede taşikardi sıktır. Hafif ateş ve frotman olabilir.

3. Akut Nonmasif PTE: Küçük distal pulmoner yatağın tıkanması sonucu oluşur. EKO'da sağ ventrikül yüklenme bulguları yoktur. Hemodinamik bozukluk saptanmaz.

1.1.5. Tanı

1.1.5.1. Klinik Olasılıkların Değerlendirilmesi

Klinik bulgular genellikle yetersiz kalmaktadır. Özellikle de en sık karşımıza çıkan tablo olan submasif PE'de dispne, takipne, plevral ağrı, hemoptizi, taşikardi ve öksürük bir çok akciğer hastalığında karşımıza çıkabilen ve sadece bu hastalığa spesifik olmayan bulgulardır. Kanıtlanmış PE'si olan hastalardan oluşan geniş çalışma serilerinde, %10 hastada dispne ve takipne (solunum sayısı >20/dk) gibi ana semptomların bulunmadığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda ise PE nedeniyle ölen hastaların %50'sinde tipik PE kliniği saptanmamıştır (28). Klinik olarak kesin PE tanısı konulan hastaların %50-60'ında yapılan bazı otopsi çalışmalarında ölmeden önce konulan PE tanısının yanlış olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla tek başına klinik yaklaşım, PE tanısı için yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır. Yine de klinik olasılığın belirlenmesi bütün bu olumsuzluklara rağmen tanıda son derece önemlidir (2).

1.1.5.2. Klinik skorlama

Pulmoner tromboemboli şüphesi olan hastaların, klinik olarak düşük, orta, yüksek olasılıklı olarak sınıflanmaları ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında fayda sağlar. Bu sınıflama hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre yapılır.

Aşağıdaki tabloda Wicki (Geneva yöntemi) ve Wells skorlamaları, diğer tabloda ise Modifiye Geneva skorlaması görülmektedir. Bu iki skorlama sistemi (Wells ve Geneva) kullanılan hastalarda PTE prevalansı; kliniği düşük olasılıklı olarak değerlendirilen hastalarda %10, orta olasılıklı olanlarda %30-40, yüksek olasılıklı olanlarda %67-81 bulunmuştur (53). Bu bulgular, düşük/orta klinik skorlamanın özellikle D-dimer gibi diğer non-invaziv tanı yöntemlerinin negatifliği ile birlikte PTE'nin dışlanması öngörebileceğini göstermektedir. Yatan hastalarda veya travma servislerinde gelişen PTE durumunda bu skorlamaların güvenilirliği bilinmemektedir (14).

Tablo 3. Wicki (Geneva yöntemi) ve Wells skorlamaları

Wicki ve arkadaşları (Geneva Skorlaması)		Well's ve arkadaşları(Canadian Skorlaması)	
Parametreler	Puan	Parametreler	Puan
Geçirilmiş PTE/DVT	+2	Geçirilmiş PTE/DVT	+1. 5
Taşikardi > 100 /dk	+1	Taşikardi > 100 /dk	+1. 5
Yakında operasyon	+3	Operasyon/ immobilite	+1. 5
Yaş		DVT klinik bulguları	+3
60- 79	+1	Alternatif tanı olasılığı PTE	+3
≥ 80	+2	olasılığında düşük	
PaCO2 Hemoptizi	+1	Hemoptizi	
< 36 mm Hg	+1	Malignite	+1
36-39 mm Hg	+1		+1
PaO2			
<49 mm Hg	+4		
49-60 mm Hg	+3		
60-71 mm Hg	+1		
71-80 mm Hg	+1		
Atektazi	+1		
Yüksek diafragma	+1		
<u>Klinik olasılık</u>		<u>Klinik olasılık</u>	
Düşük	0-4	Düşük	0-1
Orta	5-8	Orta	2-6
Yüksek	>9	Yüksek	>7

Tablo 4. PTE’de Klinik Olasılık belirleme (Modifiye Geneva Skorlaması)

Kriterler	Puan
Yaş > 65	1
Geçirilmiş DVT veya PE öyküsü	3
Son 1 ay içinde geçirilmiş operasyon veya alt ekstremitede kırık	2
Son 1 yıl içinde solid organ veya hematolojik malignite	2
Tek taraflı bacak ağrısı	3
Hemoptizi	2
Kalp Hızı > 75- 94 /dk	3
Kalp Hızı \geq 95 /dk	5
Alt ext. derin venöz palpasyonda ağrı ve tek taraflı ödem	4

Puanlama: 0-3: Düşük Olasılık, 4-10: Orta Olasılık, > 11: Yüksek Olasılık

Miniati yöntemi, klinik olasılık belirlemede kullanılan bir başka yöntemidir. Miniati ve arkadaşları oluşturdukları klinik olasılık gruplarında PTE tanısı konma oranlarının perfüzyon sintigrafisi sonuçları ile anlamlı oranda uyum gösterdiğini saptamışlardır. Tanısal değeri istatistiksel açıdan en yüksek olan Wells yöntemi olmakla birlikte diğer yöntemlerde istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (54).

Tablo 5. Miniati yöntemine göre klinik skorlama

Yüksek Olasılık:

1. Şu üç semptomdan en az birinin olması ve bunun başka bir nedenle açıklanamaması: Aniden başlayan dispne, senkop veya göğüs ağrısı

2. Sağ kalp yüklenmesine ait EKG bulgusu, hiler arter ampütasyonu, radyolojik olarak oligemi ya da infarktüsle uyumlu pulmoner konsülidasyon bulgularından en az ikisinin olması.

Orta olasılık: Üç semptomdan en az birinin bulunması ancak buna eşlik eden radyolojik veya EKG bulgusunun olmaması

Düşük olasılık: Üç semptomdan herhangi birinin olmaması ya da bu bulguları açıklayabilecek KOAH, pnömotoraks, pnömoni, MI, akciğer ödemi gibi başka bir tanıya ait bulguların da olması.

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, MI: Miyokard infarktüsü.

1.1.6. Labaratuvar Bulguları

1.1.6.1. D-Dimer

Pulmoner Emboli tanısında kullanılan biyokimyasal bir belirteç olan D-dimer, fibrin yıkım ürünüdür. Serumda ELISA yöntemiyle kantitatif olarak, lateks aglutinasyon testi ile de yarı kantitatif olarak tespit edilmektedir. ELISA ile lateks aglutinasyon (LA) testi karşılaştırıldığında LA testi hızlı oluşuyla, ELISA ise doğruluğu ile ön plana çıkmaktadır. Hızlı ELISA testinin çıkması ile ELISA'nın hızla ilgili dezavantajı giderilmiş gibi görünmektedir. D-dimerin normal değeri hızlı

ELISA testinde ≤ 500 ng/mL'dir. Tanı anlamında D-dimere bakıldığında spesifitesinin düşük olduğu ancak sensitivite ve negatif prediktif değerinin yüksek olduğu görülmektedir. Bu tabloya D-dimeri yükselten diğer hastalıklar sebep olmaktadır. Bunlar; MI, pnömoni, sepsis, kanser, cerrahi sonrası, periferik vasküler hastalıklar, gebelik ve inflamatuvar hastalıklardır. D-dimer seviyesi hastanede yatan hastaların çoğunda zaten artmış olacağı için bu testin acil servislerde kullanımını daha faydalıdır (4, 6, 55-57).

Tablo 6. Farklı D-Dimer tekniklerinin tanı değerleri (58)

Yöntem	Duyarlılık	Özgüllük
ELISA	89, 5%	20%
Latex aglütasyon	87, 2%	2%
Eritrosit aglütasyon	99, 8%	56, 5%
Turbidimetrik	87, 7%	37, 5%

D-Dimerin pozitif öngörü değeri düşüktür. Bu nedenle, D-Dimer PE doğrulanmasında yararlı değildir. Kantitatif bir yöntem olan ELISA ve ELISA'dan türetilmiş testlerin duyarlılığı $>95\%$, özgüllüğü ise 40% civarındadır. Bu nedenle bu testler PE olasılığı düşük ya da orta olan hastalarda PE'nin dışlanması için kullanılabilir. Acil serviste negatif ELISA D-Dimer testi, hastaların yaklaşık 30% 'unda başka test yapılmasını gerektirmeksizin PE olasılığını dışlayabilir (2, 59).

1.1.6.2. Arteriyel Kan Gazı

Hipokapni, hipoksemi, solunumsal alkaloz arteriyel kan gazı analizinde PE'de görülebilen ve klinisyenin şüphesini arttıran bulgulardır ancak PE'ye spesifik kan gazı bulguları olarak sayılmamaktadırlar (60). Arter kan gazı analizi bulguları hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz olarak tanımlansa da, masif emboli ve sonrasında araya giren dolaşım kollarında hiperkapni, kombine solunumsal ve metabolik asidoz da kendini gösterebilmektedir. Bazı çalışmalarda PE'li hastaların 18% inde parsiyel oksijen saturasyonu $85-105$ arasında normal olarak bildirilmektedir (61, 62). Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) çalışmasında PaO₂ ve alveoler-arteriyel oksijen basınç farkı değerleri karşılaştırıldığında PE olan veya olmayan hastalar ayırdedilememiştir (63).

1.1.6.3. Troponin-I ve troponin-T

Kalp kasından salgılanan belirteçler olan troponin-I ve troponin-T %30-50 oranında orta-ağır PE'li hastalarda yüksek bulunmaktadır (64). Management Strategies and Pronosis of Pulmonary Embolism 2 (MAPETT2) çalışmasında artan troponin düzeyleri, hastanedeki komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkili bulunmuş ve bir belirleyici olarak sağ ventrikül mikroyinfarktüslerini tahmin etmede kullanılabileceği belirtilmiştir (65).

1.1.6.4. B-tipi natriüretik peptid (BNP)

B-tipi natriüretik peptid düzeyi genel olarak PE hastalarında yüksek gözlenmektedir. Ancak BNP nin birçok PE'li hastada normal bulunması bu belirtecin spesifitesini düşürmektedir. Çalışmalarda tanısal test olarak BNP'nin sensitivitesi %60, spesifitesi %62 olarak rapor edilmektedir. BNP'nin tanısal değeri kısıtlı olmasına rağmen son yıllarda özellikle PE'nin prognozunun değerlendirilmesinde ön plana çıktığı görülmektedir (66, 67).

1.1.6.5. Diğer Kan Testleri

Pulmoner tromboemboli olgularında serum LDH, lökositoz ve AST, CRP ve sedimentasyon hızında artış saptanabilir. Ancak bu bulgular hiçbir PTE için özgül değildir (14).

1.1.6.6. Elektrokardiyografi

Pulmoner tromboemboliyi akut miyokard infarktüsünden ayırt etmede EKG yardımcıdır. Temel değişiklikler ise sağ ventrikül basınç yükü ile ilgilidir. Masif PE'si kesin olan bir dizi hastada aşağıdaki 6 EKG bulgusundan en az üçüne rastlanmıştır:

1. Prekordial geçiş hattının V5'e kayması,
2. Extremitte derivasyonlarında voltaj düşüklüğü,
3. Komplet ya da inkomplet sağ dal bloğu,
4. D II'de olmadığı halde D III ve aVF'de Qs,
5. D I veya aVL'de 1, 5 mm'den derin S dalgası,
6. D III, aVF ve V1-4'te T dalga tersliği.

