

T.C.

**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Başar CANDER
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**AKUT PULMONER EMBOLİ TANISINDA
COPEPTİNİN ETKİNLİĞİ**

Prof. Dr. Başar CANDER

**UZMANLIK TEZİ
Dr.Fatih SAVRAN**

KONYA-2011

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
KISALTMALAR	
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKUT PULMONER EMBOLİ	3
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.1.2. PATOGENEZ ve RİSK FAKTÖRLERİ	3
2.2. KLİNİK	8
2.3 TANI	13
2.3.1. LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ	13
2.3.2. PULMONER EMBOLİ TANISINDA KULLANILAN BİYOMARKERLER	18
2.4. COPEPTİN	20
2.5. TEDAVİ	22
2.5.1.TROMBOLİTİK TEDAVİ	22
2.5.2.CERRAHİ TEDAVİ	24
2.5.2.1.EMBOLEKTOMİ	24
2.5.2.2.VENA KAVA İNFERİOR FİLTRESİ	24
2.5.3.UZUN SÜRELİ TEDAVİ	24
3. MATERYAL –METOD	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ	39
7. ÖZET	40
8. ABSTRACT	41
9. KAYNAKLAR	42
10.TEŞEKKÜR	48

ADH	Anti Diüretik Hormon
ADKY	Akut Dekompanse Kalp Yetmezliği
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Myeloblastik Lösemi
AUC	Eğri altında kalan alan
AVP	Arjinin Vasopressin
BNP	B tipi (beyin) Natriüretik Peptid
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTPA	BT Pulmoner Anjiografi
DD	D-Dimer
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	Derin Ven Tromboz
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ELISA	Enzim Bağlı İmmünosorban Test
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
HPA	Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal
INR	Uluslararası Normalize Edilmiş Oran
IVC	Inferior Vena Cava
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
LAMP	Leicester Acute Myocardial Infarction Peptid
MI	Miyokard İnfarktüsü
MR	Manyetik Rezonans

NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale Score
NPD	Negatif Prediktif Değer
NSTEMI	Non ST Elevasyonlu MI
NYHA	New York Heart Association
OPTIMAAL	Optimal Trial in Myocardial Infarction With the Angiotensin II Antagonist Losartan
PE	Pulmoner Emboli
PIOPED	Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis
PPD	Pozitif Prediktif Değer
PSI	Pnömoni Ciddiyet Endeksi
RBBB	Sağ Dal Bloğu
rt-PA	Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü
SęV	Sağ Ventrikül
SVB	Sağ Ventrikül İşlev Bozukluğu
SV	Sol Ventrikül
TEE	Trans Özefagiyel Ekokardiyografi
TTE	Trans Torasik Ekokardiyografi
UFH	Anfraksiyone Heparin
VTE	Venöz Tromboemboli

TABLO ve ŞEKİLLER:

Tablo 1. Venöz tromboemboliye zemin hazırlayan etkenler

Tablo 2: Pulmoner Emboli için Wells Klinik Olasılık Skorlaması

Tablo 3: Pulmoner Emboli için revize edilmiş Genova skoru

Tablo 4: D-dimer ölçüm teknikleri

Tablo 5: Pulmoner embolide onaylanmış trombolitik tedavi şeması

Şekil 1.Yüksek riskli PE şüphesi olan hastalarda önerilen tanı algoritması

Şekil 2.Yüksek riskli olmayan PE şüphesi taşıyan hastalarda önerilen tanı algoritması

Şekil 3: Akut Sağ Ventrikül yüklenmesini gösteren EKG örneği

Şekil 4: PE' li hastada SV genişlemesi ve interventriküler septum düzleşmesini gösteren TTE görüntüsü

Şekil 5: BT pulmoner anjiografide ana pulmoner arterde trombüs görünümü

Şekil 6: Copeptin seviyesinin yaşlara göre dağılımı

Şekil 7: Akut pulmoner emboli ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı

Şekil 8: Akut pulmoner emboli ve kontrol gruplarının medyan copeptin düzeyleri

Şekil 9: Akut pulmoner embolili hastaların sağ ventrikül dilatasyonu olan ve olmayanlarda copeptin düzeyleri

Şekil 10: Akut pulmoner embolili hastaların pulmoner arter basıncı artışı olan ve olmayanlarda copeptin düzeyleri

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Akut pulmoner emboli (PE) pulmoner arteriyel ağacın genellikle bacak ve pelvik venlerden kaynaklanan trombüle tıkanmasına verilen klinik addır (1). Akut PE' nin tanı ve prognozu için çok uzun zamandır araştırmalar yapılan bir hastalık olmasına rağmen tedavi edilmediğinde mortalitesi normotansif hastalarda % 15' e; kardiyojenik şokta ise akut Myokard Enfaktüsünü (MI) de geçerek % 58' e ulaşmaktadır (2)

Akut PE sık görülen ve potansiyel olarak ölümcül bir hastalıktır. Acil servise geliş semptomları asemptomatikten obstrüktif şok ve dolaşım kollapsına kadar uzanan geniş bir spektrumu kapsar (3). Sistemik hipotansiyonla başvuran hastalar masif akut PE olarak kategorize edilir. Geniş bir klinik prezentasyon spektrumuna sahip olması ve morbiditesinden dolayı doğru ve etkin tanısal algoritma kullanımı karar vermede önemlidir (4). Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 900,000 yeni semptomatik venöz tromboembolizm (VTE) vakası görülmekte ve bunların yaklaşık 300,000' nin akut pulmoner emboli (PE) nedeniyle ölümlerle sonuçlandığı bildirilmiştir. Geriye kalan 600,00 vakanın da yaklaşık %60' ını derin ven trombozu (DVT)' nun %40' ını da PE' nin oluşturduğu tahmin edilmektedir (5).

Her ne kadar hastaneye yatırılan PE vakalarının %75-80'inde görüntüleme ile kanıtlanmış DVT bulunsa da acil servislere ayaktan başvuran PE vakalarının sadece %40'ında eşlik eden DVT bulunmaktadır . Kanda sıvı ve katı fazdaki moleküller arasında bir denge mevcuttur. Pıhtı oluşumu ile pıhtı yıkımı arasındaki denge multipl faktörlerden etkilenmektedir, bu dengenin bozulmasına neden olan birçok durum VTE ve PE oluşumuna sebep olmaktadır (6).

Ani başlayan nefes darlığı ve çarpıntı, göğüs ağrısı, kanlı balgam çıkarma ve anidenbayılma durumlarında akut PE' den şüphelenilmelidir ancak bu semptomların hiçbiri geniş bir ayırıcı tanı spektrumundan dolayı akut PE için sensitif ya da spesifik değildir (7).

VTE' de D-Dimer' in (DD) plazma konsantrasyonları artmaktadır. Otomatize DD analizi kullanıldığında DVT ve PE için tanısal sensitivite %94-98 ve spesifisite %50-60 arasında bulunmuştur (8,9).

Pulmoner anjiyografi akut PE tanısında geleneksel olarak altın standart tanı yöntemi olarak kullanılmıştır. Sensitivite ve spesifisitesinin yüksek olmasına rağmen invazif ve pahalı bir tetkik olmasının yanında yüksek morbidite (%3.5-6) ve mortalite (%0.2-0.5) oranlarına sahip olması negatif özellikleridir (10). Akut PE' nin kesin tanısını koymaya yönelik hali hazırda etkin, maliyeti düşük olan, kolay elde edilebilir, sensitivite ve spesifisitesi yüksek bir biyokimyasal marker bulunmamaktadır.

İnsan vücudu herhangi bir stres faktörü ile karşılaştığında hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks stimüle olarak adrenal stres hormonu olan kortizolün plazma konsantrasyonlarında artış meydana gelir. En önemli hipotalamik stres hormonlarından birisi olan; birçok stres faktörü tarafından uyarılan arginin vazopressindir (AVP). AVP salınımı hiperosmolalite, hipovolemi, hipotansiyon, hipotalamik osmoreseptörler ve angiotensin II tarafından düzenlenir ve endojen stres seviyesini gösterir (11). Ancak pulsatil salgılandığı, anstabil bir molekül olduğu ve plazmadan hızlıca uzaklaştırıldığı için AVP seviyelerinin ölçülmesi zor bir durumdur. AVP daha büyük bir prekürsör peptid olan pre-provazopressin' den copeptin ile birlikte ve eşit miktarda salgılanır. Provazopressinin C terminal parçası olan copeptin, 39 aminoasitten oluşan, dolaşımda fonksiyonu bilinmeyen bir glikopeptittir, yaklaşık 5 kDa moleküler ağırlığa sahiptir (12) Salındıktan sonra da günlerce stabil kalır. Copeptin AVP' ye göre daha stabil bir moleküldür ve kanda seviyesi kolay tespit edilebilir (13). Copeptin plazma konsantrasyonları ile AVP üretimi yakın benzerlik tespit edilmiş ve copeptinin kortizole göre endojen stres seviyesini daha iyi yansıttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar, strok, sepsis, şok gibi durumlarda plazmada copeptin hızlı bir yükseliş sergilemekte ve bu yükseliş hem AVP salınımının arttığını göstermekte, hem de tanısız ve prognostik değer taşımaktadır (13).

Kanda copeptinin, akut MI, Akut Dekompanse Kalp Yetmezliği (ADKY), iskemik strok ve pnömoni gibi hastalıklarda yükseldiğini gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Biz de bu çalışmada akut MI, iskemik strok gibi tromboembolik olaylarda artan copeptinin aynı patofizyolojiye sahip olan mortalite ve morbiditesi yüksek, şüphelenilmediği takdirde tanısı konulamayan önemli bir hastalık olan akut PE tanısında kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT PULMONER EMBOLİ

Pulmoner emboli, görece sık karşılaşılan kardiyovasküler acil bir durumdur. Pulmoner arteriyel yatağın tıkanması sonucu hayati tehlikeye yol açabilir. Şüphelenilmediği takdirde PE tanısının konması son derece güçleşir ve özgül bir klinik tablo ile ortaya çıkmadığı için gözden kaçabilir. Buna karşılık, erken tedavinin son derece etkili olması nedeniyle, erken tanı konması çok önemlidir.

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 900,000 yeni semptomatik VTE vakası görülmekte ve bunların yaklaşık 300,000'nin akut PE olduğu tahmin edilmektedir (6). Akut PE insidansı yılda 1/1500 oranında görülmektedir. VTE insidansı yaşla birlikte üssel olarak artar ve bu hem idiyopatik hem de ikincil PE için geçerlidir (14,15). Akut PE 'li hastalarda yaş ortalaması 62' dir; hastaların yaklaşık %65' i 60 yaş ve üzerindedir. 50 yaşından genç olanlarla karşılaştırıldığında, 80 yaşın üzerinde olan hastalarda gözlenen oranlar sekiz kat yüksektir (16). Kadın ve siyahlarda erkek ve beyazlara göre insidans hafifçe daha yüksek olup; PE latin ve asya ülkelerinde en düşük oranda görülmektedir (17).

2.1.2. PATOFİZYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

PE, DVT'nin başlamasından 3-7 gün sonra gelişir (18) . PE'de venöz pıhtı proksimal kısımdan kopma sonucunda sağ ventrikülü geçerek prekapiller pulmoner arterlere oturur. Daha önce kardiyak ya da pulmoner hastalığı olmayan kişilerde pulmoner damarların %20-30'unda tıkanıklık oluştuğunda PE semptomları ortaya çıkar. Klinik olarak önemli derecede PE yapabilecek venöz tromboz kaynakları; popliteal ven, süperfisiyel ve common femoral ven, pelvik ven, aksiler ven, juguler ven ve diğer büyük venlerdir (19).

Trombüs genellikle kan akımının en yavaş olduğu venöz kapakçıkların proksimal girintilerinde oluşur (19). Her ne kadar hastaneye yatırılan PE vakalarının %75-80'inde görüntüleme ile kanıtlanmış DVT bulunsa da acil servislere ayaktan başvuran PE vakalarının sadece %40'ında eşlik eden DVT bulunmaktadır (6). Kanda sıvı ve katı fazdaki moleküller arasında bir denge mevcuttur. Pıhtı oluşumu ile pıhtı yıkımı arasındaki denge multipl faktörlerden etkilenmektedir (19). Pulmoner tromboemboli atağının temel sonuçları hemodinamiktir (20). Büyük ve/veya çok sayıda emboli, pulmoner damar direncini aniden art yük düzeyinde artırabilir ve sağ ventrikül (SğV) bunu karşılayamaz. Genellikle

elektromekanik uyumsuzluk şeklinde gelişen ani ölüm ortaya çıkabilir (18). Bunun dışında hasta, akut SğV yetersizliğine bağlı şok ve ölümle sonuçlanabilen senkop ya da sistemik hipotansiyon ile başvurabilir. Ventriküller arası septumun sağa doğru çıkıntı yapması diyastolik sol ventrikül (SV) işlev bozukluğu sonucunda sistemik kalp debisini daha da fazla bozar (18).

PE, DVT'nin başlamasından 3-7 gün sonra gelişir ve olguların %10'unda, belirtilerin başlangıcından sonraki 1 saat içinde ölümcül olabilir; ölümcül olguların çoğunda klinik olarak tanı konamaz. Olguların %5-10'unda PE kendini şok ya da hipotansiyon ile belli eder ve olguların %50'ye varan bölümünde şok olmaksızın, kötü prognoza işaret eden sağ ventrikül işlev bozukluğuna (SVB) ilişkin laboratuvar bulguları vardır. PE'den sonra, perfüzyon defektlerinin tamamen gerilemesi bütün hastaların yaklaşık üçte ikisinde görülür. Ölümünün çoğu (>%90) görünüşe göre, PE tanısı konamadığı için tedavi edilmeyen hastalarda gelişir (18). Bütün ölümlerin %10'undan azının tedavi edilmiş hastalarda ortaya çıktığı düşünülmektedir (21).

Proksimal DVT'si olan hastaların yaklaşık %50'sinde genellikle klinik olarak semptomsuz seyreden, akciğer sintigrafisinde saptanan PE vardır (22). Duyarlı tanı yöntemleri kullanılırsa, PE'li hastaların yaklaşık %70'inde bacaklarda DVT saptanabilir (23).

Yineleyen ataklar, başlangıçta PE ile başvuran hastalarda, DVT ile başvuran hastalara göre üç kat daha fazla görülme eğilimindedir (24).

Nefes darlığı ve hipoksiye neden olan birçok durum ventilasyonu sınırlandırır ve hipokseminin derecesi havayolunun tıkanıklık oranına bağlıdır. Ancak PE kan akımını engelleyerek, akciğer segmentlerinde perfüzyona göre yüksek ventilasyona neden olarak 'alveolar ölü boşluk' denilen duruma yol açar. PE'de hipoksemi kan akışının tıkalı pulmoner arter segmentlerinden patent arterlere doğru redistribüsyonuna bağlı gelişir. Eğer fazla miktarda kan volümü daha önce düşük ventilasyon/perfüzyon (V/Q) oranı olan akciğer alanlarına kaydırılırsa hipoksemi gelişir. Eğer fazla miktarda kan volümü daha önce yüksek V/Q oranı olan akciğer alanlarına kaydırılırsa da venöz ve arteriyel kan karışma oranı artar. Sonuç olarak akut PE' de hipoksinin derecesi tahmin edilemez (19). Klinik belirteçlerin varlığı açısından yatak başında klinik değerlendirme, yüksek riskli ve yüksek riskli olmayan PE'nin gruplandırılmasına olanak tanır (18).

Venöz tromboembolizm için risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır:

Yaş: Yaş artışı diğer faktörlerden bağımsız olarak VTE riskini artırır. Farklı ülkelerde yapılmış bir çok toplum bazlı çalışmada genel popülasyonda 50 yaş sonrası VTE insidansında hiperbolik bir artış mevcut olup, 80 yaş sonrasında da belirgin bir azalma tespit edilmiştir (25,26).

İmmobilizasyon: Hastane dışı başvurularda 48-72 saat yatak istirahati VTE için belirgin risk teşkil etmektedir. Major eklemlerin atele alınması veya immobilizasyonu VTE'ye zemin hazırlar. Tek taraflı kalça ve diz eklemının immobilizasyonu VTE için en büyük riski teşkil eder (19).

