

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Hasan GÖK
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**AKUT PULMONER EMBOLİ TANISI ALAN HASTALARDA
ÇÖZÜNEBİLİR CD40 LİGAND DÜZEYİ ve EKOKARDİYOĞRAFİK
PARAMETRELER**

**Prof. Dr. Kurtuluş ÖZDEMİR
Tez Danışmanı**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Zeynettin KAYA**

KONYA–2010

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
KISALTMALAR	3
1. GİRİŞ	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. AKUT PULMONER EMBOLİ	6
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ	7
2.1.2. PATOGENEZ ve RİSK FAKTÖRLERİ	7
2.1.3 FİZYOPATOLOJİ	11
2.1.4. TANI	14
2.1.5. TEDAVİ	22
2.2. ÇÖZÜNEBİLİR CD40 LİGAND	26
2.3. SAĞ VENTRİKÜL	30
2.3.1. ANATOMİ VE FİZYOLOJİ	30
2.3.2. EKOKARDİYOĞRAFI	31
3. MATERYAL –METOD	39
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	52
6. ÖZET	60
7. SUMMARY	61
8. KAYNAKLAR	63
9. TEŞEKKÜR	67

KISALTMALAR

A	Atriyal Kontraksiyon Dalga Hızı
Am	Geç Diyastolik Doku Doppler Anülüs Hızı
Ar	Atriyal Reverse Akım
BT	Bilgisayarlı Tomografi
çCD40L	Çözünebilir CD40 ligand
DVT	Derin Ven Trombozu
DM	Diyabetes Mellitus
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
E	Erken Hızlı Doluş Dalga Hızı
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
ELISA	Enzim Bağlı İmmünosorban Test
EDZ	E dalga deselarasyon zamanı
EKG	Elektrokardiyografi
Em	Erken Diyastolik Doku Doppler Anülüs Hızı
HT	Hipertansiyon
INR	Uluslararası Normalize Edilmiş Oran
İKZ	İzovolümetrik Kontraksiyon Zamanı
İVC	İnferior Vena Cava
İVRZ	İzovolümetrik Relaksasyon Zamanı
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KVA	K Vitamini Antagonisti
Mİ	Miyokard İnfarktüsü
MPI	Miyokardiyal Performans İndeksi
PAB	Pulmoner Arter Basıncı

Pd	Pulmoner Ven Diyastolik Hızı
PE	Pulmoner Emboli
PHT	Pulmoner Hipertansiyon
PIOPED	Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis
Ps	Pulmoner Ven Sistolik Hızı
PVD	Pulmoner Vasküler Direnç
RBBB	Sağ Dal Bloğu
ROC	Receiver Operating Characteristic
Sm	Sistolik Doku Doppler Anüler Hızı
SğV	Sağ Ventrikül
SV	Sol Ventrikül
SVO	Serebrovaskuler olay
TAPSE	Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketleri
VTE	Venöz Tromboemboli

1. GİRİŞ

Akut Pulmoner Emboli(PE); klinik spektrumu hafiften yaşamı tehdit edici boyuta kadar uzanan, tanının öncelikle klinik şüpheye dayandığı, hafif formunda ayırıcı tanının güç olduğu, kardiyojenik şok ile gelen hastalarda tanı için yeterli zamanın sınırlı olduğu ve hızlı bir şekilde tanı konması gereken, tedavide gecikme ya da uygunsuz yaklaşımın hastanın hayatına mal olabileceği acil kardiyovaskuler bir durumdur. Hastalığın tanısında pek çok laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Hastalığın patogenezi iyi tanımlanmış olmasına rağmen PE ilk atağının gelişme olasılığını öngördürücü rutin pratikte kullanılan bir biyokimyasal belirleyici mevcut değildir. Öte yandan özellikle atherotromboz gelişiminde pek çok öngördürücü ve prognostik faktör tanımlanmıştır. CD40/CD40 ligand sistemi, özellikle serum çözünebilir CD40 Ligand (çCD40L)'ın ana kaynağının trombositler olduğu tesbiti sonrası ve yine CD40/CD40 ligand sisteminin hem inflamasyon hem de trombus oluşumundaki rolü ve aradaki bağı sağlayan bir sistem olduğunun tespit edilmesi ile patogenezinde tromboz olan pek çok hastalıkta (koroner arter hastalığı, iskemik serebrovaskuler olay, atriyal fibrilasyon, primer pulmoner hipertansiyon vb) araştırma konusu olmuştur. Bu çalışmaların pek çoğunda anlamlı sonuçlar bulunmuş, serum çCD40L'in bazılarında patogenetik faktör, bazılarında prognostik faktör ve bazılarında ise öngördürücü faktör olarak hastalık sürecine katıldığı gösterilmiş bu da gelecekteki daha büyük çalışmalar için teşvik edici olmuştur. CD/CD40 Ligand sisteminin venöz tromboz gelişiminde etkisi olup olmadığı bilinmemekte ve güncel literatürde bu konuda bir çalışma bulunmamaktadır. Teorik olarak prokoagulan etkisi olan serum çCD40L'in venöz tromboemboli (VTE) patogenizinde yer alması mantıklı görünmektedir. çCD40L'in VTE vakalarında ve özellikle PE'de anlamlı artışı gösterildiği takdirde arteriyel tromboz ve venöz tromboz arasında ilişki tekrar ilgi alanı olacaktır. Pratik olarak serum örneklerinden enzim bağılı immünosorban test (ELİSA) yöntemi ile çalışılabilen çCD40L düzeyi daha büyük akut PE hasta gruplarında araştırılarak gelecekte öngördürücü ya da prognostik faktör olarak klinik pratiğe girebilecek, böylece daha etkili

antikoagulasyon uygulanması gereken ya da daha agresif tedavi uygulanacak hastaların seçiminde katkı sağlayabilecektir.

Akut PE tanısında, ayırıcı tanı ve özellikle prognoz tayininde ekokardiyografi sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle masif akut PE vakalarında daha belirgin olmak üzere akut PE hastalarında ekokardiyografik incelemede sağ ventrikül(SğV) dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, SğV fonksiyon bozukluğunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ odacıklarda mobil trombüs, pulmoner hipertansiyon, patent foramen ovale izlenebilir. Geleneksel iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi dışında akut PE hastalarında doku Doppler ekokardiyografi ilgi odağı olmaya başlamış, tanı ve prognoz tayininde yeni doku Doppler ekokardiyografi bulguları tanımlanmıştır.

Bu çalışmanın ilk amacı, akut PE hastalarında çCD40L değerlerini demografik özellikleri ve komorbid durumları benzer kontrol grubu ile karşılaştırarak anlamlı artış olup olmadığını tesbit etmek, çoğunluğu submasif olan hasta grubumuzda ekokardiyografik parametreler ve radyografik olarak tespit edilen trombus lokalizasyonu ile çCD40L düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmek böylece daha ileri çalışmalara ön ayak olabilmektir. Çalışmamızın ikincil amacı ise akut PE'nin ekokardiyografik değişkenler üzerine etkilerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT PULMONER EMBOLİ

Pulmoner emboli, görece sık karşılaşılan kardiyovasküler acil bir durumdur. Pulmoner arteriyel yatağın tıkanması sonucu, yaşamı tehdit eden akut, ama potansiyel olarak geri dönüşlü SğV yetersizliğine yol açabilir. PE tanısının konması güçtür ve özgül bir klinik tablo ile ortaya çıkmadığı için gözden kaçabilir. Buna karşılık, erken tedavinin son derece etkili olması nedeniyle, erken tanı konması çok önemlidir.

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

PE ve derin ven trombozu (DVT), VTE ile ilgili iki klinik tablodur ve zemin hazırlayan etkenler ortaktır. Olguların çoğunda PE, DVT'nin bir sonucudur. Proksimal DVT'si olan hastaların yaklaşık %50'sinde, genellikle klinik belirti olmaksızın, akciğer sintigrafisi ile PE tesbit edilmiştir (1). PE'li hastaların yaklaşık %70'inde, duyarlı tanı yöntemleri kullanılırsa, bacaklarda DVT tespit edilebilir (2). Prospektif kohort çalışmalarına göre, PE için akut olgularda ölüm oranı %7 ile 11 arasında değişmektedir (3).

Amerika Birleşik Devletlerinde hastaneye yatan hastalar arasında PE prevalansı, 1979–1999 yılları arasında toplanan verilere göre %0,4'tür (4). Avrupa'da ve ülkemizde buna karşılık gelen değerler bilinmemektedir.

2.1.2 PATOGENEZ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Akciğer embolisine neden olan venöz trombozun oluşmasında üç önemli faktör söz konusudur. "*Venöz staz, kanın pıhtılaşma eğiliminde artma ve damar endotel hasarı*"'ndan oluşan bu durum ilk kez 1856 yılında *Virchow* tarafından tanımlanmıştır.

PE, tanımlanabilir zemin hazırlayan herhangi bir etken olmaksızın da ortaya çıkabilir; ancak bu etkenlerden biri ya da daha fazlası genellikle belirlenebilir. İdiyopatik ya da uyarılmamış PE tespit edilen hastaların oranı, Uluslararası Eşgüdümlü Pulmoner Emboli Kayıt Sistemi'nde (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry: ICOPER) %20 olarak bildirilmiştir (5). Günümüzde, VTE'nin hasta ve koşullarla ilgili risk faktörleri arasındaki etkileşimin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Hastayla ilgili zemin hazırlayan etkenler (Tablo 1) genellikle kalıcıyken, koşullarla ilgili zemin hazırlayan etkenler sıklıkla geçicidir.

Tablo 1. Venöz tromboemboliye zemin hazırlayan etkenler

Güçlü zemin hazırlayan etkenler (olasık oranı >10)

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

Orta düzeyde zemin hazırlayan etkenler (olasılık oranı 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 oranı <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

Pulmoner tromboemboli için risk faktörleri

Uzun süren hava yolculuğu: PE riskinin uçuş mesafesinin uzunluğu ile ilgili olduğu bildirilmiştir.

Obezite: Obezite ile PE arasındaki risk vücut kitle indeksi ile ilişkilidir. PE’de rölatif risk vücut kitle indeksi 25–28.9 kg/m² olanlar için 1.7 iken, 29 ya da üstünde olanlar için 3.2 kat artmıştır (6).

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(7).

İmmobilite: Bir haftalık kısa süreli immobilizasyonun bile VTE için risk faktörü olduğu gösterilmiştir(8).

Oral kontraseptif kullanımı: Oral kontraseptif kullananlarda DVT için risk 3 kat artmıştır. Oral kontraseptifler koagülasyon faktörlerinin (protrombin, faktör VII, faktör VIII, faktörX, fibrinojen gibi) düzeyini arttırarak ve antitrombin III ve protein S gibi antikoagülan faktörlerin düzeylerini azaltarak PE’ye neden olurlar (9).

Gebelik: Hamile olan kadınlarda VTE riski benzer yaştaki hamile olmayan bayanlardan 5 kat daha fazladır (10).

Malignite: Kanserde gelişen tromboembolizmin patogenezi tam olarak anlaşılmasına rağmen maligniteler VTE riskini arttırmaktadır. Takip esnasında özellikle tekrarlayan veya idiyopatik VTE gelişen hastalarda kanserden şüphelenilmelidir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH): Kronik obstrüktif akciğer hastalığının alevlenme sürecinde VTE riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (11).

Geçirilmiş PE ve DVT: PE hikâyesi bulunan ve hastanede yatan hastalar rekürrens açısından önemli bir risk altındadırlar. VTE hikâyesi olupta cerrahi tedavi uygulanan hastalarda profilaksi yapılmadığı takdirde %50’sinden fazlasında postoperatif DVT gelişmektedir (12). İlk DVT’den sonraki 5 yıl içinde DVT’nin tekrarlama oranı %21.5’tir (13).

İleri yaş: DVT ve PE’nin insidansları yaşla birlikte artmaktadır. Fakat bu artış komorbid durumlar ile yaş arasındaki ilişkiye bağlı olabilir.

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 (14).

Miyokard İnfarktüsü(Mİ): İleri yaş, yatak istirahati ve kalp yetmezliğine bağlı venöz staz gibi birçok risk faktörü yaygın olarak Mİ ile ilişkilidir. Ancak Mİ'nin tek başına VTE için risk faktörü olduğu net olarak tespit edilmiş değildir.

İnflamatuvar barsak hastalığı: İnflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde tromboembolik komplikasyonlar gelişebilir. Bu hastaların %1.3–6.4'ünde tromboembolik olaylar görülebilir (15).

Cerrahi: Cerrahi girişim ister elektif ister acil olsun VTE için önemli bir risk faktörüdür. İmmobilizasyon, lokal doku travması ve damar hasarı sonucu salınan doku faktörleri, PE gelişiminden sorumludur (16).

Travma: Majör travmalar, özellikle alt ekstremite ve pelvis travması, DVT riskini arttırmaktadır. Ayrıca bu hastaların immobilizasyonu DVT riskinde artışa katkıda bulunur.