EKG'deki klasik bulgu S1-Q3 örneğidir ve sağ ventrikül basınç yükünü gösterir. Ancak bu bahsedilen EKG bulguları sağ ventrikül yüklenmesi oluşturan

bütün diğer nedenlerden de meydana gelebilmektedir. Yukarıda anlatılan EKG değişikliklerinin çoğunu kronik korpulmonalede oluşan fizyopatolojik değişikliklerin hemodinamik sonuçlarıda oluşturabilir. Burada yapılabilecek ayırıcı tanı araştırması için bir önceki EKG'nin normal olması; buna karşılık akut, yeni sağ ventrikül yüklenme örneklerinin yeni EKG'de saptanması PTE için yeterli olabilir (68, 69). Tablo 7'de PTE'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları verilmiştir.

Tablo 7. PTE li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları

Sinüs taşikardisi

Atriyal ekstrasistol

Atriyal fibrilasyon (yeni gelişen)

Sağ dal bloğu

Akut sağ ventrikül disfonksiyon örneği (S1Q3T3)

DIII ve aVF'de Q dalgası

V1'de QR

Sağ aks sapması

Sağ ventrikül yüklenme bulguları

V1'den V3 ya da V4' e kadar T dalgasında negatifleşme, V5' de S dalgası sağ dal bloğu
V4-6'da ST çökmesi, V1, aVR ve DIII'de ST yükselmesi

Ekokardiyografi (EKO): Birçok merkezde acilen uygulanabilir olması ve noninvazif olması nedeni ile PE tanısında EKO kullanımını yararlıdır. PE şüphesi olan hastalarda EKO'nun teşhis amaçlı olarak rutin kullanımı önerilmemekte ancak tanı konmuş hastalarda prognozun tayini ve riskin belirlenmesinde faydalı olduğu belirtilmektedir (70). PE olgularında sağ ventrikül dilatasyonu yaklaşık %25 oranında saptanmaktadır. EKO masif/submasif PE'de oluşabilecek SVD veya sağ ventrikül dilatasyonunun belirlenmesini sağlar. Ayrıca EKO aort diseksiyonu, kardiyojenik şok, perikard tamponadı, MI gibi masif PE ile karışabilen diğer yüksek riskli durumların ayırımında yararlıdır.

Pulmoner embolide görülen EKO bulguları; sağ ventrikülde hipokinezi, sağ ventrikül dilatasyonu (diastol sonu çapı >27 mm) ve triküspit yetmezliğidir (TY). Bunlara ek olarak interventriküler septumun sola şifti ve ileri derecede pulmoner hipertansiyonda masif PE de görülebilir (71, 72).

Pulmoner hipertansiyonun akut safhasında bile ilk etkilerinden biri, bronkopulmoner arteriyel anastomozların açılması ve çalışmaya başlamasıdır. Ayrıca

bu anastomozlara pulmoner arterio-venöz şantların gelişmesi ve etkinleşmesi de katılır. Pulmoner arter hipertansiyonunu azaltacak kollateral damarların gelişmesi tüm bu değişikliklerin temel amaç ve sonucudur. Kardiyovasküler yatağın %25-30 oranında tıkanıklığı, kardiyopulmoner hastalığı olmayan kişilerde pulmoner arter basıncında orta derecede bir artma yapar. Bu olgularda hipoksemi vasküler obstrüksiyonun artması ile ağırlaşır, vazokonstriksiyon stimüle edilir ve sonuçta pulmoner arter basıncının daha da artmasına neden olur. Pulmoner arter yatağında %50'den fazla daralma yaklaşık olarak pulmoner arter basıncını 30 mmHg'nın üstüne çıkarır. Pulmoner dolaşımdaki obstrüksiyon pulmoner vasküler yatağın %75'ini aşarsa, sağ ventrikül 50 mmHg'dan çok fazla sistolik basınç oluşturmak zorundadır. Ve sonuç olarak ortalama PAB, pulmoner perfüzyonu korumak için 40 mmHg'yi aşar (8).

Pulmoner emboliyi düşündüren sağ ventrikül dilatasyonu veya fonksiyon değişiklikleri PE tanısı konmuş hastaların %80'den fazlasında tespit edilmiştir. Ancak altta yatan kardiyak ve pulmoner hastalıkların bulunması durumunda, görülen sağ ventrikül değişiklikleri akut PE şüphesi olan hastalarda PE nin indirek kanıtı olarak kullanılamamaktadır (1).

Ekokardiyografi ile sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi PE'nin klinik şiddetinin belirlenmesine de olanak sağlar. EKO ile tespit edilen SVD varlığı göz önüne alındığında PE nin klinik şiddetinin derecesi aşağıdaki gibi incelenebilir (73).

1. Masif PE: Kardiyojenik şok veya dirençli hipotansiyon ile birlikte SVD olan hastalar.

2. Orta-Geniş PE: SVD mevcut ancak kan basıncı normal olan hastalar.

3. Küçük PE: SVD olmayan ve kan basıncı normal olan hastalar.

Ekokardiyografi; akut dispne, göğüs ağrısı, kardiyovasküler kollaps ve diğer klinik durumlar gibi PE nin ayırıcı tanısında yararlı olabilir. Bu durum bu yöntemin MI, infektif endokardit, aort diseksiyonu perikard tamponadı ve benzeri durumlarda ki tanısal değerinden kaynaklanmaktadır (10). Pulmoner hipertansiyon, orta yada ağır sağ ventrikül hipokinezisi, patent foramen ovale yada serbest hareket eden sağ kalp trombusünün görülmesi rekürren PE veya yüksek ölüm risk için bir gösterge olabilir.

Bununla birlikte EKO kullanımı, yüksek PE şüphesi olan ve genel durumu anjiyografiye izin vermeyen hastalarda endikedir (28).

1.1.6.7. Akciğer Grafisi

Literatüre bakıldığında akciğer grafisinin tanısal değerinin, PE tanısında kısıtlı olduğu görülmektedir. Ancak diğer bulgularla birleştirildiğinde akciğer grafisi PE tanısında yardımcı olabilmektedir. PE olguların da %20 oranında direkt akciğer grafi normaldir (2). Bu nedenle normal akciğer grafisi PE'yi ekarte ettirmez. PE'yi taklit eden pnömotoraks, pnömoni gibi nedenlerin ekarte edilmesi akciğer grafisinin esas rolüdür. En sık görülen radyolojik değişiklikler; kardiyomegali (%27), plevral efüzyon (%23), hemidiafranda yükseklik (%20), atelektazi (%18), pulmoner arterde genişleme (%19) ve akciğer tabanlarında lineer opasitelerdir (%17) (74). Tabanı plevrada olan üçgen şeklindeki infiltrasyon (hampton hörgücü) pulmoner infarktüsün klasik radyolojik bulgusudur. Masif PE'de vaskülaritenin azalması ile birlikte distal pulmoner arterdeki genişleme görülebilir (Westermark belirtisi). Ayrıca pulmoner arterde genişleme ve kesilme (knuckle belirtisi) görülür (1, 9).

1.1.6.8. Akciğer Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi

Tanısal değer ile ilgili veriler çalışmada belirleyen PIOPED, daha çok V/P sintigrafisinin elde edilmiştir. V/P sintigrafisinin tek başına PE'ye kesin tanı anlamında katkısı sınırlı olabilmektedir. Bu tetkikin klinik olasılık ile birleştirilmesinin tanıya önemli katkı sağladığı görülmüştür (75, 76). Klinik olasılık ile birlikte değerlendirildiğinde tanısal doğruluğunun %15-86 arasında değiştiği saptanmıştır (76). Tüm bu nedenlerden dolayı kesin PE tanısı için ek tanı testlerine ihtiyaç duyulabilir. V/P sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) tetkikin bulunmaması durumunda, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT'nin tanı sağlamadığı durumlarda ve renal bozukluğu veya kontrast madde allerjisi olan hastalarda PE tanısı için alternatif bir seçenek olabilir (2).

Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada özgül olmayan fakat duyarlı bir testtir (2, 77). Amfizem, akciğer apsesi, bronşektazi, pnömoni, fibrozis, plörezi, bronş obstrüksiyonu, yüksek diyafragma, pnömotoraks ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir (78).

Tablo 8. Sintigrafik Görütüleme olasılığı (79)

Sintigrafik Görütüleme olasılığı	Klinik Olasılık		
	Yüksek	Orta	Düşük
Yüksek	95	86	56
Orta	66	28	15
Düşük	40	15	4
Normal veya normale yakın	0	6	2

1.1.6.9. Pulmoner Anjiografi

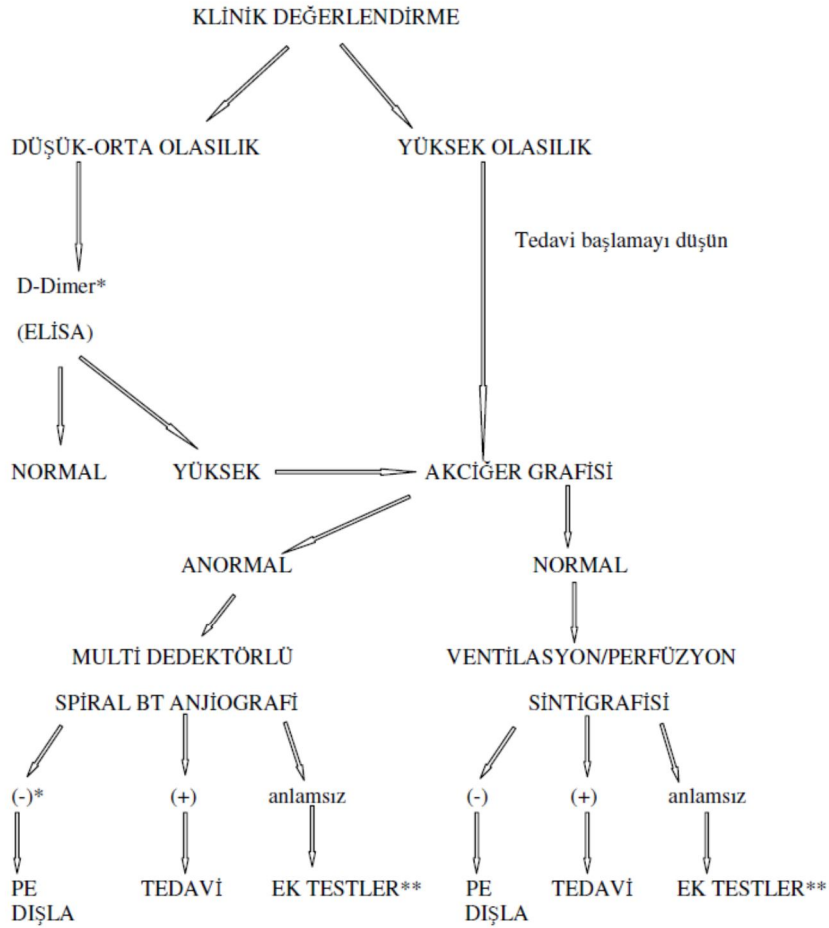
Bu yöntem PE tanısında güvenilir ve altın standart olarak kabul edilen, kesin sonuç veren bir tetkiktir. PE'den şüphelenilen bir olguda, hipotansiyon veya kardiyovasküler kollaps varsa ve diğer tanı yöntemleri ile tanı konulamamışsa bu inceleme yapılmalıdır. Ancak pulmoner anjiografi, ciddi pulmoner hipertansiyon varlığında, kontrast maddeye allerjisi olanlarda, akut MI geçirenlerde, böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. İşleme bağlı komplikasyon oranı %4, mortalite oranı ise %0,4'tür (27). Digital subtraction angiography (DSA) sayesinde daha rahat ve hızlı ve çekim olasılığı ile birlikte periferik trombusün saptanma olasılığında da artış sağlanmıştır. Ancak pahalı bir işlemdir ve deneyim gerektirir (2, 25).

