



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİDE
SERUM SODYUM, KREATİNİN VE GLUKOZ
DEĞERLERİNİN PROGNOZA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aliye Gamze ÇALIŞ

Antalya, 2013



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİDE
SERUM SODYUM, KREATİNİN VE GLUKOZ
DEĞERLERİNİN PROGNOZA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aliye Gamze ÇALIŞ

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Aliye Candan ÖĞÜŞ

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince eğitime katkıda bulunan; bilgi, deneyim ve görüşlerinden faydalandığım başta tezimin planlanması ve gerçekleşmesi aşamasındaki katkılarından dolayı tez danışmanım Prof.Dr. A.Candan ÖĞÜŞ olmak üzere, Prof.Dr. Tülay ÖZDEMİR, Prof.Dr. Aykut ÇİLLİ, Doç.Dr. Ömer ÖZBUDAK'a,

Asistanlık dönemimde birlikte çalışmaktan gurur duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Bugüne kadar hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve her zaman arkamda olduklarını bildiğim anneme, babama ve kardeşime,

Asistanlık döneminde onlardan çaldığım zamana rağmen her zaman bana yardımcı ve destek olan eşim Uz.Dr. Hasan ÇALIŞ ve kızımız Asya'ma,

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Çizelgeler Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pulmoner Tromboembolizm	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Patofizyoloji	3
2.1.3. Risk faktörleri	5
2.1.4. Pulmoner tromboembolide tanı	7
2.1.5. Pulmoner tromboemboli tedavisi	17
2.1.6. Pulmoner tromboembolide prognoz	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	43
7. ÖZET	44
8. ABSTRACT	46
9. KAYNAKLAR	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AaDO₂	Alvoler arteriyel oksijen basınç farkı
AKG	Arter kan gazı
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AT III	Antitrombin III
BNP	Beyin natriüretik peptit
BT	Bilgisayarlı tomografi
cTn	Kardiyak troponin
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	Derin ven trombozu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
ICOPER	International Cooperative Pulmonary Embolism Registry
INR	Uluslararası normalize edilmiş oran
IVC	İnferior vena cava
KTEPH	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
LV	Sol ventrikül
MI	Miyokard infarktüsü
Pa O₂	Parsiyel oksijen basıncı
PAB	Pulmoner arter basıncı
PaCO₂	Parsiyel karbondioksit basıncı
PESI	Pulmoner emboli ağırlık indeksi

PIOPED	Prospective Investigation of Pulmonary Embolism
PT	Protrombin zamanı
PTE	Pulmoner tromboembolizm
PVD	Pulmoner vasküler direnç
rt-PA	Doku plazminojen aktivatörü
RV	Sağ ventrikül
RVD	Sağ ventrikül disfonksiyonu
SK	Streptokinaz
UFH	Unfraksiyone heparin
UK	Ürokinaz
V/Q	Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi
VTE	Venöz tromboembolizm

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	PTE için risk faktörleri	6
2.2.	Cerrahi ve travma hastalarında risk kategorileri	7
2.3.	PTE semptom ve bulgularının görülme sıklıkları	8
2.4.	Wells klinik olasılık sistemi	9
2.5.	Modifiye Geneva skorlaması	9
2.6.	ICOPER çalışmasında PTE’de mortaliteyi etkileyen risk faktörleri	21
3.1.	PTE ağırlık indeksi	24
4.1.	Hastaların özellikleri	26
4.2.	Yaşayan ve ölen hasta grupları arasındaki farklar	27
4.3.	Nonmasif PTE ile masif PTE karşılaştırılması	29
4.4.	Nonmasif PTE ile submasif PTE karşılaştırılması	30
4.5.	Submasif PTE ile masif PTE karşılaştırılması	30
4.6.	PESI - prognoz ilişkisi	30
4.7.	Serum sodyum düzeyi ile prognoz ilişkisi	31
4.8.	Serum glukoz - prognoz ilişkisi	32
4.9.		35

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Nabız ile prognoz ilişkisi	28
4.2. Sistolik kan basıncı ile prognoz ilişkisi	28
4.3. Pa O ₂ ve PaCO ₂ ile prognoz ilişkisi	29
4.4. eGFR ile prognoz ilişkisi	32
4.5. Glukoz ile prognoz ilişkisi	33
4.6. PESI ile serum sodyum ve glukoz korelasyonu	33
4.7. Belirteçlerin tanı duyarlılığı	34
5.1. PTE'de renal disfonksiyon	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE), çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter veya dallarını tıkaması ile oluşur. Trombüsün yanı sıra tümör hücreleri, yağ partikülleri ve amniyon sıvısı gibi maddeler nadiren de olsa PTE'ye neden olabilirler (1). Toplumdaki insidansı %0,1-0,3 olarak bildirilen PTE; tekrarlayabilen, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Mortalitesi tedavi edilmemiş olgularda %25-30, tedavi edilenlerde %2-8 olarak bildirilmektedir (2,3). Günümüzde mortalite riski yüksek olan PTE olgularını öngörmek için kullanılan belirteçler serum troponin-T yüksekliği, ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonu (RVD), klinik olarak hastada şok veya hipotansiyon saptanmasıdır (1). Ancak RVD'nun değerlendirilmesinin alanında uzman bir klinisyen ile ekokardiyografi cihazı gerektirmesi ve bu şartlara acil koşullarda kolaylıkla ulaşılamaması, kardiyak troponin düzeyinin her laboratuvarında çalışılmaması gibi nedenlerle PTE prognozunu belirlemede daha basit, hızlı sonuç alınabilen, ucuz ve kolay ulaşılabilir yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda bu amaçla yapılan çalışmalardan Scherz ve arkadaşlarının araştırmalarında serum glukoz düzeyindeki artış ile prokoagulan etkinin artıp fibrinolitik aktivitenin azaldığı ve diyabet tanısı olmayan olgularda başvuru anında serum glukoz düzeyi yüksekliği ile PTE'ye bağlı 30 günlük mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmektedir (4). Scherz ve arkadaşlarının başka bir çalışmada, hastaneye yatırılan akut PE'li olguların ilk başvurusunda hiponatremi varlığı ile 30 günlük mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmektedir (5). Kostrubiec ve arkadaşlarının araştırmalarında ise akut pulmoner embolili olguların en az %50'sinde ilk başvuruda, en azından orta düzeyde bir renal fonksiyon bozukluğu saptandığına ve renal fonksiyonları 72 saat içinde düzelen olguların prognozunun iyi seyrettiğine, renal disfonksiyonun sebat ettiği olgularda ise mortalitenin arttığına dikkat çekilmektedir (6).

Bu bilgiler ışığında bu çalışma, PTE tanısı alan hastalarda, başvuru anındaki serum sodyum, glukoz, kreatin değerlerinin ayrı ayrı ve bir arada kullanılmalarının, pulmoner emboli ağırlık indeksi ile korelasyonunun değerlendirilmesi, basit, hızlı sonuç alınabilen, ucuz ve acil şartlarda bile kolay ulaşılabilir bu parametrelerin mortalite riskini de yansıtan prognostik belirteçler olarak değerinin araştırılması amacı ile planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Tromboembolizm

Pulmoner tromboemboli sistemik venlerden kaynaklanan trombusun pulmoner arteriyel yatağı tıkanması ile oluşan kardiyovasküler bir acildir (7). Birçok olguda PTE, DVT'nin komplikasyonu olarak ortaya çıkmakta olup proksimal DVT'si olan hastaların %50'sinde asemptomatik PTE saptanmıştır (8). PTE'nin özgül bir klinik tablosu olmaması nedeniyle tanı koymak zor olabilir. PTE hayatı tehdit eden bir durum olup erken tedavi ile mortalite azaltılabilmektedir (9).

2.1.1. Epidemiyoloji

Klinik tanının oldukça zor olması, birçok olgunun asemptomatik olması, değişik profilaksi metodlarının uygulanması, otopsi sıklığının düşük olması nedeniyle PTE'nin gerçek insidansını ve mortalitesini saptamak zordur. Güncel çalışmalarda, semptomatik PTE'nin yıllık insidansı ABD'de 100.000'de 117 ve Batı Avrupa'da 100.000'de 183 olarak bildirilmektedir (10,11). PTE, MI ve inmeden sonra en sık görülen kardiyovasküler ölüm sebebidir (10).

PTE insidansı, bölgesel ve ırksal farklılıklar göstermektedir. PTE, ABD ve Avrupa'da yaygın olmasına karşın, Asya ve Afrika ülkelerinde daha az sıklıkta görülmektedir (12). Batı Afrika'da yapılan bir çalışmada aynı bölgede yaşayan Avrupalılarda PTE insidansı 100.000'de 88 iken, Afrikalı yerliler arasında 100.000'de 9.5 olarak tespit edilmiştir (13).

Yaşın artmasıyla birlikte PTE insidansında artış görülmektedir. Yaşın her 10 yıllık artışında PTE insidansı ikiye katlanmaktadır (9,14,15).

PTE oluşumunda cinsiyet farklılığının önemi olmadığı düşünülmeyle birlikte, Prospective Investigation of Pulmonary Embolism (PIOPED) çalışmasında erkeklerin kadınlardan daha riskli olduğu bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada 50 yaşa kadar erkeklerde, 70 yaşından sonra kadınlarda daha fazla sıklıkta PTE saptandığı gösterilmiştir (16).

PTE'nin gerçek sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte özel risk gruplarında insidansı saptamak mümkündür. Gebelik sırasında PTE insidansı 1000 doğum başına 0.3-1'dir (17). Malignitesi olan hastalarda PTE riski genel topluma göre 4 kat,

kemoterapi gören hastalarda 6.7 kat yüksektir. Kanser hastalarında %4-28 oranında bildirilmiştir (18). Major abdominal cerrahilerde %15-39, kalça kırığı operasyonlarında %50-75, spinal kord zedelenmelerinde %50-100 arasında DVT sıklığı bildirilmektedir. İzole valve replasmanı ameliyatlarında PTE nadir olmakla birlikte, by-pass operasyonu sonrasında da %3-9 oranında vakalar bildirilmektedir (19). Postoperatif hastalardaki embolilerin %25'inde hastaneden çıktıktan sonra meydana gelmektedir (20). Cerrahi olgularda yaş, anestezinin süresi, geçirilmiş PTE ve kanser varlığı ile PTE riski hızlı bir şekilde artmaktadır. Özellikle spinal kord hasarı bulunan ve travmayı takiben acil cerrahi yapılan hastalarda PTE insidansı en yüksektir (21).

2.1.2. Patofizyoloji

Venöz yataktan kalkan trombusun akciğere ulaşması sonrasında aşağıdaki faktörlere bağlı olarak pulmoner ve kardiyak, fizyolojik ve klinik etkiler ortaya çıkmaktadır (22);

- Tıkanan pulmoner arter yatağının genişliği,
- Tromboembolinin akciğerde oluşturacağı sekonder değişiklikler (lokal olarak nörohumoral maddelerin salınımı, reseptörler aracılığı ile refleks nöral mekanizmanın akciğer ve dolaşımı etkilemesi),
- Hastanın PTE öncesi kardiyopulmoner durumu ve rezervi.

Pulmoner vasküler yatağa trombusun yerleşmesini takiben pulmoner vasküler direnç (PVD) artar. Bu etkileşimde başlatıcı mekanik tıkanma olsa da trombus üzerine yığılan trombositlerden, hasarlı endotel ve akciğerlerdeki mast hücrelerinden salınan çeşitli nörohumoral maddeler direnç artışına katkıda bulunmaktadır (23).

Serotonin dahil vazoaktif-vazokonstriktör maddeler pulmoner vasküler yatakta daralma yaparak hem PVD'in artmasına katkıda bulunurlar, hem de pulmoner yatakta dolaşımı kısararak ventilasyonun devam ettiği alanlarda ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesinin bozulmasına yol açarlar. Bu nörohümöral maddeler aynı zamanda damar duvarındaki reseptörleri etkileyerek refleks yolla da vazospazma katkıda bulunurlar (22,23).

Sağlıklı kişilerde gelişen pulmoner arter yatağının %20'sinin tıklandığı PTE tablosunda, pulmoner arteriyel genişleme ve yeni akım alanlarının açılımı ile PAB normale yakın sınırlarda tutulmaya çalışılır. Sağ ventrikülden atılan kan hacmi ve kalp atım hızı artırılarak da kardiyak kan atım hacmi normale yakın oranda devam ettirilir. Ancak pulmoner arter yatağın %30-40'nın tıklandığı hastalarda bu tamamlayıcı-destekleyici mekanizmalar yetersiz kalır ve bu hastalarda PVD artışına karşılık olarak sağ kalpte de orta derecede basınç artışı olur (22).

Pulmoner arteriyel yatağın %50'sinden fazlasının trombus ile aniden tıklandığı sağlıklı kişilerde, ortalama PAB kolaylıkla 30-40 mmHg'yi geçebilir; oluşan ani PVD ve ilgili PAB artışı, sağ ventrikül dilatasyonuna, böylece kardiyak kan atım hacminde düşmeye ve sistemik hipotansiyon gelişmesine yol açabilir (22,24).

PTE gelişimini takiben akciğer parankiminde;

- Tıkanan damar yatağının beslediği akciğer dokusunda perfüzyon kesilip, ventilasyon devam ettiğinden "alveolar ölü boşluk alanı" doğar ve buralarda alveolar ölü boşluk ventilasyonu gelişir.
- Nedeni tam belli olmamakla birlikte hipokseminin de katkıda bulunduğu bir hiperventilasyon gelişir. Gerek hiperventilasyon ve gerek ölü boşluk ventilasyonu sonucu alveolar hipokapni gelişir. Alveollerde oluşan hipokapni ve kesilen pulmoner dolaşım nedeni ile tıkanan yerin distalinde bronkokonstriksiyon ve alveolar kollaps eğilimi ortaya çıkar.
- Tromboembolizmi takiben bir müddet sonra tıkanan yerin distalindeki alveollerde sürfaktan yapımı azalarak alveoler kollaps ve alveoler ödeme yol açar. Ventilasyon alanlarının kaybı ile V/Q dengesinin bozulduğu-azaldığı akciğer alanları doğmuş olur.
- V/Q dengesinin bozulduğu alanlar yaygın ise akciğer total difüzyonunda da azalma olabilir (22,25).

PTE'li hastaların en az %80'i hipoksemiktir. Bu hastalarda hipoksemi gelişim mekanizmaları;

- Gelişen bronkokonstrüksiyon sonucu V/Q dengesinin azalmasından sorumlu olan alanlar,
- Azalan kardiak kan akım hacmi nedeni ile arteriyel-venöz oksijen farkında artma (miks venöz karışımın artması ile miks venöz oksijen içeriğinde azalma),
- Şant gelişimi: Şant gelişimi hem ventilasyonun atelettazi ve ödem nedeni ile kaybolduğu alanlarda gelişir, hemde artan PAB ile önceden var olan pulmoner arteriyel-venöz anostomozların açılması ve işler hale gelmesi ile olur. Hatta, ileri olgularda foraman ovale bile açılabilir ve şanta katkıda bulunabilir.
- Diffüzyon yeteneğinde genel bir azalma (7,22,24,25).