Cerrahi: Son dört hafta içerisinde entübasyon, epidural-spinal anestezi gerektiren cerrahi operasyonlar venöz staza neden olarak ve inflamasyon-koagülasyon kaskadını aktive ederek VTE için postoperatif risk teşkil eder. Postoperatif PE çoğunlukla operasyondan ortalama onuncu günden sonra gelişmektedir. Risk açık cerrahi uzun operasyon süresi, yaş ve tromboprolaksi kullanılmamasıyla artar. PE için en yüksek riske sahip olan ameliyatlara; abdominal kanser rezeksiyonu, eklem replasmanı, beyin ve spinal kord operasyonlarıdır (26,27).

Malignite: Over, pankreas, kolon, prostat gibi adenokarsinomların yaşa göre VTE riskini 5-20 kat artırdığı kabul edilmektedir (28,29). Akut Myeloblastik Lösemi (AML), Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), non-Hodgkin lenfoma, multipl myelom, polisitemia vera gibi hematolojik malignansiler de VTE riskini 3-10 kat arttırmaktadır (19).

Gebelik: VTE için risk her trimesterde artarak doğum sonrası birinci haftada 1/500 sezaryan doğuma ulaşmaktadır. Eksojen östrojen kullanımı, oral veya transkütan kullanıldığında özellikle kullanıma başlandıktan sonraki ilk aylarda olmak üzere VTE için risk iki-üç kat artmaktadır (19).

Obezite: Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ile doza bağımlı bir şekilde orantılı olarak risk artmaktadır. VKİ 35'in üzerine çıktığında risk ikiye katlanmaktadır (19).

Geçirilmiş PE ve DVT: PE hikâyesi bulunan ve hastanede yatan hastalar rekürrens açısından önemli bir risk altındadırlar. VTE hikâyesi olup, cerrahi tedavi uygulanan hastalarda profilaksi yapılmadığı takdirde %50'sinden fazlasında postoperatif DVT gelişmektedir (30). İlk DVT'den sonraki 5 yıl içinde DVT'nin tekrarlama oranı %21.5'tir (31).

Sigara: PE risk artışında bağımsız risk faktörü olarak görülmektedir. Erkekler için günde 15 adet ve daha fazla sigara içimi, sigara içmeyenlere göre 2.8 kat görece risk artışına neden olmaktadır (32).

Kalp yetmezliği: Kalp yetmezliği hastalarında konjesyonun olması ve ritm bozukluklarının bulunması PE riskini daha da arttırır. Kalp yetmezliğinde azalmış kardiyopulmoner rezerv nedeniyle PE'den ölüm riski de artmaktadır (33).

Trombofili: Malignansi dışı trombofili sebepleri arasında gebelik, eksojen östrojen kullanımı, antifosfolipid sendromu, inflamatuvar barsak sendromu, nefrotik sendrom, Behçet hastalığı ve homosistein yüksekliği mevcuttur, ancak Faktör V Leiden mutasyonu ve ailesel protein C eksikliği en güçlü predispozan faktörlerdir (19). VTE' ye zemin hazırlayan etkenler Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Venöz tromboemboliye zemin hazırlayan etkenler (18)

Güçlü zemin hazırlayan etkenler (risk katsayısı >10)

- Kırık (kalça ya da bacak)
- Kalça ya da diz eklemi replasmanı
- Majör genel cerrahi
- Majör travma
- Omurilik hasarı

Orta düzeyde zemin hazırlayan etkenler (risk katsayısı 2–9)

- Artroskopik diz cerrahisi
- Santral venöz kateter
- Kemoterapi
- Kronik kalp ya da solunum yetersizliği
- Hormon yerine koyma tedavisi
- Malignite
- Oral kontraseptif tedavisi
- Paralitik inme
- Gebelik/doğum sonrası
- Önceki VTE
- Trombofili

Zayıf zemin hazırlayan etkenler (risk katsayısı <2)

- Yatak istirahati >3 gün
- Oturmaya bağlı hareketsizlik (örneğin; uzun süren araba ya da uçak yolculuğu)
- İleri yaş
- Laparoskopik cerrahi (örneğin; kolesistektomi)
- Obezite
- Gebelik/doğum öncesi
- Varisler

2.2. KLİNİK

En sık semptom istirahatle ya da minimal egzersizle ortaya çıkan nefes darlığı olup, akut PE tanısı almış hastaların yarısında göğüs ağrısı şikayeti olmamasına rağmen plöritik göğüs ağrısı ikinci sırada bulunmaktadır (19). Ağrının nedeni genellikle, hemoptizinin eşlik ettiği pulmoner infarkt ve alveoler kanamaya yol açan distal embolilerdir (34).

Olguların %90'ında PE şüphesi, tek başına ya da bir arada görülen dispne, göğüs ağrısı ve senkop gibi klinik belirtiler sonucunda doğar. Senkop, PE'nin nadir görülen ama önemli bir bulgusu olup, ağır derecede azalmış hemodinamik rezervin göstergesi olabilir (18). Şiddetli nefes darlığı, taşikardi, eforla göğüs ağrısı, senkop ve kardiyojenik şok multipl; daha büyük ya da merkezi yerleşimli trombüslere bağlı olarak ortaya çıkar (35).

Akut PE tanılı hastalar hemodinamik durumlarına ve sağ ventrikül disfonksiyonunun derecesine göre kabaca iki kategoriye ayrılabilir: birincisi masif PE' si olan; sistolik kan basıncı 90 mmHg' nin altındaki veya en az 15 dakika boyunca 40 mmHg' dan daha fazla sistolik kan basıncında düşme gözlenen hastalar; ikincisi submasif PE' si olup tansiyon değeri korunmuş ancak SğV fonksiyonu bozulan düşük riskli hastalardır. Bu bağlamda 'masif' terimi pulmoner arterdeki obstrüksiyonun derecesinden çok oluşan trombüse bağlı gelişen hemodinamik anstabilite için kullanılmaktadır. Örnek olarak pulmoner arteriyel bifurkasyona oturup dalları tıkayan büyük eğer şeklindeki bir trombüse bağlı hipotansiyon gelişmeyebilir; ancak periferik yerleşimli diffüz bir emboli hemodinamik anstabiliteye neden olabilir. Pulmoner emboli vakalarının %5' inden azını teşkil etmesine rağmen masif PE' nin mortalitesi normotansif olan vakalara göre daha yüksektir (35).

Akut PE' den şüphelenildiğinde öncelikle hastanın hemdinamik durumunun (şok veya arteriyel hipotansiyon açısından) ve hastanede kalış süresi boyunca ya da 30 günlük dönem içerisindeki ölüm riski değerlendirilmelidir. Güncel European Society of Cardiology (ESC) klavuzları süpheli yüksek riskli ve yüksek riskli olmayan PE olmak üzere iki farklı tanısal algoritmanın uygulanmasını önermektedir (36). Son yıllarda PE tanısı için bazı klinik tahmin Kuralları geliştirilmiştir, bunlardan en sık kullanılanlar Wells skoru (Tablo 2) ve Avrupa' da sık kullanılan gözden geçirilmiş Cenevre skorudur (Tablo 3).

Tablo 2: Pulmoner emboli için Wells Klinik Olasılık Skorlaması (19)

Değişken	Puan
DVT semptom/bulguları	3
Muhtemel PE tanısı	3
Kalp hızı > 100/dk	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon/cerrahi	1,5
Geçirilmiş DVT/PTE	1,5
Hemoptizi	1
Malignite	1
Toplam puan (3 düzeyli)	Test olasılığı
<2	Düşük (3.4%).
2-6	Orta (27.8%)
>6	Yüksek (78.4%)
Toplam puan (2 düzeyli)	Test olasılığı
0-4	PE muhtemel değil
>4	PE muhtemel

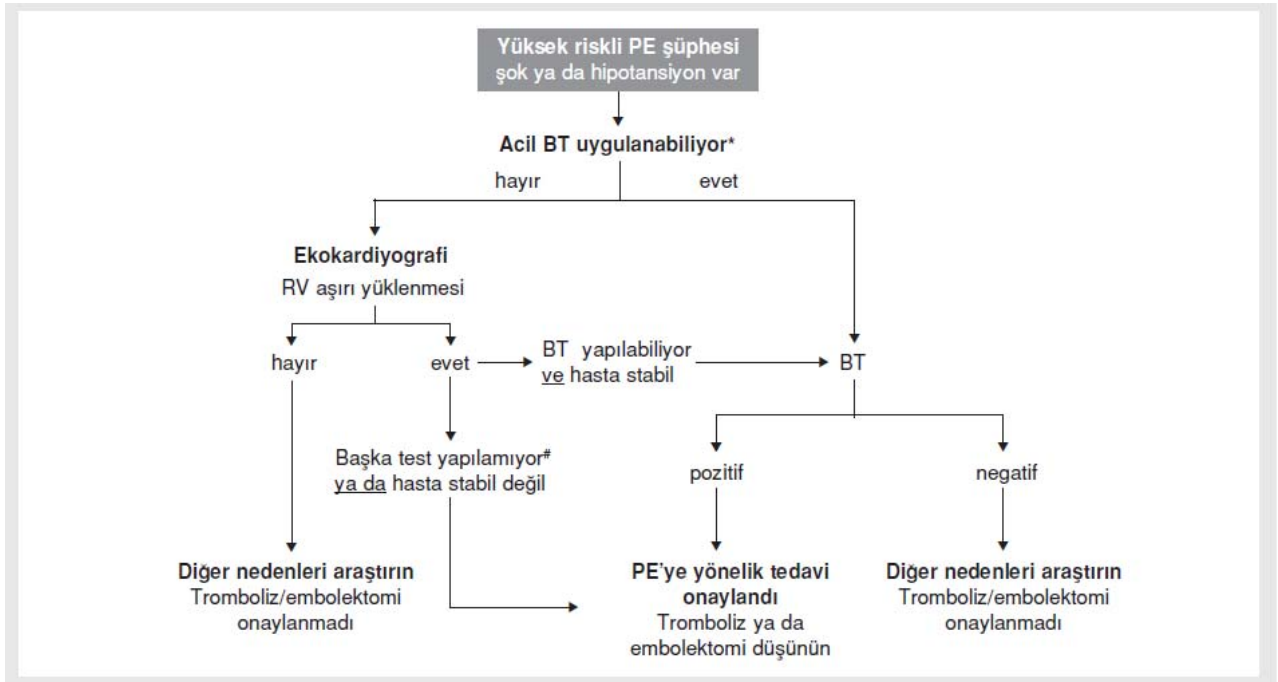
Yüksek riskli PE (hemodinamik olarak anstabilite mevcuttur); özgül tanı ve tedavi stratejileri gerektiren, yaşamı tehdit eden acil bir durumdur (kısa süreli mortalite >%15) (2,37). Yüksek riskli olmayan PE ise sağ ventrikül işlev bozukluğu ve/veya myokard hasarı belirteçlerinin olup olmasına göre; orta ya da düşük riskli PE olmak üzere daha da ileri düzeyde gruplandırılabilir (18).

Tablo 3: Pulmoner emboli için revize edilmiş Cenevre skoru (19)

Klinik Değişken	Puanlar
Yaş>65	1
Geçirilmiş venöz tromboembolizm	3
Anestezi gerektiren cerrahi/son ay içinde alt ekstremite fraktürü	2
Aktif malignansi	2
Tek taraflı bacak ağrısı	3
Hemoptizi	2
Tek taraflı bacak ödemi	4
Kalp hızı	
75-94 atım/dk	3
>95 atım/dk	5
0-3 puan	Düşük olasılık
4-10 puan	Orta derece olasılık
>10 puan	Yüksek olasılık

Şüpheli Yüksek Riskli PE:

Hemodinamisi anstabil olan yüksek riskli PE şüphesi olan hastalarda pulmoner arterlerin görüntülenmesi için multidetektör BT çekilmelidir. Yatak başı acil ekokardiyografi ancak belirgin hemodinamik anstabilitesi olan hastalar için tomografi çekim odasına transportun sağlanamayacağı olgularda acil trombolitik tedavi endikasyonu açısından yapılmalıdır. Yüksek riskli PE şüphesi olan hastalarda önerilen tanı algoritması Şekil 1’ de gösterilmiştir.



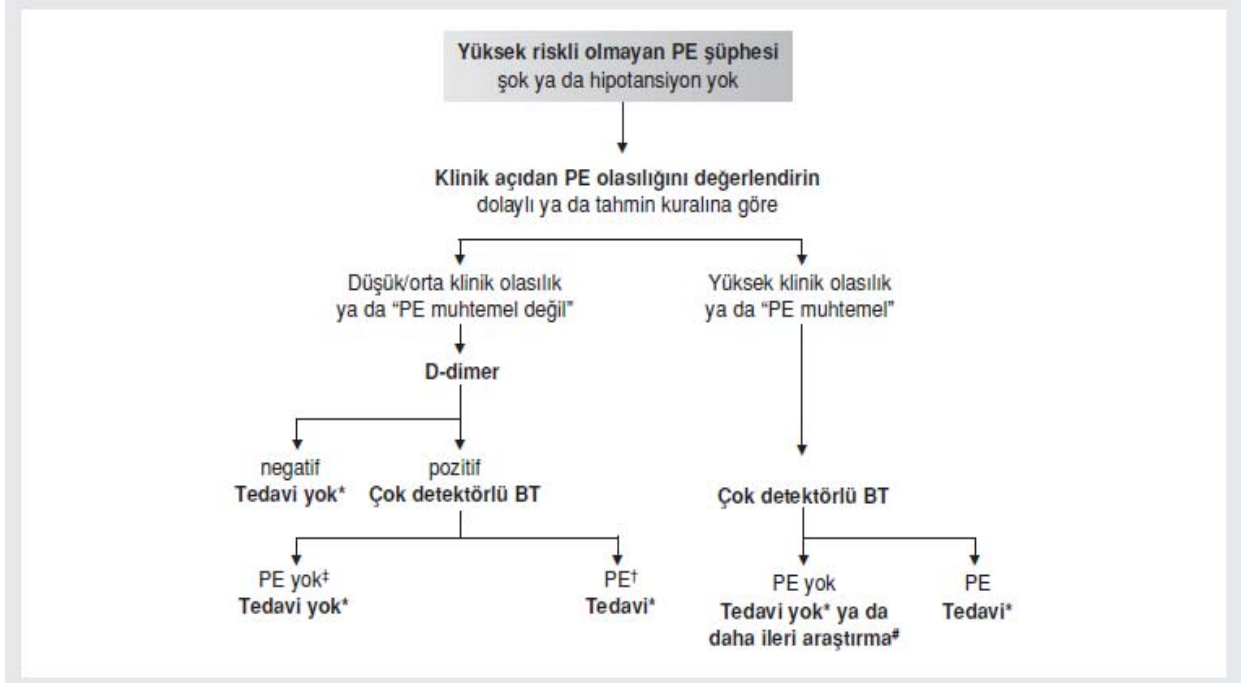
Şekil 1: Yüksek riskli PE şüphesi olan hastalarda önerilen tanı algoritması *Hastanın kritik durumda olmasının, yalnızca yatak başında test yapılabilmesine olanak vermesi halinde de, acil BT uygulanamadığı düşünülür. #Transözofageal ekokardiyografi, RV aşırı yüklenmesi ve nihai olarak spiral BT ile doğrulanan PE'si olan hastaların önemli bölümünde, pulmoner arterlerdeki trombüsleri saptayabilir; DVT'nin KUS ile yatak başında doğrulanması da karar vermede yardımcı olabilir.

Şüpheli Yüksek Riskli Olmayan PE:

Hemodinamik olarak stabil hastalarda gereksiz ve potansiyel olarak çok kötü sonuçlar doğurabilecek uzun süreli antikoagülasyondan kaçınmak amacıyla ESC klavuzu tarafından şüpheli yüksek riskli olmayan PE için tanısal algoritma önerilmiştir.