1.1.6.10. Bilgisayarlı Tomografi

1980'lerin sonunda spiral BT ve ultra hızlı elektron ışın BT teknolojisinin kullanıma girmesi tek bir nefes tutma işlemi sırasında tüm toraksı inceleme fırsatı sağlamıştır. İntravenöz kontrast madde kullanıldığında, bu teknikler (BTPA) ana, lobar ve segmental pulmoner arterlerdeki embolinin belirlenmesinde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Tek dedektörlü spiral BT tarayıcıları, relatif olarak daha kalın kesitlerin (3-5 mm) kullanılmasıyla yapılmaktadır. Pulmoner damarların değerlendirilmesi, multidedektör tarayıcıların ve daha büyük rotasyon hızlarının devreye girmesi ile çok daha etkin bir şekilde mümkün olmaktadır. Tek dedektörlü spiral BT ana, lobar veya segmental pulmoner arterlerdeki embolileri %90'dan fazla duyarlılık ve özgüllükte ortaya çıkarabilmesine rağmen, subsegment düzeyindeki embolileri göstermede ki özgüllük ve duyarlılığı daha düşüktür. İzole subsegment embolilerin insidansı %6-30 arasında değişmektedir. Son yıllarda subsegmental ve daha periferik bölümde yerleşen küçük pıhtıları güvenilir bir şekilde görüntüleme

olanağı veren yeni jenerasyon çoklu dedektör (8, 16, 32, 64, 128 hatta 256 dedektörlü) içeren BT cihazları geliştirilmiştir. Hastanın çok kısa süre (10 saniye veya daha kısa) nefes tutmasıyla uygulanan bu yöntemde beş milimetrenin altında kesit aralığı vardır. İnce kesitlerle sağlanan gelişmiş spasyal rezolüsyon, 1.25 mm'nin altında kesit aralığında pulmoner arterin beşinci dallanmaya kadar tam olarak analizini sağlamaktadır. Solunumdan ve kalp atımlarından doğan artefaktların minimale indiği bu yeni jenerasyon BT incelemesinin sensitivitesi %90, spesifitesi %90, pozitif beklenen değeri %93, negatif beklenen değeri ise %94'tür.

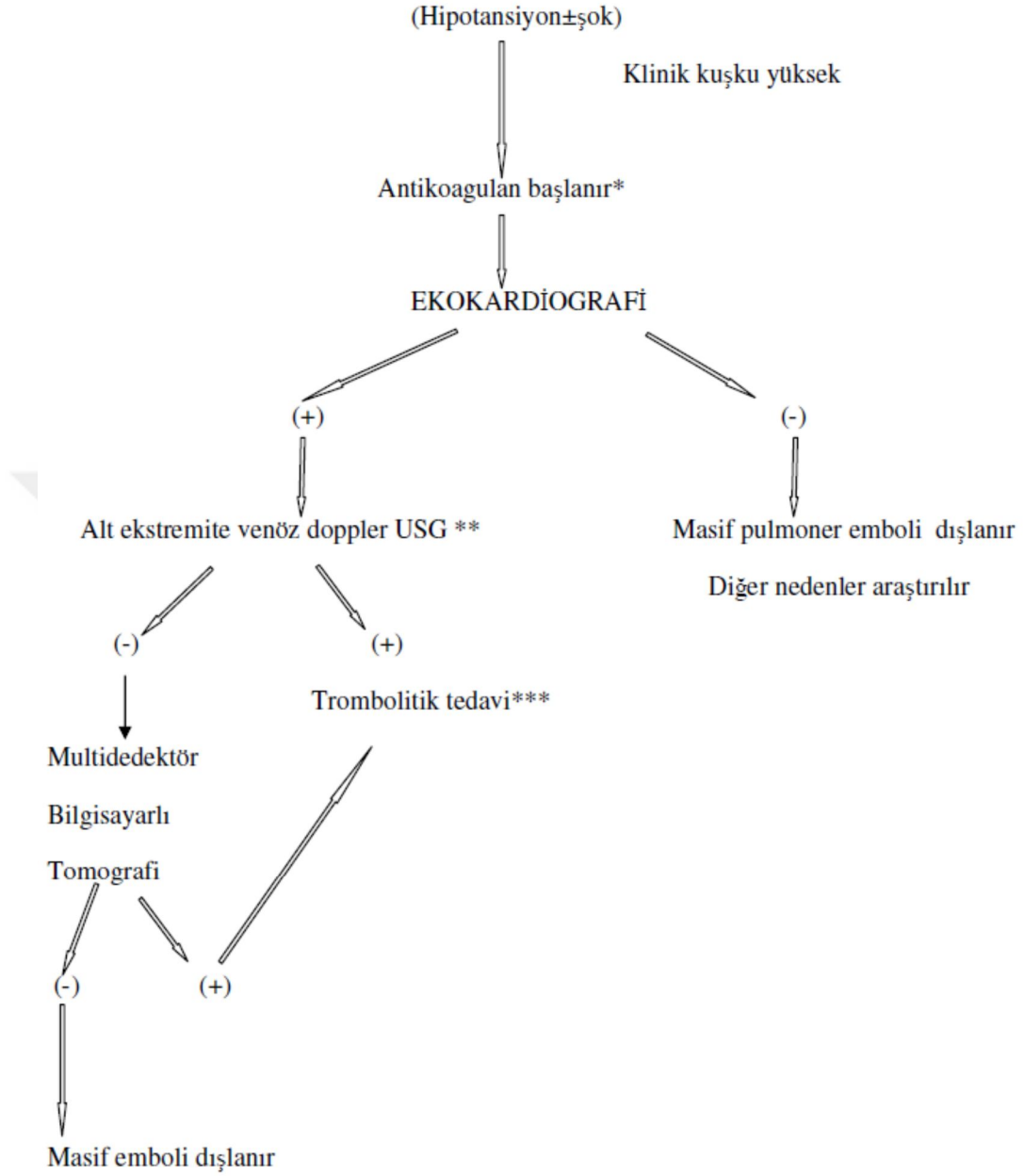
Acil polikliniğe başvuran PE kuşkulu hastalarda uygulanabilecek algoritmik tanı yaklaşımları Şekil 1 ve Şekil 2 de belirtilmiştir (2, 78, 80).



*Yüksek klinik şüphe varsa ek testler yapılır, **Ek testler: Alt ekstremité venöz dopler, pulmoner anjiyografi

Şekil 1. Pulmoner emboli kuskusu olan hastaya acil servis ve poliklinikte tanısal yaklaşım (2, 79)

MASİF PULMONER EMBOLİ KUŞKUSU



* Hemodinamik instabilite mevcut ise: sıvı ve vazopressör tedavisi yapılır

** Doppler USG olanağı bulunmayan

Şekil 2. Masif pulmoner emboli kuskusu olan hastada tanı ve tedavi algoritması (2, 79)

1.2. Endocan

Endotelyal cell-spesifik molekül-1 (ESM-1) olarak adlandırılan endocan, 5.kromozomun uzun kolunun (5q11.2) proksimal kısmında bulunan esm adlı tek bir genin ürünüdür. Esm geni 552 bp okunma çerçevesine sahip 2 intron tarafından bölünmüş 3 egzondan oluşur. Transkripsiyonel kontrol esm nin 5' yan kısmında tipik TATA bölgesi ve birçok tahmini Ets, Hhex ve CRE benzeri motifler içeren transkripsiyonel bağlanma noktaları bulunan 3888 bp lik bir promoter ile sağlama alınmıştır. Dikkate değer bir diğer bilgi, Ets ve Hhex motiflerinin VEGF receptor-1, VEGF receptor-2, Tie-1, Tie-2, neurofilin-1 ve VE-cadherin gibi birçok anjiyogenik ve ekstraselüler matriks remodelling faktörlerinin gen regulasyonları ile iç içe olmasıdır (80).

2001 yılında Bechard ve arkadaşları tarafından endocanın sakkarid yapısı tek zincir 50 kDa dermatan sülfat proteoglikan olarak tanımlanmıştır. İlk olarak insan umbilikal ven endotelyal hücre kültürlerinde tanımlanmıştır. Fakat hemen ardından dermal mikrovasküler endotel hücreleri, koroner ve pulmoner arterler, yağ dokusu kapillerleri gibi geniş insan endotel hücre kültürü panellerinde endocan üretimi gösterilmiştir.

Şaşırtıcı şekilde endocan çok kanlanan beyin, pankreas, karaciğer gibi organlarda saptanamamıştır. Bu da endocanın sadece endotel hücreleri tarafından sentezlendiğini düşündürmektedir. Bunu destekler şekilde son yapılan çalışmalarda endotelyal-mezenkimal geçiş sürecindeki arter duvar remodellinginde endocan sentezi gösterilmiştir.

Endocan serumda ölçülebilen ve akciğer endotel hücrelerinde eksprese edilen bir dermatan sülfat proteoglikandır. İn vivo olarak endocan normal insan serumunda ortalama 1 ng/ml civarında saptanmıştır. İnflamatuvar bozukluklar, tümör progresyonu/adezyonu, migrasyon ve anjiyogenez gibi endotele bağımlı patolojik hastalıklarda önemli rol oynayan potansiyel bir endotel hücre belirteçidir (81). Literatürde, endocan seviyelerinin vasküler endotel tutulumunun olduğu renal karsinom, meme kanseri, glioma ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi hastalıklarda arttığı ve bu artışın önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (82, 83). Çok az sayıda çalışmada akciğer hastalıklarında serum endocan seviyeleri araştırılmıştır. Bir çalışma da endocanın travma ile ilişkili akut akciğer hasarının patogenezinde

aktif rol oynadığı ve düşük endocan seviyelerinin akciğerde endotelyal bozulmanın bir göstergesi olduğu saptanmıştır (84). Başka bir çalışmada ise akciğer kanserinde doku endocan ekspresyonunun yüksek olduğu ve tümöral endotelden proanjiyojenik büyüme faktörünü stimüle ettiği bildirilmiştir (85). Ayrıca, yüksek serum endocan seviyelerinin akciğer kanserinde prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (86).



2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Olguların seçimi

Çalışmaya 03.03.2014 ile 11.10.2015 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Ünitesi'ne veya Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuru sonrası PTE tanısıyla Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne yatırılan ve çalışma kriterlerini karşılayan ardışık 85 hasta alındı.

Kontrol olguları ise, rutin muayene ve tetkik amacıyla göğüs hastalıkları polikliniğine başvurmuş, normal sınırlarda fiziksel muayene bulgularına sahip, 18 yaşından büyük, PTE'li hastalara benzer yaş ve cinsiyette, herhangi bir hastalığı olmayan olgular arasından randomize olarak seçildi. Çalışmaya toplam 40 sağlıklı kontrol olgusu alındı.