2.1.3. Risk faktörleri

Risk faktörleri, Rudolf Virchow tarafından tanımlanan ve “Virchow Triadı” olarak bilinen 3 ana olay ile açıklanmaktadır. Bunlar;

- Staz
- Damar duvarı hasarı
- Koagülasyon bozukluklarıdır (25,26).

Bazı hasta gruplarında genetik risk faktörlerinin özellikle araştırılması gerekir. Bu durumlar aşağıda belirtilmiştir:

- 40 yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan VTE atakları olanlarda,
- Ailesinde VTE öyküsü saptananlarda,
- PTE'nin bacak venleri dışında herhangi bir yerden kaynaklanması (üst ekstremitte, batın içi venler),
- Tekrarlayan PTE,
- Warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda,
- Neonatal tromboz öyküsü olanlarda

Genetik defektlerin 2 veya daha fazlası aynı kişide var ise PTE riski daha yüksektir. Heterozigot faktör V Leiden saptanan hastaların %10-15'inde protein C eksikliği ve %22'sinde protein S eksikliği saptanmıştır (27).

Çizelge 2.1. PTE için risk faktörleri (27).

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

Hastalarda genellikle bir veya daha fazla risk faktörü bulunmasına rağmen bazen hiç risk faktörü olmadan da PTE gözlenebilir. Nedeni bilinmeyen PTE, olguların %20'lik kısmını oluşturmaktadır (28). Malign hastalıklar ile PTE arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır. Özellikle pankreas, mide, mesane, uterus, böbrek, kemik ve akciğer kanserlerinde PTE gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (29,30). İmmobilizasyon PTE için önemli bir risk faktörüdür. Dört saatlik immobilizasyon bile PTE riskini arttırmaktadır (31). KOAH akut atakta %3-8.9 oranında PTE saptandığı bildirilmiştir (32,33).

Gebelik, PTE riskini arttıran diğer bir durumdur. Özellikle postpartum dönemde, preeklampsi gelişenlerde, çoğul gebeliklerde ve sezaryan operasyonu geçirenlerde riskin yüksek olduğu bildirilmiştir (10). Oral kontraseptif kullanımı da riski arttıran diğer bir durumdur (31). Bu risk ilaç kullanımına başladıktan sonraki 4 ay içinde artmakta ve ilacın kesilmesiyle 3 ay içinde ortadan kalkmaktadır (25,26,27).

Cerrahide PTE için trombojenik faktörler vardır. Bunlar;

- Operasyon öncesinde, operasyon sırasında ve postop dönemde immobilizasyon nedeniyle alt ekstremitelerde kan stazının olması,
- Genel anezteziye verilen ilaçların koagülasyon faktörü ve inhibitörlerinin dengesini değiştirmesi ve protrombotik durum yaratması,
- Lokal doku travması ve damar hasarları sonucu salınan doku faktörlerinin pıhtılaşmayı artırıcı durum oluşturması (27).

Çizelge 2.2. Cerrahi ve travma hastalarında risk kategorileri (27).

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

2.1.4. Pulmoner tromboembolide tanı

a) Klinik

Klinik bulgular embolinin boyutuna (masif/submasif), sayısına (tek/multiple), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolüsyon hızına ve hastanın kardiyopulmoner rezervine bağlı olarak değişebilir. Önceden kardiyopulmoner hastalığı olmayanlarda dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Plevral ağrı, sıklıkla embolinin plevraya yakın küçük distal pulmoner sistemde lokalize olduğunu göstermektedir. Sadece ani başlangıçlı dispne mevcutsa hemodinamik değişiklikler daha baskındır ve genellikle santral yerleşimli trombüslerde görülür (34,35). PTE hastalarında görülen semptom ve bulgular Çizelge 2.3'te gösterilmiştir (29).

Çizelge 2.3. PTE semptom ve bulguların görülme sıklıkları.

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

PTE'de başlıca 3 klinik sendromdan biri saptanmaktadır:

- Akut Major (Masif) PTE: Proksimal pulmoner arterlerin tıkanması sonucu oluşmaktadır. Genellikle dispne, künt göğüs ağrısı, taşikardi, sağ galo ritmi (S3), yüksek venöz basınç ve takipneye neden olur. Pulmoner arteriyel obstruksiyon %60-75 düzeyindedir. Senkop ve ani ölüme kadar değişen derecelerde hemodinamik bozukluk yapar. Masif pulmoner embolide görülen kardiyovasküler patofizyolojik değişiklikler kan basıncında şoka varan düşmelerle sonuçlanmaktadır. Tanıda özellikle aritmi, hipovolemi ve sepsis ekarte edildiğinde 90 mmHg'nın altında seyreden ya da ani 40 mmHg'yı aşan sistolik kan basıncı düşüklükleri şoka eğilim olarak ifade edilmektedir.
- Akut Submasif PTE: Damar yatağındaki tıkanma %60'ın altındadır. Bu tıkanma sıklıkla pulmoner enfarktüs ile sonuçlanır. Genellikle eşlik eden semptomlar takipne, plöretik göğüs ağrısı, hemoptizidir. Ekokardiografik olarak tespit edilen sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları olmakla birlikte hemodinamik bozukluk yoktur. Fizik muayenede taşikardi sıktır. Frotman ve hafif ateş olabilir.
- Akut nonmasif PTE: Küçük distal pulmoner yatağın tıkanması sonucu oluşur. Hemodinamik bozukluk saptanmaz. Ekokardiografide sağ ventrikül yüklenme bulguları yoktur (36).

b) Klinik Olasılık

PTE tanısı öncelikle klinik şüphayle başlar. Semptomlar sadece bu hastalığa spesifik olmayıp birçok akciğer hastalığında karşımıza çıkabilir.

Klinik şüphenin önemi PİOPED çalışmasında ele alınmıştır. Bu çalışmanın

sonuçlarına göre olgular klinik olarak PTE açısından düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak gruplandırıldıklarında klinik olasılık arttıkça PTE prevalansının yükseldiği gösterilmiştir. Yine bu çalışmada klinik olasılık ile perfüzyon/ventilasyon sintigrafisi sonuçlarının uyumlu olduğu gösterilmiştir (37,38).

Günümüzde PTE klinik olasılıkları Wells ve Genava skorları kullanılarak hesaplanmaktadır. Bu skorlar Çizelge 2.4 ve Çizelge 2.5’de gösterilmiştir (39).

Çizelge 2.4. Wells klinik olasılık sistemi.

Klinik Bulgular	Puan
DVT semptom ve bulgularının varlığı	3
Alternatif tanı olasılığının düşük olması	3
Taşikardi (>100/dk)	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5
Daha önceki VTE öyküsü	1,5
Hemoptizi	1
Malignite	1

Total skor: <2.0 puan: Düşük klinik olasılık
2.0- 6.0 puan: Orta klinik olasılık
>6.0 puan: Yüksek klinik olasılık

veya ≤4 puan: PE klinik olasılığı zayıf
>4 puan: PE klinik olasılığı kuvvetli

Çizelge 2.5. Modifiye Geneva skorlaması.

Bulgu	Puan
> 65 yaş	1
Daha önce DVT veya pulmoner tromboemboli öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremite fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94/dakika	3
Kalp hızı: >95/dakika	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4

Total skor 0-3 puan: Düşük olasılık
4-10 puan: Orta olasılık
≥11 puan: Yüksek olasılık

Bu iki klinik skorlama yönteminin tanı koyma değerleri istatistiksel olarak anlamlı olup, tanısallık değeri en yüksek olan Wells skorlamasıdır (40).

c) Laboratuvar Bulguları

ARTER KAN GAZLARI (AKG)

Akut PTE'de hipoksemi yaygındır. Genellikle AKG'de PaO₂ düşük, PaCO₂ normal veya düşük saptanır. Hastaların %10-25'inde AKG normal bulunabilir. PIOPED çalışmasında PaO₂ ve alveoler-arteriyel oksijen basınç farkı değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Fakat hastaların %86'sında alveoler-arteriyel oksijen basınç farkı 20 mmHg'dan yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak hastaların genelinde AKG'de alveoler-arteriyel oksijen basınç farkı artmıştır, PaO₂ değerlerinin normal olması ile PTE tanısı dışlanamamaktadır (36).

D- DİMER

Periferik venöz kanda ölçülebilen, fibrinin çözülmesi ile açığa çıkan spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. Venöz tromboembolik hastalıkların, özellikle de PTE varlığının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Normalde trombüs formasyonundan sonra 1 saat içinde ortaya çıkar. Yarılanma ömrü 4-6 saat olmasına rağmen PTE'de devam eden fibrinolizis, D- dimer konsantrasyonunu en az bir hafta yüksek tutar (41).

D-dimer ölçüm yöntemleri ELİSA, latex aglutinasyon, immunofiltrasyon assay, immunoturbidometrik assay, simple RED, VİDAS'tır. D-dimer ölçüm yöntemi olarak ELİSA altın standart olarak kabul edilse de turbidometrik immunoassaylar acil servis hastalarında ELİSA ile eşit duyarlılık ve daha iyi seçicilik göstermektedir. Ayrıca turbidometrik yöntemler ELİSA'ya göre daha hızlı olup, daha az karmaşıktır. Pratik açıdan bakıldığında ELİSA yönteminin kullanımı nadirdir; pahalıdır ve yavaş sonuç (2-4 saat) alınması nedeniyle acil durumlarda faydalı değildir (42). Ancak D- dimer düzeyinin MI, cerrahi, travma, renal patoloji, inflamasyon gibi birçok durumda yükseklediği bilinmektedir. PTE şüphesi olan hastalarda D-dimer düzeyini yükseltebilecek diğer klinik tanıların ekarte edilmesi gerekir (43).

AKCİĞER GRAFİSİ

Pulmoner tromboembolide, akciğer grafisinde çoğunlukla anormal fakat nonspesifik bulgular mevcuttur. Olguların %40'a varan oranında direkt grafi normaldir. Bu nedenle normal akciğer grafisi PTE'yi ekarte ettirmez. Akciğer grafisinin esas rolü PTE'yi taklit eden pnömotoraks, pnömoni gibi nedenleri dışlamaktır. İnfarktüsün

gelişmediği embolik obstruksiyon döneminde tıkanan arterin distalinde oligemiye bağlı daha saydam (hiperlusen) alanlar fark edilebilir (Westermarck belirtisi). Lineer ya da bant atelektazileri, olasılıkla buna sekonder diafragma yüksekliği, bir damar gölgesinde aniden sonlanma gibi bulgular saptanabilir. Masif embolilerde ana pulmoner arter gölgelerinde genişleme ve kardiyomegali gibi korpulmonale bulguları söz konusudur. Emboliyi takiben pulmoner infarktüs gelişen olgularda parankimde bir pnömonik gölge koyuluğu veya plevral reaksiyon veya sıvı ortaya çıkar. Bu dansiteler yamalı bir görünümünden, yuvarlak nodüler dansiteye kadar çeşitli görünümündedir. Klasik olarak tabanı plevraya oturan tepesi hilusa doğru ve çoğu kez içinde hava bronkogramı içermeyen homojen bir opasite (Hampton hörgücü) şeklinde görülür. Ayrıca akciğer grafisi V/Q sintigrafilerinin değerlendirilmesine de katkı sağlar (44).

ELEKTROKARDİYOĞRAFI (EKG)

EKG özellikle PTE'yi akut miyokard infarktüsünden ayırt etmede yardımcı olur. EKG'deki temel değişiklikler sağ ventrikül basınç yükü ile ilgilidir. Pulmoner emboli durumunda görülebilecek EKG bulguları:

1. Komplet ya da inkomplet sağ dal bloğu,
2. D I veya aVL'de 1.5 mm'den derin S dalgası,
3. Prekordiyal geçiş hattının V5'e kayması,
4. D II'de olmadığı halde D III ve aVF'de QS,
5. Ekstremitte derivasyonlarında voltaj düşüklüğü,
6. D III, aVF ve V1-4'te T dalga tersliği.

EKG'deki beklenen klasik bulgu sağ ventrikül basınç yükünü gösteren S1-Q3 paterni bulunmasıdır. Ancak bu EKG bulguları sağ ventrikül yüklenmesi oluşturan diğer nedenlerden de meydana gelebilmektedir. Özellikle kronik korpulmonalede oluşan fizyopatolojik değişikliklerin hemodinamik sonuçları yukarıda anlatılan EKG değişikliklerinin çoğunu oluşturabilir. Burada yapılabilecek ayırıcı tanı araştırması için bir önceki EKG'nin normal olması; buna karşılık akut, yeni sağ ventrikül yüklenme bulgularının yeni EKG'de saptanması pulmoner embolinin tanısı için yardımcı olabilir (45,46).

EKOKARDİYOĞRAFI

Pulmoner tromboemboliye bağlı gelişen hemodinamik değişiklikleri, iyi görüntü alınabilen vakalarda yüksek doğrulukla ortaya koyabilmesi, çabuk ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle ekokardiyografi tanıda önemlidir. Özellikle noninvaziv ve tekrarlanabilir olduğu için takipte kolayca kullanılabilir. Akut dispne, göğüs ağrısı, kardiyovasküler kollaps ve pekçok diğer benzeri semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalarda akut masif pulmoner tromboembolinin patofizyolojik sonuçlarını ortaya koyabilmeye olanak sağlar. Özellikle doppler yöntemi ile pulmoner arter basıncında ciddi yükselmenin saptanması halinde, sağ ventrikül basınç yüklenmesi ve disfonksiyonunu PTE'ye bağlamak kolaylaşır. Akut dönemde bile pulmoner hipertansiyonun ilk etkilerinden biri, bronkopulmoner arteryel anastomozların açılması ve çalışmaya başlamasıdır. Bu anastomozlara ayrıca pulmoner anterio-venöz şantların gelişmesi ve etkinleşmesi de katılır. Tüm bu değişikliklerin temel amaç ve sonucu, pulmoner arter hipertansiyonunu azaltacak kollateral damarların gelişmesidir. Kardiyopulmoner hastalığı olmayan kişilerde kardiyovasküler yatağın %25-30 oranında tıkanıklığı pulmoner arter basıncında orta derecede bir artma yapar. Bu olgularda vasküler obstruksiyonun artması ile hipoksemi ağırlaşır, vazokonstruksiyon stimule edilir ve bu durum pulmoner arter basıncının daha da artmasına neden olur. Pulmoner arter yatağında %50'den fazla daralma olması durumunda ortalama pulmoner arter basıncı 30 mmHg'nın üstüne çıkar. Pulmoner dolaşımdaki obstruksiyon pulmoner vasküler yatağın %75'ini aşarsa, sağ ventrikül 50 mmHg'dan fazla sistolik basınç oluşturmak zorundadır. Bunun sonucu olarak pulmoner perfüzyonu korumak için ortalama pulmoner arter basıncı 40 mmHg'yi aşar (47). Yapılan çalışmalarda, olguların %80'inden fazlasında sağ ventrikül disfonksiyonu saptanmıştır. Mc Connell ve ark.'nın çalışmasında sağ ventrikül disfonksiyonunun spesifitesi %94, sensitivitesi %77 olarak belirlenmiştir (36).