Orta riskli PE tanısı, SVB veya miyokard hasarı ile ilgili en az bir belirteç pozitif ise konur. Düşük riskli PE tanısı, SVB ve miyokard hasarı ile ilgili kontrol edilen bütün belirteçler negatif bulunduğu konur (düşük riskli PE'ye bağlı kısa dönemdeki mortalite <1%) (18).

Şüpheli yüksek riskli olmayan PE için ESC klavuzu tarafından yeni bir risk sınıflaması önerilmektedir. Buna göre SVB ve/veya miyokardiyal hasar durumunda orta derece PE'ye bağlı erken mortalite riski mevcut olup; mortalite riski çalışmalarda %3-15 arasında bulunmuştur. SVB veya miyokardiyal hasar yokluğunda ise mortalite %2'nin altındadır ve düşük risk kategorisi altında ele alınır (38). Yüksek riskli olmayan PE şüphesi olan hastalarda önerilen tanı algoritması Şekil 2' de gösterilmiştir.



Şekil 2: Yüksek riskli olmayan PE şüphesi olan hastalarda önerilen tanı algoritması *PE' ye yönelik antikoagülan tedavi. †En proksimaldeki trombus en azından segmental ise BT, PE için tanı koydurucu kabul edilir. ‡Tek detektörlü BT negatif ise, PE'yi güvenle dışlamak için negatif bir proksimal alt bacak venöz ultrasonografisine gereksinim vardır. #Klinik olasılığın yüksek olduğu hastalarda çok detektörlü BT negatif ise, PE' ye yönelik tedaviyi ertelemeden önce daha fazla araştırma yapılması düşünülmelidir. PE, pulmoner emboli.

Kardiyak biyomarkerlar akut PE tanısı olan hemodinamisi stabil hastaların risk sınıflandırmasında ekokardiyografiye katkıda bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan bir meta-analizde troponin I veya T yükselmesi durumunda mortalite ve komplikasyon riskinin arttığı , normal troponin değerlerinde ise PE' nin akut fazında prognozun çok iyi olduğu bildirilmiştir. B tipi (beyin) natriüretik peptid ve BNP' nin N-terminal parçası olan (NT-proBNP) ventriküler disfonksiyon durumunda nörohümorale aktivasyonla ve myokardiyal stres sonrası sentezlenir. Negatif BNP sonuçları iyi prognoz için yüksek prediktif değere sahiptir, ancak BNP' nin spesifisitesi düşüktür ve geçerli olan alt sınır değerleri kesinlik kazanmamıştır (38).

2.3 TANI

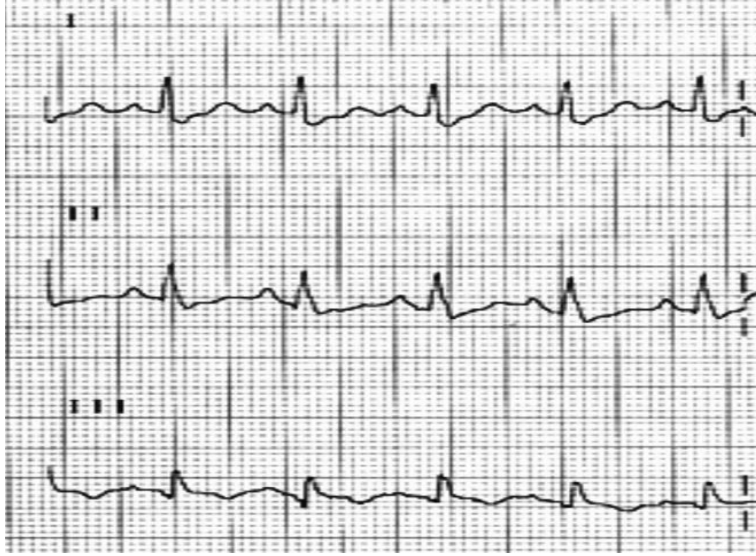
2.3.1. LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

Arteriyel Kan Gazı: Yapılan prospektif çalışmalarda kanıtlanmış akut PE tanılı hastalarda (%93±2) PE' si olmayan hastalara (%95±3) göre nabız oksimetri değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük değerlerde kaydedildiği bilgisi kanıtlanmıştır (19).

Benzer şekilde arteriyel kanda ortalama parsiyel oksijen basıncı da (PaO_2) daha düşük olarak tespit edilmiştir (73 ± 19 mm Hg' ya karşın 80 ± 21 mm Hg), ayrıca alveolo-arteriyel basınç farkında [$P(A-a)O_2$] da artış mevcuttur (39,40). Parsiyel arteriyel karbon dioksit basıncı ($PaCO_2$) da akciğerlerdeki artmış ölü boşluk nedeniyle solunum etkinliğinin azalmasını kompanse etmek için ventilasyon hızının %20 ile % 50 arasında artışına bağlı olarak genellikle daha düşük değerlerde tespit edilir (41). Ayrıca spontan solunumu olan akut PE tanılı hastalarda sağlıklı gönüllülere göre end-tidal karbon dioksit basıncı da belirgin olarak azalmış değerlerde ölçülmektedir (42).

Elektrokardiyografi: 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG)' de sinüs taşikardisi ve nonspesifik ST ve T dalga değişiklikleri görülebilir ancak akut PE' ye bağlı SğV sistolik basıncı 40 mmHg değerini aştığı zaman EKG' de göğüs derivasyonlarından V1-V4' te T dalga inversiyonu, inkomplet veya komplet sağ dal bloğu ve $S_1-Q_3-T_3$ patterni (McGinn-White bulgusu) saptanabilir (19).

Ayrıca Kukla ve arkadaşlarının 293 akut PE tanılı hastanın EKG' lerini incelediği çalışmada 133 hastada (%45.3) aVR derivasyonunda ST segment elevasyonu tespit edilmiş olup, bu EKG bulgusuna yüksek riskli akut PE' li hastalarda yüksek riskli olmayan akut PE' li hastalara göre daha sık rastlanıldığı ve bu EKG bulgusunun inferior derivasyonlarda T dalga inversiyonu, üçüncü derivasyonda ve V1' de ST elevasyonu, V4-V6' da ST depresyonu, sağ dal bloğu, V1' de QR bulgusu ve SI-QIII-TIII paterninin bulunduğu hastalarda daha sık rastlanıldığı belirtilmiştir (Şekil 3). aVR derivasyonundaki ST segment elevasyonunun mortalite belirteci olarak sensitivitesinin %66.7, spesifitesinin ise %57.3 olduğu; PPD' nin %16.6 ve NPD' nin %93.1 olduğu bildirilmiştir (43).



Şekil 3: Akut Sağ Ventrikül yüklenmesini gösteren EKG örneği: d1 derivasyonda derin S, d3 derivasyonda büyük Q, ve negatif T dalgası görünümü

Akciğer grafisi: Bir çok yayınlanmış çalışma akut PE tanılı hastalarda kardiyomegali, atelektazi, infiltrasyon veya plevral efüzyon gibi nonspesifik bulguların saptandığı rapor edilmiştir (44). Hastaların %5' inden azında ise rölatif olarak spesifik olan lobar arterlerden birinin tamamen tıkanması sonrası oligemiye bağlı kama şeklinde görüntü olarak tanımlanan 'Westermark bulgusu'; veya çoğu zaman pulmoner enfarkt lehine olan kubbe şeklinde yoğun opasite olarak tanımlanan 'Hampton hörgücü' bulgusu bulunabilir.

Ekokardiyografi:

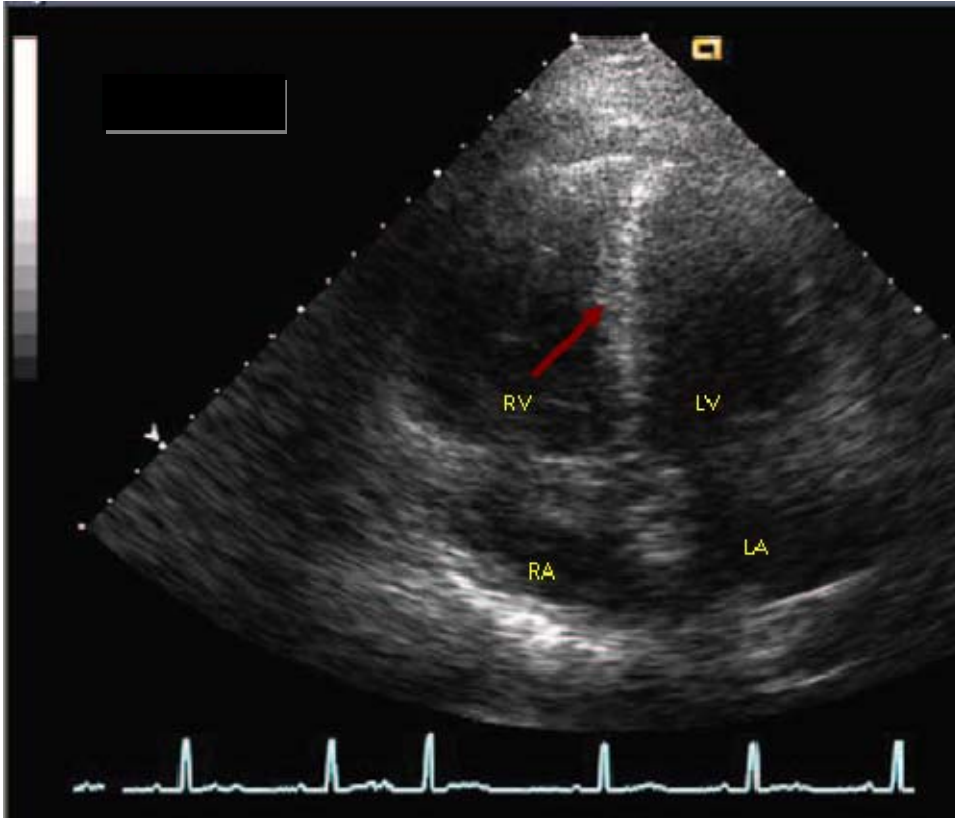
Şu bulgular varlığında akut PE düşünülmelidir (38):

- Anormal SğV duvar hareketlerinin olması,
- SğV dilatasyonu,
- Paradoksik septal hareketlerin varlığı,
- Triküspit kapak yetmezliği varlığı,
- Pulmoner arter basıncında (PAB) artma,
- İnférieur vena kavada konjesyon varlığı,
- Pulmoner arter dilatasyonu

Transözefagiyal ekokardiyografide (TEE) pulmoner arterlerdeki trombüs görüntülenebilirken nadir olarak transtorasik ekokardiyografide (TTE) de kalbin sağ

boşluklarında trombüse rastlanabilir (45). Tomografi ve ekokardiyografi ile PE dışlandığında diğer hemodinamik anstabilite sebepleri araştırılmalıdır.

TTE invazif olmaması ve kolay ulaşılabilirliği nedeniyle acil serviste SğV fonksiyonunun değerlendirilmesinde çok önemlidir (38). Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde SVB durumunda PE' ye bağlı ölüm oranında iki buçuk kat artış olduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan ekokardiyografik bulguların normal olduğu durumlarda prognozun çok iyi olduğu, prospektif randomize çalışmalarda mortalite oranının %1 civarında olduğu bildirilmiştir (38). PE' li hastada SğV genişlemesi ve interventriküler septum düzleşmesini gösteren TTE görüntüsü Şekil 4' te gösterilmiştir.



Şekil 4: PE' li hastada SğV genişlemesi ve interventriküler septum düzleşmesini gösteren TTE görüntüsü, RV: Sağ Ventrikül, RA: Sağ Atrium, LV: Sol Ventrikül, LA: Sol Atrium.

Kompresyon ultrasonografisi: Venöz tromboemboli tanısında ucuz ve noninvazif tanı yöntemidir. Kompresyon ultrasonografisinin (KUS) septomatik DVT' li hastalarda sensitivitesi %89-96; spesifisitesi ise % 94-99' dur (46). Asemptomatik ve şüpheli DVT' si olanlarda sensitivite azalmakta ancak spesifisite yüksek kalmaktadır. Hemodinamik olarak anstabil kritik hastalar ve gebeler de dahil bir çok hasta popülasyonunda KUS şüpheli akut PE

hastalarında ilk görüntüleme çalışması önerilmektedir, ancak akut PE hastalarının %50' inden fazlasının negatif KUS sonuçlarına haiz olduğu ve kesinlikle akut PE' nin dışlanmasında tek görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (47,48).

V/Q sintigrafisi: V/Q sintigrafisinin yapılabildiği merkezlerde bu yöntem, DD düzeyi yüksek olan ve iyotlu kontrast maddeye karşı alerji ya da böbrek yetersizliği gibi BT açısından kontrendikasyonu olan hastalar için geçerli bir seçenektir. V/Q akciğer sintigrafisinde normal ya da yüksek olasılık saptanan PE şüphesi olan acil servis hastalarının yaklaşık %30-50'inde V/Q sintigrafisi tanı koydurucudur (49-52). Kesin sonuca varılmayan hastaların sayısı, klinik olasılık göz önüne alınarak daha da azaltılabilir (50).

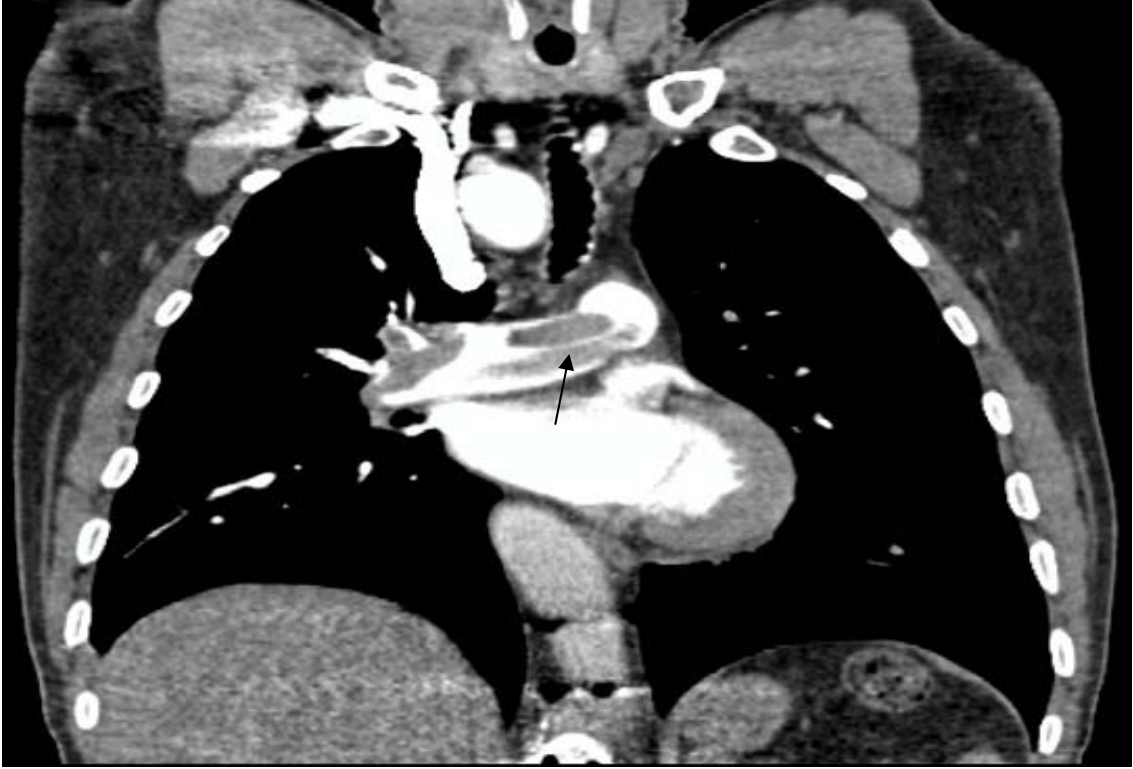
Akciğer sintigrafisinde düşük olasılık saptanan ve klinik açıdan düşük PE olasılığı bulunan hastalarda, PE prevalansı çok düşüktür (50-52). Bu kombinasyonun NPD' i, alt bacak KUS' unda DVT görülmemesi ile daha da azaltılabilir. Bir çalışmada, bu kombinasyonla hastaların ek olarak %24'ünde PE tanısı dışlanabilmiştir ve tedavisiz bırakılan hastalarda ise 3 aylık tromboemboli riski yalnızca %1.7 bulunmuştur (51,53).