Çalışmamız Helsinki Bildirgesine uygun olarak yapıldı ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya katılan bütün hastaların çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onayları alındı.

Pulmoner tromboemboli tanısı multidedektör BTPA kullanılarak konuldu. Hastaların demografik verileri ve klinik parametreleri kayıt altına alındı. PTE tanısı konulan olguların kan örnekleri, anamnez ve fizik muayeneleri tamamlandıktan sonra tedavi öncesi alındı.

Akut miyokard enfarktüsü, akut koroner sendromu, unstabil anjina pektoris, orta-ileri derecede kalp yetmezliği (EF< %40), böbrek yetmezliği, periferik arter hastalığı, herhangi bir organ malignitesi, sepsisi veya pulmoner hipertansiyona yol açabilecek solunumsal patolojisi [KOAŞ, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), interstisyel akciğer hastalığı, astım, obezite hipoventilasyon sendromu, göğüs duvarı deformitesi], gebeliği olan ve daha önce PTE tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

2.2. Arteriyel kan gazı analizi

Çalışmaya alınan tüm hastalardan başvuruda AKG örnekleri oda ısısında, oturma pozisyonunda, oda havası solurken ve dinlenme durumunda heparinize edilmiş enjektörle radial arterden alındı. Örnekler kan gazı analiz cihazı (Rapid lab 348. Biobak., Chiron, Bayer Diagnostic, UK) ile ölçüldü.

2.3. Biyokimyasal analiz

Çalışmaya alınan tüm hastalardan tedavi öncesi venöz kan örnekleri alındı. Bu örneklerden hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, D-dimer, troponin-I ve NT-proBNP düzeyleri çalışıldı.

D-dimer düzeylerinin ölçülmesi: Sodyum sitratlı tüplere alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 7 dakika boyunca santrifüj edilerek plazması ayrıldı. Plazmadaki çapraz bağlantılı fibrin yıkım ürünlerinin (D-dimer) partikülle geliştirilmiş immünotürbidimetrik yöntemle ölçümü, Innovance® D-dimer kiti ve BCS XP System® koagülasyon analiz cihazı (Dade Behring, Marburg, Germany) kullanılarak yapıldı. Bu yöntemde normal plazma D-dimer değerleri <0.5 mg/L FEU olarak kabul edilmektedir.

Troponin-I düzeylerinin ölçülmesi: Serum Troponin-I, ADVIA Centaur CP analizöründe (Siemens Healthcare Diagnostics, Germany) UltraTnI reaktifi ile analiz edilmiştir. Troponin-I Ultra testi, direk kemiluminometrik teknoloji kullanan üç bölgeyi bir sandviç immün testi olup testin 0.048-36.1 ng/ml arasındaki sonuçlarının CV değerleri %3.7-%7.1 arasında değişmektedir.

NT-proBNP düzeylerinin ölçülmesi: Çalışmaya alınan olgularda alınan venöz kan örneklerinde immünassay yöntemle NT-proBNP düzeyi ölçüldü (NT-proBNP Immulite 2000, Siemens, UK). Ölçüm yöntemi olarak kemiluminesans kullanıldı.

2.4. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

Tüm BTPA görüntüleri kraniokaudal düzlemde 128 kesit multidedektör BT cihazı ile (OPTİMA 660 GE Medical systems, Milwaukee, USA) standart PE protokolüne göre çekildi. Apikal bölgeden diafragma düzeyine kadar akciğerler ve pulmoner arterler tarandı. Toplam 50-100 cc iyonik olmayan kontrast madde otomatik enjektör pompası ile, saniyede 3 mL olmak üzere, antekübital venden, 18-20 gauge iğne yoluyla verildi. BT kesitleri 0.625 mm kalınlığında, 0.625 mm kesit aralığında elde olundu. Görüntüler pulmoner arterler için mediasten penceresinde incelendi.

Trombüs, BTPA görüntülerinde kontrast madde ile keskin bir sınırla kendini belli eden intraluminal dolum defekti varlığında düşünöldü. Gözlenen trombüs lokalizasyonlarına göre emboliler santral (pulmoner trunkus veya en az bir ana

pulmoner arterde), lobar (en az bir lobar arterde), distal (segmental veya subsegmental arterlerde), tek taraflı veya bilateral olarak kategorize edildi (87). BTPA'da SVD varlığı; sağ ventrikül/sol ventrikül çapı oranının >1 olması olarak tanımlandı (88).

2.5. Ekokardiyografi

Pulmoner tromboemboli tanısı konulan olgularda, sistolik PAB'in ve SVD'nin değerlendirilmesinde doppler EKO kullanıldı. Doppler EKO ile değerlendirmeler GE VIVID 7 cihazı ile 3.5 MHz transducer kullanılarak yapıldı. Tüm olgulardan semi supin pozisyonda, apikal dört boşluk, parasternal kısa-uzun aks ve subkostal pozisyonlarda ekokardiografik görüntüler alındı. Bu görüntülerden tüm ölçümler ile birlikte continue doppler ve renkli doppler tekniği ile triküspit yetmezliği değerlendirildi. Triküsipit yetmezliği apikal 4 boşluk görüntüsünden continue doppler ile alınan regürjitan akımı, bernoulli denkleminde uyarlaması ile cihaz tarafından otomatik olarak saptandı. Bu değer üzerine tahmini sağ atrium basıncı eklenerek sistolik PAB değeri hesaplandı (89). EKO bulgularına göre SVD varlığı ise; sağ ventrikül hipokinezi (asimetrik veya gecikmiş kontraksiyon), septal duvarda sistolik paradoksal hareket veya sağ ventriküler dilatasyon (end-diastolik çap >30 mm veya sağ/sol ventrikül çapı oranı >1) durumlarından en az birinin olması olarak kabul edildi (90).

2.6. Serum örneklerinin toplanması ve Endocan Düzeylerinin Ölçümü

Çalışma için kubital venden 8 ml kan alındı. Alınan venöz kanlar 2000 devirde santrifüj edildikten sonra, serum örnekleri -80°C derecede çalışma gününe kadar saklandı. Human Endocan/ESM1 düzeyleri, ELISA kiti (Katalog no: EK0762, Boster Biological Technology Co., Ltd., USA) kullanılarak, kit prosedürüne uygun bir şekilde serum örneklerinde çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) kullanıldı. Sonuçlar pg/mL olarak belirtildi. Ölçüm aralığı 31.2-2000 pg/mL, minimum ölçülebilir düzeyi <10 pg/mL idi.

Pulmoner tromboemboli hastaları en son 2014 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology-ESC) tarafından güncellenen, akut PE tanı

ve tedavi klavuzu dikkate alınarak, başvurudaki klinik durum, görüntüleme testlerinde (EKO ve/veya BTPA) SVD bulguları varlığı ve kardiyak biyobelirteç (Troponin-I ve NT-proBNP) sonuçlarına göre "yüksek risk", "orta risk" ve "düşük risk" olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelendi.

Başvuruda hipotansiyon veya şok varlığında (sistolik kan basıncının <90 mmHg olması yada 15 dakikadan fazla bir süre sistolik kan basıncında en az 40 mmHg düşme olması) hastalar "yüksek risk grubu (grup 1)" olarak değerlendirildi. Hipotansiyon veya şok saptanmayan ancak görüntüleme yöntemlerine göre (EKO ve/veya BTPA ile) SVD bulguları saptanan ve/veya kardiyak biomarkırları pozitif olan hastalar "orta risk grubu (grup 2)" olarak kabul edildi. Görüntüleme yöntemlerine göre SVD saptanmayan ve kardiyak biomarkırları negatif olan hastalar ise "düşük risk grubu (grup 3)" olarak belirlendi.

2.7 İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 21 (Statistical Product and Service Solutions 21.0 versiyon, yetki kodu: d91314f638c364094170, Armonk, NY, USA) istatistik programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında student-t testi kullanıldı. Çoklu grupların karşılaştırması ise One-Way ANOVA testi kullanılarak yapıldı. Gözlenen herhangi bir farklılığın önemini test etmek için ise Tukey testi kullanıldı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımını karşılaştırmak için Chi-square (X^2) testi, parametrik verileri değerlendirmek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. "Receiver Operating Characteristic" (ROC) analiz yöntemi ile endocan için cut-off değeri tespit edildi, bu değere göre endocan'ın sensitivite ve spesifitesi saptandı. ROC eğrisi yardımıyla "Area Under Curve" (AUC) değeri saptandı.

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 85 akut PTE'li hastanın 35'inin erkek (%41.2), 50'sinin ise kadın (%58.8) olduğu ve hastaların yaş ortalamasının 58.17 ± 18.79 olduğu saptandı. 40 sağlıklı kontrol olgusunun ise 19'u (%47.5) erkek, 21'i (%52.5) kadındı ve kontrol olguların yaş ortalaması 54.12 ± 7.18 olarak saptandı. PTE hastaları ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (cinsiyet için; $p=0.564$, $\chi^2=0.443$ ve yaş için; $p=0.190$).

Basvuru anında hastalarda görülen semptomlar değerlendirildiğinde; en sık görülen semptomlar sıklık sırasına göre göğüs ağrısı (%91.8), dispne (%29.4) ve çarpıntı (%10.6) olarak saptandı. Hastalarda gözlenen tüm semptomlar Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Pulmoner tromboemboli hastalarının semptomları

Semptom ve Bulgular	n (%)
Göğüs ağrısı	78 (91.8)
Dispne	25 (29.4)
Çarpıntı	9 (10.6)
Anjina	8 (9.4)
Öksürük	7 (8.2)
Senkop	7 (8.2)
Hemoptizi	6 (7.1)
Bacak ağrısı	5 (5.9)
Bacak şişliği	5 (5.9)

Hastaların PTE için predispozan faktörleri incelendiğinde ise; sıklık sırasına göre 27 hastada (%31.8) immobilizasyon, 14 hastada (%16.5) cerrahi öykü ve 8 hastada (%9.4) ise obezite saptandı. Hastalarda gözlenen tüm predispozan faktörler Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Pulmoner tromboemboli hastalarında tespit edilen predispozan faktörler

Predispozan Faktörler	n (%)
İmmobilizasyon	27 (31.8)
Cerrahi	14 (16.5)
Obezite	8 (9.4)
Geçirilmiş DVT	7 (8.2)
Geçirilmiş PTE	7 (8.2)
Genetik defekt	5 (5.9)
Travma	2 (2.4)
OKS kullanımı	1 (1.2)
Alt ekstremitte fraktürü	1 (1.2)

DVT: Derin ven trombozu PTE:Pulmoner tromboemboli OKS:Oral kontraseptifler

Hastaların EKO bulguları incelendiğinde; 44 hastada (%51.8) sağ ventrikül dilatasyonu, 29 hastada (%34.1) RV/LV oranı >1, 2 hastada ise (%2.4) interventriküler septumda paradoks hareket tespit edildi. Hastaların ortalama EF değeri 54.90±5.63 iken, ortalama sistolik PAB değeri ise 38.49±14.36 olarak tespit edildi (Tablo 11).

Tablo 11. Tüm pulmoner tromboemboli hastalarının ekokardiyografik bulguları.