Hemodinamik instabiliteye yol açan bir PTE'yi, dilate ve hipokinetik sağ ventrikül, sağ ventrikül / sol ventrikül oranında artma (özellikle sol ventriküle kayan interventriküler septum dolayısıyla), proksimal pulmoner arterlerin dilatasyonu, triküspit regurjitasyona yol açan jet velositesinin artması (3-3,5 m/s) ile tanımak kolaylaşır. Vena kava inferiorun iki boyutlu görüntülenmesinde inspirasyonda kollaps görüntüsünün oluşmaması önemlidir (48). Kronik pulmoner tromboemboli olmayan hastalarda tanıyı

desteklemede en sık kullanılan parametreler; sağ ventrikül dilatasyonu ve triküspit regurjitasyonudur.

Pulmoner tromboembolizmin patofizyolojik anormallikleri arasında sağ ventrikül duvar anormallikleri de bulunmaktadır. Nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte, PTE’de gelişen sağ ventrikül hipokinezi apeksi içine almamakta; apikal hareket normal devam etmektedir. Bu durum diğer nedenlerle gelişen sağ ventrikül yüklenmelerinde görülmemektedir (49).

AKCİĞER VENTİLASYON / PERFUZYON (V/Q) SİNTİGRAFİSİ

Günümüzde PTE tanısında V/Q sintigrafisi temel rol oynamaktadır. Noninvaziv ve güvenilir bir tetkik olup, güvenilirliği klinik çalışmalarla kanıtlanmış bir yöntemdir. Perfüzyon sintigrafisi genellikle Teknesyum 99m ile işaretli human albumin makroagregatların intravenoz enjeksiyonunu takiben akciğerlerin geniş bir gama kamera ile izlenmesi şeklinde elde edilir (50). Çapı 3 mm ve daha büyük damarların kontrolünde duyarlıdır. Bu nedenle PTE düşünülen bir hastada V/Q sintigrafisinin normal oluşu pratik olarak tanıyı ekarte ettirir (51). Ventilasyon (V) sintigrafisi ise ksenon 133 ile işaretli hava veya technetium aerosollerinin inhale ettirilmesi ile yapılır (50). Yüksek olasılıklı sonuçlar pulmoner anjiyografi ile %92 oranında uyum gösterir (52).

Pulmoner emboli tanısında tutulumun segmenter olup olmamasına, tutulan segment sayısına bağlı olarak ventilasyon sintigrafisi veya radyografi ile kıyaslayarak tanıya giden pekçok kriter geliştirilmiştir. Segmenti besleyen arter alanının %75’inden fazlasını tutan lezyona “büyük segmenter”; %25-75’ini tutan lezyona “orta derecede segmenter” ve %25’inden azını tutan lezyona “küçük segmenter” tutulum denilmektedir. Akciğer perfüzyon sintigrafisinde segmenter defektin diyafragma elevasyonuna, plevral efüzyona ve akciğerde yer kaplayan lezyona bağlı nonsegmenter izlenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çok merkezli ve kapsamlı bir çalışma olan PIOPED, altın standart olarak pulmoner anjiyografinin kabul edildiği, akut PTE için V/Q sintigrafisinin tanısallık etkinliğinin araştırıldığı prospektif bir çalışmadır (53). Tetkikin diagnostik performansının cinsiyet ve yaşlar arasında anlamlı bir değişiklik göstermediği belirlenmiştir. Hastalar normal, yüksek, orta ve düşük olasılıklı PTE ile uyumlu olarak sınıflandırılmıştır. PIOPED kriterlerinin oluşumu sırasında çalışmaya katılan araştırmacılar arası uyum normal olanlar ile yüksek olasılıklı hasta gruplarında %92-95 iken, orta olasılıklı grupta %70

olarak bulunmuştur. Revize PIOPED’de kriterler gözden geçirilmiş, orta olasılıklı gruptaki hasta sayısını hem azaltmak hem de okuyucular arası uyumu arttırmaya yönelik değişiklikler yapılmıştır (54).

PULMONER EMBOLİ TANISINDA PIOPED KRİTERLERİ (53,54)

A-Yüksek olasılık

Akciğer grafisi ve ventilasyon sintigrafisi normal iken (veya lezyonlar perfüzyon lezyonlarında daha küçük iken)

- _ > 2 büyük segmenter perfüzyon kaybı
- _ 1 büyük segmenter ve >2 orta büyüklükte segmenter perfüzyon kaybı olması
- _ > 4 orta büyüklükte segmenter perfüzyon kaybı olması

B- Orta olasılık

- _ Eşlik eden ventilasyon kaybı veya direkt grafi bulgusu olmadan 1 orta ile <2 büyük segmenter perfüzyon kaybı olması
- _ Alt akciğer zonunda direkt grafide opasite olması ile birlikte V/P kaybı olması
- _ Küçük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/P kaybı olması
- _ Normal, yüksek veya düşük olasılıklı olarak sınıflandırılmayanlar

C- Düşük olasılık

- _ Öncelikle kardiyofrenik açıda efüzyon, kardiyomegali, hilus ve mediasten veya diyafragma elevasyonu düşünülen nonsegmenter perfüzyon defekti mevcudiyeti
- _ Ventilasyon normal iken tek orta derecede segmenter perfüzyon defekti varlığı
- _ Daha büyük akciğer grafisi lezyonu ile birlikte perfüzyon defekti varlığı
- _ Akciğer grafisi göz önüne alınmadan bir akciğerde 4’ten az büyük veya orta derecede segmenter ya da bir akciğerde üçten az segmenter ventilasyon uyumlu perfüzyon defektinin olması

D- Çok düşük olasılık

- _ Normal akciğer grafisi olan hastada üç veya daha az küçük segmenter perfüzyon defektinin izlenmesi

E- Normal

Perfüzyon defektinin olmaması

PIOPED çalışmasıyla PTE vakaları yukarıda belirtildiği gibi dört kategoriye ayrılmıştır. Sonraki yıllarda düşük ve orta olasılık grubuna giren hastaların bir kısmında anjiyografiyle emboli varlığı saptanınca kriterler yeniden gözden geçirilmiştir. Bu amaçla PISA-PED çalışması yapılmış ve daha çok kliniğe dayalı sınıflama getirilmiştir. Buna göre bulgular normal, tanısız olmayan ve yüksek olasılıklı olmak üzere üç ana grupta toplanmıştır.

- I.** Normal sintigrafi bulguları: Akciğer grafisi ve perfüzyon sintigrafisi bulgularının normal olması genellikle emboli tanısından uzaklaşmak için yeterlidir. Sintigrafisi normal olanlarda PTE insidansı çok düşüktür (%2-4).
- II.** Yüksek olasılıklı sintigrafi bulguları: Yüksek olasılıklı bulgularla birlikte güçlü klinik kuşku varlığı PTE tanısında %97 duyarlılığa sahip olup özgüllüğü düşüktür (%40). Bu yöntemin pozitif prediktif değeri %88'dir.
- III.** Tanısız olmayan bulgular: Normal ya da yüksek olasılıklı sintigrafi kriterleri dışında kalan orta ve düşük olasılıklı sintigrafiler tanısız olmayan olarak sınıflandırılmalı ve kesin tanı için ileri tetkikler yapılmalıdır.

SPIRAL BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT)

Spiral BT, tek bir soluk tutulması ile pulmoner arterlerin dinamik kontrastlı incelenmesini sağlar. Bu yöntemle ancak santral pulmoner damarlar (ikinci-dördüncü dallanmalar) sağlıklı olarak görüntülenebilir. Segment düzeyinin periferindeki tıkanmalarda yöntem duyarsızdır. Yöntemin lobar ve segmenter emboliler için duyarlılığı çok sayıda çalışmada %64-100 (ortalama %95.5), özgüllüğü %89-100 (ortalama %97.6) olarak bildirilmiştir. Subsegmenter ve daha periferik embolilerde duyarlılığı %36'ya kadar düşmektedir. Spiral BT anjiyografinin normal bulunması izole subsegmental pulmoner emboliyi ekarte edememektedir (55). Bu yöntem, aynı zamanda pulmoner emboliye ait parankimal konsolidasyonları tespit ederek PTE ile ayırıcı tanıya giren diğer parankimal patolojileri ekarte edebilme özelliğinden dolayı günümüzde sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Gelişen teknolojinin sonucu olarak günümüzde multidedektör BT cihazları, multislice görüntüleme ve rekonstrüksiyon teknikleri sayesinde, subsegment ve periferindeki damarların görüntülenme düzeyleri artmıştır. Son yıllarda spiral BT çekimleri sırasında alt ekstremitte proksimal venlerini görüntülemek amacıyla incelemeye aynı seansta venöz faz çekimleri de eklenerek VTE tanı olanağı daha da

arttırılmıştır. Multidetektör spiral BT ye venöz fazın eklendiği PIOPED II çalışmasında bu yöntemin duyarlılığı %90, özgüllüğü ise %95 bulunmuştur (56).

PULMONER ANJİOGRAFİ

Bu yöntem PTE tanısında kesin sonuç veren, güvenilir, altın standart kabul edilen tetkiktir. PTE'den şüphelenilen bir olguda; kardiyovasküler kollaps veya hipotansiyon varsa ve diğer tanı yöntemleri ile tanı konulamamışsa bu inceleme yapılmalıdır. Kontrast maddeye alerjisi olanlarda, ciddi pulmoner hipertansiyon varlığında, böbrek yetmezliği olan hastalarda ve akut miyokard infarktusu geçirenlerde yapılmamalıdır. İşleme bağlı komplikasyon oranı %4, mortalite ise %0.4'tür (10).

DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

En çok kullanılan, kolaylıkla tekrarlanabilen, düşük maliyetli, taşınabilir, tanıda oldukça duyarlı non-invazif bir testtir. Testin doğruluğu yapanın deneyimi ile doğru orantılıdır. Venöz tıkanıklık, valvüler yetersizlik ve perforan venler hakkında ayrıntılı fikir verir. Baker kistleri, hematom, LAP, arteriyel anevrizma, yüzeysel tromboflebit ve abseler gibi DVT dışındaki patolojileri de gösterebilir (57). Ancak baldır venleri için hassasiyeti az olup, bu venlerdeki kısmi tıkanıklar saptanamayabilir. Yakın zamanda yapılan çoğu klinik çalışmada doppler USG'nin semptomatik proksimal DVT tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğü %90'ın üzerinde bulunmuştur (58). Asemptomatik DVT için düşük hassasiyet (%50'nin altı), operatöre bağımlılık ve baldır, internal iliak ve profunda femoris venlerindeki tromboza karşı duyarsızlık gibi eksiklikleri bulunmaktadır. Pelvik kitle, şiddetli konjestif kalp yetmezliği, hamilelik ve yaygın asit durumlarında yanlış pozitif sonuç verebilir (59).

KARDİYAK BELİRTEÇLER

Troponin

Sağ ventrikül yüklenmesi bulunan hastalarda artmış kardiyak troponin (cTn) seviyesi sıklıkla tespit edilmektedir. PTE'de cTn serbestleşmesi, RV duvar basıncının artması ile PAB'nin ani artması sonucu gelişen mikroinfarklarla açıklanmaktadır. cTn seviyesi PTE'nin başlangıcından sonraki 12 saat içinde yükselmektedir (60). PTE'li hastalarda cTn'nin yüksekliği %16-50 arasında bildirilmekte ve yüksek Tn seviyesi ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır (60,61,62).

Beyin Natriüretik Peptit (BNP)

Natriüretik peptidlerin tanıdan çok prognozu belirlemede değerli oldukları düşünülmektedir. Kalp yetersizliğinin derecesine göre plazmada natriüretik peptid düzeyi otuz katına kadar artabilmektedir (63,64). Dekompanse kalp yetersizliği olanlarda BNP’de belirgin yükselme olurken, sadece sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda orta düzeyde artış olmaktadır (64). Kalp yetersizliğinin prognozunun değerlendirilmesinde BNP düzeyine bakılması önerilmektedir (65). Avrupa Kalp Cemiyeti’nin hazırladığı kılavuzda kalp yetmezliğinin tanısının konmasında ya da dışlanmasında natriüretik peptidlere yer verilmiştir (66). Akut koroner sendromlu hastalarda, artmış BNP düzeyi, artmış kardiyak komplikasyon ve MI sonrası artmış mortalite ile birliktelik gösterir (67,68).

Literatürde iki çalışmada PTE’li hastaların yaklaşık %40’ında BNP eşik değeri olan 90 pg/ml’nin üzerinde bildirilmektedir (69,70).

2.1.5. Pulmoner tromboemboli tedavisi

PTE’de tedavi seçenekleri aşağıda belirtilmiştir:

- Antikoagülan tedavi
- Trombolitik tedavi
- Vena kava inferior filtresi
- Tromboendarrektomi/embolektomi

Antikoagülan Tedavi

- Standard Heparin (Unfraksiyone heparin) (UFH)
- Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)
- Oral Antikoagülanlar
- Yeni antikoagülanlar

Klinik bulgular ve ilk inceleme sonuçlarıyla PTE’den özellikle de orta ya da yüksek olasılıklı PTE’den kuşkulandığında, tanının kesinleşmesi için yapılacak inceleme sonuçlarını beklemeden antikoagülan tedaviye başlanmalıdır. İncelemeler sonucunda PTE tanısından uzaklaşırsa bu tedavi sonlandırılabilir (71).

• **Standard Heparin (UFH)**

UFH, antitrombin-III'ün aktif kısmına bağlanarak başta trombin olmak üzere faktörIIa, faktörXa gibi pıhtılaşmayı sağlayan proteazları inaktive eder (72). Subkutan yolla da verilebilen heparin daha çok intravenöz olarak devamlı infüzyon veya intermittan şeklinde verilmektedir. Ancak intermittant verildiğinde günlük total doz gereksinimi arttığı gibi kanama komplikasyonu daha fazla görülmektedir. Hematom gelişme riski nedeniyle intramuskuler uygulamadan kaçınılmalıdır.