Akciğer Bilgisayarlı Tomografisi: Kontrastlı akciğer BT' si şüpheli PE hastalarında ilk olarak başvuru görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Tek detektörlü cihazların yerine çok detektörlü tomografi cihazlarının geliştirilmesi ile birlikte subsegmental embolilerin de saptanabilme oranları artmış, tanısız olmayan çalışmaların elimine edilmesini sağlamıştır (54). Şüpheli hastalarda PE tanısı ve bununla ilişkili mortalite açısından NPD' i %99.1 ve %99.4 olarak bulunmuştur. Bu bulguların ışığında akciğer BT' nin en az invazif bir yöntem olan pulmoner anjiyografi kadar tanısız doğruluğa sahip olduğu belirtilmiştir (55).

Pulmoner Anjiyografi: Pulmoner anjiyografi akut PE tanısında geleneksel olarak altın standart tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Sensitivite ve spesifitesinin yüksek olmasına rağmen invazif ve pahalı bir tetkik olmasının yanında yüksek morbidite (%3.5-6) ve mortalite (%0.2-0.5) oranlarına sahip olması negatif özellikleridir (10). PIOPED II çalışmasından elde edilen verilere göre mortalite oranları kritik hastalarda (%4) durumu kritik olmayanlara (%1) göre daha yüksek bulunmuştur (56). Tanısız pulmoner anjiyografi kullanımı BT- Pulmoner Anjiyografi (BTPA) başta olmak üzere daha az invazif metodların bulunmasından sonra, hızla azalmış, BTPA veya VQ sintigrafisinden tanısız sonuç elde edilemediği zamanlar veya kateter bazlı tedavi seçeneklerinin uygulanacağı vakalar için saklanmıştır (10,57,58).

BT Pulmoner Anjiyografi: Pulmoner arterlerin direkt olarak görüntülenebilmesini sağlayan ve minimal invazif olan bir tanı yöntemidir. Gelişmiş çok detektörlü cihazlarla sensitivitesi

%84-94' e; spesifisitesi ise %94-100' e kadar çıkmaktadır (10,57,59). Yüksek klinik şüpheli hastalarda PPD' i % 96' ya kadar çıkmaktadır. Ayrıca pulmoner anjiyografi negatif sonuçlansa bile akciğer parankimi hakkında bilgi sağladığı için bir bakıma daha değerlidir. BTPA 100 ile 400 kez arası göğüs radyogramına eşdeğer radyasyon yayılımına neden olur, ayrıca iyotlu kontrast materyaline bağlı olarak da alerjik reaksiyona ya da nefropatiye sebep olabilir. PIOPED II çalışmasında anormal kreatin değerlerine sahip hastalar çalışma dışı tutulmuş ve yeni gelişen böbrek yetmezliği insidansı % 0.1 olarak bulunmuştur (60). BTPA' de ana pulmoner arterde trombüs görünümü Şekil 5' te gösterilmiştir.



Şekil 5: BTPA' de ana pulmoner arterde trombüs görünümü

MR Anjiyografi: Şüpheli akut PE tanısında çok az rol oynamaktadır, radyasyona maruz kalma gibi kötü bir etkisi olmamasına rağmen hasta hareketleri ile ve kontrast verilme zamanlamasındaki aksaklıklara bağlı görüntü kalitesindeki bozulma nedeniyle kullanılabilirliği sınırlıdır (61). Teknik olarak uygun yapılmış çalışma sonuçlarına göre sensitivitesi % 78, spesifisitesi % 99 olarak bulunmuştur (62).

2.3.2. PULMONER EMBOLİ TANISINDA KULLANILAN BİYOMARKERLAR

D-dimer: Fibrin DD çapraz bağlanmış fibrinin yıkım ürünüdür ve akut venöz tromboemboli (VTE)' de plazma konsantrasyonu artmaktadır. Akut DVT ve PE' de kantitatif ELISA veya otomatik türbüdimetrik analiz kullanıldığında ve DD için alt sınır olarak 500 µg/l belirlendiğinde DD' in sensitivitesinin %95' in üzerinde olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı en azından düşük ve orta klinik olasılığı olan hastalarda bu sınırın altındaki DD değerleri tespit edildiğinde akut VTE tanısı dışlanmaktadır. Yüksek klinik olasılığa sahip hastalarda DD testi nadiren sınır değer altında bulunduğundan DD negatifliğine güvenilmemelidir. Bu grup hastalarda negatif DD sonucuna rağmen PE olasılığı %3' ün üzerinde bulunmaktadır (63). Ayaktan başvuran PE şüphesi olan hastaların üçte birinde DD negatifliği VTE' yi dışlarken başka bir nedenle hastaneye yatırılmış olanlarda fazla değer taşımamaktadır (64).

D-Dimerin fibrine çok spesifik olmasına rağmen fibrinin VTE' ye spesifitesi düşüktür çünkü fibrin yapımı kanser, inflamasyon, enfeksiyon doku nekrozu gibi bir çok durumda daha artmaktadır; yaşlı ve hastanede yatanlarda bu durumların bulunma olasılığı daha yüksek olduğu için DD testi çok faydalı değildir. D-Dimerin spesifitesinin düşüklüğü nedeniyle ve 500 µg/l' nin üzerinde test edilmesinin PPD' nin düşüklüğü nedeniyle alt sınırın üzerindeki değerlerin tespiti VTE varlığını göstermez (63). D-dimer ölçüm teknikleri Tablo 4' te gösterilmiştir.

Tablo 4: D-dimer ölçüm teknikleri

Yöntem	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
ELISA	89,5	20
Lateks aglutinasyon	87,2	2
Eritrosit aglutinasyon	99,8	56,2
Turbudimetrik	87,7	37,5

Troponin: Masif pulmoner emboli nedeniyle kaybedilen hastaların otopsisinde, koroner arterlerin açık olmasına rağmen gelişen transmüral SğV infarktüsü saptanmıştır. Bazı gözlemsel çalışmalarda, PE' de yükselmiş kardiyak troponin düzeyleri bildirilmiştir. Troponin

yüksekliği için SđV aslında tek kaynak olmayabilir, ancak artmış plazma troponin düzeylerinin PE'li hastalarda daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu defalarca bildirilmiştir (18).

Çalışmaların çoğunda, PE'ye bağlı erken mortalitede artmış troponin düzeylerinin PPD ve NPD' i %12-44 aralığında bildirilmiştir ve NPD uygulanan çeşitli yöntemler ve sınır değerlerine bakılmaksızın çok yüksektir (%99-100). Yakın zamanlı bir meta-analiz, yükselmiş troponin düzeylerinin, hemodinamik açıdan stabil hasta altgrubunda artmış mortalite ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır (18).

2.4.COPEPTİN

İnsan vücudu herhangi bir stres faktörü ile karşılaştığında hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks stimüle olarak adrenal stres hormonu olan kortizolün plazma konsantrasyonlarında artış meydana gelir. AVP en önemli hipotalamik stres hormonlarından birisidir ve birçok stres faktörü tarafından uyarılmaktadır.

ADH olarak da bilinen AVP plazma osmolalitesindeki değişikliklere veya arteriyel hipovolemiye cevaben hipotalamustan salınan bir peptittir ve ozmotik hemostazı kontrol eder. AVP salınımı hiperosmolalite, hipovolemi, hipotansiyon, hipotalamik osmoreseptörler ve angiotensin II tarafından düzenlenir ve endojen stres seviyesini gösterir (11). Ancak pulsatil salgılandığı, anstabil bir molekül olduğu ve plazmadan hızlıca uzaklaştırıldığı için AVP seviyelerinin ölçülmesi zor bir durumdur. AVP daha büyük bir prekürsör peptid olan pre-provasopressin' den copeptin ile birlikte ve eşit miktarda salgılanır.

Copeptin ilk defa Holwerda tarafından 1972' de tanımlanan lösinden zengin kor segmentine sahip glikozillenmiş 39 aminoasitlik uzun bir peptittir (11,12). AVP ve copeptin 164 aminoasit içeren aynı prekürsör peptid olan preprovasopressinden oluşurlar; ki bu peptid AVP, nörofizin 2, sinyal peptidi ve copeptini içerir (13). Sonuç olarak copeptin pro-AVP (CT proAVP)' nin C terminal parçasıdır. AVP' nin aksine copeptin oda sıcaklığında serum veya plazmada çok stabil bir moleküldür ve seviyesinin ölçülmesi kolaydır (14,15).

Copeptin plazma konsantrasyonları ile AVP üretimi yakın benzerlik tespit edilmiş ve copeptinin kortizole göre endojen stres seviyesini daha iyi yansıttığı gösterilmiştir. Copeptin seviyeleri ile hastalık ciddiyeti ve klinik sonlanım arasında pozitif ilişki varlığından dolayı akut hastalıklarda copeptinin prognostik bir marker olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (11).

Akut MI tanılı 980 hastanın ele alındığı Leicester Acute Myocardial Infarction Peptid (LAMP) çalışmasında MI sonrası birinci günde copeptin seviyelerinin en yüksek düzeye ulaştığı, sonrasında da stabil bir seviyeye kadar düştüğü ancak ikinci ve beşinci günlerinde sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında hala yüksek bir plato seviyesinde kaldığı gösterilmiştir. Potocki ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada acil servise nefes darlığı ile başvuran ADKY tanısı konulan hastalarda copeptin seviyelerinin diğer kaynaklı nefes darlığı olan hastalara göre daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada iskemik strok tanılı hastalarda copeptin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (13).

AVP hastalığın ciddiyetine bağlı olarak konjestif kalp yetmezliği (KKY)' nde yükselmektedir. AVP anstabil bir molekül olduğundan KKY' de uygun bir marker olarak kullanılamamaktadır. Bunun aksine provazopressinin C terminal parçası olan Copeptinin çok

stabil olması kolayca ölçülebilmesi nedeniyle KKY' de potansiyel olarak uygun bir marker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (65).

Copeptin gibi biomarkerların analizi dikkatli klinik değerlendirme sonrasında yapılmalıdır ve birçok marker gibi copeptinin de sınırlamaları vardır. Birincisi ilaçlar copeptin salımını baskılayabilir. Örnek olarak sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada prednizon tedavisi altında doza bağımlı bir şekilde copeptin sentezi inhibe edilmesi kortikosteroidlerin copeptin sentezini etkilediğini düşündürmektedir. İkincisi böbrek yetmezliği olan hastalarda copeptin seviyelerinin daha yüksek seviyelerde tespit edildiği rapor edilmiştir (66).

2.5 TEDAVİ

2.5.1.TROMBOLİTİK TEDAVİ

Masif PE tanılı hastalar hipotansiyon, hipoksi, SVB' a neden olur ve yüksek kardiyak mortalite ve morbidite riskine sahiptir. Kısa dönemde trombüsün rezolüsyonu, trombolizin hemodinamiye olan büyük katkıları nedeniyle; sistemik trombolitik tedavi hemodinamisi anstabil olan PE tanılı hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (2,37). Randomize çalışmalar tutarlı biçimde trombolitik tedavinin, tromboembolik tıkanmayı hızla çözdüğünü ve hemodinamik parametreler üzerinde yararlı etki gösterdiğini ortaya koymuştur. En büyük yarar, tedaviye belirtilerin başlangıcından sonraki 48 saat içinde başladığında gözlenir, ancak 6-14 günden beri belirtileri olan hastalarda da tromboliz yarar sağlayabilir (18). Pulmoner embolide onaylanmış trombolitik tedavi şeması Tablo 5' te gösterilmiştir.

Tablo 5: Pulmoner embolide onaylanmış trombolitik tedavi şeması (18)

Streptokinaz	250 000 IU yükleme dozu olarak 30 dakikada, takiben 100 000 IU/saat 12-24 saatlik infüzyon Hızlı rejim: 1.5 milyon IU/ 2 saatte
Ürokinaz	4400 IU/kg yükleme dozu / 10 dakikada takiben 4400 IU/kg/saat 12-24 saatlik infüzyon. Hızlı rejim: 3 milyon IU, 2 saatte
rtPA	100 mg / 2 saatte ya da 0.6 mg/kg / 15 dakikada (maks. doz 50 mg)

rtPA = rekombinan doku plazminojen aktivatörü.

Trombolitik tedavinin en önemli sakıncası kanamadır ancak, 2004 ve 2006 yıllarında yayınlanan bir meta-analiz derlemesinde tek başına heparin tedavisine göre trombolitik terapide major kanama riski için istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığı tespit edilmiştir (67,68) . Trombolitik tedaviye bağlı intrakraniyal kanama insidansının %3 civarında olduğu rapor edilmiştir (2). Trombolitik tedavinin kontraendikasyonları aşağıda belirtilmiştir (18).

2.5.1.1. Fibrinolitik tedavinin kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar:

- Herhangi bir zamanda gelişen hemorajik inme ya da nedeni bilinmeyen inme
- Son 6 ay içinde gelişen iskemik inme
- Merkezi sinir sistemi hasarı ya da tümörleri
- Yakın zamanda geçirilmiş travma/cerrahi girişim/kafa yaralanması (son 3 hafta içinde)
- Son 1 ay içinde geçirilen gastrointestinal kanama
- Bilinen kanama

Görece kontrendikasyonlar:

- Son 6 ay içinde geçici iskemik atak
- Oral antikoagülan tedavi
- Gebelik ya da gebelik sonrası birinci hafta
- Kompresyon uygulanamayan kateter girişleri
- Travmatik resüstasyon
- Tedaviye dirençli hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg)
- İlerlemiş karaciğer hastalığı
- Enfektif endokardit
- Aktif peptik ülser

Akut miyokard infarktüsü gibi durumlarda mutlak olduğu düşünülen tromboliz kontrendikasyonları, yaşamı tehdit eden yüksek riskli PE olan bir hastada görece kontrendikasyona dönüşebilir (18). Kateter yoluyla trombolitik tedavi verilmesi de başka bir tedavi seçeneğidir ancak akut PE hastalarında etkinliğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (69,70).

2.5.2. CERRAHİ TEDAVİ

2.5.2.1.EMBOLEKTOMİ:

Trombolitik tedavinin başarısızlıkla sonuçlandığı ve arteriyel hipotansiyonu olan hastalarda veya yüksek kanama riski nedeniyle trombolitik tedavinin kontrendike olduğu durumlarda embolektomi endikedir ve perkütan kateter yoluyla veya cerrahi olarak uygulanabilir (35,71,72). Cerrahi embolektomi; medyan sternotomi sonrası pulmoner arter açılarak dolaşımın ekstrakorporeal olarak desteklenmesi ve pıhtının aspire edilmesi veya mekanik olarak çıkarılması yoluyla uygulanır (73).

Kateter yoluyla embolektomi reolitik veya rotasyonel olarak uygulanabilir. Reolitik embolekte de trombüsün basınçlı salin ile yumuşatılması yöntemi kullanılırken, rotasyonel embolekte ise kateter üzerindeki cihazla trombüsün parçalanması metodu uygulanmaktadır. Balon anjioplasti; reolitik ve rotasyonel embolektomiye alternatif olarak kullanılabilir; balon ile trombüs damar duvarına sıkıştırılır ve pıhtı embolizasyona uğrar (72).

2.4.2.2.VENA KAVA İNFERİOR FİLTRESİ :

Antikoagülan ve trombolitik tedavinin kontrendike olduğu veya kanama riski yüksek olan hastalarda vena kava inferior (VKİ)'daki akım filtre kullanılarak kesintiye uğratılabilir. VKİ filtresi pıhtının pelvis veya alt ekstremitelerden akciğerlere geçişini engeller (74). VKİ filtresi kalıcı ya da geçici olarak takılabilir ve geçici olanlar jugüler ven yoluyla takılma işleminden bir yıl sonrasına kadar çıkarılabilir. Ancak çıkarılma işleminde filtrenin kalış süresiyle orantılı olarak komplikasyon riski artar.(75,76).