EKO Bulguları	n(%)
RV/LV> 1	29 (34.1)
SVD	44 (51.8)
İVS'de paradoks hareket	2 (2.4)
İntrakardiyak trombüs	2 (2.4)
EF, %	54.90 ± 5.63
sPAB, mmHg	38.49 ± 14.36
SVÇ, mm	23.47 ± 3.36

RV/LV:Sağ ventrikül/Sol ventrikül İVS:İnterventriküler septum EF:Ejeksiyon fraksiyonu sPAB:Sistolik pulmoner arter basıncı SVÇ:Sağ ventrikül çapı

Hastaların akciğer grafisi bulguları incelendiği zaman; sıklık sırasına göre 14 hastada (%16.5) efüzyon, 13 hastada (%15.3) atelettazi, 11 hastada (%12.9) ise parankimal infiltrasyon olduğu görüldü. BT bulguları incelendiğinde ise, 41 hastada (%48.2) segmenter atelettazi, 28 hastada (%32.9) efüzyon, 21 hastada (%24.7) parankimal infiltrasyon olduğu gözlemlendi. Hastaların tüm akciğer grafisi ve BT bulguları Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Hastaların akciğer grafisi ve Toraks BT bulguları

Bulgular	Akciğer grafisi n (%)	Toraks BT n (%)
Efüzyon	14 (16.5)	28 (32.9)
Atelettazi	13 (15.3)	41 (48.2)
İnfiltrasyon	11 (12.9)	21 (24.7)
Diyafagma elevasyonu	5 (5.9)	7 (8.2)
Volüm kaybı	1 (1.2)	1 (1.2)

Hastalar BTPA'da gözlenen trombüsün lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde; 31 (%36.5) hastada santral emboli, 12 (%14.1) hastada lobar emboli, 42 (%49.4) hastada ise periferik emboli olduğu tespit edildi.

Tüm PTE hastalarının laboratuvar verileri değerlendirildiğinde; ortalama endocan düzeyleri 597.87±458.31 pg/mL, ortalama NT-proBNP düzeyleri 1272.22±2097.04 pg/mL, ortalama troponin I düzeyleri 0.20±0.71 ng/mL ve

ortalama D-dimer düzeyleri ise 4.76 ± 5.36 ng/mL olarak tespit edildi. Hastaların tüm laboratuvar verileri Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Tüm PTE hastalarının laboratuvar bulguları

Endocan, pg/mL	597.87 ± 458.31
Kardiyak biyobelirteçler	
NT-proBNP, pg/mL	1272.22 ± 2097.04
Troponin-I, ng/mL	0.20 ± 0.71
Labaratuvar Bulguları	
D-dimer, ng/mL	4.76 ± 5.36
Lökosit, $\times 10^9/L$	9.14 ± 3.69
Hb, g/dL	12.57 ± 1.85
Hct, %	39.06 ± 5.71
Plt, $\times 10^9/L$	269.89 ± 100.04
Sedim, mm/h	37.37 ± 26.24
CRP, mg/L	54.09 ± 53.50
Glukoz, mg/dL	108.81 ± 18.67
Üre, mg/dL	37.64 ± 14.38
Kreatin, mg/dL	0.76 ± 0.29
AKG verileri	
pH	7.39 ± 0.05
PaCO ₂ , mmHg	38.83 ± 7.30
PaO ₂ , mmHg	61.55 ± 12.01
SaO ₂ , %	89.39 ± 6.20
HCO ₃ , mmol/L	22.86 ± 2.56

NT-proBNP: N-terminal proBNP Hb:Hemoglobin Hct:Hemotocrit Plt:Plateleth CRP:C-reaktif protein PH:Potansiyel hidrojen PaCO₂:Parsiyel karbondioksit basıncı PaO₂:Parsiyel oksijen basıncı SaO₂:Saturasyon HCO₃:Bikarbonat

Çalışmamıza alınan 85 PTE ve 40 kontrol olgusunun verileri karşılaştırıldığında; PTE grubunda kontrollere göre, lökosit sayısı ve ortalama platelet hacmi (Mean platelet volume-Mpv) düzeyleri yüksek saptanırken (sırasıyla; $p < 0.001$, $p = 0.013$), hemoglobin ve platelet dağılım genişliği (Platelet Distribution Width-Pdw) düzeyleri düşük saptandı (sırasıyla; $p = 0.008$, $p < 0.001$). Endocan düzeyleri, PTE grubunda 597.87 ± 458.31 pg/mL saptanırken kontrol olgularında ise 167.19 ± 144.83 pg/mL olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. PTE hastalarının ve kontrol olgularının demografik ve laboratuvar verileri Tablo 14'da ayrıntılı şekilde verilmiştir.

Çalışmaya aldığımız PTE hastaları yüksek risk (grup 1), orta risk (grup 2) ve düşük risk (grup 3) grubu olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelendiğinde; 11 hastanın (%12.9) grup 1'de, 54 hastanın (%63.5) grup 2'de, 20 hastanın (%23.5) ise grup 3'de

olduğu saptandı. Cinsiyet açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p=0.952$, $\chi^2=0.099$), hastaların yaşları grup 3'de diğer 2 gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. Yatış süresi ise grup 1'de diğer 2 gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Hemogram ve temel biyokimyasal parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. AKG verilerinin analizinde ise; PaO₂ ve SaO₂ düzeyleri, grup 1'de hem grup 2 hem de grup 3'e göre, grup 2'de ise grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Tablo 14. Tüm PTE hastalarının ve kontrol grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

	PTE Grubu (n=85)	Kontrol Grubu (n=40)	P
Lökosit, x10⁹ /L	9.14 ± 3.69	6.34 ± 1.93	<0.001
Hb, g/dl	12.57 ± 1.85	13.43 ± 1.05	0.008
Hct, %	39.06 ± 5.71	39.96 ± 5.79	0.414
Plt, x10⁹/L	269.89 ± 100.04	238.97 ± 51.98	0,068
Mpw, fl	8.66 ± 0.83	8.29 ± 0.59	0.013
Pdw, %	29.48 ± 17.25	47.29 ± 7.02	<0.001
Endocan, pg/mL	597.87 ± 458.31	167.19 ± 144.83	<0.001

Hb: Hemoglobin Hct: Hematocrit Plt: Platelet Mpw: Mean platelet volüme Pdw: Platelet distribution width

Kardiyak biyobelirteçler analiz edildiğinde ise; NT-proBNP düzeyleri grup 1'de hem grup 2 hem de grup 3'e göre, grup 2'de ise grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Troponin-I düzeyleri açısından grup 1 ile diğer 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, grup 2'de troponin I düzeyleri grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Endocan düzeyleri ise; grup 1'de 1071.22 ± 497.99 pg/mL, grup 2'de 633.48 ± 420.30 pg/mL ve grup 3'de 240.81 ± 193.03 pg/mL olarak saptandı. Bu sonuçlara göre ortalama serum endocan düzeyleri grup 1'de hem grup 2 hem de grup 3'e göre, grup 2'de ise grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Her 3 grubun demografik ve laboratuvar verileri Tablo 15'de ayrıntılı bir şekilde sunulmuştur.

Pulmoner tromboemboli hastalarının 3 grubunun ekokardiyografik verileri karşılaştırıldığı zaman, gruplar arasında EF değerleri açısından fark saptanmazken,

sistolik PAB ve sağ ventrikül çapı grup 3'de diğer gruplara göre belirgin düşük izlendi. Ayrıca bu ölçümler grup 1'de grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek izlendi. Hastaların tüm ekokardiyografik verileri Tablo 8'de verilmiştir.

Serum endocan düzeyleri ile çeşitli ekokardiyografik ve laboratuvar parametreler arasındaki korelasyonlar incelendiği zaman; endocan düzeyleri ile PaO₂ düzeyleri arasında zayıf-orta düzeyde negatif korelasyon saptanırken (r=-0.262, p=0.016), sistolik PAB ölçümleri arasında ise zayıf-orta düzeyde pozitif yönde korelasyon olduğu saptandı (r=0.296, p=0.006). Endocan düzeyleri ile kardiyak biomarkırlar arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Hastaların korelasyon eğrileri Şekil 3 ve Şekil 4'de verilmiştir.

Tablo 15. Pulmoner tromboemboli hastalarının 3 alt grubunun demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Yaş, yıl	61.72 ± 16.34 ^d	61.92 ± 18.75 ^b	46.10 ± 15.43
Cinsiyet, erkek, n(%)	5 (%45.5)	22 (%40.7)	8 (40)
Yatış süresi, gün	13.18 ± 4.64 ^{c,****}	9.88 ± 3.02	8.95 ± 3.21
Laboratuvar verileri			
Lök, x10 ⁹ /L	10.10 ± 2.10	8.71 ± 4.11	9.75 ± 3.06
Hb, g/dL	12.68 ± 1.90	12.66 ± 1.91	12.29 ± 1.71
Plt, x10 ⁹ /L	258.18 ± 78.85	251.75 ± 95.50	325.30 ± 106.25
Sedim, mm/h	32.63 ± 28.32	35.72 ± 25.26	44.45 ± 27.73
CRP, mg/L	56.50 ± 58.10	49.28 ± 54.42	61.76 ± 49.04
Glukoz, mg/dL	115.63 ± 16.36	110.94 ± 18.59	99.30 ± 17.35
Üre, mg/dL	40.63 ± 9.18	38.59 ± 15.06	33.45 ± 14.52
Kreatin, mg/dL	0.86 ± 0.25	0.74 ± 0.30	0.75 ± 0.29
D-dimer, ng/mL	6.37 ± 8.16	4.77 ± 4.87	3.83 ± 4.82
AKG verileri			
pH	7.39 ± 0.04	7.39 ± 0.06	7.37 ± 0.03
PaCO ₂ , mmHg	35.91 ± 8.27	38.96 ± 7.34	40.08 ± 6.53
PaO ₂ , mmHg	52.05 ± 13.81 ^{b,****}	61.03 ± 10.98 ^d	68.17 ± 10.09
SaO ₂ , %	83.54 ± 4.80 ^{a,**}	89.33 ± 6.59 ^d	92.77 ± 2.26
Kardiyak belirteçler			
NT-proBNP, pg/mL	3215.18 ± 2411.92 ^{a,**}	1325.91 ± 2128.33 ^a	58.65 ± 21.98
Troponin I, ng/mL	0.23 ± 0.45	0.21 ± 0.82 ^c	0.14 ± 0.51
Endocan, pg/mL	1071.22 ± 497.99 ^{a,***}	633.48 ± 420.30 ^a	240.81 ± 193.03