Heparin başlangıç dozu olarak 5.000 – 10.000 U (80 U/kg) intravenöz bolus tarzında verildikten sonra 1000-1250 U/saat (18 U/kg/saat) olacak şekilde sürekli infüzyon başlanır (71).

Doz ayarlaması aktive parsiyel tromboplastin zamanına (aPTT) göre yapılır. Tedavi öncesi ve bolustan 4-6 saat sonra aPTT incelemesi yapılır. Kontrol değerine göre 1.5 - 2.5 misline ulaşması sağlanmalıdır. Heparin tedavisine 5-7 gün devam edilmesi yeterlidir. Daha önce heparin alanlarda ya da heparin tedavisinin genellikle beşinci gününden itibaren gelişebilen immün trombositopeni, yeni trombüslerin oluşumuna neden olabilir (26,71). Böyle bir tablo geliştiğinde heparin hemen kesilmelidir. Bu komplikasyonun olup olmadığını belirleyebilmek için düzenli trombosit sayımı yapılmalıdır (71).

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

Molekül ağırlıkları 1000 ile 10000 arasında, ortalama 4000-5000 olan ve halen birçok preparatları (Enoxaparin, Dalteparin, Nadroparin, Parnaparin vb.) kullanımda olan DMAH'lerin UFH göre yarı ömürleri daha uzundur. Antikoagülan etkilerini AT-III'e bağlanarak ve Faktör Xa inhibisyonu yaparak gösterirler (71).

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

Masif olmayan PTE tedavisinde DMAH'in en az UFH kadar etkin olduğu yapılan birçok çalışma ile ortaya konmuştur (73,74). Masif PTE tedavisinde DMAH'lerin kullanımını söz konusu değildir.

• *Oral Antikoagulanlar*

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

Plazmadaki koagülasyon faktörlerinin inaktive olabilmesi için zamana gereksinim olduğundan warfarin akut olarak etki göstermez. Bu nedenle heparin tedavisinin 1. ya da 2. günü warfarin de (5 mg/gün) verilmeye başlanır. En az 5-7 gün birlikte uygulanır.

Warfarinde doz ayarlaması protrombin zamanı'na (PT) ve uluslararası normalize edilmiş oran'a (INR) göre yapılır. Bu oranın 2.0-3.0 düzeyinde tutulması gerekir. Ardarda iki gün INR değeri bu terapötik aralığa eriştiğinde heparin kesilerek warfarinle tedaviye devam edilir (71).

• *Yeni Antikoagulanlar*

Hızlı etki gösterip spesifik koagülasyon enzimlerini hedefleyerek daha az gıda ve ilaç etkileşimi gösteren ve sürekli laboratuvar testi ile monitorizasyon gerektirmeyen yeni tedavi seçenekleridir. PTE'de faz 3 çalışması tamamlanan rivaroxaban, FX üzerinden antikoagulan etki göstermektedir. EINSTEIN çalışmasında akut PTE vakalarına ilk 3 hafta günde 2 defa 15 mg, sonraki günlerde günde tek doz rivaroxaban verildiği, warfarin ve enoksoparin tedavileriyle karşılaştırıldığında etkinlikleri arasında anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (75).

PTE vakalarında kullanımı araştırılan diğer bir antikoagulan dabigatranın RECOVER çalışmasında 5 gün parenteral enoksoparinle beraber günde 2 defa 150 mg dabigatran verildiği, warfarinle karşılaştırıldığında güvenlik ve etkinlik açısından anlamlı farklılık saptanmadığı belirtilmektedir (76).

Trombolitik Tedavi

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

Masif embolizmin tedavisinde kullanılan trombolitik ilaçlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve doku plazminojen aktivatörü (rt-PA)'dür.

Trombolitik ilaçlar, plazma protein plazminojenini direkt ya da indirekt yolla plazmine çevirirler. Plazmin hızla fibrini yıkarak pıhtı lizisini sağlar. Plazmin ayrıca fibrinojen, faktör V ve faktör VIII'e bağlanarak sistemik olarak hipokoagülasyona yol açar. Fibrin ve fibrinojenin proteolizisi ile fibrin/fibrinojen yıkım ürünlerinin plazma düzeyi artar (77).

Pulmoner Embolektomi/ Tromboendarterektomi

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

Embolektomi Endikasyonları (77,78)

- 1) Bir saatlik vazopressör ajanlarla ve trombolitik tedaviye rağmen hemodinamik stabilite sağlanamayan (sistolik kan basıncının 90 mmHg'den, PaO₂'nin 60 mmHg'den düşük olması ve idrar atılımının 20 ml/saat'den az olması – Sasahara kriterleri) hastalarda,
- 2) Pulmoner anjiografide masif obstrüksiyon varsa,
- 3) Antikoagülan ve trombolitik tedavinin kontrendike olduğu durumlarda endikedir.

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

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

Pulmoner tromboendarterektomi, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) gelişen olgularda kullanılabilen bir yöntemdir. Operasyon mortalite oranı %10 civarında olup, sadece özel merkezlerde yapılmaktadır. KTEPH vakalarında akciğer transplantasyonuna alternatif bir yöntem olabilir (78).

Vena Kava Filtresi

Antikoagülyasyona dirençli tekrarlayan embolilerde, emboli nüksünü tolere edemeyecek kadar masif embolisi olan olgularda ve antikoagülyasyonun kontrendike olduğu veya tedavi kesmeyi gerektirecek durumlarda vena cava inferior'a cerrahi yolla veya invazif radyolojik yöntemler kullanılarak filtre takılmaktadır (79).

IVC filtresi endikasyonları

- 1) Antikoagülyasyon yapılamayan PE veya DVT'li olgular,
- 2) Antikoagülyasyona karşın yineleyen PE veya DVT'si olan hastalar,
- 3) Cerrahi embolektomi yapılan hastalar,
- 4) VTE öyküsü olan ve ortopedik cerrahi geçirecek yaşlı hastalar,
- 5) Kardiyopulmoner rezervi çok sınırlı olan proksimal DVT'li veya masif PE'li olgulara trombolitik tedavi öncesi,
- 6) Spinal ya da kafa travması olan hastalar.

Son geliştirilen filtrelerde (Greenfield filtresi gibi) tıkanma riski çok az olduğu gibi pulmoner emboli riski de (%1.9-2.4) düşük oranlardadır. Bazı hastalarda bu filtreler antikoagülyan veya trombolitik tedaviyle birlikte uygulanmaktadır (79).

2.1.6. Pulmoner embolide prognoz

PTE mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Uluslararası veri toplamayı amaçlayan ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) çalışmasının son verilerinde 52 hastanede gözlenen 2454 tanı almış akut PTE'li vakada 3 ay içinde ölüm oranı %17.5 olarak bildirilmiştir (28).

Çizelge 2.6. ICOPER çalışmasında PTE'de mortaliteyi etkileyen risk faktörleri.

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

Yapılan yeni çalışmalarla PTE ile başvuran hastalarda prognozu gösterecek yeni belirteçler araştırılmaktadır.

Serum glukoz düzeyindeki artış ile prokoagulan etkide artış, fibrinolitik aktivitede azalma olduğu bildirilmekte, yüksek serum glukoz seviyesi ile pulmoner emboliye bağlı kısa dönem mortalite oranında bağımsız bir ilişki olduğu düşünölmektedir. Ağır pulmoner emboli vakalarında stres hormonlarının artmasına bağlı olarak insulin rezistansı ve hepatik glukoz üretiminde artış olduğu belirtilmektedir (5).

Hiponatremi nörohumoral aktivitenin bir göstergesidir. Ağır tromboembolide sağ ventrikul disfonksiyonuna bağlı olarak nörohumoral aktivitede artışın bir belirteci olarak hiponatremi geliştiği ve hiponatremi varlığının PTE'de kısa dönem mortaliteyi öngördüğu bildirilmektedir (6). Akut pulmoner tromboembolide hemodinami bozulup, renal kan akımı azalacağı için hastaların böbrek fonksiyonları bozulabilmekte ve glomeruler filtrasyon hızı düşük olan vakalarda prognoz kötü seyretmektedir (6).

Aujesky ve ark PTE tanısı kanıtlanmış hastalarda 11 klinik parametre kullanarak görüntöleme veya laboratuvar testi olmadan klinisyene yatak başı PTE risk belirleme şansı sağlamıştır (80). Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksinin (PESI), pulmoner embolide 30 günlük mortalite riskini öngörmeye değerli bir belirteç olduğu saptanmıştır (Bkz Gereç ve Yöntem; Çizelge 3.1.).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Ocak 2010 - Aralık 2012 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi PTE ile yüksek olasılıklı uyumlu olan veya toraks BT anjiyografi ile akut PTE tanısı alarak yatışı yapılan olgular retrospektif olarak tarandı. V/Q sintigrafisi düşük olasılıklı olanlar ve BT anjiyografi sonucu suboptimal olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca, kronik böbrek yetmezliği, akut koroner arter hastalığı, diabetes mellitus tanısı olanlar çalışmadan dışlandı. Klinikte yatırılarak takip edilen 145 PTE tanılı olgunun 1'inin yeterli verilerine ulaşılamadı, 11 olguda diabetes mellitus, 4 olguda koroner arter hastalığı, 17 olguda kronik böbrek yetmezliği saptandığı için çalışmaya alınmadı ve 112 olgu çalışmaya dahil edildi.

Tüm olgularda demografik özellikler, vital bulgular, bilinç durumu, ilk başvuru anında elde edilen özellikle glukoz, sodyum ve kreatin düzeyleri olmak üzere rutin biyokimyasal incelemeler, D-dimer ve troponin düzeyi, ekokardiyografik sonuçları, dosyada mevcut ise arteriyel kan gazı değerleri kaydedildi.

Hastaların transtorasik ekokardiyografi raporları incelendi. Diyastol sonu sağ ventrikül (RV) çapı, sol ventrikül çapı (LV), trikuspit yetmezliği varlığı, pulmoner arter basıncı düzeyi, sağ ventrikül dilatasyonu ya da hipokinezisi varlığı, paradoksal septal hareket ve sağ kalp boşluklarında trombus varlığı açılarından değerlendirildi. Sağ ventrikül disfonksiyonu aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığında pozitif olarak yorumlandı.

- 1) Sağ ventrikül dilatasyonu varlığı (sağ ventrikül diastol sonu çapı ≥ 30 mm veya RV / LV diastol sonu çap oranı ≥ 1)
- 2) Paradoksal septal hareket
- 3) Sağ ventrikül hipokinezisi
- 4) Trikuspit yetmezliği (jet velocity ≥ 2.5 m/ dk)
- 5) Pulmoner arter basıncı (PAB) > 30 mm Hg

Çalışmaya dahil edilen hastalar klinik olarak EKO ile ortaya konan sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı ve hemodinamik olarak stabil olup olmamalarına göre masif, submasif ve nonmasif PTE olarak sınıflandırıldı.

Akut PTE'de 30 günlük kısa dönem mortalite riski yüksek olan ve hastane yatışı gereken hastaları belirlemek için oluşturulan bir skorlama olan 'pulmoner emboli ağırlık

indeksi'nin (PESI) değişkenleri hastaların dosya bilgilerinden taranarak, her olguya ait PESI hesaplandı (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. PTE ağırlık indeksi.

Değişken	Puan
Yaş	1 puan - her yaş için
Erkek cinsiyet	10
Kanser	30
Kalp yetmezliği	10
KOAH	10
Nabız > 110/dk	20
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	30
Solunum sayısı \geq 30/dk	20
Vücut ısı < 36°C	20
Dezoryantasyon, stupor, letarji, koma	60
Oksijen saturasyonu < %90	20

PTE ağırlık indeksi

Sınıf	Puan
1	< 65
2	65 - 85
3	86 - 105
4	106 - 125
5	> 125

Hastaların başvuru anındaki serum kreatinin düzeylerine bakılarak glomerular filtrasyon hızları (eGFR) hesaplandı. Bunun için MDRD formülü kullanıldı.

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018 [\text{kadın cinsiyet ise}] \times 1.159 [\text{siyah ırk ise}]$$

Hastaların ilk 30 gün içerisindeki mortalite bilgilerine hastane kayıtlarından veya telefonla aranarak ulaşıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS paket programı kullanılarak analiz edildi. İkili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi, kategorik karşılaştırmalar için Fischer analiz testi, parametreler arasındaki bağlantıyı belirlemek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İki grup arasındaki parametrelerin farklılığının hesaplanmasında Ki-kare testi, farklı olan parametrelerin değerlendirilmesinde Student-t testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 112 olgunun 59'u kadın (%52,7), 53'ü erkek (%47,3) olup, yaş ortalamaları $60,8 \pm 1,6$ yıl bulundu. Hastaların özellikleri Çizelge 4.1'de görülmektedir.

Çizelge 4.1. Hastaların özellikleri.

Cinsiyet	
Kadın	59 (%52,7)
Erkek	53 (%47,3)
Yaş (ortalama)	$60,8 \pm 1,6$ (yıl)
Komorbidite	
Olmayan	27 (%24,1)
Malignite	18 (%16,1)
Kronik Akciğer Hastalığı	15 (%13,4)
Kalp Yetmezliği	9 (%8)
Hipertansiyon	15 (%13,4)
Nabız (ortalama)	$87,23 (\pm 1,75)$ (/dk)
Solunum Sayısı (ortalama)	$23,22 (\pm 0,45)$ (/dk)
Sistolik Kan Basıncı (ortalama)	$119,78 (\pm 1,70)$ (mmHg)
PESI	
I	27 (%24,1)
II	28 (%25)
III	22 (%19,6)
IV	22 (%19,6)
V	13 (%11,6)
Tanı Yöntemi	
V/Q	36 (%32,1)
CTPA	76 (%67,9)
Yatış Yeri	
Yoğun Bakım Servisi	21 (%18,8)
Klinik Servisi	91 (%81,3)

Çalışmamızda kadın ve erkek olguların prognozları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.755) (Çizelge 4.2.).

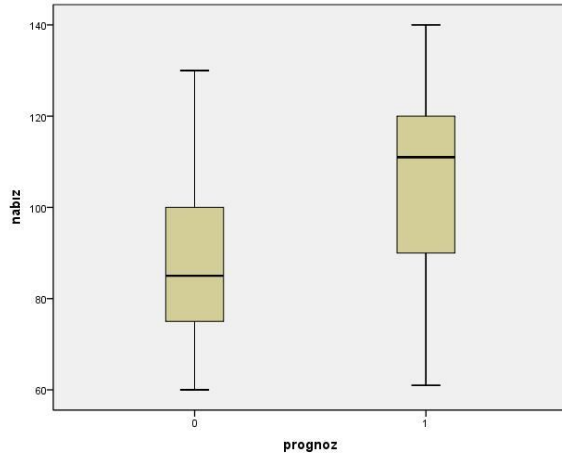
Hastaların 86'sının (%76.8) ilk 30 gün boyunca stabil seyrettikleri (Grup I), 26'sının (%23.2) ise ilk 30 gün içinde öldükleri (Grup II) belirlendi. Ölen olguların 19'unun hastanede, 7'sinin taburculuk sonrası evde öldükleri saptandı.