2.5.3. UZUN SÜRELİ TEDAVİ:

Akut PE geçiren tüm hastalarda tekrarlamayı önlemek ve pıhtının büyümesini engellemek amacıyla uzun süreli antikoagülan tedavi uygulanmalıdır. Bu amaçla oral K vitamin antagonistleri (KVA) halen en yaygın kullanılan ilaçlardır. KVA'leri akut PE tanısı konulur konulmaz Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH), Anfraksiyone Heparin (UFH) veya Fondaparinuxs tedavisiyle birlikte başlanmalıdır. Genellikle etkin antikoagülasyon değeri International Normalized Ratio (INR)'nin iki ile üç arasındadır ve bu değere beş-on gün arasında ulaşılmaktadır. INR değerinin ikinin üzerine çıkarılmasından en az 24 saat sonraki dönemde DMAH, UFH veya fondaparinuxs tedavisi kesilebilir (35). Uzun süreli

antikoagulan tedavinin kesilmesinden sonraki akut PE tekrarlama riski tedaviye başlandıktan sonraki 2 yıl içerisinde yaklaşık %10 civarındadır (35,77). Agnelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üç aylık ve 12 aylık tedavi alan hastalarda majör kanama oranları %1,5 ve %3 olarak belirtilmiştir (78). Ek olarak majör kanama riskinin yaşla birlikte arttığı Van der Meer ve arkadaşlarının makalesinde belirtilmiştir (79). 12 aylık tedaviden sonraki dönem için tedaviye devam edilmesi için kararı verirken, her hasta bireysel olarak incelenmeli, hastanın tercihi dikkate alınmalı ve periyodik olarak tekrar değerlendirmeler yapılmalıdır (35).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız için 01 Eylül 2010-31 Eylül 2011 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Acil servise ani başlayan veya artan nefes darlığı ile başvuran ve Pulmoner BT Anjiyografi ile PE tanısı konulan hastalar seçildi. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet grupları açısından benzer BTPA ile akut pulmoner emboli tanısı dışlanmış olan hastalar seçildi.

3.1.Materyallerin toplanması ve saklanması:

Çalışma grubuna alınan hastalar acil servis ve acil yoğun bakım servisine yatışından itibaren isim, adres ve demografik verileri kaydedildi. Hastalara TTE yapıldı. SğV çapları ve PAB' ları kaydedildi.

Hastalardan BTPA ile tanı konulduktan sonra, kontrol grubundan ise PE tanısı BTPA ile dışlandıktan sonra 3 cc EDTA tüpe venöz kan alındı. Kan örneği 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra ependorf tüplerine alınarak, kanın plazma kısmı (-) 80 derecede saklandı. Kan plazmaları numuneler çalışılmadan hemen önce eritildi. Numunelerin copeptin düzeyleri plazmada B.R.A.M.S. copeptin KRYPTOR kiti kullanılarak KRYPTOR cihazında otomatize immünflorasan yöntemiyle ölçüldü. Copeptinin için sağlıklı insan popülasyonunda normalin üst sınır değeri (üst %97.5 persentil) 18 pmol/L olarak kabul edildi.

3.2.Dışlama Kriterleri:

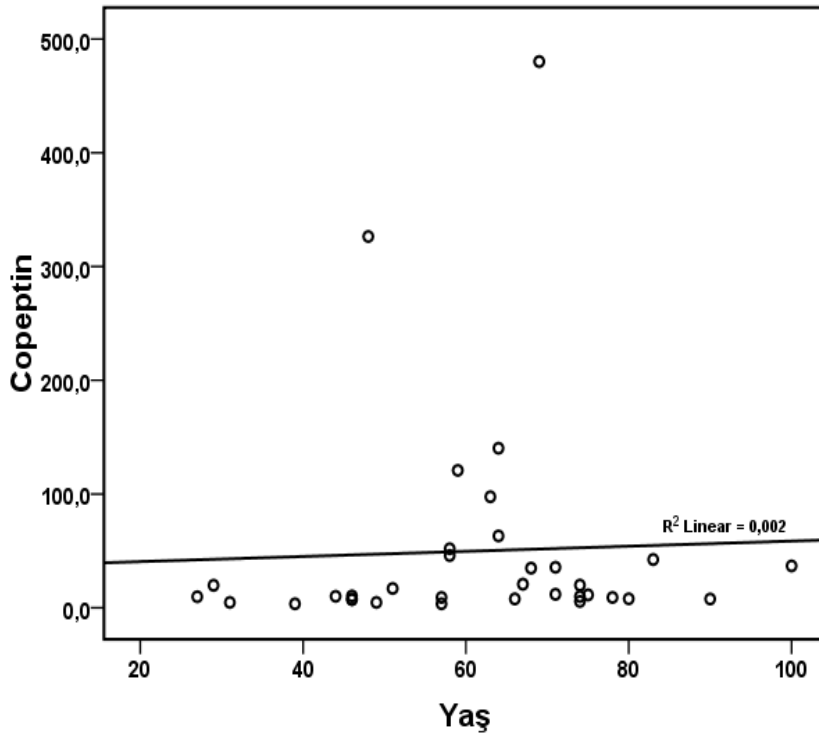
Akut MI, ADKY, iskemik strok, pnömoni, sepsis, böbrek yetmezliği, KOAH akut alevlenme tanısı alan, gebe ve 18 yaşından küçük hastalar hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamıza 28 akut pulmoner emboli tanılı ve 14 kontrol hastası dahil edildi. Daha sonra ADKY, pnömoni, sepsis, böbrek yetmezliği gibi nedenlerden dört hasta çalışma dışına alındı; çalışmaya dahil edilmedi.

3.3.İstatistiksel Analiz:

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS (version 20; SPSS Inc. Chicago, IL) programı yardımı ile analiz edildi. Verilerin özetlenmesinde frekans (sayı), yüzde (%), aritmetik ortalama± standart sapma ($X\pm SS$) kullanıldı. Normal dağılıma uymayan parametrelerin iki grup yönünden karşılaştırılması Mann-Whitney U Testi kullanılarak gerçekleştirildi.

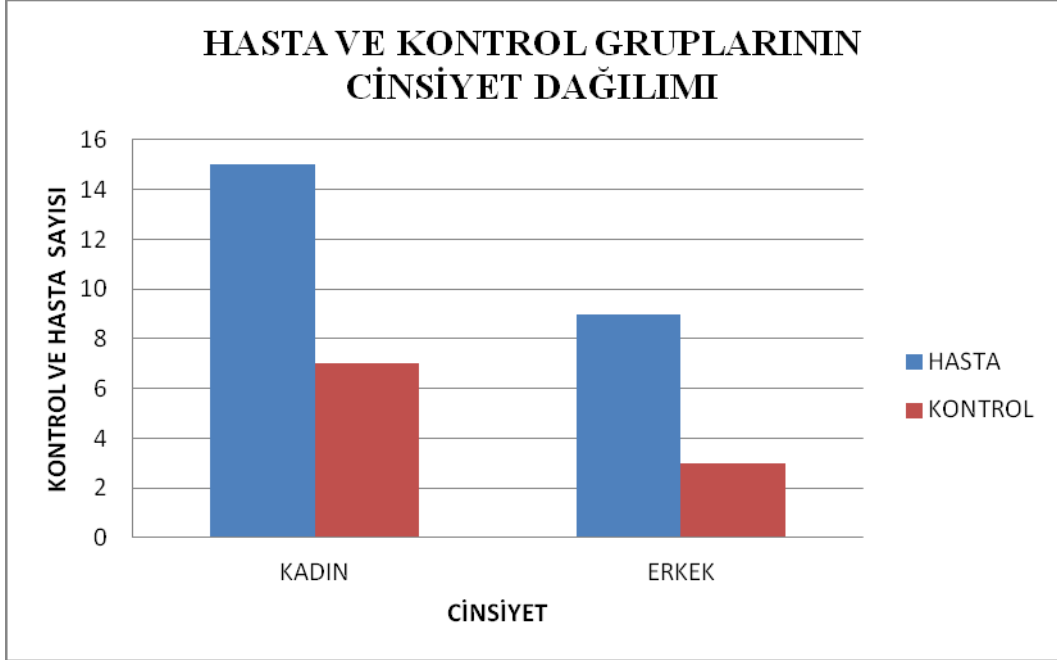
4.BULGULAR

Akut PE hasta grubunun yaş ortalaması 63.4 ± 16.7 ; kontrol grubunun ise 55.4 ± 17.3 olarak bulundu. Tüm hastalar ele alındığında yaşla copeptin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Akut PE tanılı hastalar ile kontrol hastaları ele alındığında yaşla copeptin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Copeptin seviyesinin yaşlara göre dağılımı Şekil 6' da gösterilmiştir.

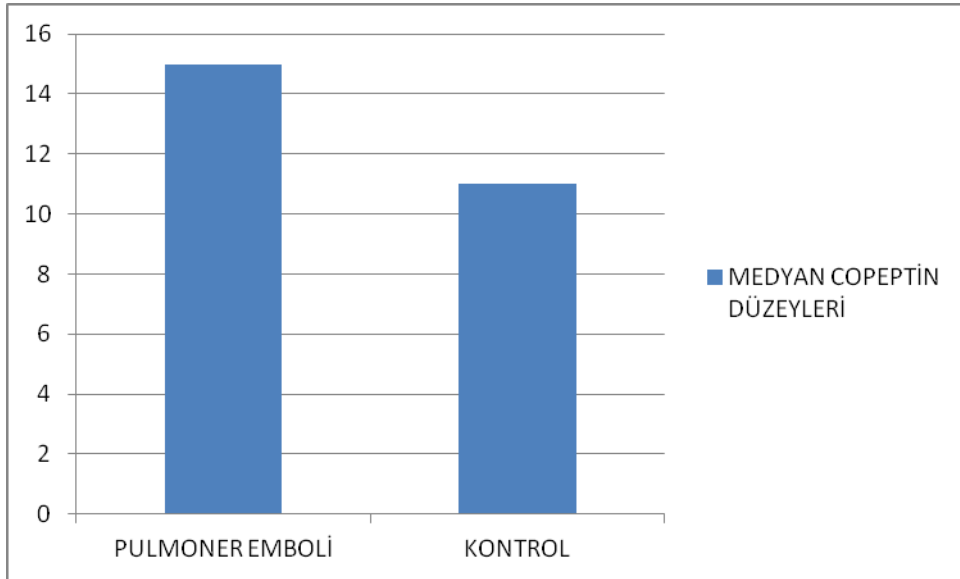


Şekil 6: Copeptin seviyesinin yaşlara göre dağılımı

Cinsiyet yönünden inceleme yapıldığında; akut PE hasta grubunun dokuzu (%37.5) erkek, 15'i (%62.5) kadın; kontrol grubunun ise üçü (%30) erkek yedisi (%70) kadın hastalardan oluşuyordu (Şekil 7). Akut PE hasta grubunun medyan copeptin değeri 15; kontrol grubunun ise medyan copeptin değeri 11 pmol/L olarak tespit edildi (Şekil 8).



Şekil 7: Akut pulmoner emboli ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı

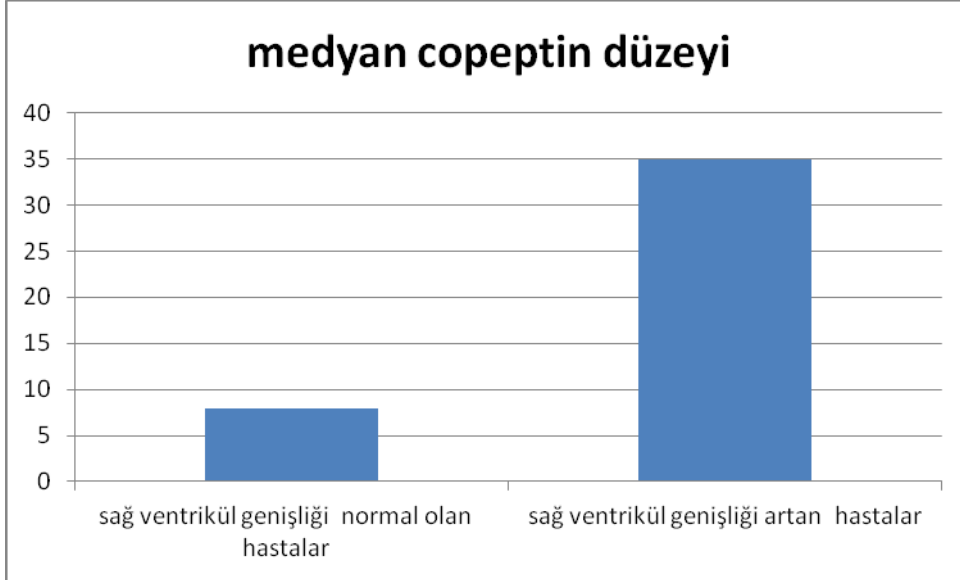


Şekil 8: Akut pulmoner emboli ve kontrol gruplarının medyan copeptin düzeyleri

Sağlıklı insan popülasyonu için üst sınır değeri olarak 18 pmol/L alındığında copeptinin akut PE' nin tanısı için sensitivitesi %50, spesifisitesi %70, PPD' i %80 NPD' i ise %37 olarak tespit edildi. PE ile kontrol hastaları ele alındığında copeptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$)

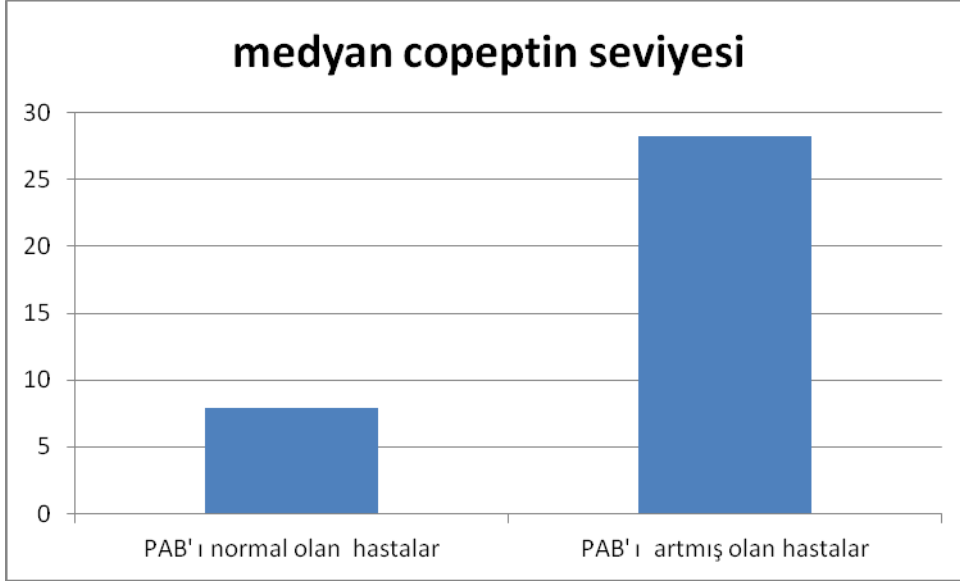
Akut PE tanısı konulan hastalardan 15' inde SğV genişliği mevcut idi ve bu hastaların medyan copeptin düzeyi 34.9 pmol/L olarak saptandı. SğV genişliği normal olan hastaların ise medyan copeptin düzeyi 7.96 pmol/L idi (Şekil 9). Yapılan istatistikî analiz sonucunda

SğV genişliği olan ve olmayan grup arasında copeptin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 9: Akut pulmoner embolili hastaların sağ ventrikül dilatasyonu olan ve olmayanlarda copeptin düzeyleri

Akut PE tanısı konulan hastalardan 16' sında PAB'ı artmış olarak saptandı ve bu hastaların medyan copeptin düzeyi 28.21 pmol/ L olarak saptandı. PAB'ı normal olan hastaların ise medyan copeptin düzeyi 7.9 pmol/ L idi (Şekil 10). Yapılan istatistikî analiz sonucunda PAB'ı artmış olan ve olmayan grup arasında copeptin düzeyleri açısından anlamlı fark mevcut olduğu tespit edildi ($P<0,027$).