Santral venöz katater: Jugüler, subklavian ve femoral venöz kateterler, venlerde hem hasara yol açmakta hem de trombüs oluşumu için odak oluşturmaktadır. Bu kişilerde daha az sıklıkla görülmesine rağmen katetere bağlı üst ekstremite trombüsleri de semptomatik PE'ye yol açabilir.

Trombofili: Trombofili kısaca tromboz eğiliminde artış olarak tanımlanabilir. Tromboza eğilim oluşturan genetik predispoze faktörlerin bulunması nadir durumlarda düşünölmektedir ve gerçek prevalansı bilinmemektedir. Kırk yaş öncesi trombotik epizodu açıklanamamış hastalar, rekürren DVT ya da pozitif aile öyküsü olan hastalarda genetik nedenlere bağlı tromboza eğilim ciddi olarak düşünölmelidir. Bu faktörler;

- a) Antitrombin eksikliği
- b) Protein C ve Protein S Eksikliği
- c) Aktive Protein C rezistansı ve Faktör V Leiden Mutasyonu

- d) Faktör II G20210A Mutasyonu
- e) Faktör VIII Seviyesinde Artış
- f) Hiperhomosistinemi
- g) Anjiotensin Converting Enzim Gen Polimorfizmi

Serum Lipid Seviyeleri: Yüksek total serum kolesterolü, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol seviyeleri aterotrombotik hastalıklar için iyi tanımlanmış risk faktörleridir. Aterogenez üzerindeki güçlü etkilerinin yanında lipidler ve lipoproteinler, prokoagulan, fibrinolitik, reolojik faktörlerin fonksiyonları ve ekspresyonlarını ayarlayarak hemostaz ve koagülasyon dengesini etkilerler (17).

Lipoprotein (a): Yüksek serum lipoprotein(a) konsantrasyonları koroner kalp hastalığı, iskemik serebrovasküler hastalık ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ile ilişkilidir. Bu molekül trombogenezis ve aterosklerozis arasında direkt ilişki oluşturmaktadır (18).

Diğerleri: Lökosit-endotelyal adezyon molekülleri (selektinler, hücre adezyon molekülleri), eser elementler (bakır, çinko), vitaminler (B12, folik asit), çeşitli şekillerde trombotik süreçte etkili olmaktadır.

İdiyopatik PE ile Mİ ve inme gibi kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olduğu, kısa süre önce bildirilmiştir (19). Obez kişilerde, sigara içenlerde ve sistemik hipertansiyon ya da metabolik sendromdan etkilenen hastalarda PE riskinin yüksek olduğunun bildirilmesi, arteriyel tromboemboli ile VTE arasındaki bağlantıya duyulan ilgiyi tazelemiştir.

2.1.3 FİZYOPATOLOJİ

PE oluştuğunda ortaya çıkan fizyolojik etkiler ve klinik bulgular temel olarak üç faktöre bağlanabilir.

1. Tıkanan pulmoner arter yatağının genişliği: Akut PE'nin sonuçları esas olarak hemodinamiktir ve pulmoner arter yatağının >%30-50'si tromboemboli ile tıkanığında aşikâr hale gelir (20).

2.Embolinin akciğerde oluşturduğu sekonder değişiklikler: Lokal olarak nörohumöral maddelerin salınımı, refleks nöral mekanizmaların akciğer ve dolaşıma etkileri

3.Hastanın PE öncesi kardiyο-pulmoner durumu ve rezervi

Pulmoner Vasküler Yatakta Olusan Değişiklikler

Pulmoner arter içine yerleşen trombüse bağlı olarak damarda gelişen ani oklüzyon, embolinin proksimalinde basınç artışına ve distalinde kan akımında azalma veya durmaya neden olur. Kan akımının azalması veya durması ise sürfaktan yapımında azalma, protein içeriğinde artma ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımı gibi birçok olaya neden olur. Bütün bu patolojik süreç içinde akciğerlerde aşağıda anlatılacak olan yapısal ve fonksiyonel problemlerin hepsi veya bir kısmı görülebilir;

1-Pulmoner hemoraji ve infarktüs

2-Plevral efüzyon: Patogenezinde iki temel mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan ilki doku iskemisi ve inflamatuvar mekanizmalarla oluşan akciğer parankim içi damarlarda permeabilite artışıdır. İkincisi ise pariyetal plevrada kapiller basınç artışı ile plevral boşluğa geçen sıvı miktarının artmasıdır (21).

3-Atelektazi: Pulmoner arterde ani tam bir oklüzyon, sürfaktan üretiminde hızlı bir azalmaya ve bunun sonucunda atelektaziye neden olmaktadır (21).

4-Pulmoner ödem: Emboliyi takiben pulmoner ödem gelişiminde ventilasyon/perfüzyon bozukluğunun rol oynadığı düşünölmektedir. Pulmoner kapiller basınçta artma ve/veya alveolokapiller permeabilitede artma pulmoner ödem gelişiminde rol oynayabilir (21).

5-Pulmoner gaz değişim anormallikleri: Alveoler ölü boşlukta artma, şant gelişimi, ventilasyon perfüzyon bozukluğu ve miks venöz oksijen seviyesinde düşme PE'de gelişen hipokseminin temel mekanizmalarını oluşturur. Gerek hiperventilasyon gerekse alveoler ölü boşluk ventilasyonu ise hipokapni gelişiminden sorumludur.

6-Bronkokonstrüksiyon: Embolik oklüzyon sonucu havayolu dinamiklerinde artma, statik ve dinamik kompliyansda düşme izlenir. PE'de bazı mediatörlerin (PAF, serotonin, TxA2 ve endotelinler) artması bronkokonstrüksiyon gelişmesine neden olabilir (21).

PE'nin kardiyak hemodinamik etkileri:

Pulmoner vasküler yatağın embolik oklüzyonu ile pulmoner vasküler direnç (PVD) artar. Oluşan PVD artışının fizyopatolojik sonuçları, trombüsle tıkanan damar yatağının genişliğine ve kalp akciğer fonksiyonlarının mevcut durumuna bağlıdır.

Sağlıklı kişilerde pulmoner arter yatağının %20 civarında tıkanıdığı PE'de, pulmoner arteriyel genişleme ve yeni akım alanlarının açılımı ile pulmoner arter basıncı (PAB) normale yakın sınırlarda tutulmaya çalışılır. SğV'nin kan atım hacmi ve kalp atım hızı arttırılarak dolaşım fonksiyonu korunmaya çalışılır. Ancak pulmoner arteriyel yatağın % 30-40'ının tıkanıdığı hastalarda bu tamamlayıcı-destekleyici mekanizmalar yeterli olmaz ve hastalarda PVD artışına paralel olarak sağ kalpte de orta derecede basınç artışı olur. Pulmoner arteriyel yatağın >%50'si trombüsle aniden tıkanıldığında oluşan ani PVD ve PAB artışı, SğV dilatasyonuna, interventriküler septumun sola kaymasına ve sol ventrikül (SV) ön yükünde azalmaya sekonder kardiyak atım hacminde azalmaya ve sonuç olarak sistemik hipotansiyona yol açabilir (22).

Yineleyen emboli ve/veya SğV işlevinin bozulması sonucu, genellikle ilk 24-48 saat içinde hemodinamik kararlılığın ikincil bozulması da söz konusu olabilir. Önceden var olan kardiyovasküler hastalık, kompansatuvar mekanizmanın etkinliği üzerinde rol oynayarak, prognozu etkileyebilir.

Vasküler obstrüksiyon ve direnç artışı, pulmoner embolinin fizyopatolojisini tek başına açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Refleks vazokonstrüksiyonun ve serotonin gibi hormonların da patogeneizde rol oynadıkları düşünülmektedir (23).

Akut PE nedeniyle kaybedilen hastalarda ana ölüm nedeni, SğV yetersizliğidir. Kanıtlanmış PE olgularının %80'inde SğV hipokinezi ve dilatasyonu ile ilgili

ekokardiyografik bulgular izlenmektedir. Orta-ciddi düzeyde SğV hipokinezi, persistan pulmoner hipertansiyon, patent foramen ovale ve SğV içi mobil trombus varlığı gibi ekokardiyografik bulgular mortalite ve tekrarlayıcı PE riski ile korelasyon göstermektedir (23).

2.1.4. TANI

2.1.4.1 Klinik Değerlendirme

Klinik bulgular; embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolusyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına ve hastanın kardiyopulmoner rezervine göre değişebilir.

Klinik bulgular ve belirtiler; nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi ve bacak şişliğidir. Fizik muayene bulguları ise; takipne, taşikardi, inspiyum sonu raller, P2 sesinde şiddetlenme, ateş, konfüzyon, wheezing, plevral frotman, siyanoz, hipotansiyon ve şok olabilir. Önceden bilinen kalp akciğer hastalığı olmayan PE'li olgularda % 97 oranında nefes darlığı, taşikardi veya göğüs ağrısı izlenmektedir (24). Nefes darlığı ile birlikte veya yalnız plöritik göğüs ağrısı, PE'nin en sık görülen klinik bulgusudur. İzole nefes darlığı daha çok santral arterlerdeki embolilerde görülür. Bilinen kalp akciğer hastalığı bulunanlarda PE durumunda progresif seyirli nefes darlığı tek bulgu olabilir. Ciddi hemodinamik bozukluğa neden olan santral PE'li olgularda bayılma ve şok meydana gelebilir. Bu klinik bulguların duyarlılıkları ve özgüllükleri düşüktür. Ancak klinik bulgular, özellikle en sık karşımıza çıkan tablo olan submasif embolinin değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır.

Pulmoner tromboembolili hastalar klinik olarak iki grupta incelenir:

1)Masif PE: PE'nin en ağır formu olup hastalarda tedaviye dirençli hipotansiyon ve hipoksemi mevcuttur. Pulmoner arter kan akımında önemli ölçüde engelleme olması sebebiyle SğV ardyüğü ve pulmoner arter sistolik basıncı artar. Ayrıca hastalarda senkop, ağır dispne, akut kor pulmonale ve kardiyojenik şok görülebilir. Pulmoner ve kardiyak hastalığı olan hastalarda daha düşük pulmoner arter oklüzyonlarında bile masif PE semptomları

görülebilir. Masif PE tüm PE olgularının %5'inde görülür ve mortalitesi %40 civarındadır (25).

2)Submasif PE: Daha hafif formu olan submasif PE oksijen tedavisi ile düzeltilebilen hipoksemi ve normal hemodinami ile karakterizedir. Eğer zamanında tanı konur ve tedavisi yapılırsa mortalitesi % 2 civarındadır. Teşhis ve tedavideki yetersizlik durumunda ise mortalite 10 kat artmaktadır (56).

Klinik belirti ve bulguların ve yaygın olarak kullanılan testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü sınırlıdır. Ayrıca burada önemli husus yapılan testlerde test sonrası PE olasılığı yalnızca kullanılan testin özelliklerine değil, aynı zamanda test öncesi olasılığa da bağlıdır.

Pulmoner Emboli Tanısı ile İlgili Prospektif Araştırma (Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis [PIOPED]) çalışmasında hastaları klinik açıdan PE'nin olasılığına göre üç kategoriye ayırmanın oldukça doğru bir yaklaşım olduğu ve artan klinik olasılığa paralel olarak PE prevalansında (düşük %9; orta %30; yüksek %68) arttığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu çalışmada hastaların %90'ında klinik olasılığın yüksek olmadığı gösterilmiştir (26).

Standardizasyon eksikliği, PE tanısında üzerinde çalışmaların yapıldığı bir konudur. Son birkaç yıl içinde bazı kesin klinik tahmin kuralları geliştirilmiştir. En sık kullanılan klinik tahmin kuralı, Wells ve arkadaşları (27) tarafından geliştirilmiş olan Kanada kuralıdır (Tablo 2). Gözden geçirilmiş Cenevre kuralı ise Avrupa'da da kullanılmaktadır.

Tablo 2. Wells Klinik Olasılık Skorlaması

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
2-6	Orta
>6	Yüksek
Toplam puan (2 düzeyli)	Test olasılığı
0-4	PE muhtemel değil
>4	PE muhtemel

2.1.4.2. Laboratuvar

D-dimer: D-dimer, periferik kanda ölçülebilen, fibrinin çözülmesi ile açığa çıkan spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. VTE'nin, özellikle de PE varlığının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Normalde trombus formasyonundan sonra bir saat içinde ortaya çıkar. Yarılanma ömrü 4–6 saat olmasına rağmen PE'de devam eden fibrinolizis D-dimer konsantrasyonunu en az bir hafta yüksek tutar. Normal D-dimer seviyeleri PE tanısı için çok yüksek negatif prediktif değere sahiptir ancak spesifik değildir. Farklı özellikleri olan bir dizi D-dimer ölçüm yöntemi mevcuttur. Bu testlerin duyarlılıkları değişmektedir. Serum D-dimer düzeyi ELISA veya Lateks aglütinasyon yöntemi ile ölçülür. İkinci kuşak tetkikler de

mevcuttur. Bunlar eritrosit aglütinasyon ölçümü (SimpliRED), turbudimetrik ölçüm(Liatest, MDA), hızlı ELISA testi (VIDAS) ve immunofiltrasyon yöntemidir. Kline ve arkadaşları tüm bu tetkikleri karşılaştırmışlar ve eritrosit aglütinasyon yönteminin diğer testlerden daha yüksek spesifiteye sahip olduğunu belirtmişlerdir (Tablo 3) (28). Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde D-dimer ölçümü için Liatest (turbudimetrik ölçüm) kullanılmaktadır.