Çizelge 4.2. Yaşayan ve ölen hasta grupları arasındaki farklar.

Parametre (Ortalama)	Grup I (n: 86) (Yaşayan hastalar)	Grup II (n: 26) (Ölen hastalar)	p
Yaş	57.5 ± 1.8 yıl	71.6±1.9 yıl	0.001
Cinsiyet	46 kadın/40 erkek	13 kadın/13 erkek	0.755
Nabız	87.2±1.7 /dk	107.1±4.5/dk	<0.001
Sistolik TA	119.7±1.7 mmHg	104.1±3.9 mmHg	0.001
Solunum sayısı	21.1±0.4/dk	27.3±0.9/dk	<0.001
Vücut ısı	36.5±0.05 °C	36.2±0.1 °C	0.733
PaO ₂	63.2±1.6 mmHg	52.1±1.5 mHg	<0.001
PaCO ₂	34.3±0.8 mmHg	32.3±1.4 mmHg	0.165
AaDO ₂	43.8±1.79	52.3±2.26	0.011
D-Dimer	7.2±0.51 mg/L	5.1±1.75 mg/L	0.139
Troponin	10±0.4 pg/ml	22±0.2 pg/ml	<0.001
Glukoz	113.8±3.5 mg/dl	179.8±14.4 mg/dl	<0.001
Sodyum	138.7±0.29 mmol/L	129.9±1.12 mmol/L	0.001
eGFR	100.3±3.79 ml/dk	45.5±6.08 ml/dk	<0.001

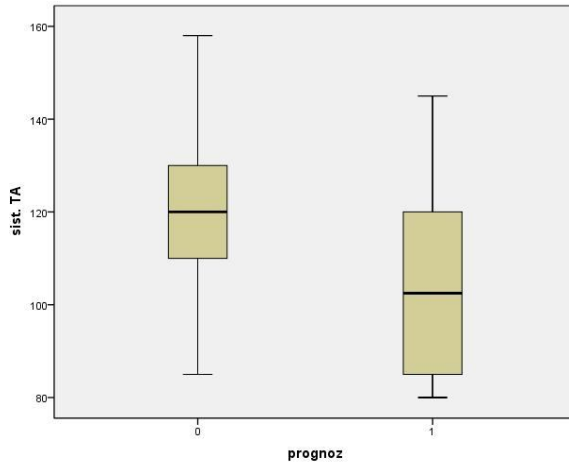
İlk 30 gün içerisinde ölen hastaların yaş ortalaması (71.6 yıl), yaşayan hastaların yaş ortalamasına (57.5 yıl) göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p:0.001) (Çizelge 4.2).

Çalışmaya alınan hastaların nabız ortalaması 97.2/dakika bulundu. Ölen olguların başvuru anındaki kalp hızı ortalaması (107.1/dakika), yaşayanların kalp hızı ortalamasından (87.2/dakika) anlamlı olarak yüksek saptandı (Çizelge 4.2) (Şekil 4.1). Kalp hızı 100/dakika üzerinde olanlarda mortalitenin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi (p<0.001).



Şekil 4.1. Nabız ile prognosis ilişkisi.

Hastaların sistolik kan basıncı ortalamaları 112 mmHg iken, bu değer ölen hasta grubunda 104.1 mmHg, stabil seyreden grupta 119.7 mmHg olarak hesaplandı. Ölen hasta grubunun kan basıncının ortalaması, yaşayan gruptan anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı ($p<0.001$) (Çizelge 4.2) (Şekil 4.2).

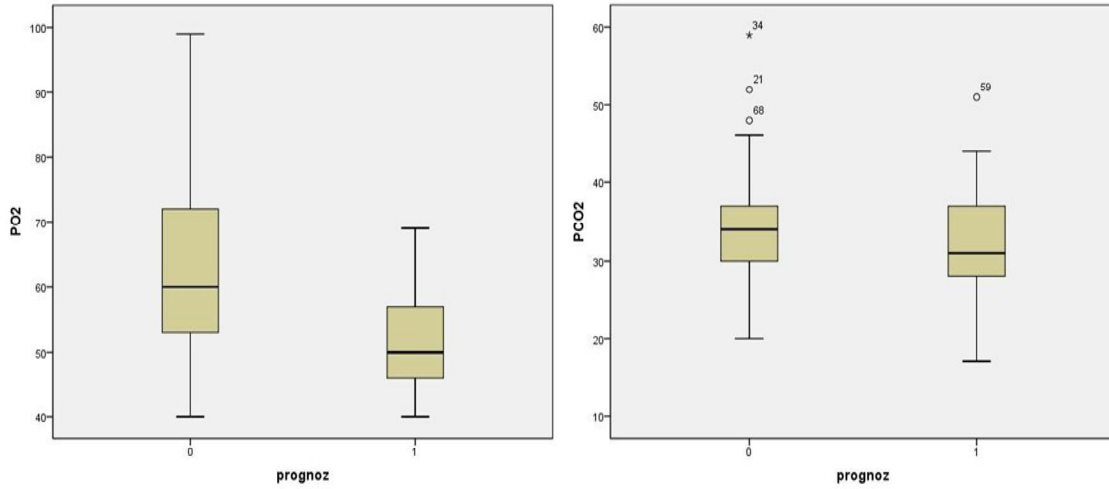


Şekil 4.2. Sistolik kan basıncı ile prognosis ilişkisi.

Hastaların ortalama solunum sayısı 23,22/ dakika ($\pm 0,45$) idi. Ölen hasta grubunun ortalama solunum sayısı (27.3/dk), yaşayan grubunkinden (21.1/dk) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$) (Çizelge 4.2).

Hastaların başvuru anındaki ortalama vücut ısısı 36.3 °C saptanırken, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,733$) (Çizelge 4.2).

Çalışmaya alınan hastaların arteriyel kan gazı değerlerine bakıldığında, ölen hasta grubunun ortalama PaO₂ değeri 52.1 mmHg iken stabil seyreden grupta 63.2 mmHg olarak bulundu. Ölen hasta grubunda başvuru anında ölçülen ortalama PaO₂ anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı. Ancak PCO₂ değerlerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (Şekil 4.3) (Çizelge 4.2). Alveoloarteriyel O₂ gradienti (AaDO₂) ortalaması ise ölen hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Çizelge 4.2).



Şekil 4.3. PaO₂ ve PCO₂ ile prognoz ilişkisi.

Çalışmaya dahil edilen 112 hastanın 20'sinde masif, 38'inde submasif ve 54'ünde nonmasif PTE mevcuttu. Bu üç grup arasında Fischer testiyle ikili karşılaştırma yapıldı. Masif ile nonmasif emboli hastaları karşılaştırıldığında, mortalite oranının masif grupta 79 kat arttığı saptandı (p<0.001, odds ratio:79.5) (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Nonmasif PTE ile masif PTE karşılaştırması.

	Nonmasif PTE	Masif PTE	p
Yaşayan grup (n)	53 (%86.9)	8 (%13.1)	< 0.001
Ölen grup (n)	1 (%7.7)	12 (%92.3)	

Submasif ile nonmasif emboli vakaları karşılaştırıldığında mortalite oranı submasif grupta anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001, odds ratio:27.56) (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Nonmasif PTE ile submasif PTE karşılaştırması.

	Nonmasif PTE	Submasif PTE	p
Yaşayan grup (n)	53 (%67.9)	25 (%32.1)	< 0.001
Ölen grup (n)	1 (%7.1)	13 (%92.9)	

Submasif ve masif grup karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.059) (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Submasif PTE ile masif PTE karşılaştırması.

	Submasif PTE	Masif PTE	p
Yaşayan grup (n)	25 (%75.8)	8 (%24.2)	0.059
Ölen grup (n)	13 (%52)	12 (%48)	

Masif PTE saptanan 20 olgunun 16'sına trombolitik tedavi verildiği, diğer 4 kişiye trombolitik tedavi açısından kontrendike durumlardan birisini taşıdığı için trombolitik tedavi uygulanmadığı belirlendi. Trombolitik tedavi verilen ve verilmeyen hastalar karşılaştırıldığında mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.649).

İlk başvuru anındaki D-Dimer düzeyleri yönünden ölen hasta grubunun seyreden grup ile yaşayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0.139) (Çizelge 4.2).

Hastaların başvuru anında ölçülen yüksek sensitif troponin düzeyleri değerlendirildi. Eşik değer 14 pg/mL kabul edildiğinde troponin pozitif olan olgularda ilk 30 gün içindeki ölüm oranı %44 iken, troponin negatif grupta %3 saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Hastaların PTE ağırlık indeksi hesaplandı. Çalışmaya alınan 112 hastanın 27'si PESI sınıf 1 (%24.1), 28'i PESI sınıf 2 (%25), 22'si PESI sınıf 3 (%19.6), 22'si PESI sınıf 4 (%19,6), 13'ü PESI sınıf 5 (%11.6) olarak bulundu.

PESI 1 olan 27 olgunun tümü stabil seyrederken, PESI 5 olan 13 olgunun 10'unun (%77) ilk 30 gün içerisinde öldüğü belirlendi (p<0.001) (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. PESI - prognoz ilişkisi.

PESI Sınıf	Prognoz	
	Yaşayan grup (n)	Ölen grup(n)
1	27 (%100)	0
2 - 3 - 4	56 (%77)	16 (%23)
5	3 (%23)	10 (%77)

Ki-kare testi kullanılarak PTE ağırlık indeksi gruplarıyla mortalite oranı ilişkisi incelendiğinde PESI II-III-IV mortalite oranları benzer bulundu. PESI I diğer sınıflarla karşılaştırıldığında mortalite oranı anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0.001$). PESI V olgularında mortalite oranı ise diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.001$).

PTE tanısı alan 112 hastanın komorbiditelerine bakıldığında, en sık eşlik eden hastalığın malignite (18 hasta, %16.1) olduğu saptandı (Çizelge 4.1). Daha düşük sıklıkta saptanan diğer eşlik eden hastalıklar; kalp yetmezliği, Alzheimer, aritmi, migren, serebrovasküler hastalık, inflamatuvar barsak hastalıkları ve artrit olarak belirlendi. Ölen hasta grubunda tüm olguların en az bir komorbiditesi mevcuttu.

Komorbidite durumlarına göre, mortalite oranları değerlendirildiğinde komorbiditesi olmayan hastalar stabil seyrederken, malignitesi olan 18 hastadan 10'unun ilk 30 gün içinde öldüğü saptandı ($p:0.001$ odds ratio: 6.09 %95 CI 2.08 17.84). Diğer komorbiditelerin prognoz üzerinde etkili olmadığı gösterildi ($p:1.01$).

Acil servise başvuru anında yapılan ekokardiyografide RVD saptanan hastalarda, mortalitenin 10 kat arttığı belirlendi ($p<0.001$).

Hastaların başvuru anındaki ortalama sodyum düzeyleri 136.7 mmol/lt olup, gruplara göre ortalamaları Çizelge 4.7'de belirtilmiştir.

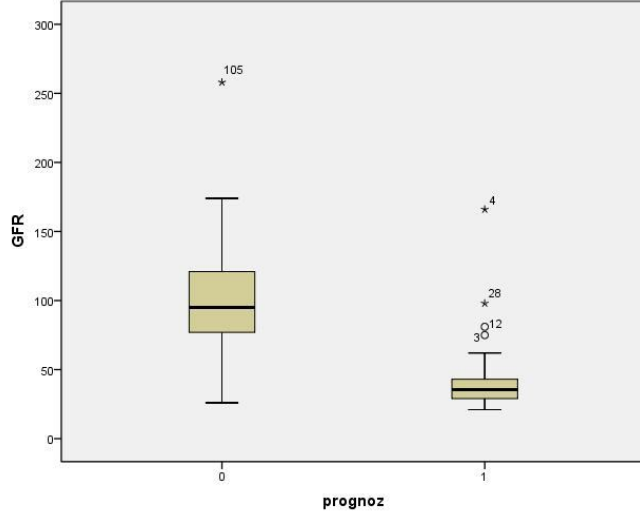
Çizelge 4.7. Serum sodyum düzeyi - prognoz ilişkisi.

Serum sodyum düzeyi	Prognoz	
	Yaşayan grup (n)	Ölen grup (n)
<135 mmol/lt	9 (%29.1)	22 (%70.9)
≥135 mmol/lt	77 (%95.6)	4 (%4.4)

Gruplardaki mortalite oranlarına bakıldığında serum sodyum düzeyinin 135 mol/lt altında olmasıyla ölüm riski arasında anlamlı ilişki saptandı ($p:0.001$ odds ratio: 47.62 %95 CI 13.16 166.67).

Çalışmaya alınan 112 vakanın ortalama eGFR'si 87.59 mL/dk olarak hesaplanırken 30 gün içinde ölen vakaların ortalaması 45.5 mL/dk, stabil seyreden vakaların ise 100.3 mL/dk bulundu (Çizelge 4.2).

eGFR<60 ml/dk ve \geq 60 ml/dk olan 2 grubun prognozları karşılaştırıldı. eGFR<60 ml/dk olanlarda mortalite diğer gruba göre 41.67 kat artmış bulundu ($p<0.001$) (Şekil 4.4).

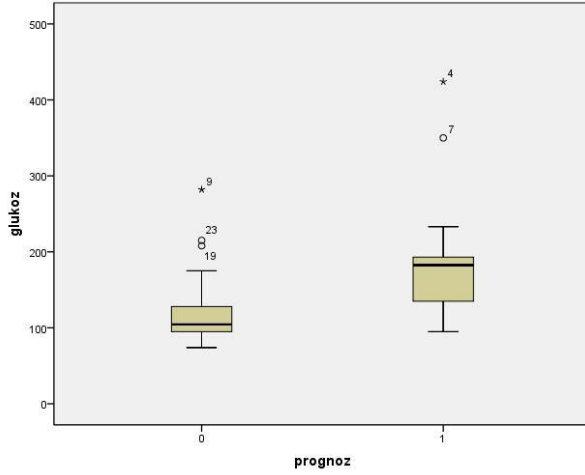


Şekil 4.4. eGFR ile prognoz ilişkisi.