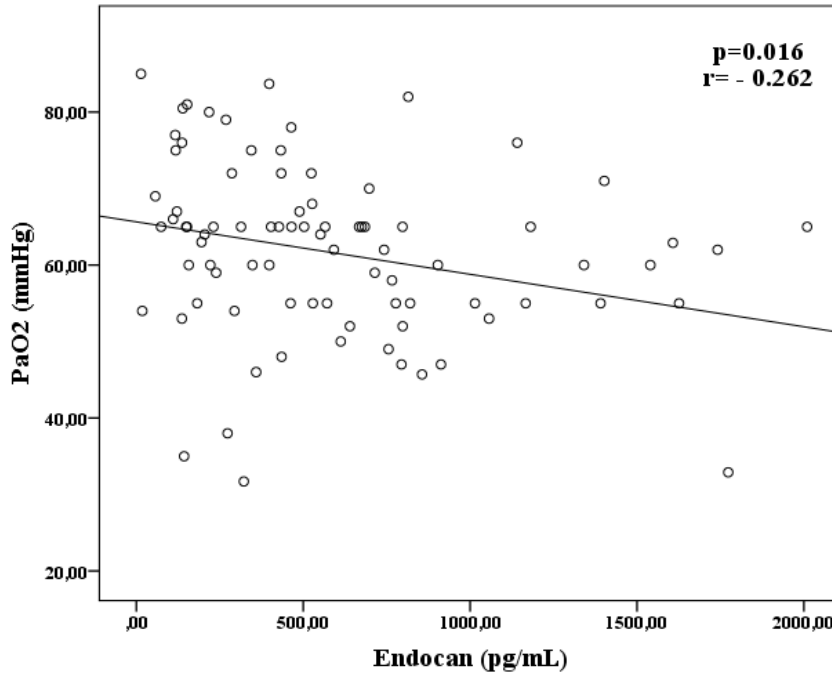
Lök:Lökosit, Hb:Hemoglobin Plt:Platelet CRP: C-Reaktif protein Ph:Potansiyel Hidrojen PaCO₂:Parsiyel karbondioksit basıncı PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı SaO₂:Saturasyon NT-proBNP: N-terminal proBNP

Grup 1 ile grup 3 veya grup 2 ile grup 3 karşılaştırılınca; ^a p<0.001, ^b p<0.005, ^c p<0.01, ^d p<0.05. Grup 1 ile grup 2 karşılaştırılınca; * p<0.001, ** p<0.005, *** p<0.01, **** p<0.05.

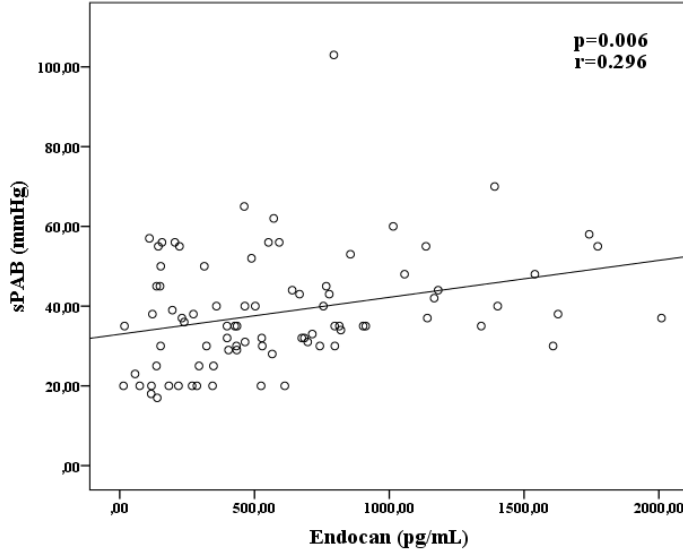
Tablo 8. PTE hastalarının 3 alt grubunun ekokardiyografik verilerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=11)	Grup 2 (n=54)	Grup 3 (n=20)
EF, %	52.27 ± 4.10	54.75 ± 6.34	56.75 ± 3.35
sPAB, mmHg	58.00 ± 18.17 ^{a,*}	40.03 ± 9.31 ^a	23.60 ± 6.01
SVC, mm	27.00 ± 3.09 ^{a,**}	23.75 ± 3.09 ^a	20.75 ± 1.74
RV/LV > 1, n (%)	9 (81.8) ^{a,*}	20 (37) ^a	0
SVD, n (%)	11 (100) ^{a,*}	33 (61.1) ^a	0

*EF: Enjeksiyon Fraksiyonu sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı SVC :Sağ ventrikül çapı RV/LV: Sağ ventrikül/Sol ventrikül SVD: Sağ ventrikül disfonksiyonu Grup 1 ile grup 3 veya grup 2 ile grup 3 karşılaştırılınca; ^a p<0.001. Grup 1 ile grup 2 karşılaştırılınca; * p<0.001, ** p<0.005.*

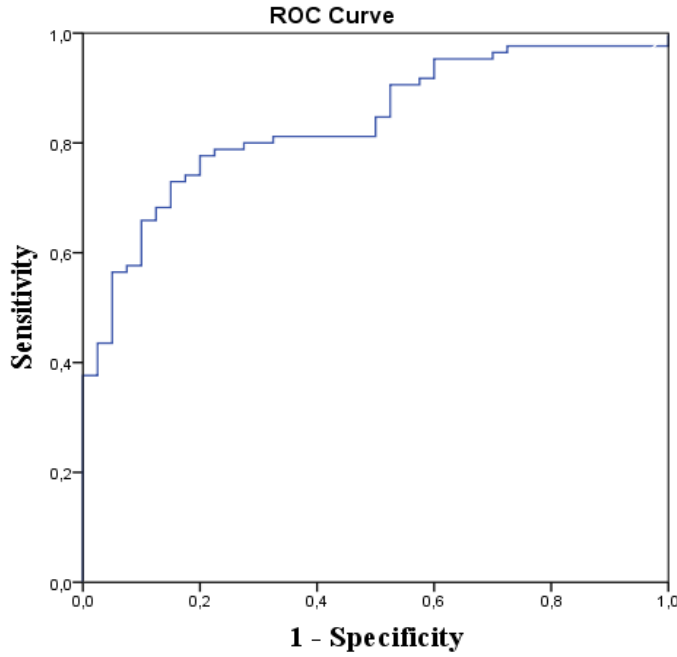


Şekil 3. Pulmoner tromboemboli hastalarında serum endocan düzeyleri ve parsiyel oksijen basıncı (PaO2) düzeyleri arasındaki korelasyon.



Şekil 4. Pulmoner tromboemboli hastalarında serum endocan düzeyleri ve sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) arasındaki korelasyon.

Pulmoner tromboemboliyi tahmin etmesi açısından endocan düzeyleri ROC analizi ile değerlendirildiği zaman, eğri altında kalan alan 0.837 (%95 CI 0,768-0,907; $p < 0.001$) olarak saptandı. Ayrıca PTE'yi tahmin etmesi açısından endocan düzeyinin optimal cut-off değeri 194.5 olarak belirlendiği zaman, sensitivitesinin %80, spesifitesinin ise %72.5 olduğu görüldü (Şekil 5).



Şekil 5. Pulmoner tromboemboliyi tahmin etmede endocanın gücünün ROC eğrisi ile gösterilmesi.

4. TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları PTE hastalarında serum endocan düzeyinin kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca PTE şiddeti arttıkça endocan düzeylerinin arttığı ve endocan düzeyleri ile sistolik PAB arasında pozitif, PaO₂ düzeyleri arasında ise negatif korelasyon olduğu görülmüştür.

Pulmoner tromboemboli yaşamı tehdit edebilen ciddi bir kardiyopulmoner hastalıktır. PTE, miyokardiyal enfarktüs ve inmeden sonra en sık üçüncü kardiyovasküler sistem kaynaklı hastalık nedeni olarak, önemli mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Venöz tromboembolik hastalıklar içerisinde en yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Bu nedenle PTE'den şüphelenilen hastalarda klinik, laboratuvar ve tanıya yönelik görüntüleme teknikleri ile elde edilen bulgular dikkatle incelenmelidir (91, 92). Çünkü erken tanı ve tedavi ile mortalite %30'lardan %3-10'lara kadar düşürülebilmektedir (93). PTE hastalarında çeşitli risk faktörlerinin olduğu bilinmektedir. Bunların en sık görülenleri ilerlemiş yaş, aktif kanser varlığı, kronik hastalık, konjenital yada edinsel trombofili, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, alt ekstremitede fraktür, travma ve cerrahi varlığıdır (88). Bizim çalışmamızda en sık risk faktörleri immobilizasyon (%31,8), cerrahi öykü (%16.5) ve obezite (%9.4) olarak saptanmıştır.

Pulmoner tromboemboli varlığında klinik semptom ve bulgular vasküler obstrüksiyonun yaygınlığına, embolinin lokalizasyonuna, altta yatan kardiyopulmoner hastalık varlığına göre farklılık gösterir. PTE şüphesi olan hastaların çoğunluğunda dispne, göğüs ağrısı, senkop ve hemoptizi bulguları ya tek başına ya da kombinasyon halinde tespit edilir (94). Çalışmamızda tespit edilen semptomlar sıklık sırasına göre; göğüs ağrısı, dispne ve taşikardi idi.

Her ne kadar PTE tanısında altın standart tetkik pulmoner anjiyografi olsa da, çok kesitli BTPA klinik pratikte birçok hastanın tanısında ilk başvuru tetkik haline gelmiştir. Bu tetkikler ile kesin tanı konulması mümkün olsa da pahalı ve invaziv yöntemler olmaları, yüksek doz radyasyon içermeleri nedeniyle klinisyenler tanıda noninvaziv yöntemleri kullanmaya yönelmişlerdir. Bu amaçla en çok çalışılan yöntemler serum biyobelirteç düzeylerinin ölçümüdür. PTE tanı ve şiddetinin belirlenmesinde çeşitli biyobelirteçlerin değeri son yıllarda tartışılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda PTE hastalarında troponin-I, troponin-T, NT-proBNP, procalcitonin

düzeylerinin arttığı ve bu artışın ölüm ve komplikasyon riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (95-97). Bu belirteçlerden troponin-I ve troponin-T kardiyak kaslara spesifik enzimlerdir. Masif PTE varlığında gelişen akut sağ kalp yetmezliği sonucu sağ ventrikül dilatasyonu ortaya çıkar, bu da sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır, sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler oluşabilir ve sonuçta bu alanlardan troponin salınımı artar. Masif PTE nedeni ile ölen hastaların otopsilerinde koroner arterlerin açık olmasına rağmen transmural RV enfarktüsü tespit edilmiştir (98). Artmış serum troponin düzeyi hem SVD'yi gösterir hem de yüksek mortalite ile ilişkilidir (99, 100).

Pulmoner tromboemboli hastalarında, ventrikül dolma basıncı yükseldiği için ventrikül kaslarındaki hücrelerden BNP ve NT-proBNP salınır. Dolayısıyla sağ ventrikül kas liflerinde gerilme ve miyokardiyal hipoksiye olduğunda seruma salınan BNP düzeyinin artması beklenir (101). Troponin, BNP, NT-proBNP ölçümleri, prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PTE olgularının nonmasif olgulardan ayırt edilmesinde yararlı olabilir (102). Akut PTE'li 1132 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde, hastaların %51'inde başvuru sırasında BNP veya NT-proBNP düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda erken ölüm riski %10 olarak bildirilmiştir (103). Normotansif hastalarda yüksek BNP veya NT-proBNP düzeylerinin erken mortalite için pozitif prediktif değeri düşük olsa da, negatif prediktif değerleri yüksek olduğu için düşük BNP veya NT-proBNP düzeyleri kısa dönem klinik sonuçların iyi olacağını öngörebilir (104-106). Bizde çalışmamızda bu literatürler ile uyumlu olarak, orta ve yüksek risk grubunda olan hastalarda düşük risk grubunda ki hastalara göre troponin-I ve NT-proBNP düzeylerini belirgin yüksek tespit ettik.