Tablo 3. 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

D-dimer sonucu kullanılan D-dimer ölçüm yöntemi ve klinik olasılık göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. D-dimer klinik olarak yüksek olasılıklı PE düşünülen hastalarda çalışılmamalıdır. Negatif D-dimer testi klinik olarak orta olasılıklı (SimpliRED, MDA, VIDAS testleri ile bakılmışsa) ve düşük olasılıklı hastalarda PE'nin dışlanmasında kullanılabilir.

Arteriyel kan gazı: Genel olarak arteriyel kan parsiyel oksijen basıncı ve alveoler-arteriyel O₂ gradyenti kullanılır. Parsiyel oksijen basıncı değerlerinin düşmesi veya alveoler-arteriyel O₂ gradyenti değerlerinin yükselmesi, PE'li hastalar dışında diğer akciğer hastalıklarında da görülebileceğinden spesifik değildir.

Kardiyak biyomarkerlar: Özellikle yeni tanı konmuş PE olgularının prognoz değerlendirilmesinde artan sıklıkla kullanılmaktadır. Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism 2 (MAPETT 2) çalışmasında artmış troponin düzeyleri; mortalite ve

hastanedeki komplikasyonlarla ilişkili bulunmuş ve SğV mikroinfarktüslerini tahmin etmede bir belirleyici olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (29).

Akciğer grafisi: Akciğer grafisi, PE tanısını koymak için veya dışlamak için kullanılmaz. Daha çok ayırıcı tanıda faydalıdır. En sık görülen radyolojik değişiklikler; kardiyomegali, plevral efüzyon, hemidiyafragmada yükseklik, atelektazi, pulmoner arterde genişleme ve akciğer tabanlarında lineer opasitelerdir (Fleischner çizgileri) (30). Humpton hörgücü olarak tarif edilen tabanı plevrada olan üçgen şeklindeki infiltrasyon, pulmoner infarktüsün klasik radyolojik bulgusudur (**Şekil 1**). Masif PE’de distal pulmoner arterdeki genişleme ile birlikte vaskülaritenin azalması görülebilir (Westermak belirtisi). Ayrıca pulmoner arterde genişleme ve kesilme (knuckle belirtisi) görülebilir (12).

Şekil 1. Akut PE’de Humpton hörgücü görünümü



Elektrokardiografi (EKG): Akut PE’nin EKG bulguları genellikle nonspesifik olmakla birlikte T-dalga, ST segment değişiklikleri ve sol veya sağ eksen sapması şeklindedir. Görülen değişiklikler SğV dilatasyonuna bağlıdır. PE’nin en sık rastlanan EKG bulgusu sinüs taşikardisidir, ancak atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, sağ dal bloğu ve P-pulmonale görülebilir. Büyük PE’si olan hastalarda PHT ve SğV’de basınç artısına bağlı sağ dal bloğu ve V1-V4’te T negatifliği görülebilir. Ayrıca D1’de S, D3’te hem Q dalgası hem de negatif T (S₁Q₃T₃) dalgası oluşabilir. Akut PE’li hastalarda tamamen normal bir EKG çok nadirdir (31).

Ekokardiyografi: SğV dilatasyonu, PE'li hastaların en az %25'inde bulunur ve risk katmanlandırmasında yararlıdır. PE tanısında kullanılan ekokardiyografi ölçütleri, genellikle triküspit yetersizliği jet akım hızı ve SğV boyutlarına dayanmakla birlikte, çalışmalar arasında farklılıklar söz konusudur. Bildirilen duyarlılığın %60-70 olması nedeniyle, negatif sonuç PE'yi dışlamaz (32). Öte yandan, SğV aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğu ile ilgili bulgular, akut PE olmaksızın, eşzamanlı kalp ya da solunum sistemi hastalığına da bağlı olabilir. Akut PE tanısında potansiyel yararı olan farklı ekokardiyografi ölçüt grupları, semptomatik 100 hastayı içeren ve hastaların %62'sinin yoğun bakım biriminden sevk edildiği bir seride karşılaştırılmıştır. Bozulmuş SğV ejeksiyon paternine ya da SğV serbest duvarının apeksine göre kasılabilirliğinin azalmış olmasına (McConnell bulgusu) dayanan ölçütler, önceden beri var olan kalp-solunum sistemi hastalığına rağmen, görüldüğü kadarıyla daha yüksek pozitif prediktif değere sahiptir (33,34).

Ekokardiyografik incelemenin, PE şüphesi olan, hemodinamik açıdan stabil, normotansif hastalarda elektif tanı stratejisinin bir unsuru olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir (65). Şok ya da hipotansiyonla başvuran, yüksek riskli PE şüphesi taşıyan hastalarda, SğV aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğu ile ilgili ekokardiyografi bulgularının bulunmaması, pratik anlamda, hemodinamik dengesizlik nedeni olarak PE'nin dışlanmasını sağlar. Ayrıca ekokardiyografi kalp tamponatı, akut valvüler işlev bozukluğu ve akut Mİ'yi tespit ederek şok nedeninin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Tersine, hemodinamik açıdan dengesiz, PE şüphesi olan bir hastada SğV basıncı aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğunun kesin olmayan bulguları PE tanısına yaklaştırır ve hastanın kritik durumu nedeniyle, yatak başı tanı araçları ile yetinilecekse, PE'ye yönelik agresif tedaviyi haklı kılar.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Konvansiyonel spiral BT günümüzde PE'nin değerlendirilmesinde en sık başvurulan yöntemdir (Şekil 2). Konvansiyonel spiral BT ile segmenter dallar düzeyine kadar olan pulmoner arter dalları rahatlıkla değerlendirilebilir. Çok

kesitli BT'nin avantajı ise yüksek çözünürlüklü protokol uygulaması ile subsegmenter pulmoner arter dallarının da rahatlıkla gösterilebilmesidir. Ancak üst ve alt lobların periferik alanlarının incelenmesi yetersiz olabilir ve intersegmental lenf nodlarının varlığı yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir. Hem santral hem de periferik arterler incelendiğinde spiral BT'nin tanı değeri değişkendir. Hassasiyeti % 53-100, özgüllüğü % 81-100 olup negatif prediktif değeri ise % 98 dolayındadır (35).

Şekil 2. 71 yaşında kadın hastada çok kesitli pulmoner BT anjiyografi'de sol ana pulmoner arter bifürkasyonunda dolma defekti (emboli) görünümü



Ventilasyon Perfüzyon (V/P) Sintigrafisi: PE'nin karakteristik bulgusu ventilasyonu normal perfüzyonu bozulmuş parankim alanı (mismatch defect) görülmesidir. Değerlendirme göğüs grafisi ile birlikte yapılır. PE tanısında pulmoner anjiyografi ile birlikte karşılaştırmalı yapılan çalışmalar sonucunda normal, PE açısından düşük, orta ve yüksek olasılık sınıflamaları oluşturulmuştur. Bugün hâlâ PIOPED tarafından belirlenen PE olasılık sınıflaması kullanılmaktadır. Perfüzyon sintigrafisi PE tanısında duyarlı ancak özgül olmayan bir tekniktir. PIOPED çalışmasına göre V/P sintigrafisi yüksek olasılıklı olan hastaların %

88'inde, orta olasılıklı olanların % 33'ünde, düşük olasılıklı olanların % 16'sında ve normale yakın olanların ise % 9'unda anjiyografik olarak PE tanısı konmuştur (26).

Pulmoner Anjiyografi: Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PE tanısında altın standart olarak kabul edilen tanı yöntemidir (Şekil 3). Referans metod olmasından dolayı duyarlılığı ve özgüllüğü kesin olarak bilinmemektedir. PIOPED çalışmasında duyarlılığının % 98, özgüllüğünün ise % 95-98 oranında olduğu gösterilmiştir. Ayrıca pulmoner anjiyografi ile ilişkili mortalite % 0.5 civarında iken major komplikasyon oranı % 1.3 oranında olduğu bildirilmiştir (26).

Şekil 3. Akut PE'de pulmoner anjiyografi görünümü



Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): PE araştırılmasında kullanılabilen, kateterizasyon ve iyotlu kontrast madde gerektirmeyen görüntüleme yöntemidir. Pulmoner anjiyografi ile ispatlanmış PE olgularında MRG'nin sensitivitesi % 95-100 iken spesifitesinin % 75-100 olduğu belirtilmektedir (25).

2.1.5. TEDAVİ

2.1.5.1. Prognostik Değerlendirme

PE tanısıyla eşzamanlı olarak, risk sınıflaması ve tedavi kararının verilebilmesi için prognostik değerlendirmenin yapılması gerekir. PE'de risk gruplamasının aşamaları vardır; hemodinamik durum değerlendirmesi ile başlar ve laboratuvar testlerinin yardımıyla devam eder. Şok ya da persistan arteriyel hipotansiyon (yeni başlayan aritmi, hipovolemi ya da sepsis olmaması halinde, sistolik kan basıncının >15 dakika süreyle ≥ 40 mmHg düşmesi ya da <90 mmHg olması şeklinde tanımlanır) varlığında yüksek riskli PE tanısı konur ve bu, özgül tedavi gerektiren, yaşamı tehdit eden acil bir durumdur (36). Geriye kalan, yüksek riskli olmayan normotansif hastalarda, SğV işlev bozukluğu belirteçlerinin ve/veya miyokard hasarının varlığı, orta riskli PE grubunu belirler. İşlev bozukluğu ve hasar ile ilgili belirteçlerin her ikisinin de pozitif olduğu orta riskli PE hastalarında risk, sonuçların uyumsuz olduğu hastalardan daha yüksektir. SğV işlev bozukluğu ya da miyokard hasarı ile ilgili kanıt bulunmayan, hemodinamik açıdan stabil hastalarda düşük riskli PE söz konusudur. Hastadan toplanan diğer klinik veriler ve önceden var olan komorbid durumlar, risk sınıflamasında kullanılabilir. Pulmoner arter yatağının embolik tıkanma yükünün anatomik dağılımı çeşitli yöntemlerle (anjyografi, BT, V/P sintigrafisi) değerlendirilebilir. Ancak risk sınıflamasında anatomik değerlendirme, PE'nin işlevsel sonuçlarına dayalı değerlendirmeye göre daha az anlam taşır ve klinik pratikte prognoz tayininde kullanılması önerilmemektedir (37).

2.1.5. Destek Tedavisi

Düşük sistemik debi ile sonuçlanan akut SğV yetersizliği, yüksek riskli PE hastalarında başta gelen ölüm nedenidir. Bu nedenle, PE ve SğV yetersizliği olan hastalarda destek tedavisi yaşamsal önem taşır. Orta dereceli bir sıvı tedavisi, kardiyak indeksi düşük ve kan basıncı normal olan PE'li hastalarda kalp indeksinin artmasına yardımcı olabilmektedir. Noradrenalinin PE üzerindeki klinik etkilerine ilişkin klinik veri bulunmamaktadır. Kardiyak indeksi düşük, kan basıncı normal olan PE hastalarında dobutamin ve/veya dopamin

kullanımı düşünülebilir. Ancak, kardiyak indeksin fizyolojik değerlerin üzerine çıkarılması, akımın kısmen de olsa tıkalı damarlardan tıkalı olmayan damarlara yeniden dağılımını sağlayarak, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu daha da arttırabilir (37).

PE'li hastalarda hipoksemi ve hiperkapniye sık rastlanır; ancak bunların ağırlığı, olguların çoğunda orta derecelidir. Hipoksemi, genellikle nazal oksijen uygulamasıyla azaldığı için mekanik ventilasyon nadiren gerekir. Ateş ve ajitasyonu azaltmaya yönelik önlemlerle ve solunum işi aşırı düzeydeyse mekanik ventilasyon uygulanarak, oksijen tüketimi en aza indirilmelidir. Mekanik ventilasyon gerektiğinde, istenmeyen hemodinamik etkilerin sınırlandırılması için özen gösterilmelidir (37).

2.1.5.3.Trombolitik Tedavi

Randomize çalışmalar trombolitik tedavinin, tromboembolik tıkanmayı hızla çözdüğünü ve hemodinamik parametreler üzerinde yararlı etki sağladığını ortaya koymuştur. Streptokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatöründen oluşan onaylanmış trombolitik rejimler Tablo 4'te gösterilmiştir (37).

Tablo 4. Akut PE'de onaylanmış ve ülkemizde kullanılan trombolitik rejimler

* Streptokinaz, 250 000 IU yükleme dozu olarak 30 dakikada, takiben 100 000 IU/saat 12-24 saatte infüzyon şeklinde verilebileceği gibi 1.5 milyon IU, 2 saatte(hızlı rejim) infüzyon şeklinde verilebilir.
* Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü(tPA) sıklıkla 100mg 2saat içinde infüzyon şeklinde verilebileceği gibi hızlı rejimde 0.6mg/kg(maksimum doz 50mg) 15 dakikada infüzyon yapılabilir.