Hastaların başvuru anında saptanan serum glukoz değerlerinin ortalaması 129.1 mg/dl bulundu. Serum glukoz değerlerinin ortalaması ölen hasta grubunda 140 mg/dl'nin üzerinde idi ve yaşayan hasta grubuna göre anlamlı yüksekti ($p<0.001$) (Çizelge 4.2 ve Çizelge 4.8) (Şekil 4.5).

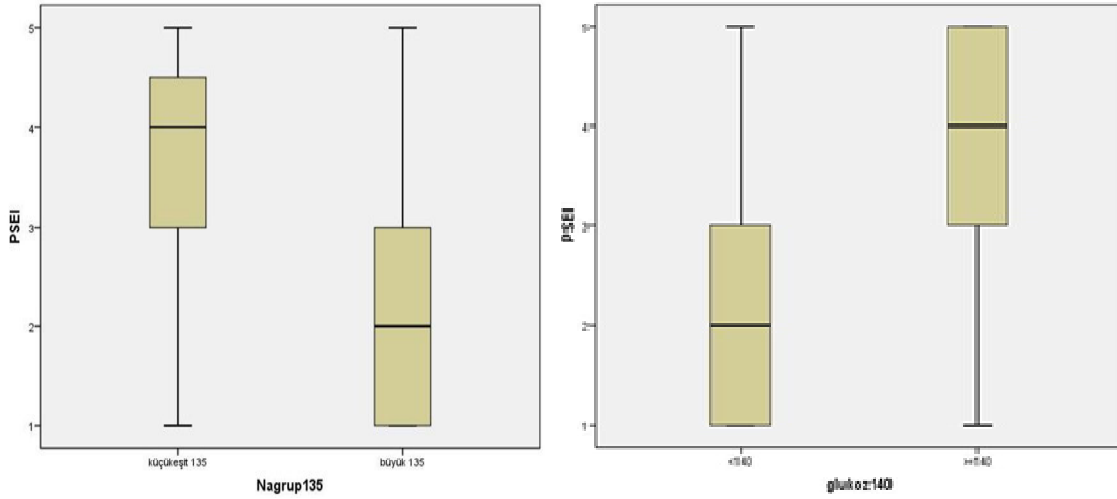
Çizelge 4.8. Serum glukoz - prognoz ilişkisi.

Kan glukoz düzeyi	Prognoz	
	Yaşayan grup (n)	Ölen grup (n)
< 110 mg/dl	29 (%93.5)	2* (%6.5)
110-140 mg/dl	44 (%89.7)	5 (%10.3)
\geq 140 mg/dl	13 (%40.6)	19* (%59.4)



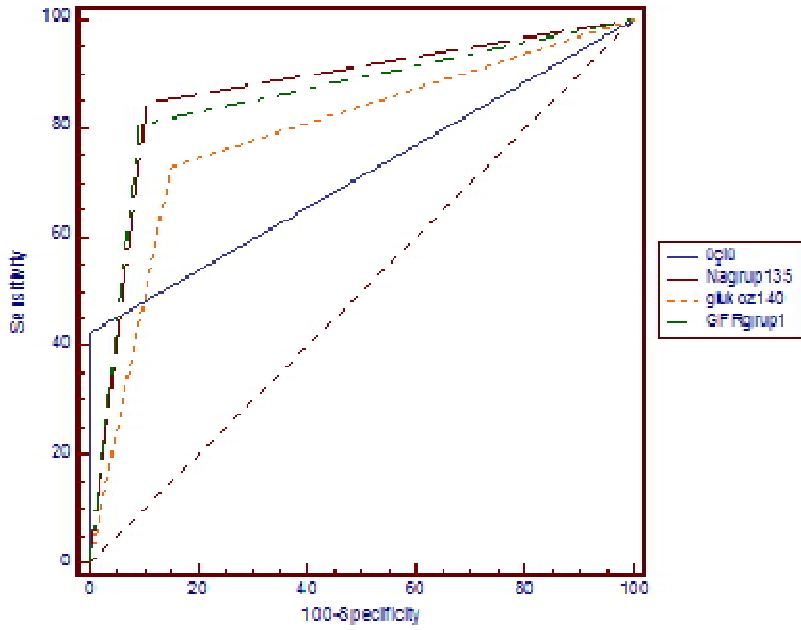
Şekil 4.5. Glukoz ile prognoz ilişkisi.

İlk 30 gün içinde ölen hasta grubu ile stabil seyreden grup karşılaştırıldığında mortalitesi yüksek grubun ortalama serum sodyum düzeyi ve eGFR, stabil gruba göre anlamlı olarak daha düşükken, serum glukoz düzeyi daha yüksek saptandı. Bu belirteçlerin PESI ile uyumluluğu incelendiğinde ise PESI sınıf V’de diğer sınıflara göre serum sodyum düzeyinin ve eGFR’nin daha düşük, serum glukoz düzeyinin daha yüksek olduğu saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. PESI ile serum sodyum ve glukoz korelasyonu.

Başvuru anında serum sodyum düzeyi <135 mmol/L, glukoz >140 mg/dl ve eGFR <60 ml/dk olup, bu üç değerin aynı hastada saptanması durumunda ilk 30 günlük mortalite için duyarlılık %42.3, özgüllük %100 saptandı. Çalışmamızdaki 112 hastanın 11'inde (%9.8) üç belirteç birarada mevcuttu, bu hastalardaki ilk 30 gün içerisindeki mortalite oranı %100 olarak bulundu ($p<0.001$). Ancak üç belirtecin bir arada bulunması ihtimali düşük olduğundan, prognostik değerlendirme için üçlü değişkenin birlikteliği şartının aranması önerilememektedir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Belirteçlerin tanı duyarlılığı.

Çalışmada araştırdığımız üç yeni belirtecin prognostik değerleri karşılaştırıldığında ve eğri altında kalan alanları hesaplayarak $AUC>0.8$ eşik değeri alındığında, prognostik değeri en iyi belirtecin serum sodyum düzeyi olduğu belirlendi.

Her bir parametre için sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değer aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. Hiponatremi, eGFR düşüklüğü ve hipergliseminin ayrı ayrı prognoz üzerine etkisini incelediğimizde sensitivitesi en yüksek belirteç serum sodyum düzeyi iken spesifitesi en yüksek olan eGFR olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.9. ???

Değişken	Sensitivite	Spesifite	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer
Sodyum	%84.6	%89.5	%71	%95.1
eGFR	%80.8	%90.7	%72.4	%94
Glukoz	%73.1	%84.9	%59.4	%91.3
Üçü birlikte	% 42.3	%100	%100	%85.1

Her bir belirtecin prognoz üzerine bağımsız değişken olarak etkisini lojistik regresyon analizi ile incelediğimizde eGFR ve serum sodyum düzeyi prognoz için bağımsız risk faktörü olarak saptandı.

5. TARTIŞMA

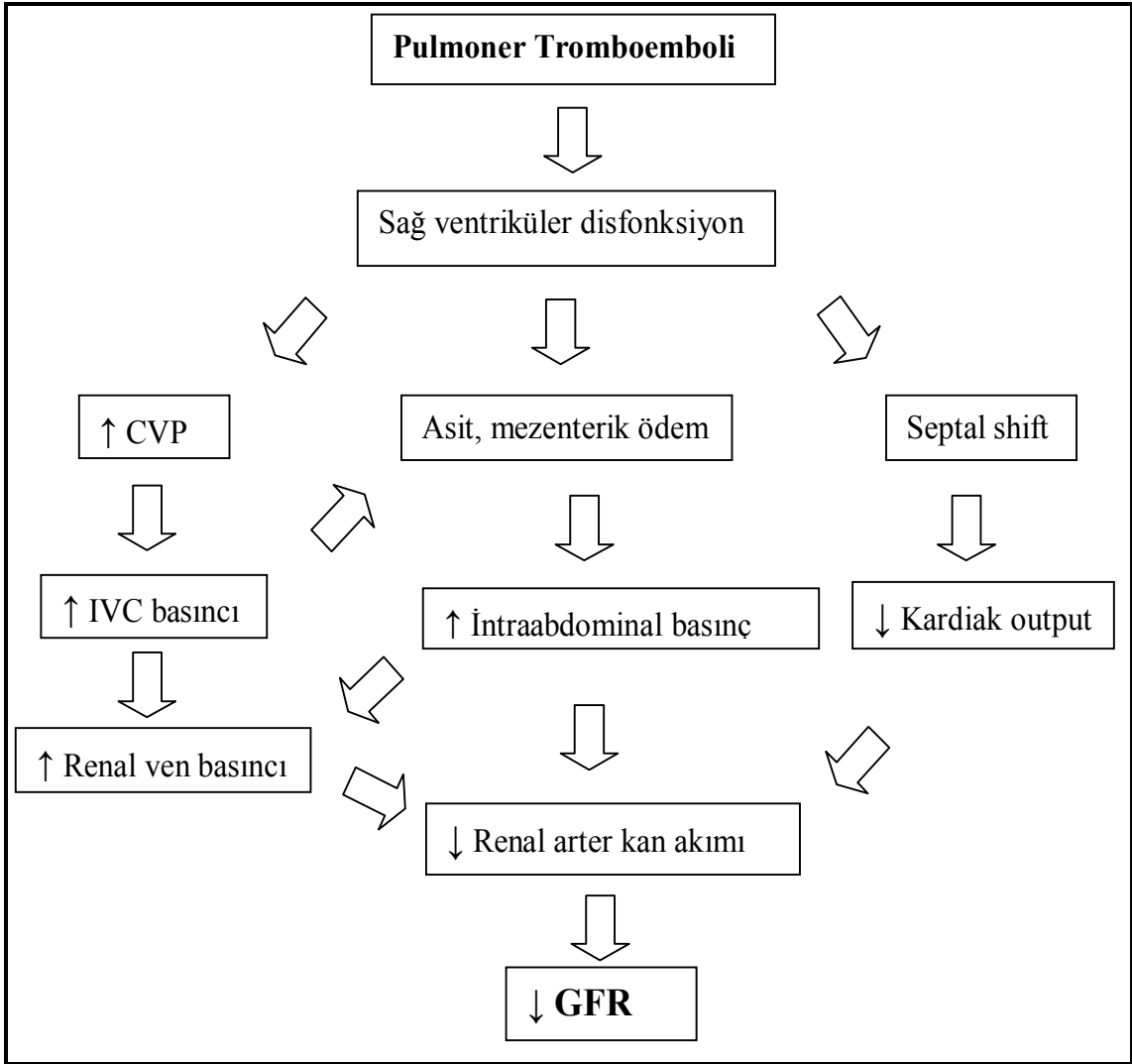
Akut PTE'li hastalarda RVD ve troponin pozitifliği önemli bir mortalite göstergesidir. Ancak hastanede teknik alt yapı ve uzman gerektiren bu göstergelere alternatif olabilecek, PTE'nin prognozunu öngörebilen ve kolay elde edilebilir yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu gerekçe ile PTE'li olgularımızın; güncel literatürde PTE'de prognostik gösterge olarak kullanılma potansiyeli tanımlanan, ucuz ve acil şartlarda bile kolay ulaşılabilir testler olan kan glukoz, sodyum ve kreatinin düzeylerinin, PESI ve 30 günlük mortalite ile ilişkisini değerlendirdik. Çalışmamızda, ilk 30 gün içinde ölen hasta grubu ile stabil seyreden olgularımız karşılaştırıldığında; ölen hasta grubunda ortalama serum sodyum düzeyi ve eGFR stabil gruba göre anlamlı olarak daha düşük, serum glukoz düzeyi ise anlamı yüksek saptandı. Bu belirteçlerin PESI ile uyumluluğu incelendiğinde, mortalite riski en yüksek olan PESI sınıfı V'de, diğer PESI sınıflarına göre serum sodyum düzeyinin ve eGFR'nin daha düşük, serum glukoz düzeyinin daha yüksek olduğunun saptanması ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunması sonuçlarımızı destekledi.

Çalışmamıza alınan akut PTE tanılı 112 olgunun %27.6'sında hiponatremi saptandı ve bu olgularda ilk 30 gün içerisindeki mortalite oranı, serum sodyum düzeyi normal olan hastalara göre anlamlı yüksekti (sırasıyla %70.9, %4.4, p:0.001). Başvurudaki serum sodyum düzeyinin 135 mol/lt altında olmasının ölüm riskinin yaklaşık 48 kat arttırdığı belirlendi (p:0.001, odds ratio: 47.62 %95 CI 13.16 166.67). Sonuçlarımıza benzer şekilde Scherz ve ark'nın makalelerinde (5) PTE olgularında 30 günlük mortalite oranları, serum sodyum düzeyi 130 mmol/lt'nin altında bulunanlarda %28.5, sodyum düzeyi normal olan hastalarda ise %8 olarak bildirilmektedir (p<0.001). Hiponatreminin, hastaneye yatırılan sol kalp yetmezliği, akut myokard infarktüsü, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve pnömoni gibi akut ve kronik kardiyopulmoner hastalığı olanlarda da sıklıkla saptandığı ve olumsuz prognostik faktör olarak yorumlandığı belirtilmektedir (5). Forfia ve ark'nın yapmış olduğu prospektif bir çalışmada dekompanse kalp yetmezliği olan vakalarda hiponatremi düzeyi ile mortalite arasındaki ilişkinin araştırıldığı, hiponatremik olgularda serum sodyum düzeyi normal olanlara göre mortalite oranınının 10.16 kat arttığı bildirilmektedir (95% CI, 3.42-30.10, P < 0.001) (7). Sol kalp yetmezliği olan olgularda saptanan hiponatreminin plazma

nörohormon konsantrasyonu (renin, anjiyotensin, norepinefrin, v.b.) ile güçlü bir korelasyon gösterdiği, bu olgularda nörohormon aracılıklı vazopressin salınımının hiponatremiden sorumlu olabileceği vurgulanmaktadır (5). Ağır PTE olgularında ise pulmoner vasküler yatak ve sağ atriumda bulunan gerim reseptörlerinden kaynaklanan afferent sinyallerin beyin sapına ulaşarak, renal efferent sempatik sinir aktivitesini baskılayıp, renal tubuler sodyum reabsorbsiyonunu inhibe ederek hiponatremi gelişmesine yol açtıkları bildirilmektedir (82). Hiponatremi gelişmesinde rol oynadığı öne sürülen bir diğer mekanizma ise sağ ventrikülde volüm ve basınç artışı sonucu plazma BNP düzeyinde yükselmedir. Kalp kasından serbestlenen natriüretik peptitin dolaşıma katılımı sonucu böbreklerin toplayıcı kanallarından sodyum reabsorbsiyonunda azalmaya ve eGFR'de küçük düzeylerde artmaya yol açarak hiponatremi gelişimine neden olduğu belirtilmektedir (82). Gelecekte, hem akut PE'de hiponatremi gelişiminde hangi yolağın ön planda rol oynadığını hem de hiponatreminin düzeltilmesinin olumsuz prognozu önlemeye katkısı olup olamayacağını belirlemeye yönelik çalışmaların planlanması önerilmektedir (5).