Sağ ventrikül disfonksiyonunu saptamada biyobelirteçler dışında kullanılabilecek bir tetkik de EKO'dur. EKO ile sadece SVD saptanmaz aynı zamanda masif emboli ile karışabilecek aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard enfarktüsü, kardiyojenik şok gibi durumların ayırıcı tanısı yapılabilir. PTE'li hastaların >%25'inde EKO'da SVD bulguları saptanmıştır (107). Biz çalışmamızda hastalarımızın %52'sinde (yüksek risk grubundaki hastaların tümünde ve orta risk grubundaki hastaların %61'inde) EKO ile SVD saptadık. EKO ile ölçülen diyastol sonu RV/LV oranının ≥ 0.9 olması mortalite için bağımsız bir risk

faktörü olarak tanımlanmıştır (108). Çalışmamızda yüksek riskli olarak sınıflandırdığımız hastaların %82'sinde, orta risk olarak sınıflandırdığımız hastaların %37'sinde RV/LV oranını >1 olarak tespit edildi.

Çalışmamızda asıl araştırmayı hedeflediğimiz endotelial cell-spesifik molekül-1 olarak da adlandırılan endocan, akciğer ve böbrek vasküler endotelinden salgılanan çözünebilir 50 kDa büyüklüğünde dermatan sülfat proteoglikandır (80). Vasküler endotel, vasküler hemostazisin sürdürülmesinde ve vasküler tonusun kontrol edilmesinde anahtar rol oynamaktadır. Ayrıca farklı mediatörlerin salgılanması ve reseptör/ligand etkileşiminin regülasyonu yoluyla inflamasyon, koagülasyon, anjiogenezis ve tümör invazyonunda kritik rol oynadığı daha önce gösterilmiştir (109). Endocan serumda ölçülebilir ve sağlıklı bireylerde kanda düşük düzeylerde bulunur (110). İnflamatuar hastalıklar, tümör progresyonu/adezyonu/migrasyonu, obezite ilişkili vasküler hastalıklarda ve anjiogenezis gibi endotel bağımlı patolojik durumlarda önemli role sahiptir ve potansiyel bir endotelial hücre belirteci olarak kabul edilir (81).

Endocan ile ilgili çalışmaların çoğu malign hastalarda yapılmıştır. Böbrek karsinomu, meme kanseri, glioma, küçük hücreli akciğer kanseri gibi vasküler endotelial tutulumu neden olan hastalıklarda serum endocan düzeylerinin arttığı ve bu artışın kötü prognoz ve hematojen yolla metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (82, 83, 85, 111). Aynı zamanda serum endocan düzeylerinin mesane kanseri ve hepatoselüler karsinomda, vasküler tutulum veya invazyon varlığı ile arttığı gösterilmiştir. Hepatoselüler karsinomlu hastalarda endocan mRNA düzeyleri ile intratümöral mikrodamar kalınlığı, vasküler endotelial büyüme faktörü ve vasküler/venöz invazyon arasında önemli korelasyon olduğu saptanmıştır (112, 113). Başka bir çalışmada, mide kanserinde artmış endocan düzeylerinin, tümör anjiogenezisinde ve stimüle edilmiş tümör büyümesinde önemli rol oynadığı belirtilmiştir (114).

Malign hastalıklar dışında kardiyak patolojilerde de serum endocan düzeyleri çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Bu çalışmaların temelini koroner arter hastalığının patobiyolojisinde endotel disfonksiyonunun önemli rolü olması oluşturmuştur. Ayrıca ateroskleroz patogenezinde rol oynaması nedeni ile miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda da serum endocan düzeyleri çalışılmıştır. 105 akut ST elevasyonu

olan hastanın 3 ay süresince takip edildiği çalışmada, serum endocan düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, serum endocan düzeyi >1.01 ng/mL alındığında majör kardiyak olumsuz etkilerin tahmininde bağımsız bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (115). 190 hipertansiyon hastasının dahil edildiği diğer bir çalışmada da, koroner arter hastalığı olan hipertansif hastaların serum endocan düzeylerinin koroner arter hastalığı olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır, multivariate regresyon analizi sonucunda endocan düzeyinin koroner arter hastalığını saptamada bağımsız bir belirteç olduğu vurgulanmıştır (116).

Serum endocan düzeyleri ile akciğer endotel hasarı arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada endocanın travma ile ilişkili akut akciğer hasarının patogenezinde aktif rol oynadığı ve endocanın düşük düzeylerinin akciğerdeki endotelial bozulmanın belirteci olduğu saptanmıştır. Yazarlar, endocanın lökosit göçünü inhibe ettiğini ve endocanın yüksek seviyelerin akut akciğer hasarı gelişimine karşı koruyucu olabileceğini vurgulamışlardır (84).

Yaptığımız araştırmalara göre, literatürde PTE hastalarında serum endocan düzeylerini değerlendiren sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada PTE hastalarında serum endocan düzeyleri kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Hastalar EKO bulgularına ve sistolik kan basıncına göre masif, submasif ve nonmasif olarak 3 gruba ayrılarak incelendiği zaman; hem submasif ve hem de masif PTE olan hastalarında kontrollere göre serum endocan düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Nonmasif hastalar ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada submasif PTE olan hastalarda, nonmasif PTE olan hastalar ile karşılaştırılınca serum endocan düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (117). Çalışmamızda kontrollerle karşılaştırılınca serum endocan düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Dahası, PTE hastalarının alt grupları karşılaştırıldığı zaman, yüksek risk grubundaki hastalarda, orta ve düşük risk grubuna göre ve orta risk grubundaki hastalarda ise düşük risk grubuna göre serum endocan düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. PTE hastalarında saptanan yüksek endocan düzeyleri, pulmoner vasküler yatakta endotelial disfonksiyon varlığını gösteren bir belirteç olabilir. Ayrıca çalışmamızda PTE hastalarında hastalık şiddeti arttıkça endocan düzeylerinin arttığı görülmektedir.

Bu bulgu hastalığın şiddeti arttıkça pulmoner vasküler yatakta görülen endotelial disfonksiyonun arttığını ve daha fazla endocan salgılandığını düşündürmektedir.

Güzel ve ark.'nın (117) yaptığı çalışmada serum endocan düzeyleri ile INR, SVD ve sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmış ve endocanın trombolitik tedavinin takibinde kullanılabilir bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise serum endocan düzeyleri ile sistolik PAB arasında pozitif, PaO₂ düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu bulgu hastalığın şiddeti arttıkça endocan düzeylerinin arttığı tezini desteklemektedir. PTE'nin şiddeti artıkça sistolik PAB artmakta ve ventilasyon perfüzyon dengesizliğine bağlı PaO₂ düşüklüğü gelişmektedir. Pulmoner arteriyel yatakta vasküler direncin artmasına ek olarak hipoksi de endotelial disfonksiyona neden olarak endocan düzeylerinin artmasına katkı sağlıyor olabilir. Ancak bu verilerin kanıtlanması için patofizyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda bu bulgulara ek olarak endocanın PTE tanısındaki değeri araştırılmış ve PTE'yi tahmin etmesi açısından endocanın optimal cut-off değeri 194.5 olarak belirlendiği zaman, sensitivitesinin %80, spesifitesinin ise %72.5 olduğu görülmüştür. Literatürde bu durumla ilgili veri saptanmamıştır. Dolayısıyla, endocanın PTE tanısında öneminin saptanması için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hastaların takip verilerinin olmamasıdır. Hastaların kısa ve uzun dönem mortalitelerine bakılabilsen serum endocan düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki belirlenebilir ve endocanın prognostik değeri saptanabilirdi. Ayrıca PTE hastalarında tedavi öncesine ek olarak tedavi sonrası da endocan düzeyleri bakılabilsen, tedavi ile endocan düzeylerindeki değişim saptanabilir ve tedavi takibinde kullanılabilir bir markır olup olmadığı değerlendirilebilirdi. Diğer bir kısıtlılık ise, hastalarımızın çoğunun ileri yaşta olması olabilir. Özellikle grup 1 ve 2'de yaş ortalaması grup 3'e göre belirgin yüksek saptanmıştır. Yaşla birlikte ateroskleroz ve inflamatuvar hastalıklar artabileceği için bu hastalardaki endocan yüksekliği tek başına emboliye bağlı olmayabilir.

Sonuç olarak; bu çalışmada serum endocan düzeyleri PTE hastalarında kontrollere göre yüksek ve hastalık şiddetiyle ilişkili saptanmıştır. Endocan PTE

hastalarında endotelyal disfonksiyonun saptanmasında ve PTE şiddetinin belirlenmesinde kullanılabilir yeni bir biyobelirteç olabilir.



5. KAYNAKLAR

1. Topson VF. Pulmonary Embolism. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds), Hurst's The Heart. 10th ed. New York: McGraw-Hill Co, 2001: 1625-1643.
2. Arseven O, Sevinç C, Alataş F. Pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşı raporu. Toraks Dergisi 2009; 10: 7-47.
3. 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 2004; 58: 470-484.
4. Goldhaber, S. Z, Pulmonary embolism. N Engl J Med 1998; 339: 93-104.
5. Goldhaber, S. Z, Treatment of pulmonary thromboembolism. Intern Med 1999; 38: 620-625.
6. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. Lancet 2004; 363: 1295-305.
7. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Arch Intern Med 2002; 162: 1182-1189.
8. Timuralp B. Venöz Trombüs ve Pulmoner Tromboembolizm Etiyopatogenezi. Kardiyovasküler Sistemde Patofizyolojik Değişiklikler. Ana Kardiyol Derg 2001; 1: 48-52.
9. Schoenfeld CN. Pulmonary Embolism. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds), Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide. 5th ed. New York: McGraw-Hill Co, 2000: 396-401.
10. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2000; 21: 1301-1336.
11. Ogren M, Bergqvist D, Eriksson H. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23796 consecutive autopsies. Eur Heart J 2005; 26: 1108-1114.
12. Öngen G. Akciğer Embolisi. Erk M (ed). Göğüs Hastalıkları İstanbul: İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 2001: 551-579.

13. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138: 941-951.
14. Türk Toraks Derneği. Pulmoner Tromboembolizm Uzlaşı Raporu. 2009.
15. Nijkeuter M, Honevs M, Davidson B. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism; a systematic review. *Chest* 2006; 129: 192-197.
16. Meral M. Spiral BT Anjiyografinin Pulmoner Tromboemboli Tanısındaki Yeri. Uzmanlık tezi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, 2002: 4-5.
17. Çöplü L. Pulmoner tromboembolizm. Barış İ (ed). *Solunum Hastalıkları Temel Yaklaşım*. Ankara: Atlas Kitapçılık Ltd Şti, 1998: 399-408.
18. Price TD, Ridker MP. Factor V leiden mutation and the risks for thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 1997; 127: 895-903.
19. Lane D, Olds RR, Thein SL. Antithrombin and its deficiency states. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3: 315-316.
20. Lane DA, Bayston T, Olds RJ. Antithrombin mutation database: for the plasma coagulation inhibitors subcommittee of the scientific and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *Thromb Haemost* 1997; 77: 197-211.
21. Bick RL, Kaplan H. Syndromes of thrombosis and hypercoagulability. congenital and acquired causes of thrombosis. *Med Clin North Am* 1998; 82: 409-458.
22. De Stefano V, Finazzi G, Manucci G. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996; 87: 3531-3544.
23. Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1080-1083.
24. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997; 90: 1-11.