En büyük yarar, tedaviye belirtilerin başlangıcından sonraki 48 saat içinde başladığında gözlenir. Ancak 6-14 günden beri belirtileri olan hastalarda da tromboliz yarar sağlayabilir (72). Kardiyojenik şok ve/veya persistan arteriyel hipotansiyon tablosuyla gelen, yüksek riskli PE hastalarının birinci sıra tedavisi, çok az mutlak kontrendikasyonu olan

trombolitik tedavidir. Yüksek riskli olmayan hastalarda trombolizin rutin kullanımı tavsiye edilmemekle birlikte, orta riskli PE grubundaki seçilmiş hastalarda, kanama riskini artıran durumların ayrıntılı biçimde gözden geçirilmesini takiben, trombolitik tedavi uygulanabilir. Trombolitik tedavi, düşük riskli PE hastalarında kullanılmamalıdır (37).

2.1.5.4. Cerrahi Tedavi

Güncel cerrahi tekniklerle uygulanan pulmoner embolektomi, trombolitik tedavinin mutlak kontrendike olduğu ya da başarısız olduğu yüksek riskli PE hastalarında değerli bir tedavi seçeneğidir. Geçmişte, pulmoner embolektomi sonuçlarının ve özellikle mortalitesinin yüksek olması nedeniyle, kötü olduğu düşünülüyordu. Ancak yeni çalışmalarda SğV işlev bozukluğu olan, ancak şok görülmeyen hastalarda, erken dönemdeki mortalite oranlarının %6-8 olduğu bildirilmiştir (37).

2.1.5.5. Perkütan Kateterle Embolektomi ve Fragmentasyon

Kısmen tıkanmış bir pulmoner trunkusu ya da majör pulmoner arterleri açmak için uygulanan perkütan teknikler, yüksek riskli PE'deki bazı kritik durumlarda hayat kurtarıcı olabilir. Mevcut kanıtlar olgu sunumları ya da hasta serileriyle sınırlı olmakla birlikte, bu tür işlemler, mutlak kontrendikasyonların olduğu durumlarda trombolitik tedaviye alternatif olarak ya da trombolizin hemodinamiyi düzeltmede başarılı olamadığı durumlarda yardımcı tedavi olarak ya da hemen kardiyopulmoner baypas yapılamayacak durumlarda cerrahiye alternatif olarak gerçekleştirilebilir(37).

2.1.5.6. Antikoagülasyon

Antikoagülan tedavi, PE'li hastaların tedavisinde çok önemli bir rol oynar. Hızlı antikoagülasyon intravenöz standart heparin, subkütan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ya da subkütan fondaparinux gibi parenteral antikoagülanlarla sağlanabilir. Tedavi uygulanmayan hastalardaki yüksek mortalite oranı göz önüne alınarak, PE şüphesi olan hastalarda, kesin tanının doğrulanması için beklenirken, antikoagülan tedavinin başlatılması önerilmektedir. Böbrek yetersizliği olan hastalarda DMAH'ler dikkatli kullanılmalıdır. Ağır

böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi <30 mL/dak) olan hastalarda, intravenöz standart heparin tercih edilmelidir. Hemodinamik açıdan dengesiz olan, yüksek riskli PE hastalarında DMAH kullanılması tavsiye edilemez; çünkü bu tür hastalar, PE'de bu ilaçların etkinliğini ve güvenilirliğini sıyanan randomize çalışmalara alınmamıştır. Standart heparin, DMAH ya da fondaparinux ile antikoagülasyona en az 5 gün süreyle devam edilmelidir. Oral K vitamini antagonistlerine (KVA) olabildiğince erken dönemde başlanmalıdır(37).

PE'li hastaların uzun süreli antikoagulan tedavisi ile ölümcül ve ölümcül olmayan yineleyici VTE olaylarının önlenmesi amaçlanmaktadır. KVA'lar hastaların büyük çoğunluğunda kullanılırken, DMAH, kanserli hastalarda KVA'lara karşı etkili ve güvenli bir seçenektir. KVA'larda doz ayarlaması, hedef INR'yi 2.0-3.0 aralığında tutacak şekilde yapılmalıdır(72).

Hastalarda antikoagulan tedavinin süresine, tedavinin kesilmesinden sonraki tahmini yineleme riskiyle, tedavi sırasındaki kanama riski değerlendirilerek karar verilir. Geri dönüşlü risk faktörüne ikincil gelişen PE'de, etken olan geçici risk faktörünün ortadan kaldırılması şartıyla, üç aydan uzun süreli tedaviler genellikle tavsiye edilmez. VTE'si olan kanser hastalarına DMAH ile en az 6 aylık tedavi uygulanması ve bunu takiben hastalığın aktif olduğu düşünüldüğü sürece DMAH ya da KVA'lar ile tedavinin sürdürülmesi tavsiye edilmektedir. Uyarılmamış PE'si olan hastalarda risk sınıflaması daha karmaşık ve hâlâ çözülmemiş bir konudur. Uyarılmamış PE'li hastalara en az 3 ay süreyle KVA tedavisi uygulanmalıdır. Daha sonra bütün hastalar, süresi belirsiz tedavinin risklerine karşı yararları açısından değerlendirilirler. Süresi belirsiz antikoagulan tedavi, uyarılmamış ilk proksimal DVT ya da PE atağını geçiren ve kanama riski düşük olan hastalarda tavsiye edilir. İkinci uyarılmamış DVT ya da PE geçiren hastaların çoğunda yine süresi belirsiz tedavi tavsiye edilir (37).

2.1.5.7. Vena Kava Filtresi

VTE hastalarında alt ekstremiteden akciğerlere trombus embolizasyonunu önlemek amacıyla inferior vena kavaya filtre yerleştirilmesi düşünülebilir. Kalıcı vena kava inferior filtreleri, PE'ye karşı yaşam boyu koruma sağlayabilir. Ancak bunlar, DVT atakları ve posttrombotik sendrom gibi bazı komplikasyonlarla ve geç dönemde görülen sekellerle ilişkilidir. Günümüzde, venöz filtrelerin VTE'li genel toplulukta sistematik kullanımı tavsiye edilmemektedir. Öte yandan, antikoagülasyon açısından mutlak kontrendikasyonlar olduğunda ve VTE yinelenmesi açısından yüksek bir risk bulunduğu venöz filtreler kullanılabilir (37).

2.2. ÇÖZÜNEBİLİR CD40 LİGAND

CD40, 45- 50 kDa ağırlığında, 277 aminoasitten oluşan glikoprotein yapıda membran bağımlı bir moleküldür. CD40, tümör nekrozis faktör ailesi üyelerinden biridir. CD40 B hücrelerinin her gelişme aşamasında, monosit, makrofaj, trombosit, foliküler dendritik hücrelerinde, eozinofillerde, aktif CD8 pozitif T hücrelerinde eksprese olur (38).

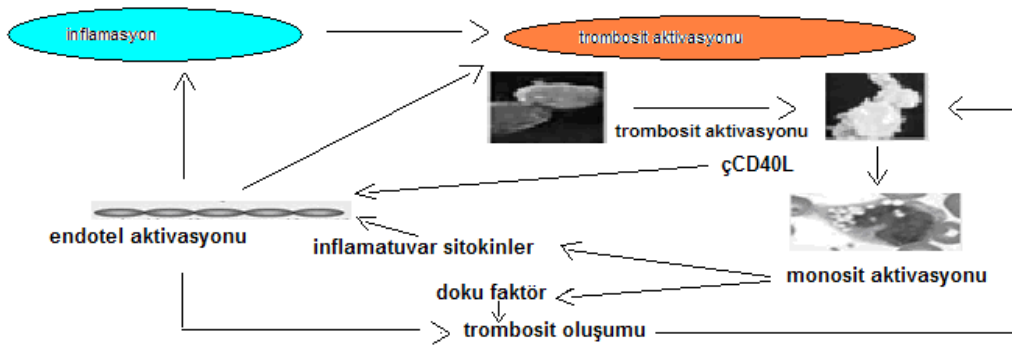
CD40'ın ligandı olan CD40L da tümör nekrozis faktör ailesinin bir üyesidir. CD40L, trimer şeklinde olup aktif olan CD4 pozitif, CD8 pozitif, T hücrelerinde sentezlenmektedir. Bunun dışında değişik seviyelerde monosit, aktif B hücreler, vasküler endotel hücreler, düz kas hücreleri, dendritik hücreler ve trombositler üzerinde de görülebilir. CD40-CD40L ilişkisi ilk olarak T-cell bağımlı B cell immün cevapta gösterilmiştir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar bu reseptör ligand ilişkisinin ateroskleroz ve değişik inflamatuvar olaylarda da önemli rol aldığını göstermektedir (39). CD40 L'nin trimerik membran bağımlı formu dışında, aktive trombositlerden salınan 18-kDa'luk çCD40L formu vardır. Serum çCD40L'nin kaynağı %90 trombositlerdir (74). Trombin, ADP ya da kollajen ile aktive olan trombositler çCD40L salgırlar (40). Son çalışmalar, aktive trombositlerin endotel hücrelerindeki CD40-

CD40L etkileşimini sağlayarak inflamasyon ve koagülasyonda önemli rol oynadığını göstermektedir (41).

Trombositler aktive olunca yüzeylerinde CD40L sentezlemeye başlar. Daha sonra membranda bulunan CD40L serbestleşerek çözünebilir forma geçer. Serum çCD40L, trombosit aktivasyonunda ve trombüs stabilizasyonunda rol oynamaktadır.

çCD40L ile CD 40 reseptörünün bağ oluşturması trombosit içindeki granüllerden çeşitli maddelerin açığa çıkmasına, yani trombositin aktive olmasına neden olur. Ayrıca CD40-çCD40L bağlanması, aynen P-selektin etkisi gibi trombosit-lökosit adezyonuna yol açar ve bu da lökositlerin tromboz veya inflamasyon bölgesine çekilmelerini sağlar (42). çCD40L, doku faktörünü uyarır ve ekstrinsek kan koagülasyon yolunu teşvik ederek, trombojenik potansiyeli artırır. Doku faktörü ekspresyonu, lokal inflamasyona da katkı sağlayarak trombüs oluşumunun patogenezinde önemli rol oynar (Şekil 4) (43).

Şekil 4. çCD40L'in inflamasyon, endotel ve trombosit aktivasyonu ve koagülasyondaki rolü



Koroner arter hastalığında çCD40L: çCD40L'in ana kaynağının trombositler olduğunun tespiti ile çCD40L'in aterotrombozda rolü araştırmaların konusu olmaya başlamıştır. CD40/CD40 ligandı etkileşimi, aterosklerozun başlaması, ilerlemesi, plağın stabilizasyonun bozulması ve plak komplikasyonlarının gelişmesine katkıda bulunur. CD40/CD40 ligand sistemi ile kardiyovasküler hastalıkların ilişkisi, yapılan birçok çalışmada

kararsız ve ateroskleroza meyilli plakta artmış CD40 senteziyle gösterilmiştir. Aukrust ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kararsız anginalı 26 hasta, kararlı angina tarif eden 29 hasta ve 19 sağlıklı bireyden alınan kan örneklerinde çCD40L düzeylerine bakılmış ve kararsız anginası olan hastalarda ortalama çCD40L düzeylerinin kararlı angina pektoris olan hastalardan ve sağlıklı bireylerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (44). Garlich ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 15 akut Mİ, 25 kararsız angina pektoris ile 15 kararlı angina pektoris tarif eden hasta çalışmaya alınmış ve koroner arterleri normal olarak tespit edilen 12 hasta da kontrol grubunu oluşturmuştur. Akut Mİ grubunda çCD40L düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı yüksek ($p<0.05$), kararsız angina pektoris grubunda da yine çCD40L düzeyleri kararlı angina pektoris ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (45).

çCD40L'nın akut koroner sendromlarda tekrarlayan kardiyovasküler olay riskini öngörüp gördürmediğini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Bunların en önemlilerinden biri CAPTURE (c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina) çalışmasıdır. Çalışmaya ST elevasyonsuz akut koroner sendrom tanısı konulan 1088 hasta dahil edilmiş, hastalar koroner anjiyoplasti öncesi plasebo ve absiksimab gruplarına ayrılmıştır. çCD40L düzeyleri yüksek olup plasebo grubunda yer alan hastalarda 6 aylık izlemde ölüm ve ölümcül olmayan Mİ oranı, çCD40L düzeyleri düşük olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (46).

Serebrovasküler hastalıklarda çCD40L: Yapılan çalışmalar, özellikle iskemik serebrovasküler hastalıklar ile çCD40L arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Asemptomatik hafif karotis darlığı ve en az bir kardiyovasküler riski olan 42 hastanın alındığı bir çalışmada hastalar 8 yıl süresince izlenmiş 14 hastada kardiyovasküler olay gelişmiştir, yapılan analizlerde yüksek çCD40L düzeyinin kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız tek prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (87). Ayrıca Garlich ve arkadaşları akut serebral iskemide çCD40L düzeyinin anlamlı şekilde arttığını göstermişlerdir(47).