Şekil 10: Akut pulmoner embolili hastaların PAB artışı olan ve olmayanlarda copeptin düzeyleri

5. TARTIŞMA

Akut PE pulmoner arteriyel ağaç dallarının parsiyel ya da komplet tıkanıklığı olarak tanımlanır. Vakaların yaklaşık %70' inden pelvik ve alt ekstremitte venlerindeki trombus sorumlu tutulmaktadır. DVT ve PE aynı patofizyolojik olayın farklı klinik prezentasyonlarını oluşturmaktadır. İnsidansı hakkında kesin bilgi bulunmamaktadır ancak yıllık 150-200/100.000 olduğu tahmin edilmektedir. Klinik olarak sessiz seyreden vakaların bilinmemesi ve nonspesifik klinik prezentasyonların sık olması tanıyı güçleştirmekte; hastalık frekansı gerçek değerinin altında olarak hesaplanmaktadır. Almanya' da yıllık yaklaşık 350.000 vaka görülmekte; hastane içi her yıl mortalite %7-11 arasında seyretmekte bu da Almanya' da her yıl 40.000 kişinin PE nedeniyle öldüğü anlamına gelmektedir (38). Akut pulmoner emboli sık görülen ve potansiyel olarak ölümcül bir hastalıktır. Hastaneye geliş semptomları asemptomatikten obstrüktif şok ve dolaşım yetmezliğine kadar olan geniş bir spektruma sahiptir (3).

Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 900,000 yeni semptomatik venöz tromboembolizm (VTE) vakası görüldüğü ve yaklaşık 300,000 vakanın akut pulmoner emboli (PE) nedeniyle ölümlle sonuçlandığı; geriye kalan 600,00 vakanın ise yaklaşık %60' ının DVT, %40' ının da PE olduğu tahmin edilmektedir (5).

Nüfusu 230 000 olan Malmo' da (İsveç) 1987 yılında kaybedilen bireylerin %79' unda yapılan 2356 otopsinin analizi, 595 kişide (%25) VTE, buna karşılık 431 kişide (%18.3) PE olduğunu ortaya çıkarmıştır. Otopsilerin 308' de (%13.1), PE' nin ölümün esas nedeni ya da ölüme katkıda bulunan neden olduğu düşünülmüştür (18).

Akut PE bu kadar tanısal test ve görüntüleme yöntemlerine rağmen hala tanısı sıkça atlanılan; mortalite ve morbiditesi yüksek olan ve şüphelenilmediği takdirde tanısı ancak otopsi ile konulabilen bir hastalıktır. Akut PE tanısında ucuz, kolay erişilebilen, güvenilir bir biyomarkera ihtiyaç duyulmaktadır.

Akut PE tanısı için değerlendirmenin standardizasyonu için farklı klinik karar verme kuralları geliştirilmiştir ve bu kuralların benzer doğruluklara sahip olduklarına dair kanıtlar mevcuttur (80). Geneva ve Wells skorlarının geçerliliği yaygın olarak kabul edilmiştir ve çalışmaların büyük çoğunluğunda kullanılmaktadır. Wells skoru düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç seviyeli olarak veya muhtemel, muhtemel değil olmak üzere iki seviyeli olarak kullanılabilir. Wells skorunun basitleştirilmiş versiyonu da geliştirilip geçerlilik kazanmıştır (81,82). Ancak tanısal testlere başlamadan önce olasılık skorlamalarının ilgili hekimin klinik değerlendirmesinden daha az önem arz ettiği unutulmamalıdır. Olasılık testlerini kullanan

hekimlerin PE değerlendirme ve tedavisi için yayınlanmış kılavuzları izlemeleri gerekmektedir (83).

Akut PE geniş bir klinik prezentasyon yelpazesine sahip olmasından dolayı halen tanısı atlanan bir hastalıktır. PE tanısı için DD' den, KUS, BTPA ve pulmoner anjiyografiye uzanan geniş bir tanısal test skalası bulunmaktadır ancak tanısal doğruluğu yüksek olan yeni biomarkere ihtiyacı duyulmaktadır (84).

Görüldüğü üzere halen akut PE tanısını koymak için ayrıntılı risk skorlama sistemlerinin kullanılmasına ihtiyacı vardır. DD uzun yıllardır PE tanısı için klinik değerlendirmede sadece dışlama kriteri olarak kullanıla gelmesine rağmen spesifik tanı için uygun bir biyokimyasal marker değildir.

Kontrendikasyon yokluğunda klinik anstabilite, yüksek PE olasılığı, tanısal testlerde gecikme beklenmesi durumlarında antikoagülan tedaviye hemen başlanmalıdır (35). Son zamanlarda yayınlanan retrospektif bir çalışmada erken antikoagülan tedavi başlanan hastalarda 30 günlük mortalitenin daha düşük seviyelere çekildiği belirtilmiştir (85).

Righini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut DVT ve PE' de kantitatif ELISA veya otomatik turbidimetrik analizi kullanıldığında ve DD için alt sınır olarak 500 µg/l belirlendiğinde DD' in sensitivitesinin %95' in üzerinde olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı en azından düşük ve orta klinik olasılığı olan hastalarda bu sınırın altındaki DD değerleri tespit edildiğinde akut VTE tanısı dışlanmaktadır. Yüksek klinik olasılığa sahip hastalarda DD testi nadiren sınır değerin altında bulunduğundan DD negatifliğine güvenilmemeli; dahası bu grup hastalarda negatif sonuca rağmen PE olasılığı %3' ün üzerinde bulunmaktadır (63).

Brown ve arkadaşlarının çalışmasında DD' in akut PE' nin tanısı için sensitivitesi %93, spesifitesi %51 olarak bulunduğu belirtilmiş olup (8); bizim çalışmamızda copeptinin akut PE' nin tanısı için sensitivitesi %50, spesifitesi %70, PPD' i %80 NPD' i ise %37 olarak tespit edildi. Copeptinin spesifitesinin DD' den daha yüksek bulunduğunu görmekteyiz.

Ocak 2011' de Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı rapora göre her yıl dünya çapında 7.2 milyon kişinin akut MI veya iskemik kalp hastalıklarına bağlı ölmektedir. Bu hayatı tehdit edici hastalığın tanısı için myokardiyal nekrozun troponin salınmasıyla gösterilmesi gerekmektedir. Troponin akut MI tanısında yıllardır çok hassas bir marker olarak kullanılmaktadır (86).

HOGG ve arkadaşları, Wells puanına göre orta-yüksek riskli olanlar ve DD değeri 230 ng/ml' nin üzerinde olan 354 hasta ile yaptığı çalışmada; 21 hastanın tanısal tetkikleri tamamlanamamış, 6 hasta da kanı yetersiz olduğu için çalışma dışı bırakılmış. Geriye kalan

hastalarda (VQ) sintigrafisi ve ihtiyaç duyulduğunda BTPA kullanılarak 68 hastaya PE tanısı konulmuş; PE' li hastaların medyan troponin seviyesi 0.006 ng mL olarak bulunmuş; hastaların %31' inin troponin seviyesi 0.003 ng/ mL' nin altında bulunmuş. Yüksek sensitif troponin T' nin sensitivitesi (% 91.2) ve spesifitesinin (%40.2) tek başına PE tanısı için yetersiz olduğu ve akut PE tanısı için yüksek sensitif troponin T' nin tek başına kullanılamayacağı belirtilmiştir (87). Bu çalışma sonucundan da anlaşılacağı üzere akut PE tanısı için uygun, güvenilir bir biyomarker bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda da acil servise ani başlayan veya artan nefes darlığı şikayeti ile acil servise başvuran 48 hasta dahil edildi. Klinik değerlendirme sonrasında yüksek olasılığı olan hastalara BTPA çekildi. 28 hastaya akut PE tanısı konuldu, toplam 8 hasta ADKY, pnömoni, sepsis, Akut böbrek yetmezliği (ABY) gibi nedenlerden dolayı çalışma dışında bırakıldı. PE tanılı 24 hasta ve PE tanısı BTPA ile dışlanan 10 hastanın copeptin değerleri karşılaştırıldı. Copeptinin akut PE' nin tanısı için sensitivitesi %50, spesifitesi %70, PPD' i %80 NPD' i ise %37 olarak tespit edildi. Çalışmamızın sonucunda copeptinin de akut PE tanısında tek başına tanısal bir marker olarak kullanılamayacağını tespit ettik.

Schneider ve arkadaşlarının makalesinde akut PE epidemiyolojisi üzerine yapılan çalışmada Amerika Birleşik Devletleri' nin New Jersey eyaletinde 1998-2000 yılları arasında akut PE tanılı hastaların taburculuk kayıtları incelenmiş. Bu dönem zarfında 8554 hastanın çıkışı yapılmış. 3546 erkek, 5009 kadın hasta taburcu edilmiş; 536 erkek,756 kadın vefat etmiş. Kadın hastalarda akut PE insidansının daha yüksek oranda görüldüğü belirtilmiş (17). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak PE' li hastaların 15'(%62,5) i kadın; 9'(37,5) u erkek hastalardan oluşuyordu.

TTE akut PE tanısı konulmuş olan hastaların risk sınıflamasında önemli bir role sahiptir ve SğV basınç yüklenmesi-disfonksiyonu hakkında bilgi veren bir görüntüleme yöntemidir. Akut PE' de SğV dilatasyonu ve hipokinezisi, SV' e doğru paradoksik interventriküler septum hareketi, triküspit yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon ekokardiyografik olarak saptanabilir (88). Normotansif akut PE hastalarında SğV hipokinezisi erken ölüm için bağımsız risk faktörüdür (89). Hemodimisi anstabil hastalarda hemen TTE yapılarak SğV yetmezliği bulgusu saptanabilir ve/veya akut MI, aort diseksiyonu ve perikardiyal tamponad görüntülenebilir (90).

Sanchez ve arkadaşlarının yaptığı derlemede akut PE tanısı alan 475 hastada TTE ile SğV dilatasyonu saptanmış ve SVB varlığında hastane içi mortalite için riskin iki kattan daha fazla oranda arttığı bildirilmiştir (38).

Bizim çalışmamızda akut PE tanısı alan 24 hastanın 15 (%12,5)' inde SğV dilatasyonu mevcut olarak saptandı. Bu hastaların medyan copeptin düzeyleri SğV genişliği normal olan hastalara göre belirgin olarak daha yüksek bulundu; ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Bu durumun hastaların copeptin değerleri arasındaki çok büyük farklılıklar olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Akut PE' de akut dönemde SVB' a bağlı olarak; uzun dönemde ise vasküler değişikliklere bağlı olarak PAB' da artış gözlenmektedir. Hooper ve arkadaşlarının yayınladığı prospektif çalışmada akut PE tanısı konulan 223 hastanın % 3.1' inde birinci yıl sonunda; %3.8' inde de ikinci yıl sonunda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon geliştiği rapor edilmiştir (91).

Bizim çalışmamızda da akut PE tanısı konulan 24 hastanın 16 (%66.6)' da PAB artışı mevcut olup 8 (% 33.4) hastanın PAB' ları normal tespit edildi. Bu iki grubun copeptin düzeyleri karşılaştırıldığında PAB artışı olan grupta PAB' ları normal olan gruba göre copeptin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu tespit ettik. Bu; birçok araştırmacıyı yeni çalışmalara teşvik edecek bir bulgudur. Bizim çalışmamızın en büyük handikapı tek merkezli olarak çok az sayıda hasta içermesidir. Birçok hastalığın prognoz belirteci olan copeptinin akut PE prognozu için de değer kazanacağını düşünüyoruz.

İsviçre Basel Üniversitesi acil departmanına ana şikayeti nefes darlığı olan 287 hastanın incelendiği çalışmada copeptin, BNP, NT-proBNP'nin prognostik değerleri karşılaştırılmış. 18 yaş altı ve travma kaynaklı dispnesi olan hastalar, hemodiyaliz hastaları çalışma dışında tutulmuş. Klinik değerlendirmeye göre elektrokardiyografi, pulse oksimetre, akciğer grafisi, BNP' yi de içeren kan testleri yapılmış ve ekokardiyografi, solunum fonksiyon testleri ve BTPA klinik gereklilik durumunda çekilmiş. Nefes darlığının şiddetinin değerlendirilmesi için NYHA (New York Heart Association) sınıflaması kullanılmış. Hafif yokuş çıkarken nefes darlığı oluşması NYHA ikinci derece; düz zeminde yürürken nefes darlığı oluşması üçüncü derece; istirahatle nefes darlığı dördüncü derece nefes darlığı olarak sınıflanmış. Çalışma sonucunda ADKY, KOAH akut alevlenme, pnömoni, malignansiye bağlı akut komplikasyon, akut pulmoner emboli, hiperventilasyon ve diğerleri olmak üzere yedi ana tanı grubu oluşturulmuş. Çalışma sonlandırma noktası olarak 30 gün içerisindeki tüm sebeplere bağlı mortalite seçilmiş. Hastaların yaş ortalaması 74±12 (medyan 77) hastaların %52'si erkek %48'i kadınmış. Tüm hasta grubunun %80'i NYHA sınıf 3 ve 4 düzelt nefes darlığı mevcut kişilermiş. 154 hastanın (%54) primer tanısı ADKY, 57 hastanın KOAH akut alevlenme (%20), 32 hastanın pnömoni (11%), 8 hastanın (%3) pulmoner emboli, 7 hastanın malignansi akut komplikasyonu (%2), 5 hastanın hiperventilasyonu (%2) ve 24 hastanın

interstisiyel akciğer hastalığı, astım, bronşit gibi diğer sebepler olarak belirtilmiş. Tüm hastaların medyan Copeptin değeri 21 pmol/L olarak bulunmuş. ADKY tanılı hastaların Copeptin değerleri ADKY dışı tanılı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek değerlerdeymiş (medyan 34 pmol/L, 11 pmol/L, $P < 0.0001$). Bu çalışmaya göre akut nefes darlığı gelişen ve hatta ADKY tablosu ile başvuran hastalarda natriüretik peptid seviyelerinden bağımsız olarak copeptinin kısa dönem mortalite açısından gelecek vaad eden prognostik bir marker olduğu copeptin seviyeleri düşük olan hastaların NT-proBNP seviyeleri yüksek bile olsa kısa dönem prognozunun mükemmel olduğu; natriüretik peptidler gibi kardiyovasküler sisteme spesifik markerların acil servise akut dispne ile başvuran hastalarda prognoz öngörüsünde ideal bir marker olmadığı belirtilmiştir (92).

Bizim çalışmamızda da ani gelişen veya artan nefes darlığı olan 34 hastanın klinik değerlendirme sonucunda 24' ünde BTPA ile akut PE tanısı konuldu; tüm hastaların copeptin düzeylerine bakıldı. Hasta grubunun medyan copeptin değeri 15 pmol/L iken; kontrol grubunun ise 11 pmol/L olarak bulundu. Yapılan istatistiki çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Basel Üniversitesi' nde yapılan çalışmada akut PE tanısı alan 8 (%3) kişi, 287 kişilik hasta popülasyonu içerisinde belirleyici bir rol oynamamaktadır; dolayısıyla bizim çalışmamızın PE için daha aydınlatıcı bilgiler verdiğini ancak hasta sayısının artırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Akut dispneli hastalarda copeptin salınımına dair büyük olasılıkla şu üç muhtemel mekanizmadan bahsedilmiştir. Birincisi kalp yetmezliğinde kardiyak outputtaki azalmadan dolayı arteriyel dolum eksikliği ve buna bağlı karotid sinüs ve aortik yaydaki baroreseptörlerin uyarılmasına bağlı vazopressin salınmasıdır. Volüm yüklenmesi ve hiponatremi de vazopressin salınmasını uyarır (48,93). İkincisi vazopressinin vazokonstrüktif etkileri gösterilmiş olduğundan dolayı ciddi KOAH'ta görülen hipoksi nedenli vazokonstrüksiyon, vazopressinin etkisiyle ilişkili olabilir (94,95). Üçüncüsü ise copeptin bakteriyel enfeksiyon ve febril durumlarda belirgin olarak artmaktadır (96,97). Potocki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut dispnenin ana sebepleri ADKY (%54), KOAH (%20), pnömoni (%11) olarak bulunmuş. Bu çalışmada akut dispne ile acil servise başvuran 287 hasta değerlendirilmiş olup, ilgili makalede akut dispnenin en önemli ve şüphelenilmediği taktirde tanısı konulamayan, mortalite ve morbiditesi en yüksek klinik durum olan akut pulmoner emboli tanısı için ilgili klinisyenin gerek gördüğü durumlarda BTPA çekilmiştir diye geçirilmiştir; çalışmanın temel amacı olarak ADKY seçilmiştir. ADKY hastalarının 90 (%58)' i; ADKY dışı tanılı hastaların 68 (%51)' inin NYHA sınıf 3 ve 4 nefes darlığı bulunmaktadır (92). Dolayısıyla bu kişiler büyük olasılıkla immobil hasta grubudur. Ayrıca

çalışmaya alınan hastaların hiçbirisinin antiagregan ilaç kullanımına dair bilgi bulunmamaktadır ve 287 hastanın 8 (%3)' inde akut PE tanısı konulmuştur; ancak ileri değerlendirme yapıldığında daha fazla sayıda hastaya akut PE tanısı konulabileceğini ve bazı PE vakalarının atlanmış olabileceğini düşünüyoruz.