25. Poort SW, Rosendaal FR, Reitsma PH. A common genetic variation in the 3'untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-3703.
26. Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ. G20210 A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 215-218.
27. Doggen CJ, Smith NL, Lemaitre RN. Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1970-1975
28. Goldhaber SZ, Elliot CG. Acute Pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation* 2003;108: 2726-2729.
29. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-645.
30. Kenneth A, Bauer G. Overview of the causes of venous thrombosis. *Uptodate*, September 2007; 14: 15.
31. Beasley R, Heuser P, Raymond N. SIT (seated immobility thromboembolism) syndrome: a 21st century lifestyle hazard. *N Z Med J* 2005; 118: 1376.
32. Toglia MR, Nolan TE. Venous thromboembolism during pregnancy: a current review of diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52: 60-72.
33. Bates SM. Treatment and prophylaxis of venous thromboembolism during pregnancy. *Thromb Res* 2002; 108: 97-106.
34. Valdenbroucke J, Rosing J, Bleomankamp K. Oral contraceptives and the risk of Venous Thrombosis. *N Eng J Med* 2001; 344: 1527-1533.
35. WHO. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575-1582.
36. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization

Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1995; 346: 1575-1582.

37. Farmer RD, Todd JC, Lewis MA, MacRae KD, Williams TJ. The risks of venous thromboembolic disease among German women using oral contraceptives: a database study. *Contraception* 1998; 57: 67-70.
38. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al, Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983-987.
39. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al, Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58-66.
40. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85: 430-434.
41. Zielinsky J, MacNee J, Wedzicha J. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 43-47
42. Geerts W, Ray JG, Colwell CW, Bergqvist D, Pineo GF, Lassen MR, Heit JA. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2005; 128: 37756.
43. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective case-control study. *J Clin Epidemiol* 2000; 54: 810-816.
44. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Haemost* 2006; 32: 694-699.
45. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U, Marchetti M, Prandoni P. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 19-25.

46. Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schönauer V, Schneider B, Kyrle PA. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 92-96.
47. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism –A population –based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-768.
48. Hyers TM. Venous Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1-14.
49. Kooij JD, van der Zant FM, van Beek EJ, Reekers JA. Pulmonary embolism in deep venous thrombosis of the upper extremity: More often in catheter-related thrombosis. *Neth J Med* 1997; 50: 238-242.
50. Montgomery KD, Geerts WH, Potter HG, Helfet DL. Thromboembolic complications in patients with pelvic trauma. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 329: 68-87.
51. Manganello D, Palla A. The clinical features of pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107: 25-32.
52. Schoenfeld CN. Pulmonary embolism. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). *Emergency Medicine: a comprehensive student guide*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Co, 2000: 396-401.
53. Fedullo PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1247-1256
54. Ulukavak CT, Kocurk N, Demir N, Oguzulgen KI, Ekim N. Pulmoner emboli kuşkusunu olan hastalarda üç farklı klinik olasılık yönteminin karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53: 252- 258.
55. Bounameaux H, Perrier A. Diagnosis of pulmonary embolism: in transition. *Curr Opin Hematol* 2006; 13: 344-350
56. Bounameaux H. Does D-dimer determination allow the exclusion of pulmonary embolism? *Rev Pneumol Clin* 1998; 54: 144-148.

57. 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: 470-484.
58. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest* 2001; 120: 474-481.
59. Miniati M, Prediletto R, Formichi B. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-871.
60. Rodger, MA. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2105-2108.
61. Stein PD. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
62. Stein PD. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996; 109: 78-81.
63. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL. American Thoracic Society. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1043-1066.
64. Kostrubiec M, Bochowicz A, Pruszczyk P. Biochemical markers of cardiac injury and strain in the risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Kardiol Pol* 2004; 61: 277-281.
65. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106: 1263-1268.
66. Binder L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 1573-1579.
67. Pruszczyk P, Szulc M, Kostrubiec M. Potential clinical application of brain natriuretic peptides in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2004; 25: 621-622.

68. Watanabe T, Kikushima S, Tanno K, Geshi E, Kobayashi Y, Takeyama Y. Uncommon electrocardiographic changes corresponding to symptoms during recurrent pulmonary embolism as documented by computed tomography scans. *Clin Cardiol* 1998; 21: 858-861.
69. Yoshinaga T, Ikeda S, Nishimura E, Shioguchi K, Shikuwa M, Miyahara Y, Kohno S. Serial changes in negative T wave on electrocardiogram in acute pulmonary thromboembolism. *Int J Cardiol* 1999; 72: 65-72.
70. Goldhaber SZ. Echocardiography in the Management of Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136: 691-700.
71. Herold CJ, Bankier AA, Burkhuber OC. Pulmonary embolism: Pulmonary vascular disorders, vasculitides, and hemorrhage. Albert RK, Spiro SG, Jett JR (eds). *Comprehensive Respiratory Medicine*. Philadelphia: Mosby, 1999: 1-12.
72. Miniaty M, Monty S, Pratali L. Value of trans thoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med* 2001; 110: 528-535.
73. Goldhaber SZ. Treatment of acute pulmonary embolism. Braunwald E, Goldhaber SZ, (eds). *Atlas of heart disease. cardio pulmonary diseases and cardiac tumors*. Philadelphia: Current Medicine, 1995: 1-2.
74. Elliot CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry *Chest* 2000; 118: 33-38.
75. Taylor B, Thompson CAH. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *Uptodate*, March 2007; 15: 2.
76. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990; 263: 2753-2759.
77. 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: 357-361.

78. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 471–476.
79. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the european society of cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-2315.
80. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem* 1996; 271: 20458-20464.
81. Bechar D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tscopoulos A, Aumercier M, et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol* 2001; 167: 3099-3106.
82. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tscopoulos A, Gentina T, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34: 532–537.
83. Aitkenhead M, Wang SJ, Nakatsu MN, Mestas J, Heard C, Hughes CC. Identification of endothelial cell genes expressed in an in vitro model of angiogenesis: induction of ESM-1, big-h3, and NrCAM. *Microvasc Res* 2002; 63: 159–171.
84. Mikkelsen ME, Shah CV, Scherpereel A, Lanken PN, Lassalle P, Bellamy LS, et al. Lower serum endocan levels are associated with the development of acute lung injury after major trauma. *J Crit Care* 2012; 27: 11–17.
85. Grigoriu B, Depontieu F, Scherpereel A, Gourcerol D, Devos P, Ouatas T, et al. Endocan expression and relationship with survival in human nonsmall cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4575–4582.
86. Scherpereel A, Gentina T, Grigoriu B, Senechal S, Janin A, Tscopoulos A, et al. Overexpression of endocan induces tumor formation. *Cancer Res* 2003; 63: 6084–6089.

87. Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G, Kamphuisen PW, Masotti L, Pruszczyk P, et al. Multidetector CT scan for acute pulmonary embolism: embolic burden and clinical outcome. *Chest* 2012; 142: 1417–1424.
88. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-3069.
89. Prichard JS. Pulmonary hypertension. Wetherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, (eds). *Oxford textbook of medicine*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 1996: 2505-2014.
90. Golpe R, Perez-de-Llano LA, Castro-Anon O. Right ventricle dysfunction and pulmonary hypertension in hemodynamically stable pulmonary embolism. *Respiratory Medicine* 2010; 104: 1370–1376.
91. Burns SK, Haramati LB. Diagnostic imaging and risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Cardiol Rev* 2012; 20: 15–24.
92. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; 25: 235–242.
93. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, Kamphuisen PW, Kramer MH, Laterveer L, et al. Christopher Study Investigators. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study *Chest* 2007; 131: 517-523.
94. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G. Authors/Task Force Members. Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2015; 14; 36: 2642.
95. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116:427–433.
96. 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; 112:1573–1579.

97. Kóktürk N, Kanbay A, Bukan N, Ekim N. The value of serum procalcitonin in differential diagnosis of pulmonary embolism and community-acquired pneumonia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17: 519–525.
98. Coma-Canella I, Gamallo C, Martínez Onsurbe P, López-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988; 9: 534–540.
99. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, Kuch-Wocial A. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2003; 123: 1947-1952.
100. Jimenez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; 136: 974–982.
101. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-2547.
102. Lega JC, Lacasse Y, Lakhil L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thorax* 2009; 64: 869–8675.
103. 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: 425–430.
104. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 108: 2191–2194.
105. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, Perrier A, Bounameaux H, Turck N, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 391–398.
106. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26: 2166–2172.

107. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004; 125: 1539–1545.
108. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Chlebus M, Miśkiewicz ZC, Jedrusik P. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1995; 16: 534-538.
109. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Celik T, Iyisoy A. Endocan: a novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? *Atherosclerosis* 2015; 243: 339-343.
110. Bechard D, Meignin V, Scherpereel A. Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. *Journal of Vascular Research* 2000; 37: 417–425.
111. Leroy X, Aubert S, Zini L, Franquet H, Kervoaze G, Villers A, et al. Vascular endocan (ESM-1) is markedly overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Histopathology* 2010; 56: 180–187.
112. Roudnicky F, Poyet C, Wild P, Krampitz S, Negrini F, Huggenberger R, et al. Endocan is upregulated on tumor vessels in invasive bladder cancer where it mediates VEGF-A-induced angiogenesis. *Cancer Res* 2013; 73: 1097–1106.
113. Chen LY, Liu X, Wang SL, Qin CY. Over-expression of the Endocan gene in endothelial cells from hepatocellular carcinoma is associated with angiogenesis and tumour invasion. *J Int Med Res* 2010; 38: 498–510.
114. Liu N, Zhang L, Du H, Hu Y, Zhang G, Wang X, et al. Overexpression of endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1) in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2628–2639.
115. Qiu C, Sui J, Zhang Q, Wei P, Wang P, Fu Q. Relationship of Endothelial Cell-Specific Molecule 1 Level in Stress Hyperglycemia Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Angiology*. 2015 Dec 17. pii: 0003319715621996.
116. Xiong C, Zhao ZW, Chen ZY, Wu LZ, Luo YK, Hu FD, et al. Elevated Human Endothelial Cell-Specific Molecule-1 Level and Its Association With Coronary Artery Disease in Patients With Hypertension. *J Investig Med* 2015; 63: 867-870.

- 117.** Güzel A, Duran L, Köksal N, Torun AC, Alaçam H, Ekiz BC, Murat N. Evaluation of serum endothelial cell specific molecule-1 (endocan) levels as a biomarker in patients with pulmonary thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25: 272-276.



6. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Elazığ'da doğdum, İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1997 yılında F.Ü Tıp Fakültesini kazanıp, kayıt yaptırdım. 2005 yılında mezun oldum. Sağlık Bakanlığı bünyesinde, Amasya Gümüşhacıköy ilçesi sağlık ocağı, Elazığ Karakoçan devlet hastanesi, Palu devlet hastanesinde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2012 yılında F.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalında Uzmanlığa başladım. Halen devam etmekteyim. Evli ve bir erkek çocuk annesiyim.