Periferik arter hastalığında çCD40L: Son zamanlarda yapılan kesitsel ve girişimsel bir çalışmada çCD40L düzeyinin periferik arter hastalığı olanlarda daha yüksek olduğu ve bu hastalara anjiyoplasti yapıldığında çCD40L düzeylerinin daha da arttığı tespit edilmiştir (48).

Kalp yetmezliğinde çCD40L: Stumpf ve arkadaşları, kronik kalp yetmezliği hastalarında trombositlerde CD40L ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir(49). Ayrıca miyokard enfarktüsü sonrası akut kalp yetmezliği gelişen 236 hasta ve 116 kronik kalp yetmezliği hastasının alındığı bir çalışmada 2 yıllık izlem yapılmış özellikle akut kalp yetmezliği hastalarında çCD40L düzeyleri yüksek olarak izlenmiştir, hastaların izlem süresince aldıkları kaptopril ve losartanın çCD40L üzerine etkisi gösterilememiştir, çCD40L düzeyleri ile SV fonksiyon bozukluğunun ciddiyeti arasında korelasyon izlenmiştir (50).

Atriyal fibrilasyonda çCD40L: 2007 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada kronik non valvuler atriyal fibrilasyonu olan transözafagial ekokardiyografi ile trombus ya da spontan eko kontrast tespit edilmeyen ve aspirin kullanmayan 44 hasta 2 yıl süresince tromboembolik olay açısından takip edilmiştir. çCD40L başlangıçta değerlendirildikten sonra takip süresince 2 hastada iskemik inme ve 4 hastada geçici iskemik atak gelişmiştir. Takip sonunda yapılan transözafagial ekokardiyografide 12 hastada spontan eko kontrast 2 hastada sol atriyal appendikste trombus izlenmiş ve yapılan analizde çCD40L düzeyinin sol atriyal spontan eko kontrast tespit edilen ve embolik hadise yaşayan hastalarda belirgin düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Spontan eko kontrast derecesi ile çCD40L düzeylerinin anlamlı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (51).

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda çCD40L: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, patofizyolojisinde trombosit aktivasyonu ve inflamasyonun yer aldığı kompleks bir hastalıktır. Damas ve arkadaşları, primer ve sekonder pulmoner arteriyel hipertansiyonu (kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hariç) olan hastalarda çCD40L düzeyini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Yine bu çalışmada, çCD40L düzeyi ile protrombin

düzeyi korele olduğunun tespit edilmesi hastalık süreci ile devam edegelen trombüs oluşumunun ilişkili olduğunu düşündürmektedir (52).

Kardiyovasküler risk faktörleri ile çCD40L: Geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile çCD40L düzeyi arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Bu çalışmalarda kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda (hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi gibi) aşikâr KAH oluşmadan önce artmış risk değerlendirilip, hasta takibi ve tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirmek amaçlanmıştır. Tip I ve tip II diyabeti olan hastalarda yapılan bir çalışmada her iki grupta da kontrol grubuna göre plazma çCD40L düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (53).

Hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada ise esansiyel hipertansiyonu olan 150 hastada trombositler üzerinde CD40 ve CD40L sentezi ve serum çCD40L düzeyleri bakılmış ve kontrol grubuna göre bu üç değer de anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca 3 ay sonra yapılan kontrollerde kan basıncı değerleri kontrol altına alınan hastalarda çCD40L değerlerinde anlamlı düşme tespit edilmiştir (54).

Yapılan birçok çalışmada hiperkolesterolemili hastalarda çCD40L düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bir çalışmada hiperkolesterolemisi olan 80 hastanın plazma ve serum çCD40L düzeyleri aynı sayıda kontrol grubunun plazma ve çCD40L düzeyleri ile kıyaslanmış ve kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur (55).

2.3. SAĞ VENTRİKÜL

2.3.1. ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

SğV'nin yandan görünümü üçgen, enine kesiti yarım ay biçimindedir. Adale kitlesi SV'nin 1/6'sı, atım işindeki payı 1/4'ü kadardır. Anatomik ve fonksiyonel olarak birbirinden farklı iki bölümü vardır.

1-İnflow (Sinüs) bölümü: İnlet ve apikal trabeküler bölümlerden oluşur. İnlet bölüm triküspit kapak, korda tendinealar ve papiller adalelerden ibarettir. Apikal trabeküler bölüm

septumdan serbest duvara antero apikal olarak uzanan belirgin adale bandlarıyla karakterizedir.

2-Outflow (Conus) bölümü: Nispeten düz yüzeyle olan bölgedir. Inflow ve outflow bölüm, dört adale bandı ile birbirinden ayrılır. Bunlar infundibuler septum, pariyetal band, septal band, moderatör bandlardır.

Triküspit kapak üç kapakçıktan ibarettir. Bunlar anterior, septal ve posterior kapakçıklardır. Pulmoner kapak aort kapağından daha yüksektedir. Ön, sağ ve sol olmak üzere üç kapakçığı bulunur.

SğV fizyolojisi:

İntrauterin yaşamda pulmoner arteriyollerin hipertrofik müküler tabakasına bağlı olarak pulmoner vasküler rezistans yüksektir. SğV yüksek rezistansa karşı çalıştığından relatif ventrikül hipertrofisi vardır. Doğumla beraber kan oksijen konsantrasyonunda artış pulmoner arteriyollerde vazodilatasyona ve pulmoner vasküler rezistans düşüşüne neden olur. Yine doğum sırasında plasentanın ayrılması ve göbek kordonunun klemplenmesi ile sistemik vasküler rezistans hızla yükselir.

Yetişkinde ince cidarlı SğV, düşük rezistanslı akciğer damar yatağına karşı düşük basınçla çalışır. Pulmoner arterin diyastolik basıncı ile pulmoner venler ve sol atriyum basıncı arasında küçük bir fark vardır. Bu nedenle sol atriyum basıncında herhangi bir artış, pulmoner arter basıncını, dolayısıyla SğV işini önemli derecede artırır. Aynı şekilde SV diyastolik doluşu pulmoner venöz dönüşü bağımlıdır. Bu nedenle SğV fonksiyonunu etkileyen bir anormallik de SV fonksiyonunu etkileyecektir. SğV'nin kanlanması koroner sistemdeki dominantlığa göre farklılık gösterir. Toplumun % 80'inde sağ koroner arter dominanttır ve SğV'nin büyük kısmı sağ koroner arter'den beslenir.

2.3.2. EKOKARDİYOGRAFI

Sağ kalp, anatomi ve fonksiyonunun karmaşıklığı nedeniyle mümkün olduğu kadar çok planda incelenmelidir. İki boyutlu inceleme bulguları renkli akım Doppler bulgularıyla

birleştirilerek anatomik yapı yanında fonksiyonel bilgiler de elde edilir. Ekokardiyografinin avantajları yanında bazı teknik zorlukları da vardır. SğV çoğunlukla sternum altındadır. Boşluk biçimi düzensizdir. Endokard trabeküllerden dolayı düzgün yüzeyle değildir. Göğüs boşluğundaki yeri, pozisyona bağlı olarak değişkendir.

İki Boyutlu Ekokardiyografi

Normalde kalp apeksine kadar uzanmayan ve tabanı triküspit anülüs düzlemi olan SğV'nin SV'nin uzun eksen uzunluğunun 2/3'ünü geçmemesi gerekir. Bu oran eğer 2/3'ü geçmiş ancak 1/1 oranından küçükse hafif SğV genişlemesinden, oran 1/1 ise orta derecede genişlemeden ve 1/1'den büyük ve apeksin büyük kısmını veya tamamını SğV oluşturuyorsa ileri genişlemeden söz edilebilir. Aynı şekilde, sağ atriyum ise kabaca sol atriyum boyutlarını aştığında sağ atriyal dilatasyondan bahsedilir. Kalitatif yöntemler ilk bakışta ekokardiyografiyi yapanın SğV ve atriyumu genişleten nedenlere odaklanmasını sağlaması bakımından oldukça yönlendiricidirler. SğV boyutlarının değerlendirilmesinde kullanılan kantitatif iki boyutlu yöntemler ise kavite çaplarının ve duvar kalınlığının ölçülmesine dayanır. SğV kavite çapları en iyi parasternal kısa eksen pencerede kalbin bazal kesitinin alındığı seviyede ve apikal dört boşluk görüntüde ölçülür. En iyi modifiye parasternal uzun eksen pencerede SğV inflow görüntüde yapılan bu ölçümle normal erişkinlerde SğV lateral duvar kalınlığının 3.4 ± 0.8 mm olduğu bildirilmiştir. Klinikte pratik olarak 5 mm üzeri SğV hipertrofisi olarak değerlendirilmektedir.

Septal düzleşme SğV ve SV arasındaki anormal basınç farkına bağlıdır. Normal kalpte SV'nin yuvarlak şekli tüm kalp döngüsü boyunca korunmaktadır ve bunun nedeni SV'deki daha yüksek basınçtır. SğV basıncı arttıkça septumun bu normal kurvatürü değişerek düzleşmekte ve SV'ye doğru yer değiştirmektedir. Septal düzleşme SV ekzantriklik indeksi ile kantifiye edilebilmektedir. Bu yaklaşımda parasternal kısa eksen görüntüde korda tendinealar hizasında SV'nin birbirine dik iki kesit çapı oranlanmaktadır. Normal bireylerde bu oran 1 veya 1'e yakındır. Septal düzleşme durumunda bu oran 1,0'dan büyük olmaktadır.

Ekokardiyografi İle SğV Fonksiyonların Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi:

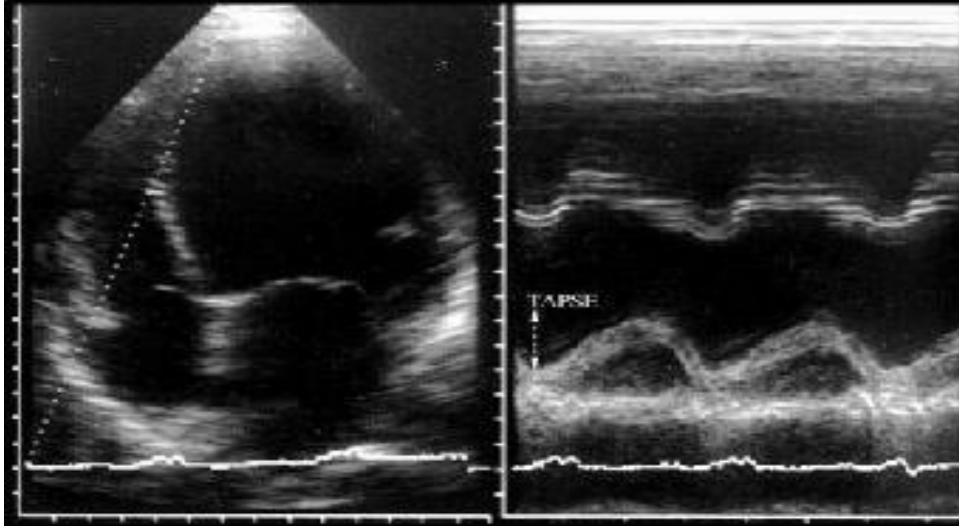
Normal SğV ejeksiyon fraksiyonu(EF) %40-76 arasındadır. SğV EF'nin kantitatif olarak hesaplanması için kullanılan manyetik görüntüleme, radyonüklid ventrikülografi gibi teknikler invaziv, görece pahalı, zaman alıcı ve SğV'nin kompleks geometrisinden etkilenen tekniklerdir. Bu nedenle, klinik pratikte çok fazla uygulanamamaktadır. Buna karşılık ekokardiyografi, kısa sürede yapılabilen, görece ucuz, girişimsel olmayan ve kısa sürede yorumlanabilen bir teknik olarak SğV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. SğV fonksiyonları için geliştirilen bir dizi iki boyutlu ekokardiyografik parametre bulunmaktadır. ***Bunlar, biplane Simpson analizi, triküspit anüler düzlem sistolik hareketi ve SğV fraksiyonel alan değişimidir.***

SğV fraksiyonel alan değişimi, apikal dört boşluktan ölçülen bir parametre olup SğV alan değişimi ve dolaylı yoldan sistolik fonksiyonlar hakkında bilgi verir. SğV fraksiyonel alan değişiminin SğV sistolik fonksiyonlarının belirlenmesinde güvenilir olduğu bildirilmiştir. SğV fonksiyonları değerlendirilirken SğV çıkış yolu ve pulmoner arter çaplarında değerlendirilmelidir.

Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketlerinin (TAPSE) ölçümü, SğV fonksiyonları hakkında kantitatif bilgi veren TAPSE, standart SğV ölçümlerinden birisidir. TAPSE'yi değerlendirmek için apikal dört boşluk görüntüde, triküspit anülusun-lateral serbest duvar ile birleştiği noktadan M-mod trase elde edilir. Bu trasede apekse doğru iki hareket gözlenir. Birinci ileri hareket anülusun sistolik hareketini, ikinci pozitif dalga ise düşük amplitüdü olup atriyum sistolünü gösterir. Yani diyastolik periyodu yansıtır. Triküspit anülusun ileri itilmesi ile ilgili olduğundan atriyum kompliyansı ve fonksiyonu hakkında fikir verir. Bu iki harekette presistolik incelmeyi bazal seviye olarak alırsak bazal-tepe arasındaki mesafe, sistolik fonksiyon için sistolik hareketin büyüklüğünü verir (Şekil 5). TAPSE değerinin 2 cm'den büyük olması ve eğimin 4-5 cm/sn olarak gösterilmesi normal sayılır. Diyastolik fonksiyon içinde diyastolik hareketin genliği olan bazal çizgi ile ikinci hareket

yüksekliği alınır. Mesafeler arası fark/sistolik büyüklük oranı atriyal katkıyı verir (56). TAPSE ortalama 25 ± 4 mm, diyastolik hareket 9 ± 2 mm ve atriyal katkı % 37 ± 8 dir (57). Diyastolik fonksiyonu değerlendirmede yöntemin en önemli avantajı, atriyal fibrilasyon gibi Doppler akım hız eğrilerinin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılmasıdır.

Şekil 5. TAPSE ölçümü



Triküspit Kapak Pulsed Wave Doppler Kayıtları, diyastolik fonksiyonların Doppler ekokardiyografik bulguları, anjiyografik yöntemlerle elde edilen bulgularla benzerlik gösterir. SğV doluşunu değerlendiren az sayıda çalışma olmasına rağmen elde edilen veriler SV'ye benzer. Ancak triküspit anülüs geniş olduğu için maksimum erken ve geç doluş akım hızları sol taraftan küçüktür. Bunun yanı sıra erken doluş akım hızının yavaşlama zamanı olarak bilinen deselerasyon zamanı (DZ) daha uzun olarak ölçülür.

SğV diyastolik doluş parametrelerini elde etmek için pulsed wave Dopplerin örnekleme hacmi, triküspit kapak uçlarına konular ve elde edilen Doppler trasesinden erken hızlı doluş dalga (E) hızı, DZ ve atriyal kontraksiyon dalga (A) hızı ölçülebilir. E hızı, pasif olarak gerçekleşen erken doluş akımının hızını yansıtır. Normal olarak 30 ile 60 cm/sn dir. Bu parametre yaş ve solunumdan en fazla etkilenen parametredir. A hızı ise atriyum kontraksiyonu ile oluşan geç doluş akım hızını gösterir. Normali 30 ile 50 cm/sn arasındadır ve aynı şekilde kalp hızı, yaş ve solunumdan etkilenir. E hızının azalma zamanı ise

miyokardın esnekliği ile ilişkilidir ve en fazla yaş ve kalp hızından etkilenir. DZ için üst sınır 300 msn alınabilir.

SđV'nin Diyastolik Fonksiyon Bozuklukları:

Relaksasyon bozukluğu, E amplitüdü azalmış, A amplitüdü artmış, $E/A < 1$ dir. Hepatik ven ve vena cava akımlarında sistolik komponent artmış, diyastolik komponent azalmıştır.

Restriktif doluş bozukluğu

E dalga amplitüdü artmış, A dalga amplitüdü azalmış, $E/A > 2$ dir. Hepatik ven ve vena cava akımlarında sistolik komponent azalmış, diyastolik komponent artmıştır. Apne sırasında hepatic ven ve vena cava akım özellikleri de diyastolik fonksiyon için değerli bilgiler verir. Apne sırasında tersine akımın hepatic ven de %20, vena cavada %10' dan fazla artışı sağ kalp doluş basıncının arttığını düşündürür (58).

SđV Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Parametreler

SđV izovolümetrik relaksasyon zamanı (İVRZ)

SV İVRZ, Doppler ile rutinde aort kapanış kliği ile mitral akım başlangıcı arasındaki süre olarak ölçülür. Ancak bu metodu aynı şekliyle SđV'ye uygulamak mümkün değildir. Pulmoner arter Doppler akım örneğinden R dalga başında pulmoner arter (R-PA) ejeksiyon sonu süresi ile triküspit kapak Doppler akım örneğinden R dalgasından triküspit kapak akım başlangıcı (R-TV) süresi ölçülerek $IVRZ = (R-TV \text{ akım başlangıcı}) - (R-PA \text{ akım sonu})$ olarak hesaplanır. Normal yetişkinlerde İVRZ 50 yaş ve altındakilerde 21 ± 7 msn, 50 yaş üzerinde ise 33 ± 19 msn olarak kabul edilir.

SđV Global Performans İndeksi (Tei-İndeksi):

İlk kez Tei (59) ve arkadaşları tarafından tanımlanan miyokard performans indeksi (MPI) ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonunu gösterir (60). İndeks pulsed wave Doppler traselerinden elde edilen izovolümetrik kasılma ve gevşeme zamanları toplamının ejeksiyon zamanına oranlanması ile elde edilir. Ancak triküspit ve pulmoner arter

ileri akım kayıtlarının birlikte alınması mümkün olmadığından kayıtlar ayrı ayrı alınarak birleştirilmek zorundadır. Buna karşın Doku Doppler kayıtlarında MPI hesabı daha kolay hesaplanır. İndeksin normal değeri SV için 0.39 ± 0.05 iken SğV için 0.28 ± 0.04 olarak bildirilmektedir (61).

Doku Doppler ile elde edilen Tei indeksinin bazı avantajları vardır:

1-Hem SğV hemde SV fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılabilir.

2-Hem sistolik hem de diastolik performansı gösterir.

3-Klasik Doppler kayıtlarına göre daha kolay elde edilir.

4-Arteryel kan basıncından etkilenmez

5-Kalp hızı 50 ile 120 atım/dk da düzeltme gerekmez.

6-Ventrikül geometrisine bağlı değildir.

7-Yüklenme durumundan ve triküspit kapak yetmezliğinden etkilenmez

Dezavantajları ise; Kalp hızı 120/dk üzerinde güvenilirliği belli değildir, atrial fibrilasyonlu hastalarda test edilmemiştir.

SğV'nin Doku Doppler İle Değerlendirilmesi:

Doku Doppler görüntüleme miyokard hareket hızının analiz esasına dayanan yeni bir ekokardiyografik yaklaşımdır. Doku Doppler görüntülemeye aynı Doppler kuralları geçerlidir. Ancak konvansiyonel Doppler ile yüksek frekanslı ve düşük amplitüdü kan hücrelerinin hızı ölçülürken, doku Doppler ile miyokard sinyalleri düşük hız ve yüksek amplitüdü olarak ölçülür.

Doku Doppler görüntüleme ile elde edilen hızlar, sadece miyokard kasılması ve gevşemesinden değil aynı zamanda kalbin rotasyonundan da etkilenir. Ancak uzun aks boyunca ventriküllerin rotasyonu minimaldir ve apeks kalp siklusu boyunca sabittir. Bu yüzden doku Doppler ile anülüs hareketlerin izlenmesi bize global ventrikül fonksiyonu hakkında bilgi sağlar.

Spektral pulsed wave doku Doppler yöntemi ile maksimal hızlar ölçülür. Miyokard diyastolik/sistolik fonksiyonların objektif değerlendirilmesine olanak sağlar. Parasternal kısa aks, uzun aks ve apikal dört boşluk kesitlerde, triküspit anülüs lateral köşeden alınan pulsed wave doku Doppler görüntüleri SğV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Son yapılan çalışmaların birinde pulmoner arter basıncından bağımsız olarak SğV sistolik fonksiyonunun tesbitinde triküspit anüler sistolik hızın önemi gündeme gelmiştir. Pulsed wave doku Doppler ile sistolik/diyastolik triküspit anülüs hızlarının ve zaman intervallerinin ölçülmesi mümkün olmaktadır. Sistolik ejeksiyon sırasında oluşan triküspit anülüs hızı (Sm) ile SğV fonksiyonları değerlendirilmektedir (62). Benzer şekilde erken diyastolik anülüs hız (Em) ve geç diyastolik triküspit anülüs hız (Am) ve Em/Am oranı diyastolik fonksiyon değerlendirilmesine imkân sağlar.

Kukulski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SğV miyokard hızları yaklaşık olarak Sm $12,2 \pm 2,6$, Em $12,9 \pm 3,5$, Am $11,6 \pm 4,1$ olduğu gösterilmiştir. Zirve sistolik hızlar yaşla beraber düşerken, mitral akım hızlarında olduğu gibi yaşla beraber erken diyastolik hızlar azalır, geç diyastolik hızlar artar. SğV erken diyastolik hareket lateral duvarda septuma göre daha erken başlar. Normal bireylerde SğV sistolik ve diyastolik zirve hızları solunumsal değişim gösterirler (63).

Doku Doppler ile alınan triküspit anülüs kayıtlarında; Em ve Em/Am oranının, göreceli önyükten bağımsız olduğu ve SğV diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede en güvenilir parametre olduğu gösterilmiştir (64). SğV'de longitudinal plandaki hızlar, SV'den daha yüksek bulunur. Radyal planda ise SV hızları daha yüksektir. SV'den farklı olarak SğV bazal segment hızları anüler hızlardan daha yüksek bulunur.

SğV triküspit anülüs diyastolik hızları, önyük değişikliklerinden, geleneksel pulsed wave dopplere göre daha az etkilenir. St'nin $11,5 \text{ cm/sn}$ nin altında olması % 90 duyarlılık % 85 özgüllükle SğV EF sinin % 50 nin altında olduğunu gösterir (65).

SğV’de Fizyopatolojik Durumlar:

Basınç yüklenmesi, hacim yüklenmesi ve miyokard fonksiyon bozukluğu olmak üzere başlıca üç tip SğV fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir.

Basınç yüklenmesi (pulmoner hipertansiyon) nedenleri:

a.SğV çıkış yolu darlıkları

b.Primer ve sekonder nedenlere bağlı PVD artışı

c.Sol kalp hastalıkları; SV diyastol sonu basıncını yükselten durumlar (kardiyomiyopati, iskemik kalp hastalığı, aort darlığı ve yetersizliği), diyastolik fonksiyon bozukluğu (restriktif ve hipertrofik kardiyomiyopatiler, hipertansif kalp hastalığı), sol atriyum basıncını arttıran durumlar (mitral darlığı ve yetmezliği, miksoma).

Basınç yüküne maruz kalan ventrikülde miyokard hipertrofisi gelişir. Normalde serbest duvar kalınlığı 5 mm’den azdır. Miyokard kalınlaşırken erkenden ventrikül dilatasyonu ve triküspit yetmezliği ve değişik derecede pulmoner yetmezlik gelişir. Septumda paradoks hareket (sistolde düzleşme) gözlenir. SV geometrisi bozular. Erken diyastolde distorsiyon gelişir. Diyastolik doluş örneği değişir. E küçük, A belirgin, IVRZ uzamıştır. Progresif ardyük artışı sistolik performansı azaltır. SğV hipertrofisi metabolik istem-sunu dengesini bozarak kronik iskemik hasarla miyokard kontraksiyon bozukluğuna ve fibroze sebep olur. Sonunda SğV yetersizliği aşikâr hale gelir. Sağ atriyum genişler, boyun venlerinde belirgin “a” dalgaları, daha ilerlemiş dönemde “v” dalgaları görülür. Triküspit ve pulmoner kapak yetmezlikleri atım hacmini ve kardiyak debiyi azaltır. Su ve tuz birikimi ile sağ kalp boşlukları daha da genişler, yetmezlik akımları artar. Böylece kısır döngü ortaya çıkar. Geç dönemde PAB aort basıncına erişir, arteriyel hipoksemi gelişir.

Hacim yüklenmesi:

1-Atriyal seviyede intrakardiyak sol-sağ şantlar

2-Sağ kalp kapak lezyonları: ağır triküspit ve pulmoner yetmezlikler

3-Sistemik şantlar

Yukarıda sıralanan durumların tümü SğV hacim yüklenmesi yaratır. SV hacim yüklenmesini iyi tolere eder. Çoğu kez sistolik fonksiyon korunmuştur. Ventrikül kavitesi genişler, biçimi değişir. Normalde SğV genişliği, SV genişliğinden azdır. SV'ye eşitlenmesi dilatasyonunu gösterir. Beraberinde anormal septal hareket gelişir. Diyastolde SV'ye doğru, sistolde SğV'ye doğru hareket gözlenir veya diyastolik düzleşme dikkati çeker. Sağ atriyum genişler, SV geometrisi bozular. Geç diyastolde distorsiyon görülür. SV diyastolik doluş örneği değişir. E dalga amplitüdü artar, A dalga amplitüdü azalır.

Miyokard fonksiyon bozukluğu:

Diyastolik fonksiyon bozukluğu: Restriktif kardiyomiyopati restriktif perikarditte görülür. Diyastolik fonksiyon bozukluğu rutin olarak SV fonksiyon bozukluğu ile birlikte dir. En sık yararlanılan Doppler ekokardiyografi ile SğV diyastolik doluş özelliğinin belirlenmesidir. Böylece triküspit kapak diyastolik akım örneğinde anormal relaksasyon veya restriktif doluş örneği tespit edilir.

Sistolik Fonksiyon bozukluğu: En sık sebep koroner arter hastalığıdır.