Akut koroner sendrom tanılı olgularda renal disfonksiyon gelişmesinin, erken mortalite ile ilişkili bulunduğu belirtilmektedir (6,83). Benzer şekilde, kalp yetmezliği olgularında da renal fonksiyon hasarı saptanmasının, mortalite ve hastaneye yatırılma oranını arttırdığı bildirilmektedir (83). Akut PTE tanılı olgularda prognozu öngörmede renal disfonksiyonun kullanılabilirliğini araştıran çalışmalarda, PTE nedeniyle koroner ve pulmoner dolaşımla birlikte böbrek gibi diğer organların hemodinamisinin de etkilendiği, periferik organ perfüzyonunun bozulmasına bağlı renal fonksiyon hasarının gelişebileceği ve bunun da kısa dönem mortaliteyi arttırdığı vurgulanmaktadır. Ayrıca akut PTE'de sağ ventrikül duvar gerilimi ile kardiyak iskeminin arttığı ve buna bağlı olarak sağ ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonunun hasar gördüğü belirtilmektedir. Sağ ventrikül disfonksiyonu ile beraber triküspit regürjitasyonu sonucu santral venöz basınçdaki artışın etkisi ile karaciğer ile böbrekte staz geliştiği, interventriküler septumun paradoksal olarak sol ventriküle doğru itilmesiyle kardiyak outputun azaldığı ve renal disfonksiyon gelişebileceği bildirilmektedir (84) (Şekil 5.1.) (85). Conget ve ark'nın yaptığı çalışmada akut PTE vakalarında plazma kreatinin düzeyi 2 mg/dl üzerinde olanlarda ilk 7 gün içinde mortalitenin anlamlı olarak arttığı belirtilmektedir (odds ratio 2.66) (86). Kostrubiec ve ark'nın yaptığı çalışmada ise eGFR <60 ml/dk olan vakalarda ilk 30 gün içindeki mortalitenin anlamlı olarak yükseldiği vurgulanmaktadır. (odds ratio

2.53 %95 CI 0.96-6.68) (6). Benzer şekilde çalışmamızda da eGFR <60 ml/dk olan akut PTE hastalarında ilk 30 gündeki mortalite oranı anlamlı olarak yüksek bulundu (odds ratio 5.81 %95 CI 1.99-16.95). Ölen hasta grubunun ortalama eGFR değeri 45 ml/dk, stabil seyreden grubun eGFR değeri > 60 ml/dk olarak saptandı. Bu verilerden yola çıkarak daha önce bilinen böbrek yetmezliği tanısı olmayanlarda akut PTE gelişimi ile beraber böbrek hasarı ortaya çıkmışsa, bu hastalarda mortalite riskinin yaklaşık 6 kat daha yüksek olduğu yönünde öngörülebilir bulunulabileceği görüşündeyiz.



Şekil 5.1. PTE’de renal disfonksiyon (85).

Akut MI, kalp yetmezliği, pnömoni ve inme vakalarında serum glukoz düzeyinde yükselme kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (87,88). Serum glukoz düzeyindeki artış ile prokoagulan etki artıp fibrinolitik aktivitenin azaldığı ve diyabet tanısı olmayan olgularda başvuru anında yüksek serum glukoz düzeyi ile PTE'ye bağlı 30 günlük mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Aynı zamanda hiperglisemiyle birlikte ortaya çıkan hiperinsülineminin fibrinolizisi inhibe etmesinin yanında protrombotik etkiyi de arttırdığı vurgulanmaktadır. Ayrıca serum glukoz düzeyindeki yükseklik ile hastalık ciddiyeti arasında anlamlı bir ilişki bildirilmektedir (89). Ağır PTE tablosunda artan katekolamin, kortizol, büyüme hormonu gibi stres hormonlarına bağlı olarak hepatik glukoneogenez ve insülin direncinde artış gelişebileceği belirtilmektedir (5).

Scherz ve ark'nın 13621 PTE olgusunu taradıkları oldukları çalışmalarında ilk 30 gün içindeki mortalite oranı %9.6'dır. Bu oran, serum glukoz düzeyi 110 mg/dl'nin altında olanlarda %5.6 iken, 110-140 mg/dl olanlarda %8.4, 140 mg/dl üzerinde olanlarda %12 olarak bildirilmektedir ($p<0.001$) (5). Benzer şekilde çalışmamızda ilk 30 gün içindeki mortalite oranı serum glukoz düzeyi 110 mg/dl'nin altında olanlarda %6.5 iken, 110-140 mg/dl olanlarda %10.3 bulundu. Ancak, bu oran serum glukoz düzeyi 140 mg/dl üzerinde olanlarda çok daha yüksekti (%59.4). Glukoz düzeyi 140 mg/dl üzerinde olan hastalarımızda, literatürdeki diğer veriye göre yaklaşık beş kat fazla saptadığımız bu mortalite yüksekliğini açıklayacak herhangi bir sebep bulunamadı. Bu sonuçlara göre akut PTE'de kan glukoz düzeyinin prognostik öneme sahip olduğunu, gelecekte hipergliseminin kontrolünü sağlayan tedavilerin PTE prognozuna katkısı olup olmayacağını değerlendiren çalışmaların planlanmasının literatüre önemli katkılar sağlayabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda, pulmoner tromboembolide komorbidite varlığının prognoz üzerine etkisi incelendiğinde mortaliteyle ilişkili tek komorbidite malignite olarak saptandı ($p:0.001$ odds ratio: 6.09 %95 CI 2.08 17.84). Hipertansiyon, kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar çalışmamızdaki diğer sık komorbidite durumları olup, bunların prognoz üzerine etkisi bulunmadı. Bunların dışındaki diğer komorbiditelere sahip hasta sayısı az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiş olabilir. Çalışmamızdaki malign hastaların alt gruplarına bakıldığında akut PTE'e en sık eşlik eden malignitenin akciğer kanseri olduğu belirlendi.

Akut PTE olgularında EKO ile RVD saptanması kötü prognozu göstermektedir (45). Majör PTE gelişenlerde pulmoner vasküler rezistansın (PVR) anlamlı düzeyde yükselerek pulmoner arterial hipertansiyona (PAH) yol açtığı ve sağ ventrikül atım hacmini arttırdığı bildirilmektedir. Bunların sonucunda RV duvar gerimi artarak RV dilatasyonu gelişmekte, RV end-diastolik basınç ve volümü artmaktadır. Böylece kardiyak output azalarak sistemik hipoperfüzyon ortaya çıkmaktadır (90). Goldhaber ve ark'nın PTE'li 101 olgunun değerlendirildiği çalışmalarında %45 oranında EKO ile saptanan RVD geliştiği, 14 günlük takipte RVD saptanan olguların 5'inde rekürren PTE gelişirken, 2 hastanın kaybedildiği bildirilmekte, RVD saptanmayan olgularda ise hiçbir komplikasyon gelişmediği vurgulanmaktadır (91). Ling Zhu ve ark'nın çalışmalarında akut PTE tanılı hastaların RVD gelişenlerinde ilk 14 günlük mortalite oranı %2 olarak bulunurken, RVD saptanmayan grupta %0.4 olarak bildirilmektedir (92). Çalışmamızda 112 akut PTE tanılı hastanın 58'inde (%51.8) RVD saptandı. İlk 30 gün içerisindeki mortalite RVD saptanmayan olgularda oranı %3.8 iken, RVD saptanan vakalarda ise bu oran %38.4 olarak bulundu. Bu verilerimiz, akut PTE'li hastalarda tanıdan hemen sonra RVD'nun değerlendirilmesinin prognozu öngörmedeki önemini destekledi.

Pulmoner tromboembolide prognozu belirlemede RVD ile birlikte kardiyak troponin düzeyi de kullanılmaktadır. Ağır PTE vakalarında RV duvar basıncının artması ve PAB'nın ani artışı ile gelişen mikroyenfarktlar nedeniyle kardiyak troponin düzeyi PTE başlangıcından sonraki 12 saat içinde yükselmektedir (93). Konstantines ve ark'nın çalışmalarında kardiyak troponin seviyelerine göre akut PTE hastaları 3 gruba ayrılmıştır (sırasıyla <0.07 ng/dl, 0.07-1.5 ng/dl, >1.5 ng/dl). Kardiyak troponin >1.5 ng/dl olan grupta ilk 30 günlük mortalite anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur (p:0019) (93). Gannitis ve ark'nın yapmış oldukları çalışmada akut PTE tanısı konulan 56 hastanın 18'inde (%33) troponin yüksekliği saptanmıştır. Troponin pozitif grupta 30 günlük mortalite oranı %44 iken troponin negatif grupta %3 olarak bulunmuştur (94). Aynı çalışmada şok, uzamış hipotansiyon ve ölüm gibi komplikasyonların geliştiği hastaların troponin seviyesi daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda troponin negatif olan grupta ilk 30 günlük mortalite oranı %3 iken, troponin pozitif olan olgularda %44 olarak anlamlı yüksek bulunması, troponin düzeyi artışının PTE'de mortalite riskini öngörmede değerli bir belirteç olduğu görüşünü destekledi.

Acil servis şartlarında akut PTE vakalarının prognoz tayininde yararlı olduğu bildirilen diğer bir değerlendirme yöntemi PESI olarak bildirilmektedir. PESI’de akut PTE vakalarında farklı prognostik belirteçlere dayanarak mortalite risklerine göre olgular 5 grupta değerlendirilmektedir (80). Aujesky ve ark’nın yapmış oldukları çalışmada PESI sınıf I vakalarda 30 günlük mortalite oranı %0.8 iken, PESI sınıf V vakalarda bu oran %27.1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada PESI sınıf I hastaların düşük risk grubunda olduğu ve bu hastaların ayaktan düşük molekül ağırlıklı heparinle tedavi edilebileceği öngörülmüştür. PESI sınıf II-IV hastaların orta risk grubunda olduğu, PESI sınıf I’de ilk 30 gün içerisindeki mortalite oranı %0.8 iken, sınıf II-IV vakalarda %8.2 olarak bulunmuştur. PESI sınıf II-IV vakaların hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi önerilmektedir. PESI sınıf V olguların ise mortalite oranı %50 olarak bildirilmekte, yüksek riskli grup şeklinde tanımlanan bu grubun prognozunun kötü seyirli olacağı öngörülmektedir (80). Çalışmamızda PESI sınıf I hastalarda ilk 30 gün içerisindeki mortalite oranı %0 iken, PESI sınıf II-IV olgularda %23, PESI sınıf V vakalarda %77 olarak bulundu. Sonuçlarımız PESI’nin acil servis ve poliklinik şartlarında kolay kullanılabilir bir skorlama anketi, PTE’nin prognozunu belirlemede güvenilir bir yöntem olduğunu destekledi.

David Jimenez ve ark’nın yapmış oldukları çalışmada PESI hesaplanırken kullanılan değişkenlerde ilk 30 gün içerisindeki mortaliteyi en çok etkileyen belirteçlerin yaş, malignite öyküsü, kardiyopulmoner hastalık varlığı, taşikardi, hipotansiyon ve hipoksi olduğu saptanmıştır (95). Benzer şekilde ölen hasta grubunda; taşikardi, hipotansiyon, hipoksi ve malignitenin varlığı anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Çalışmamızda, başvuru anında serum sodyum düzeyi <135 mmol/L, glukoz >140 mg/dl ve eGFR<60 ml/dk olacak şekilde üç parametrenin aynı hastada saptanması durumunda ilk 30 günlük mortalite için duyarlılık %42.3, özgüllük %100 saptandı. Üç belirtecin birlikteliği olgularımızın %9.8’inde (11 olgu) mevcuttu ve bu hastalardaki ilk 30 gün içerisindeki mortalite oranı %100 olarak saptandı (p<0.001). Ancak üç belirtecin bir arada bulunması ihtimali düşük olduğundan, akut PTE’de prognostik değerlendirme için üçlü değişkenin birlikteliği şartı aranmasa da, eğer bu birliktelik bulunursa mortalite riskini öngörmeye özgüllüğün %100 olduğu aklıda tutulmalıdır.

Sonuç olarak, akut PTE olgularının prognostik değerlendirmesinde güncel yaklaşımda RVD, troponin düzeyi ve PESI kullanılmaktadır. Sağ ventrikül değerlendirmesi için mutlaka uzman hekim ve cihaz gerekliliği, troponinin her merkezde çalışılmaması, PESI skorlaması için çok parametre gerekmesi gibi gerekçeler günlük hekimlik uygulamasında bu belirteçlere ulaşılabirliği olumsuz etkilemektedir. Çalışmamızda, her merkezde kolaylıkla uygulanabilme avantajına sahip parametreler olan serum sodyum, serum glukoz ve eGFR düzeylerinin, akut PTE’de mortalite riskini belirlemede, daha önce etkinliği kanıtlanmış prognostik faktörler RVD, troponin ve PESI parametreleri ile uyumluluk gösterdikleri saptandı. Serum sodyum, serum glukoz ve eGFR düzeylerinin, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı gibi belirli bir komorbiditesi olmayan hasta grubunda akut PTE prognoz tayininde ayrı ayrı ya da bir arada kullanılabileceğini düşünüyoruz. Bunlar arasında tanı performansı en iyi belirteç olarak serum sodyum düzeyini öneriyoruz. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmaların planlanması sonuçlarımızın duyarlılığını arttıracaktır.

6. SONUÇLAR

Pulmoner tromboemboli hastalarında prognozu öngörmeye günümüzde kullanılan RVD, troponin ve PESI ile korele, daha kolay ulaşılabilir tetkikler olan serum sodyum, glukoz ve kreatin düzeylerinin güvenilirliğini araştırdık.

Diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği gibi önemli komorbiditesi olmayan hasta grubunda başvuru anında serum sodyum düzeyi ve eGFR düşük, serum glukoz düzeyi yüksek olan hastalarda ilk 30 günlük mortalite oranının anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Çalışmamızda, her merkezde kolaylıkla uygulanabilme avantajına sahip parametreler olan serum sodyum, glukoz ve eGFR düzeylerinin, akut PTE'de mortalite riskini belirlemede, daha önce etkinliği kanıtlanmış prognostik faktörler RVD, troponin ve PESI parametreleri ile uyumluluk gösterdikleri saptandı.