Acil servise başvuran hastaların önemli bir kısmını akut nefes darlığı gelişen hastalar oluşturmakta ve kardiyak ve pulmoner hastalıklar bu grubun %75' ten fazlasını teşkil etmektedirler (98,99). Akut nefes darlığının en önemli sebeplerinden birinin de PE olmasından dolayı çalışmamızda bu şikayet ile acil servise başvuran ve akut PE tanısı almış hastalarda copeptinin tanısal bir marker olarak kullanılabilirliğini araştırdık.

Khan ve arkadaşlarının MI tanısı alan 980 hastada yaptığı çalışmada, MI sonrası birinci günde en yüksek seviyede saptandığı belirtilmiştir (100). Müller ve arkadaşlarının acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran 487 hastada yaptığı çalışmada hastaların %17'sinde akut MI tespit edilmiş; semptomların başlangıcından sonraki ilk 4 saatte copeptin seviyelerinin çoktan yükselmiş olduğu bu sırada hastaların birçoğunda serumda TnT' nin tespit edilemediği sonucuna varmıştır. Bu bulguların ışığında akut MI tanısında iki markerın bir arada kullanılmasının diagnostik değerlendirmeye katkı sağladığı sonucuna varılmıştır (13).

Copeptin eklendiğinde tek başına TnT' ye göre AUC' de 0.86' dan 0.97' ye yükselme gözlenmiştir. Sonuç olarak bu bulgular acil servise ilk başvuruda negatif TnT ile birlikte copeptin seviyesi 14 pmol/L' nin altında ise %99 NPD ile akut MI' nün dışlanmasını sağlamaktadır (101). Bizim çalışmamızda da tromboembolik bir hadise olan pulmoner emboli tanısı konulan 24 hasta ve PE tanısı BTPA ile dışlanan 10 hasta üzerinde yaptığımız çalışmada copeptin seviyesindeki yükselmenin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik.

Reichlin ve arkadaşlarının göğüs ağrısı gibi akut MI düşündürülen semptomlarla acile başvuran 487 hastada yaptığı çalışmada akut MI tanısı konulan 81 hastada copeptin seviyelerinin TnT seviyesi 0.01pmol/l' nin altında olanlarda (medyan 75.9 pmol/l, IQR 26.0-158.3pmol/l). TnT seviyesi 0.01' in üstünde olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (medyan 11.7 pmol/l, p <0.001) (101). Bizim çalışmamızda arteriyel tromboembolik bir hadise olan akut PE tanılı hasta grubunun medyan copeptin değeri 15 pmol/L olarak bulundu. Hasta grubunun % 50' nin copeptin değerlerinin copeptin için belirtilen üst sınırın üstünde; diğer % 50' lik grubun ise üst sınırın altında değere sahip olduğu tespit edildi. Yapılan istatistiksel çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Narayan ve arkadaşlarının göğüs ağrısıyla başvuran hastalarda yaptığı çalışmada Non ST Elevasyonlu MI(NSTEMI) tanısı konulan 754 hastanın medyan copeptin düzeyi 7.9 (pmol/l) (0.3–523) ve 123 sağlıklı gönüllüde 3.9 (1.4–28.7) (p <0.005) olarak tespit edilmiş. Bu çalışmada ilk başvuruda copeptin seviyesi 7.9 pmol/l'nin üzerinde olan hastaların daha kötü klinik sonlanma ile karşılaştıkları belirtilmiş (P<0.0005). Copeptin ve NT-proBNP değerlerinin birlikte ele alındığında AUC tek başına NT-proBNP'ye göre istatistiksel olarak daha iyi sonuç verdiği (P=0.020); ancak tek başına copeptine göre ise istatistiksel olarak daha iyi sonuç vermediği (P=0.285) vurgulanmış. Sonuç olarak plazma copeptin seviyesi NSTEMI hastalarında bağımsız prognostik biomarker olarak bildirilmiştir (102).

Son zamanlardaki çalışmalarda ADKY, KKY, akut MI sonrası hastalarda copeptinin güçlü bir prognostik marker olduğu gösterilmiştir (102). Bizim çalışmamızda da arteriyel dolaşım bozukluğuna bağlı infarktla seyreden akut PE' de copeptin değerlerinin yükseleceği düşünülerek PE tanısı için spesifik bir marker bulunmayan bu hastalıkta tanıda copeptinin kullanılabilirliğini araştırdık; akut PE ve kontrol hastaları arasında anlamlı fark bulunmadığını tespit ettik.

Dieplinger ve arkadaşlarının ana şikayeti nefes darlığı olan 251 hastada yaptıkları çalışmada hastalarda BNP, MR-proANP, MR proADM, copeptin, CT-proET-1, ST2, adiponectin, chromograninA, proguanylin and prouroguanylin seviyelerine bakılarak acil servise nefes darlığı ile başvuran hastalarda bu biomarkerların tanı koymada kullanılabilirlikleri çalışılmış. 137 hastaya ADKY tanısı konulmuş, geriye kalan 114 hasta diğer nefes darlığı yapan sebepler olarak belirtilmiş. ADKY' e bağlı nefes darlığı olan hastalarda medyan BNP, MR-proANP, MR-proADM, copeptin, CT-proET-1, sST2, adiponectin, chromogranin A, proguanylin ve prouroguanylinin ADKY dışı sebeplere bağlı nefes darlığı olan hastalara göre daha fazla yükseldiği belirtilmiş olup, copeptin ve chromogranin A' nin kalp yetmezliğinde plazma konsantrasyonlarında artış saptandığı ve bu iki markerin kötü klinik sonlanım ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (103-106). Bizim çalışmamızda nefes darlığı ile başvuran hastalarda akut PE ve kontrol grubu arasında copeptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Diğer bir çalışmada 10 tane biomarker içerisinden sadece BNP ve MR proANP' nin KKY tanısında bağımsız diagnostik faktör olduğu sonucuna varılmış, copeptinin KKY tanısında anlamlı bulunmadığı ancak prognostik önemi olduğu vurgulanmıştır (107).

Urwyler ve arkadaşlarının akut strok geçiren 362 hastada yaptığı çalışmada NIHSS skoru 0-6 arasında olan hastalarda medyan copeptin düzeyi 8.6 pmol/L iken NIHSS skoru 7-15 arasında olan hastalarda ikiye katlanarak 15.8 pmol/L olarak bulunmuş; NIHSS skoru 15

puanın üzerinde olan hastalarda ise yine iki katına çıkarak 30.1 pmol/L olarak tespit edilmiş.

MR görüntüleri elde edilen hastalarda da copeptin düzeyinin infarkt alanı boyutuyla paralel seyrettiği tespit edilmiş. Copeptin düzeyindeki artışın strok ciddiyeti ile ilişkili olduğu belirtilmiş. Copeptin NIHSS skorunun prognostik doğruluğunu arttıran ilk biomarker olarak rapor edilmiştir (13).

Bizim çalışmamızda da vasküler trombüse bağlı gelişen akut PE' li hastalarda medyan copeptin düzeyi 15 pmol/L olarak bulundu. Yapılan analiz sonucunda copeptinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış seğılemediğini tespit ettik.

Çin'de 62 toplum kökenli pnömoni tanılı hasta üzerinde yapılan çalışmada copeptin plazma düzeyi Pnömoni Ciddiyet Endeksi (PSI) evre 5 hastalarda en yüksek seviyede olmak üzere evre 1-3 ve kontrol grubuna doğru basamak şeklinde bir azalış paterni mevcut olup kontrol grubunda en düşük seviyede olarak tespit edilmiş; ve toplum kökenli pnömoni tanılı hastalarda tedavi etkinliğinin belirlenmesinde copeptinin inflamatuvar bir marker olarak kullanılabileceğı belirtilmiştir (108).

Acil servise nefes darlığı ile başvuran hastaların önemli bir kısmını da Pnömoni tanısı alan hastalar oluşturmaktadır. Bu hastalarda copeptinin yükseldiğini gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Ciddi pnömoni varlığında akciğer parankiminde alveolar hasar gelişir ve buna bağlı ventilasyon bozukluğu oluşmakta ve hipoksi ortaya çıkmadır. Biz de bu çalışmada ortak bir patofizyolojiyi paylaşan en hayati sebeplerinden biri olan akut PE' de copeptin seviyelerini araştırdık; akut PE' de de pnömonide olduğu gibi copeptinin yükseldiğini ancak hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığını tespit ettik.

6. SONUÇ

Çalışmamızın bir takım kısıtlılıkları mevcuttur. En önemli olarak akut PE' nin nadir görülen bir klinik durum olması ve akut PE tanısı konulan ancak copeptin yüksekliğine sebep olan diğer hastalıkları bulunan hastaların çalışma dışında tutulmasından dolayı az sayıda hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalamasının yüksekliği ve eşlik eden komorbid hastalıklarının olması yanısıra; copeptinin değerlerinin birçok hastalıkta artması ve halen hangi hastalıklarda arttığının kesin olarak bilinmemesinin kontrol grubundaki copeptin değerlerinin yüksek olmasını açıkladığını düşünmekteyiz. Akut PE tanılı hastalarda; PAB artışı ile copeptin düzeylerinin pozitif korelasyona sahip olduğunun görülmesi ise copeptin ile PE arasında bir ilişkiyi değerlendirecek ileri çalışmalara işaret etmektedir.

Sonuç olarak copeptinin akut PE tanısında isabetli bir diagnostik test olmadığını, ancak PE' nin prognozunun belirlenmesinde önemli bir biyomarker olabileceğini düşünüyoruz. Fakat daha fazla sayıda hasta ile yapılan ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. ÖZET

Amaç: Akut pulmoner emboli pulmoner arteriyel ağacın genellikle bacak ve pelvik venlerden kaynaklanan trombüs ile tıkanmasına verilen klinik addır. Akut PE, tanı ve prognozu için çok uzun zamandır araştırmalar yapılan bir hastalık olmasına rağmen, tedavi edilmediğinde mortalitesi normotansif hastalarda % 15' e; kardiyojenik şokta ise % 58' e ulaşmaktadır ki; bu oran akut MI' nün mortalite hızını geride bırakmaktadır. Pulmoner emboli tanısında sensitivite ve spesifisitesi yüksek bir biyokimyasal marker bulunmamaktadır. Bu çalışmada copeptinin akut pulmoner emboli için tanısal değerini araştırmayı amaçladık.

Metod: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi acil servisine yeni başlayan veya artan nefes darlığı şikayetleri ile başvuran hastalardan akut PE tanısı konan 24 hasta kabul edildi. Aynı şikayet ile başvuran ve PE tanısı BTPA ile dışlanan 10 hasta ise kontrol grubu olarak kabul edildi. Hastaların ve kontrol grubunun copeptin düzeyleri ölçülerek karşılaştırıldı.

Bulgular: Copeptin düzeyi 18 pmol/L alt sınır değeri olarak kabul edildiğinde copeptinin akut PE' nin tanısı için sensitivitesi %50, spesifisitesi %70, PPD' i %80 ve NPD' i ise %37 olarak tespit edildi. Akut PE ile kontrol hastaları ele alındığında copeptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Akut PE tanısı konulan hastaların %66.6' sında PAB'ı artmış olarak saptandı; Yapılan istatistiki analiz sonucunda PAB'ı artmış olan ve olmayan hasta grubu arasında copeptin düzeyleri açısından anlamlı fark mevcut olduğu tespit edildi. ($P < 0,027$).

Sonuç: Elde edilen sonuçlar akut PE tanısında copeptinin güvenilir bir biyomarker olmadığını göstermektedir. Birçok hastalığın prognoz belirteci olan copeptinin akut PE prognozu için de değer kazanacağını düşünüyoruz. Ancak daha ileri kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Akut pulmoner emboli, biyomarker, copeptin

8. ABSTRACT

Background: Acute pulmonary Embolism (PE) is defined as occlusion of pulmonary arterial tree by a thrombus originating from veins of lower extremity and pelvis. Although researchs for diagnosis and prognosis of Pulmonary Embolism are standing for many years, mortality reaches to 15% in normotensive patients but 58% in patients with cardiogenic shock-even worse than Acute Myocardial Infarction. There is no available biomarker for accurate diagnosis of Acute PE which have high sensitivity and spesificity. The main aim of the study was to evaluate effectiveness of copeptin in diagnosis of acute PE.

Methods and Materials: Our descriptive and cross-sectional study population included 34 patients who had new onset or recently increased dypnea and admitted to Selcuk University Meram School of Medicine Hospital between 1 September 2010 to 31 September 2011. 24 patients who had diagnosis of PE and 10 patients who were accepted as control group were included in the study based on findings from CTPA. Plasma copeptin levels of patients and control group were analysed.

Results: When the cut off point were selected as 18 pmol/L for healty human population; sensitivity of copeptin in diagnosis of PE was 50% and spesificity was 70%. PPD was 80% and NPD 37%. There were no statistical difference between the PE and the control group. 66.6 % of patients with acute PE had increased pulmonary arterial pressure (PAP). Copeptin levels of patients with increased PAP had statistically greater than that without PAP increment. ($P < 0.027$)

Conclusion: We found that copeptin isn't a reliable biomarker in diagnosis of acute PE but we thought that it can be a prognostic marker for PE when further studies will be done in the future.