3. MATERYAL –METOD

Araştırmamız akut PE hastaları ve sağlıklı gönüllülerde yapılmış olan tanımlayıcı kesitsel bir çalışmadır. Çalışmamıza, Ocak-2010 ile Temmuz-2010 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde Avrupa Kalp Cemiyeti 2008 Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi kılavuzuna göre akut PE tanısı alan, dışlama kriterleri (Tablo5) olmayan 65 hasta dahil edildi (37). Bunların demografik verileri, komorbid durumları ve VTE açısından risk faktörleri sorgulandı.

Tablo 5. Dışlama Kriterleri

-
- * Eş zamanlı akut koroner sendrom tanısı alan hastalar
 - * Son 1 ay içerisinde perkutan girişim ya da by-pass operasyonu geçirenler
 - * Eşzamanlı akut serebrovasküler olay (SVO) geçirdiği tespit edilenler
 - * Eş zamanlı akut dekompanse kalp yetmezliği tespit edilenler
 - * Kronik atriyal fibrilasyonu olanlar
 - * Bilinen periferik arter hastalığı olanlar
-

Hasta grubu ile benzer demografik özellikleri ve komorbiditeleri olan; akut PE klinik belirti, bulguları ve daha önce VTE öyküsü olmayan 29 gönüllü, kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edildi. Kit sayısındaki yetersizlik nedeniyle kontrol grubunda ancak 21 gönüllünün serum çCD40L örnekleri çalışılabilir.

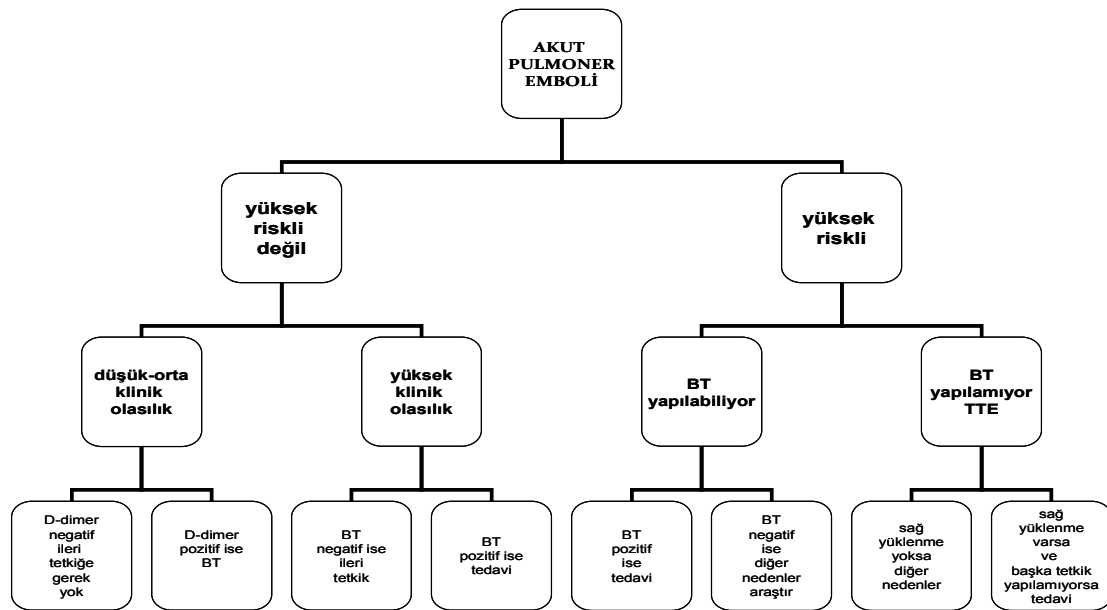
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran ya da çeşitli kliniklerde yatırılarak izlenen hastalardan akut PE belirti ve bulguları olanlar, öncelikli olarak PE risk faktörleri yönünden sorgulandı. Tüm hastalara EKG çekilerek akut PE bulguları açısından değerlendirildi. Klinik olasılık göz önüne alınarak gerekli görülen hastalarda akut PE tanısını dışlamak amacıyla D-dimer çalışıldı. Ayırıcı tanı ve prognostik değerlendirme amacıyla gerekli görülen hastalarda Troponin düzeylerine bakıldı. Akut PE şüphesi olan hastalara akut PE tanısını desteklemek ve prognostik değerlendirme yapmak amacıyla transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Şok tablosunda olmayan, BT açısından kontrendikasyon olmayan hastalara tanının kesinleştirilmesi amacıyla çok kesitli pulmoner BT anjiyografi çekildi. Hastalar yatış sürecince takip edildi ve hastane içi mortaliteleri kaydedildi.

Uzmanlık tezleri ve/veya akademik amaçlı yapılacak olan ilaç dışı klinik araştırmalar için kurulan Selçuk Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih 30.12.2009 Karar No: 80).

Çok Kesitli Pulmoner BT Anjiyografi

Güncel tanı algoritması izlenerek (şekil 6) hastalara çok kesitli pulmoner BT anjiyografi (Siemens Somatom-Sensation 64 CT scanner) yapıldı. Bu çerçevede 52 hastanın çok kesitli pulmoner BT anjiyografisinden elde edilen filmler bir radyoloji uzmanınca değerlendirildi ve raporlandı. Akut PE hastaları, ana pulmoner arterlerde trombus var olanlar ve ana pulmoner arterlerde trombus olmayan ancak segmenter ve subsegmenter dallarda trombus olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. 13 hastaya klinik durumu uygun olmadığından (hemodinamik açıdan stabil olmayan, mekanik ventilatör ihtiyacı gerektirecek düzeyde solunum sıkıntısı olan ya da kontrendikasyon oluşturacak düzeyde böbrek fonksiyon bozukluğu olan) pulmoner BT anjiyografi yapılamadı. Pulmoner BT anjiyografi yapılamayan hastalarda tanı; klinik olasılıklar, D-dimer düzeyleri, ekokardiyografi ve sintigrafi (iki hastaya) bulguları dikkate alınarak kondu.

Şekil 6. Akut PE'de güncel tanı algoritması (37)



BT: Bilgisayarlı Tomografi **TTE:** Transtorasik Ekokardiyografi

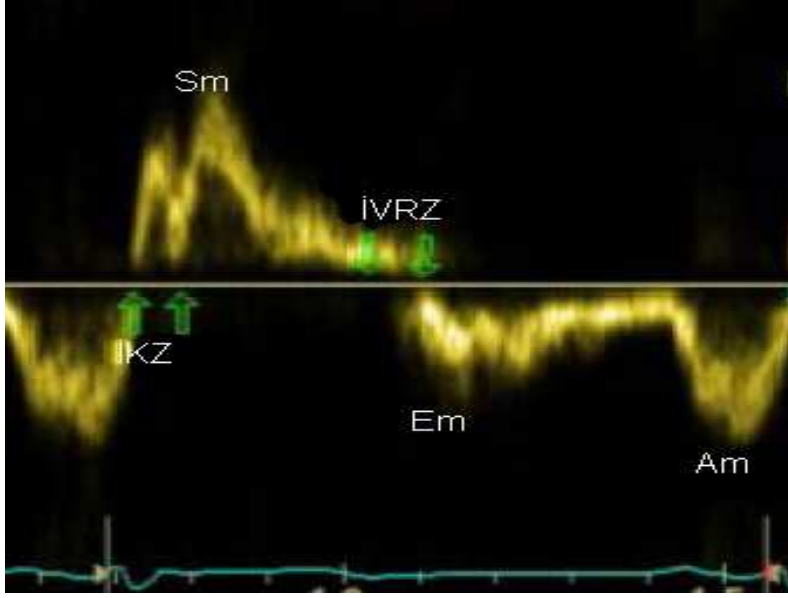
Transtorasik Ekokardiyografi

Tanı ve tedavide gecikmeye yol açma ihtimali nedeniyle ekokardiyografi laboratuvarına gönderilmesi mümkün olmayan 11 hasta hariç tüm hastalarda ve kontrol grubunun tümünde detaylı ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Çalışmaya dâhil edilen tüm olgulara ilk olarak konvansiyonel iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi incelemesi yapıldı. Değerlendirme, sol dekubit pozisyonda ve ekspiriyum sonunda yapıldı. Ölçümler ardışık 3 atımın ortalaması alınarak kaydedildi. SğV EF, apikal dört boşluk görüntüden Simpson's yöntemi ile hesaplandı. Hastalar SğV yetmezliği olanlar ($EF \leq \%45$) ve olmayanlar ($EF > \%45$) olarak iki gruba ayrıldı. Apikal dört boşluk görüntüde pulsed wave imleci diyastolde triküspit ve mitral kapak uçlarına yerleştirilerek; E ve A hızları ile E deselerasyon zamanı (EDZ) ölçüldü. Apikal dört boşluk görüntüde, sağ süperiyor pulmoner vene pulsed wave imleci yerleştirilerek pulmoner ven sistolik akım (Ps), pulmoner ven diastolik akım (Pd) ile pulmoner ven atriyal reverse akım (Ar) hızları kaydedildi. SğV atım hacmi, apikal dört boşluk görüntüden Simpson's yöntemi ile hesaplanan SğV diyastol sonu hacminden SğV sistol sonu hacmin çıkarılması ile bulundu. Sistolik PAB, triküspit kapak yetersizlik akım jeti üzerine continuous wave Doppler düşülerek elde edilen zirve hızından Bernoulli denklemi ile hesaplandı. İnferyor vena cava'nın (İVC) subkostal pencereden M-mod tekniği ile ölçülen ekspiriyum sonu çapından inspiyrium sonu çapı çıkarılarak ekspiriyum sonu çapına bölünmesi ile İVC kollaps indeksi hesaplandı.

Hasta ve kontrol grubuna konvansiyonel ekokardiyografi yanında doku Doppler ekokardiyografi yapıldı. Dört boşluk görüntüden SğV serbest duvarı, interventriküler septum ve SV lateral duvar anülüs düzeyine pulsed wave doku Doppler imleci yerleştirilerek Sm, Em ve Am hızları, İVRZ ve izovolümetrik kontraksiyon zamanı (İKZ) ölçüldü (Şekil 7). MPI, pulsed wave doku Doppler traselerinden elde edilen İVRZ ve İKZ toplamının ejeksiyon zamanına oranlanarak hesaplandı. SV doku Doppler değerleri, lateral ve interventriküler septum doku Doppler değerlerinin ortalaması alınarak elde edildi.

Şekil 7. Doku Doppler hızları ve zaman intervalleri



Sm: Sistolik Anülüs Hız **Em:** Erken Diyastolik Anülüs Hız **Am:** Geç Diyastolik Anülüs Hız

İVRZ: İzovolümetrik Relaksasyon Zamanı **İKZ:** İzovolümetrik Kontraksiyon Zamanı

Laboratuvar Analizi

Hastalara akut PE tanısı konduktan sonra tedavilerinde gecikmeye neden olmayacak şekilde, venöz yoldan 5cc kan alınarak 3000 devirde 10 dk santrifüj edildi, ayrılan serum örnekleri -80°C’ de muhafaza edildi. Serum çCD40L, saklanan örneklerde ELİSA yöntemi ile eBioscience (BenderMed Systems, Avusturya) kiti kullanılarak çalışıldı. Yöntemin sensitivitesi 0,06 ng/ml, çalışma içi ve çalışmalar arası değişim katsayıları (CV) ise sırasıyla %4 ve %6,8 olarak verilmiştir. Hastaların serum örnekleri anti-çCD40L monoklonal antikorların emdirildiği mikro kuyucuklara eklendi. İnkubasyon sonrası yıkama aşamasında bağlı olmayan çCD40L uzaklaştırıldı. Bir sonraki aşamada HRP(Horseradish Peroxidase) bağlı monoklonal anti-çCD40L antikorları eklendi, bu antikorlar daha önce mikro kuyucuklara emdirilmiş antikorlara bağlanan çCD40L’ye bağlandı. Tekrar yıkama aşamasında bağlanmayan HRP bağlı anti-çCD40L antikorları uzaklaştırıldı. Daha sonra HRP ile reaksiyona girecek olan reaktif substrat ortama eklendi. Sonuç olarak serum örneğindeki çCD40L miktarı ile orantılı renk oluştu, absorbanslar 450nm’de ölçüldü. Yedi standart

dilüsyondaki çCD40L değerlerinin absorbansı ile standart eğri çizildi ve serum örneklerinin absorbansları değerlendirilerek çCD40L düzeyi *ng/ml* biriminde hesaplandı.