Bu üç parametre arasında prognostik değeri en yüksek belirteç olarak serum sodyum düzeyi iken üçünün birlikte bulunması durumunda mortalite riskinin %100 olduğunu belirledik. Serum sodyum, glukoz ve kreatin düzeylerinin ayrı ayrı veya birlikte akut PTE prognoz tayininde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

7. ÖZET

AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİDE SERUM SODYUM, KREATİNİN VE GLUKOZ DEĞERLERİNİN PROGNOZA ETKİSİ

Pulmoner tromboemboli mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Akut PTE prognoz tayininde RVD, troponin pozitifliği ve PESI kullanılmaktadır. Çalışmamızda her merkezde kolay ulaşılabilir serum sodyum, glukoz ve kreatin düzeylerinin prognostik değerlerini ve şu an kullanılmakta olan belirteçlerle olan korelasyonunu araştırdık.

Çalışmamızda Ocak 2010 - Aralık 2012 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi PTE ile yüksek olasılıklı uyumlu olan veya toraks BT anjiyografi ile akut PTE tanısı alarak yatışı yapılan ve diabetes melitus ve kronik böbrek yetmezliği olmayan 112 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların demografik özellikleri, vital bulguları, bilinç durumu, PESI skoru, ilk başvuru anında elde edilen özellikle glukoz, sodyum ve kreatin düzeyleri olmak üzere rutin biyokimyasal incelemeleri, D-dimer ve troponin düzeyi, ekokardiyografik sonuçları incelendi.

Toplam 112 olgunun 86'sının (%76.8) ilk 30 gün boyunca stabil seyrettikleri (Grup I), 26'sının (%23.2) ise ilk 30 gün içinde öldükleri (Grup II) belirlendi. Olguların %27.6'sında hiponatremi saptandı ve bu olgularda ilk 30 gün içerisindeki mortalite oranı, serum sodyum düzeyi normal olan hastalara göre anlamlı yüksekti (sırasıyla %70.9, %4.4, p:0.001). Başvurudaki serum sodyum düzeyinin 135 mol/lt altında olmasının ölüm riskinin yaklaşık 48 kat arttırdığı belirlendi.

Çalışmamızda ilk 30 gün içinde ölen olguların eGFR ortalaması 45.5mL/dk, stabil seyreden olguların ise 100.3 mL/dk bulundu. eGFR<60 ml/dk ve ≥60 ml/dk olan 2 grubun prognozları karşılaştırıldığında eGFR<60 ml/dk olanlarda mortalite diğer gruba göre 41.67 kat artmış bulundu (p<0.001).

Hastaların başvuru anındaki serum glukoz değerlerinin ortalaması 129.1 mg/dl olup, ölen hasta grubunda 140 mg/dl'nin üzerinde idi ve yaşayan hasta grubuna göre anlamlı yüksekti (p<0.001).

Troponin pozitif, RVD saptanan ve PESI V olgularda mortalite oranı yüksek olup yine bu hastalarda serum sodyum düzeyi ve eGFR düşük, serum glukoz düzeyinin yüksek olması bu üç yeni belirtecin prognostik değerlerinin yüksek olduğunu desteklemektedir.

Bu üç parametre arasında prognostik değeri en yüksek belirteç serum sodyum düzeyi iken üçünün birlikte bulunması durumunda mortalite riskinin %100 olduğunu belirledik. Serum sodyum, glukoz ve kreatin düzeylerinin ayrı ayrı veya birlikte akut PTE prognoz tayininde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Akut pulmoner tromboemboli, hiponatremi, hiperglisemi, kreatin klirensi.

8. ABSTRACT

PROGNOSTIC EFFECT OF SERUM SODIUM, GLUCOSE, CREATININE IN PATIENTS WITH ACUTE PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Pulmonary embolism is a disease with high morbidity and mortality. Predicting prognosis in acute PTE RVD, troponin positivity and PESI are used. In our study in each center can be reached easily serum sodium, creatinine and glucose levels studied prognostic values and correlation between currently used markers.

In our study, 112 patients were evaluated retrospectively who has been hospitalized in Chest Disease Clinic of Akdeniz University Hospital between January 2010 - December 2012, ventilation / perfusion scintigraphy with a high probability of PTE or acute PTE in chest CT angiography without chronic renal failure, and diabetes mellitus. Demographic characteristics, vital signs, mental status, PESI, derived from the first admission, especially glucose, sodium and creatinine levels, including routine biochemical tests, D-dimer, troponin levels, echocardiographic results were analyzed.

Of the total 112 PTE cases, 86 (76.8%) were staying stable in the first 30 days (group 1), 26 (23.2%) died within the first 30 days (group 2) were determined. 27.6% of patients hyponatremia was detected and mortality rates in the first 30 days were significantly higher than in patients with normal serum sodium concentration (respectively, 70.9%, 4.4%, $p = 0.001$). On the first admission serum sodium level under the 135 mmol / l approximately 48-fold increase in the risk of death is determined.

In our study, patients who died within 30 days of average eGFR 45.5 mL/dk, the 100.3 mL/dk the patients who were stable. eGFR < 60 milliliter / min and ≥ 60 milliliter / min compared to the prognosis of the two group, eGFR <60 milliliter / min with 41.67-fold increase in mortality compared to the other group ($p < 0.001$).

The average values of the patients at admission serum glucose 129.1 mg/dl fatal group average value was 140 mg/dL, and significantly higher than stable patient group ($p < 0.001$).

Troponin-positive, RVD identified, PESI class V patients have a high mortality rate and in these patients presence of low serum sodium levels and eGFR, high levels of serum glucose, that supports these new three markers have high prognostic values.

Diagnostic performance the highest marker of the presence of low serum sodium level. If there is a combination of three parameter, mortality risk 100%. Serum sodium, glucose and creatinine levels can be used separately or together, suggest that the prediction of prognosis in acute PTE.

Key words: Acute pulmonary thromboembolism, hyponatremia, hyperglycemia, creatinine clearance.

9. KAYNAKLAR

1. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2008; 29: 2276-315.
2. Söhne M, Wolde M, Büller HR. Biomarkers in pulmonary embolism. *Current Opinion in Cardiology* 2004; 19: 558-62.
3. Yalamanchili K, Sukhija R, Aronow WS. Prevalence of increased cardiac troponin I levels in patients with and without acute pulmonary embolism and relation of increased embolism. *Am J Cardiol* 2004; 93: 263-4.
4. Scherz N, Aujesky D, Mean M. Elevated Admission Glucose and Mortality in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Diabetes Care* 2012; 35: 25–31.
5. Scherz N, Labare`re J, Me`an M. Prognostic importance of hyponatremia in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1178–83.
6. Kostrubiec M, Labyk A. Rapid improvement of renal function in patients with acute pulmonary embolism indicates favorable short term prognosis. *Thrombosis Research* 2012; 130: 37–42.
7. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301.
8. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002; 88: 407-14.
9. Roy PM, Meyer G, Vielle B, LeGall C, Verschuren F. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006; 144: 157-64.
10. British Thoracic Society Standartof Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines fort he management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-84.
11. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in western France. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657-60.
12. Anderson FA, Wheeler HB. Venous thromboembolism: risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med* 1995; 16: 235-51.
13. Adoh A, Moncany G, Bogui-Ferron A. Etude de 115 case de maladies thromboembolism North African a Abidjan. *Cardiologie Tropicale* 1989; 15: 91-6.
14. Anderson FA, Wheeler B, Goldberg RJ. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-8.

15. Hansson PO, Welin L, Tibblin G. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in general population. The Study of Men Born in 1913. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1665-70.
16. Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism in women and men. *JAMA* 1992; 268: 1689-96.
17. Rutherford SE, Phelan JP. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991; 18: 345-70.
18. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a populationbased case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-15.
19. Anderson FA, Wheeler B, Goldberg RJ, Hosmer DW. The prevalence of risk factor for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1660-4.
20. Hober O, Bounameaux H, Borst, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. *Arch Surg* 1992; 127: 310-3.
21. Greets WH, Code KJ, Jay RM. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331: 1601-6.
22. Metintaş M. Pulmoner tromboembolide akciğerde gelişen patofizyolojik değişiklikler. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları 2001; 65-72.
23. Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary Thromboembolic disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman AJ, Grippi MA, Kaiser LR, Snior RM, eds. *Fishman's disease and disorders*, vol 1. 3rd ed. New York: McGraw-Hill 1998; 1297-331.
24. Fedullo PF, Pulmonary Thromboembolism. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*, vol 2. 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia 2000; 1503-33.
25. Victor F. Tapson. Presentation and Diagnosis Venous Thromboembolic Disease. In: James D, Karunsky J (eds): *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. 8th edition, Durham, North Carolina 2004; 731-45.
26. Riedel M. Pulmonary embolic disease. In: Jonh Gibson G (ed): *Respiratory Medicine Textbook*, 3th edition 2003; 1712-58.
27. Kolsuz M. Venöz trombüs ve tromboemboli risk faktörleri. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları 2001; 21-41.
28. Goldhaber SZ, Visani L, deRosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9
29. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Haemost* 2006; 32: 694-9.

30. Chew HK, Wun T, Harvey D. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458-64.
31. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
32. Erelel M, Cuhardoglu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96: 515-8.
33. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 144: 390-6.
34. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997; 112: 974-9.
35. Miniati M, Prediletto R, Formichi B. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-71.
36. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, Elliott CG, Fedullo PF, Hales CA, et al. American Thoracic Society. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1043-66.
37. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-5.
38. Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicenter outcome study. *Lancet* 2002; 360: 1914-20.
39. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416-20.
40. Ulukavak CT, Kokturk N, Demir N, Oguzulgen KI, Ekim N. Pulmoner emboli kuşkusu olan hastalarda üç farklı klinik olasılık yönteminin karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53: 252-8.
41. Kleine J, Johns K, Colucciella S, Israel E. New diagnostic tests for pulmonary embolism. *Annals of Emergency Medicine* 2000; 30: 168-77.
42. Kutinsky I, Blakley S, Roche V. Normal D-dimer levels in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1569-72.
43. Meyer G, Roy PM, Sors H, Sanchez O. Laboratory tests in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respiration* 2003; 70: 125-32.

44. Powell T, Muller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation-perfusion scan? *Clin Chest Med* 2003; 24: 29-38.
45. 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: 858-61.
46. 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.
47. Venoz Trombus ve Pulmoner Tromboembolizm Etyopatogenezi. *Kardiyovasküler Sistemde Patofizyolojik Değişiklikler*, Çağrılı Editor. *Ana Kar Der* 2001; 1: 48-52.
48. Come PC. Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutic interventions. *Chest* 1992; 101: 151-62.
49. Grifoni S, Olivetto I, Ceccihini P. Utility of an integrated clinical, echocardiographic and venous ultrasonographic approach for trial of patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1230-5.
50. Alderson PO, Martin EC. Pulmonary embolism: Diagnosis with multiple imaging modalitis. *Radiology* 1987; 164: 297-312.
51. Polak JF, McNeil BJ. Pulmonary scintigraphy and the diagnosis of pulmonary embolism: a perspective. *Clin Chest Med* 1984; 5: 457-64.
52. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni JE, Thrall J, McKusick KA, et al. Ventilation- perfusion scintigraphy in PIOPED study. Part II: Evaluation of the scintigraphic criter, a and interpretations. *J Nucl Med* 1993; 34: 1119-26.
53. 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 (20): 2753-9.
54. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med* 1995; 36: 2380-7.
55. Lorut C, Ghossains M, Horellou MH, Achkar A, Fretault J, Laaban JP. A noninvasive diagnostic strategy including spiral computed tomography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care* 2000; 162: 1413-8.
56. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. PIOPED II Trial. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-26.
57. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. In: Braunwald E(ed). *Heart Diseases*. 5th edition, WB Saunders, Philadelphia 1997: 1582-603.

58. Lensing AW, Levi MM, Buller HR. Diagnosis of deep-vein thrombosis using an objective Doppler method. *Ann Intern Med* 1990; 113: 9-13.
59. Kural T. Derin ven trombüsü tanısı. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları 2001; 129-35.
60. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: Alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute *Ann Intern Med* 2005; 142: 786-91.
61. Zellweger MJ, Schaer BA, Cron TA, Pfisterer ME, Osswald S. Elevated troponin levels in absence of coronary artery disease after supraventricular tachycardia. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 439-41.
62. Hamwi SM, Sharma AK, Weissman NJ. Troponin-I elevation in patients with increased left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2003; 92: 88-90.
63. Frank M, Eckhard PK, Daniel PG, Michael P, Hans-Werner H, Günter AJ. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997; 134: 442-50.
64. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-22.
65. Wiecek SJ, Wu AHB, Christenson R. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure; a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002; 144: 834-9.
66. Remme WJ, Swedberg K. Task Force Report: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal* 2001; 22: 1527-60.
67. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 1963-9.
68. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2001; 345: 1014-21.
69. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-7.
70. Kruger S, Graf J, Merx MW. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004; 147: 60-5.
71. Ekim N. Pulmoner tromboembolizm. *Türk Toraks Derneği V.Kış Okulu Ders Notları*, İzmir 2006; 259-69.
72. Şahin A. Antikoagülan tedavi. Metintaş M (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları 2001; 159-70.

73. Oğuzülgen İK, Ekim N, Cemri M. Pulmoner tromboemboli tedavisinde standart heparin ile düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Toraks Dergisi* 2001; 2: 31-4.
74. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patient with venous thromboembolism. *New Engl J Med* 1997; 337; 657-62.
75. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *New Engl J Med* 2012; 366: 1287-97.
76. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-52.
77. Ekim N. Trombolitik tedavi. Metintaş M (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları 2001; 173-81.
78. Aslan R. Cerrahi Tedavi. Metintaş M (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları 2001; 183-92.
79. Erginel Sinan. Venöz Filtreler. Metintaş M (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları 2001; 173-81.
80. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1041-6.
81. Choi WH. Use of PESI to predict prognosis of pulmonary embolism. *Korean J Intern Med* 2009; 24: 123-7.
82. Guyton Fizyoloji 10. Edition; p: 335.
83. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007; 13: 599-608.
84. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 589-96.
85. Dadfarmay S, Wahba M. Acute kidney injury due to pulmonary embolism. *NDT Plus* 2011; 4: 295-8.
86. Conget F, Otero R, Jimenez D, Marti D, Escobar C, Rodriguez C, et al. Short-term clinical outcome after acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 100: 937-42.
87. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773-8.
88. Barsheshet A, Garty M, Grossman E. Admission blood glucose level and mortality among hospitalized nondiabetic patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1613-9.

89. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373: 1798–807.
90. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J* 1995; 130: 1276–82.
91. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507–11.
92. Zhu L. Value of right ventricular dysfunction for prognosis in pulmonary embolism. *International Journal of Cardiology* 2008; 127: 40–5.
93. 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: 1263–8.
94. Gannitis E, Multer-Bardorff M, Kurowsky V. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patient with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211–7.
95. Jimenez D, Aujesky D. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism *Arch Intern Med* 2010; 170(15): 1383–9.