Key words: Acute pulmonary embolism, biomarker, copeptin

9. KAYNAKLAR

1. Karen KK Sheares How do I manage a patient with suspected acute pulmonary embolism? *Clinical Medicine* 2011, Vol 11, No 2: 156–9.
2. Goldhaber, S. Z., Visani, L. & De, Rosa. M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 353, 1386–1389 (1999).
3. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med*. 2010; 123 (5): 426 - 431 .
4. COL Lisa K. Moores, MD, MC, USA, FCCP; MAJ Christopher S. King, MD, MC, USA; and MAJ Aaron B. Holley, MD, MC, USA Current Approach to the Diagnosis of Acute Nonmassive Pulmonary Embolism *CHEST* 2011; 140(2):509–518.
5. Ashkan Emadi MD PhD¹, Michael Streiff MD¹ Diagnosis and Management of Venous Thromboembolism: An Update A Decade into the New Millennium *Archives of Iranian Medicine*, 2011;14(5).
6. Daniel KR, Jackson RE, Kline JA: Utility of the lower extremity venous ultrasound in the diagnosis and exclusion of pulmonary embolism in outpatients. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 547.
7. Tapson VF: Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358:1037–52.
8. Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA: Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Clin Chem* 2003; 49: 1846,
9. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al: D-Dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140: 589 .
10. Schoepf U, Goldhaber S, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;109(18):2160-2167.
11. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29:341–6
12. Sohail Q. Khan, Onkar S. Dhillon, Russell J. O'Brien, Joachim Struck, Paulene A. Quinn, Nils G. Morgenthaler, Iain B. Squire, Joan E. Davies, Andreas Bergmann and Leong L. Ng C-Terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction : Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study *Circulation* 2007, 115:2103-2110
13. Nils G. Morgenthaler, MD, MBA Copeptin: A Biomarker of Cardiovascular and Renal Function *Congest Heart Fail*. 2010;16(4)(suppl 1):S37–S44.
14. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population—the city of Malmo, Sweden. *APMIS* 1998;106:378–384.
15. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;83:657–660.
16. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. *Arch Intern Med* 1997;157:1665–1670.
17. Schneider D, Lilienfeld DE, Im W, et al: The epidemiology of pulmonary embolism: racial contrasts in incidence and in-hospital case fatality. *J Natl Med Assoc* 2006; 98: 1967.
18. Akut Pulmoner Embolide Tanı ve Tedavi Kılavuzu Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavisi Görev Grubu Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri: Adam Torbicki, Bafłkan (Polonya)*, Arnaud Perrier (İsviçre), Stavros Konstantinides (Almanya), Giancarlo Agnelli (İtalya), Nazzareno Galiè (İtalya), Piotr Pruszczyk (Polonya), Frank Bengel (ABD), Adrian J.B. Brady (İngiltere), Daniel Ferreira (Portekiz), Uwe Janssens (Almanya), Walter Klepetko (Avusturya), Eckhard Mayer (Almanya), Martine Remy-Jardin (Fransa) ve Jean-Pierre Bassand (Fransa) *European Heart Journal* 2008; 29, 2276-2315

19. Tintinalli Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide, 7e Judith E. Tintinalli, J. Stephan Stapczynski, David M. Cline, O. John Ma, Rita K. Cydulka, and Garth D. Meckler The American College of Emergency Physicians
20. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877–905.
21. Dalen JE: Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002; 122: 1440–56.
22. Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994;271:223–5
23. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:22–30.
24. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004;93:1197–1199.
25. Kniffin WDJ, Baron JA, Barrett J, et al: The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154: 861.
26. White RH: The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: I4.
27. White RH, Zhou H, Gage BF: Effect of age on the incidence of venous thromboembolism after major surgery. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1327.
28. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117: 19.
29. Lee AY, Levine MN: Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107: 17.
30. Hurts's The Heart(10th ed). Vol. 2. New York, McGraw-Hill Co, 2001;1625-43
- 31- Hansson P, Sorbo J, Erikson H. Recurrent Venous Thromboembolism After Deep Vein Thrombosis. *Arch Intern Med.* 2000;160: 769-74
32. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Arch Intern Med.* 2002;162:1182–9
33. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk Factor for Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003;107: 1-16
34. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974–979.
35. Josien van Es, Renée A. Douma, Victor E. A. Gerdes, Pieter W. Kamphuisen & Harry R. Büller Acute Pulmonary Embolism. part 2: treatment *Nature Reviews Cardiology* 2010; 7, 613-622
36. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al.: Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276–315.
37. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165–1171.
38. Alexander Schellhaaß, Andreas Walther, Stavros Konstantinides, Bernd W. Böttiger The Diagnosis and Treatment of Acute Pulmonary Embolism *Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(34–35): 589–595
39. Kline JA, Israel EG, O'Neil BJ, et al: Diagnostic accuracy of a bedside D-dimer assay and alveolar dead-space measurement for rapid exclusion of pulmonary embolism: a multicenter study. *JAMA* 2001; 285: 761.
40. Oudega R, Moons KGM, Haes AW: Limited value of patient history and physical examination in the diagnosis of deep venous thrombosis in primary care. *Fam Pract* 2005; 22(1): 86.
41. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC: Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996; 109: 78.
42. Kline JA, Hogg M: Measurement of expired carbon dioxide, oxygen and volume in conjunction with pretest probability estimation as a method to diagnose and exclude pulmonary venous thromboembolism. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006; 26: 212.
43. Kukla P, Długopolski R, Krupa E, Furtak R, Mirek-Bryniarska E, Jastrzębski M, Wańczura P, Bryniarski L The prognostic value of ST–segment elevation in the lead aVR in patients with acute pulmonary embolism *Kardiologia Polska* 2011; 69, 7: 649–654.

44. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M: Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000; 118: 33.
45. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al.: Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276–315
46. Qaseem A , Snow V , Barry P , et al ; Joint American Academy of Family Physicians/American College of Physicians Panel on Deep Venous Thrombosis/Pulmonary Embolism . Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians . *Ann Intern Med* . 2007 ; 146 (6): 454 – 458
47. Turkstra F , Kuijjer PM , van Beek EJ , Brandjes DP , ten Cate JW , Büller HR . Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism . *Ann Intern Med* . 1997 ; 126 (10): 775 – 781
48. Hull RD , Hirsh J , Carter CJ , et al . Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan . *Ann Intern Med* . 1983 ; 98 (6): 891 - 899 .
49. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997–1005
50. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990;263:2753–2759
51. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000;160:512–516
52. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Br Med J* 2005;331:259.
53. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190–195
54. Schoepf UJ, Holzkecht N, Helmberger TK, Crispin A, Hong C, Becker CR, Reiser MF. Subsegmental pulmonary emboli: improved detection with thin-collimation multidetector row spiral CT. *Radiology*. 2002;222:483-490
55. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, Kipfmüller F, Costello P, Goldhaber SZ, Schoepf UJ. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review *JAMA*. 2005;293(16):2012-7
56. Stein P, Woodard P, Weg J, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II Investigators *Radiology*. 2007;242(1):15-21
57. Russo V, Piva T, Lovato L, Fattori R, Gavelli G. Multidetector CT: a new gold standard in the diagnosis of pulmonary embolism? State of the art and diagnostic algorithms. *Radiol Med*. 2005; 109(1-2):49-61 ; quiz 62-43.
58. Konstantinides S. Clinical practice. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2804-2813
59. Stein P, Fowler S, Goodman L, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2317-2327.
60. Stein P, Woodard P, Weg J, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II Investigators. *Radiology*. 2007;242(1):15-21
61. Davidson BL , Lacrampe MJ . Why can't magnetic resonance imaging reliably diagnose pulmonary embolism? *Ann Intern Med* . 2010 ; 152 (7): 467 – 468
62. Stein PD , Chenevert TL , Fowler SE , et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* . 2010 ;152(7):434-443.
63. Righini M, Perrier A, de Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: twenty years later. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1059–1071

64. Henri Bounameaux, Arnaud Perrier and Marc Righini Diagnosis of venous thromboembolism: an update *Vasc Med* 2010; 15: 399
65. Adriaan A. Voors^{1*}, Stephan von Haehling², Stefan D. Anker^{2,3}, Hans L. Hillege¹, Joachim Struck⁴, Oliver Hartmann⁴, Andreas Bergmann⁴, Iain Squire⁵, Dirk J. van Veldhuisen¹, and Kenneth Dickstein⁶ for the OPTIMAAL Investigators C-terminal pro-vasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study *European Heart Journal* 2009;30, 1187–1194
66. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:w13101
67. Wan, S., Quinlan, D. J., Agnelli, G. & Eikelboom, J. W. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004; 110, 744–749 ,
68. Dong B, Jirong Y, Liu G, Wang Q, Wu T. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD004437
69. Obermaier, R. et al. Successful catheter-guided local thrombolysis in acute pulmonary embolism in the early postoperative period after pancreatic head resection [German]. *Chirurg.* 2002; 73, 945–949.
70. Kelly, P., Carroll, N., Grant, C., Barrett, C. & Kocka, V. Successful treatment of massive pulmonary embolism with prolonged catheter-directed thrombolysis. *Heart Vessels* 2006; 21: 124–126.
71. Goldhaber, S. Z. Advanced treatment strategies for acute pulmonary embolism, including thrombolysis and embolectomy. *J. Thromb. Haemost.* 2009;7 (Suppl. 1), 322–327.
72. Kucher, N. Catheter embolectomy for acute pulmonary embolism. *Chest* 2007; 132, 657–663 .
73. Morshuis, W. J., Jansen, E. W., Vincent, J. G., Heystraten, F. M. & Lacquet, L. K. Intraoperative fiberoptic angioscopy to evaluate the completeness of pulmonary embolectomy. *J. Cardiovasc. Surg.* 1989; 30: 630–634.
74. Mobin-Uddin, K., McLean, R. & Jude, J. R. A new catheter technique of interruption of inferior vena cava for prevention of pulmonary embolism. *Am. Surg.* 1969; 35: 889–894.
75. Mission, J. F., Kerlan, R. K. Jr., Tan, J. H. & Fang, M. C. Rates and predictors of plans for inferior vena cava filter retrieval in hospitalized patients. *J. Gen. Intern. Med.* 25, 321–325 (2010).
76. Ingber, S. & Geerts, W. H. Vena caval filters: current knowledge, uncertainties and practical approaches. *Curr. Opin. Hematol.* 2009;16, 402–406.
77. Couturaud, F. & Kearon, C. Optimum duration of anticoagulant treatment after an episode of venous thromboembolism [French]. *Rev. Pneumol. Clin.* 2008 64, 305–315.
78. Agnelli, G. et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345, 165–169.
79. van der Meer, F. J., Rosendaal, F. R., Vandenbroucke, J. P. & Briët, E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch. Intern. Med.* 1993 153, 1557–1562.
80. Ceriani E , Combescure C , Le Gal G , et al . Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and metaanalysis . *J Thromb Haemost .* 2010 ; 8 (5) : 957 – 970 .
81. Douma RA , Gibson NS , Gerdes VE , et al . Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism . *Thromb Haemost .* 2009 ; 101 (1) : 197 - 200 .
82. Gibson NS , Sohne M , Kruip MJ , et al ; Christopher study investigators . Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism . *Thromb Haemost .* 2008 ; 99 (1) : 229 - 234 .
83. Weiss CR , Haponik EF , Diette GB , Merriman B , Scatarige JC , Fishman EK . Pretest risk assessment in suspected acute pulmonary embolism . *Acad Radiol .* 2008 ; 15 (1) : 3 - 14 .
84. Junjie Xiao,^{#1,2} Zhi-Cheng Jing,^{#3} Patrick T Ellinor,⁴ Dandan Liang,^{1,2} Hong Zhang,^{1,2} Ying Liu,^{1,2} Xiaoli Chen,¹ Lei Pan,¹ Robert Lyon,⁵ Yi Liu,^{1,2} Lu-Ying Peng,^{1,2} Xingqun Liang,¹ Yunfu Sun,¹ Laurentiu M Popescu,⁶ Gianluigi Condorelli,⁵ and Yi-Han Chen^{1,2} MicroRNA-134 as a potential plasma biomarker for the diagnosis of acute pulmonary embolism *J Transl Med.* 2011; 9: 159.

85. Smith SB , Geske JB , Maguire JM , Zane NA , Carter RE , Morgenthaler TI . Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism . *Chest* . 2010;137 (6): 1382 -1390 .
86. Ulrich Lotze,1 Holger Lemm,2 Anke Heyer,2 and Karin Müller3 Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction: first experience in an emergency department of a general hospital *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7: 509–515.
87. Hogg, Haslam S, Hinchliffe E, Sellar L, Lecky F, Cruickshank K. Does high-sensitivity troponin measurement aid in the diagnosis of pulmonary embolism? *J Thromb Haemost* 2011; 9: 410–12.
88. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2002;136:691–700.
89. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med*. 2005; 165:1777–1781.
90. Piazza G, Goldhaber SZ. The acutely decompensated right ventricle: pathways for diagnosis and management. *Chest*. 2005;128:1836–1852
91. Marius M. Hoeper, MD; Eckhard Mayer, MD; Gérald Simonneau, MD; Lewis J. Rubin, MD Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension *Circulation*. 2006; 113: 2011-2020.
92. Mihael Potocki 1*, Tobias Breidhardt 2, Alexandra Mueller2, Tobias Reichlin 1 Thenral Socrates 2, Nisha Arenja 2 et al. Copeptin and risk stratification in patients with acute dyspnea *Critical Care* 2010, 14:R213
93. Anderson DR , Kahn SR , Rodger MA , et al . Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial . *JAMA* . 2007 ; 298 (23): 2743 - 2753 .
94. Agnelli G , Becattini C . Acute pulmonary embolism . *N Engl J Med* . 2010 ; 363 (3): 266 – 274.
95. Kipper MS , Moser KM , Kortman KE , Ashburn WL . Longterm follow-up of patients with suspected pulmonary embolism and a normal lung scan. Perfusion scans in embolic suspects . *Chest* .1982 ; 82 (4): 411 - 415 .
96. Jochberger S, Mayr VD, Luckner G, Wenzel V, Ulmer H, Schmid S, Knotzer H, Pajk W, Hasibeder W, Friesenecker B, Mayr AJ, Dunser MW: Serum vasopressin concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006, 34:293-299.
97. Gleeson FV , Turner S , Scarsbrook AF . Improving the diagnostic performance of lung scintigraphy in suspected pulmonary embolic disease . *Clin Radiol* . 2006 ; 61 (12): 1010 - 1015 .
98. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Sorrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA: Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002, 347:161-167.
99. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP: Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004, 350:647-654.
100. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, et al. C terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation*. 2007;115:2103–2110.
101. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:60–68
102. Hafid NARAYAN*†, Onkar S. DHILLON*†, Pauline A. QUINN*†, Joachim STRUCK‡, Iain B. SQUIRE*†, Joan E. DAVIES*† and Leong L. NG*† C-terminal provasopressin (copeptin) as a prognostic marker after acute non-ST elevation myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide II (LAMP II) study *Clinical Science* (2011) 121, 79–89
103. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional proadrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail* 2007;13:42–9.
104. Dieplinger B, Gegenhuber A, Struck J, et al. Chromogranin A and C-terminal endothelin-1 precursor fragment add independent prognostic information to aminoterminal proBNP in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chim Acta* 2009;400:91–6.

105. Pieroni M, Corti A, Tota B, et al. Myocardial production of chromogranin A in human heart: a new regulatory peptide of cardiac function. *Eur Heart J* 2007;28:1117–27.
106. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:266–72.
107. B Dieplinger,¹ A Gegenhuber,² M Haltmayer,¹ T Mueller¹ Evaluation of novel biomarkers for the diagnosis of acute destabilised heart failure in patients with shortness of breath *Heart* 2009 95: 1508-1513
108. 515 Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Clinical significance of serum copeptin in patients with community-acquired pneumonia. 2009 Dec;32(12):911-4.

10. TEŞEKKÜR

Öncelikle Selçuk Üniversitesi Acil Tıp Kliniği ile ismi özdeşleşmiş, eğitim ve öğretimimizde bütün varını yoğunu ortaya koyan, öğütleri ile bizlere hem tıp yaşamızda hem de günlük hayatımızda çok değerli katkılarda bulunan saygıdeğer Anabilim Dalı Başkanımız ve aynı zamanda tez danışmanım Prof. Dr. Başar Cander hocamıza;

Bütün asistanlığım boyunca ve tez hazırlığı aşamalarında desteğini esirgemeyen Doç. Dr. A.Sadık Girişgin hocama;

Eğitimimize katkılarından dolayı Doç. Dr. Mehmet Gül, ve Yrd. Doç. Dr. Sedat Koçak hocalarıma;

Çok kısa bir süredir birlikte çalışma fırsatımız olan Yrd. Doç. Dr. Mehmet Nuri Bozdemir ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ergin hocalarıma;

Biyokimyasal çalışmalarda katkıda bulunan Yrd. Doç. Dr. Said Sami ERDEM hocama ve Araş. Gör Dr. Erkan Taşyürek kardeşime; biyokimya laboratuvarında çalışmama katkıları olan tüm arkadaşlara;

İstatistiksel analizlerde çalışmama katkıda bulunan Prof. Dr. Sait Bodur, Prof. Dr. Kemal Tahir Şahin ve Yrd. Doç. Dr. Yasemin Durduran hocalarıma;

Berber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım ve sağlık personeline;
Eski intörn doktor yeni hekim olan bütün kardeşlerime;
Son olarak ailem ve eşime sonsuz teşekkür ediyorum...