İstatiksel Değerlendirme

Verilerin normal dağılımı (parametrik ya da non-parametrik) *Kolmogrov Smirnov* testi ile değerlendirildi. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında *Student's t test*, non-parametrik verilerin karşılaştırılmasında *Mann Whitney U* testi kullanıldı. Demografik özellikler ve komorbid durumlar açısından hasta ve kontrol grupları arasında farkın anlamlı olup olmadığının tesbiti için *Ki-Kare testi* uygulandı. Korelasyon analizi için *Spearman testi* kullanıldı. *ROC(Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi* yapılarak çCD40L'nin akut PE'de tanı amacıyla kullanılması durumunda *kestirme değeri, duyarlılığı, seçiciliği, pozitif ve negatif tahmin değerleri* hesaplandı. Ortalamanın iki tarafında standart hatanın bir katsayıyla çarpılması ile güven aralığı hesaplandı. *P değerinin <0.05* olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS (sürüm 15.0, SPSS, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Araştırmaya alınan hastaların yaş ortalaması ve kadın-erkek oranları kontrol grubu ile benzerdi. Araştırmaya dâhil edilen hasta ve kontrol gruplarının komorbid durumları (Koroner Arter Hastalığı (KAH), Hipertansiyon (HT), Diyabetes Mellitus (DM), sigara, malignite, serebrovasküler olay (SVO), gebelik, dislipidemi) benzerdi. İmmobilizasyon ve cerrahi öyküsü, beklenildiği gibi PE grubunda beklenildiği gibi anlamlı şekilde yüksekti (Tablo 6). Araştırmaya alınan 65 akut PE hastasından 4'ü hastane takibi sırasında kaybedildi (hastane içi mortalite %6). 65 hastadan 6'sına trombolitik tedavi uygulandı (%9) bunlarda hastane takibi süresince ölüm izlenmedi.

Tablo 6. Akut PE hastalarının ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve komorbid durumları

	Akut PE n: 65	Kontrol n:29	P değeri
Kadın/ Erkek sayısı	32/33	14/15	0,93
Yaş(ortalama) (yıl)	58,4	55,8	0,49
KAH (%)	6.1	10.3	0.47
HT (%)	27.6	31	0.74
DM (%)	15.3	17.2	0.82
Sigara (%)	21.5	17.2	0.63
Malignite (%)	13.8	3.4	0.13
SVO (%)	9.2	10.3	0.86
Gebelik (%)	3	3.4	0.92
Dislipidemi (%)	12.3	10.3	078
İmmobilizasyon (%)	50.7	0	0.00
Cerrahi (%)	27.6	2.4	0.00
Diğer(Travma, tüberküloz, intoksikasyon) (%)	6	0	0.17

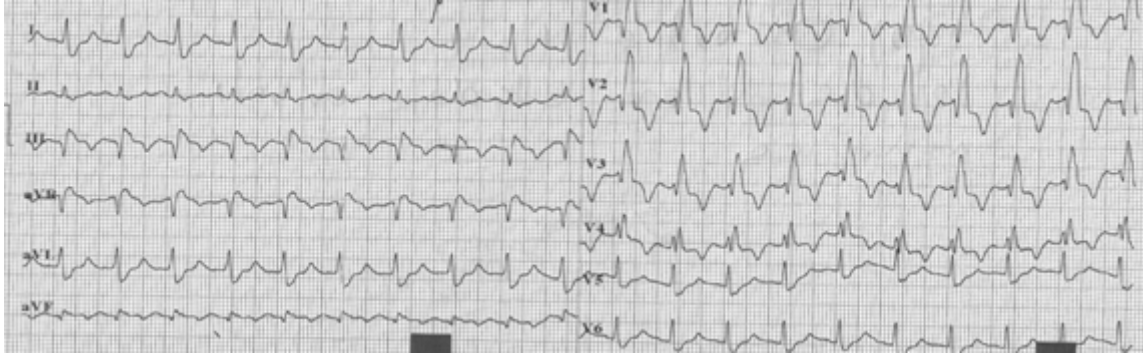
EKG

Hastaların ortalama kalp hızı 99/dk ve bununla uyumlu olarak kalp hızı 100/dk üzerinde olanların oranı %53'tü. Hastalarda en sık rastlanan EKG bulguları; taşikardi, sonrasında sırasıyla V₁-V₂ ST depresyonu ve/veya T negatifliği (SğV strain), S₁Q₃T₃ ve RBBB (komplet ya da inkomplet) idi (Tablo 7). Aşağıda 71 yaşında meme kanseri öyküsü olan akut PE hastasına ait EKG kaydında sinüs taşikardisi, RBBB ve S₁Q₃T₃ örneği izlenmektedir (Şekil 8).

Tablo 7. Akut PE hastalarının EKG bulguları

	Yok	Var	(%)
RBBB	51	14	21.5
Atriyal Fibrilasyon	60	5	8.3
S₁Q₃T₃	40	25	38.4
S₁S₂S₃	60	5	8.3
V₁-V₂ ST depresyonu ve/veya T negatifliği	39	26	40

Şekil 8. Akut PE hastasına ait EKG kaydı



çCD40L

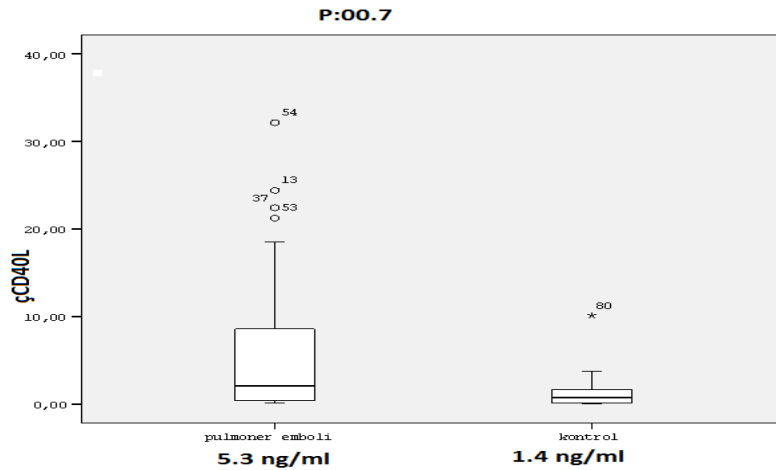
Kolmogorov Smirnov testi ile yapılan analizde çCD40L değerlerinin non-parametrik dağılım gösterdiği tespit edildi. çCD40L düzeyi, akut PE hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. (sırasıyla 5.3 ± 0.86 ng/ml, 1.4 ± 0.48 ng/ml, P 0.007) (Tablo 8 ve Şekil 9)

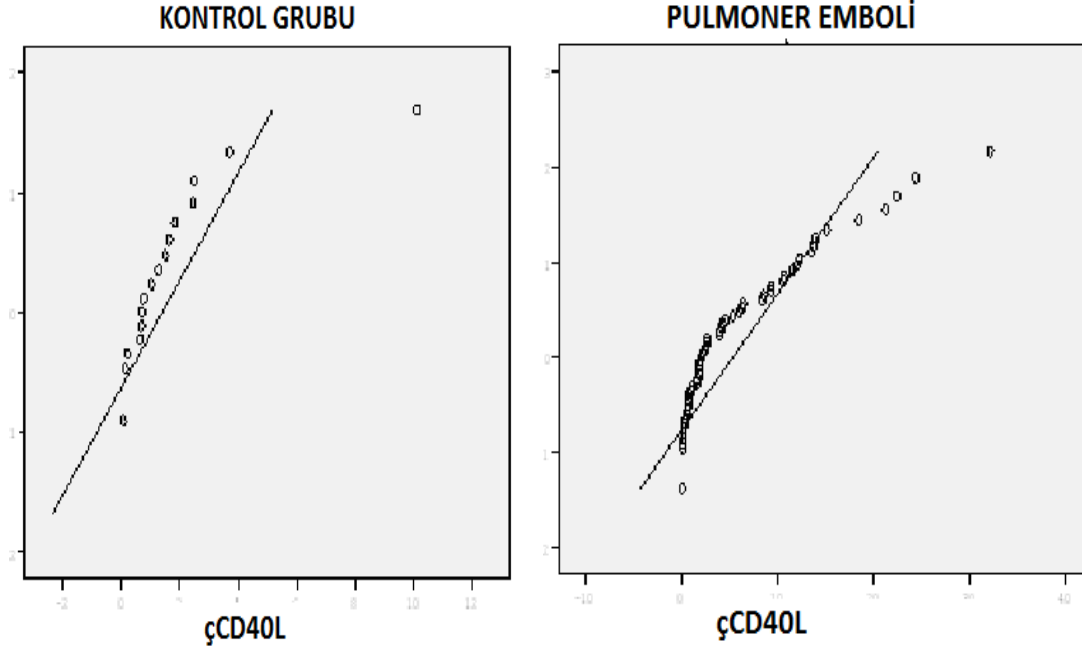
Tablo 8. Akut PE hastalarında ve kontrol grubunda ortalama çCD40L düzeyleri

	Akut PE n: 65	Kontrol n:21	P değeri
çCD40L(ng/ml)	5.36 SE: 0.86	1.40 SE:0.48	0.007

(SE: standart error)

Şekil 9. Akut PE hastaları ve kontrol grubunda çCD40L düzeyleri





Non-parametrik dağılım gösteren çCD40L değerleri ile kreatinin, yaş, trombosit sayısı, beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, troponin değerleri ve akut PE ciddiyetinin göstergesi olan SğV EF, SğV MPI, SğV alanı/SV alanı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde yalnızca trombosit sayısı ile zayıf korelasyon tespit edildi ($r:0.23$, $P=0.04$).

Çok kesitli BT'lerin değerlendirilmesiyle emboli lokalizasyonuna göre iki gruba ayrılan hastalarda çCD40L düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 9). SğV yetmezliği olanlarla olmayanların çCD40L düzeyleri arasında da anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 10).

Tablo 9. Akut PE hastalarında emboli lokalizasyonuna göre çCD40L düzeyleri

	Ana Pulmoner Arterlerde Emboli n: 11	Segmenter ve subsegmenter arterlerde emboli n: 41	P
çCD40L (ng/ml)	2.7	5.7	0.23

Tablo 10. Akut PE hastalarında SğV yetmezliği olanlar ve olmayanlarda çCD40L düzeyleri

	SğV EF < %45 n: 22	SğV EF ≥%45 n: 32	P
çCD40L (ng/ml)	5.90	5.95	0.98

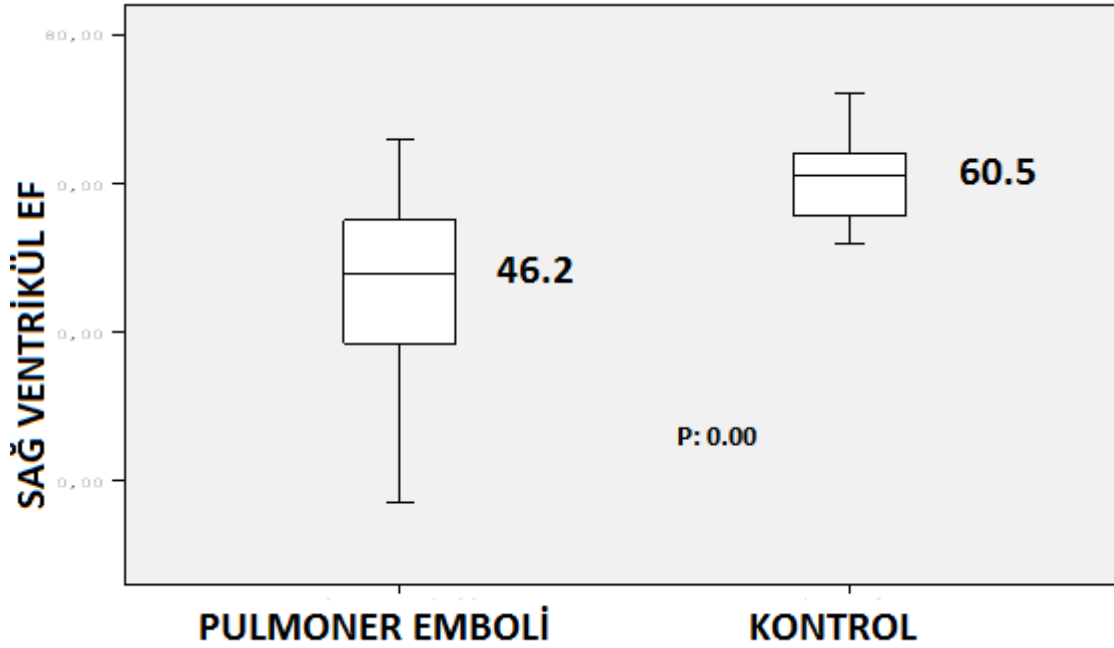
EKOKARDİYOGRAFI

Ortalama SğV EF değeri, akut PE hastalarında anlamlı derecede düşüktü (Şekil 11). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PE hastalarında trikuspit ve mitral giriş yolu akımları üzerinden pulsed wave Doppler ile elde edilen E, A ve EDZ değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Ps/Pd oranı her iki grupta benzer olmasına karşın Ar akut PE grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edildi. SğV atım hacmi, akut PE hastalarında düşük olmakla beraber farklılık anlamlı değildi. İVC kollaps indeksi PE grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. SğV diyastol sonu alanın SV diyastol sonu alanına oranı akut PE grubunda kontrol grubuna göre önemli derecede yüksekti (Tablo11). Aşağıda 71 yaşında meme kanseri öyküsü olan akut PE hastasına ait ekokardiyografi kaydı izlenmektedir (Şekil 10). Ekokardiyografik kayıtlarda ileri derece genişlemiş SğV ve artmış PAB izlenmektedir.

Şekil 10. Akut PE hastasına ait ekokardiyografi kaydı



Şekil 11. Akut PE ve kontrol grubu ortalama SğV EF değerleri



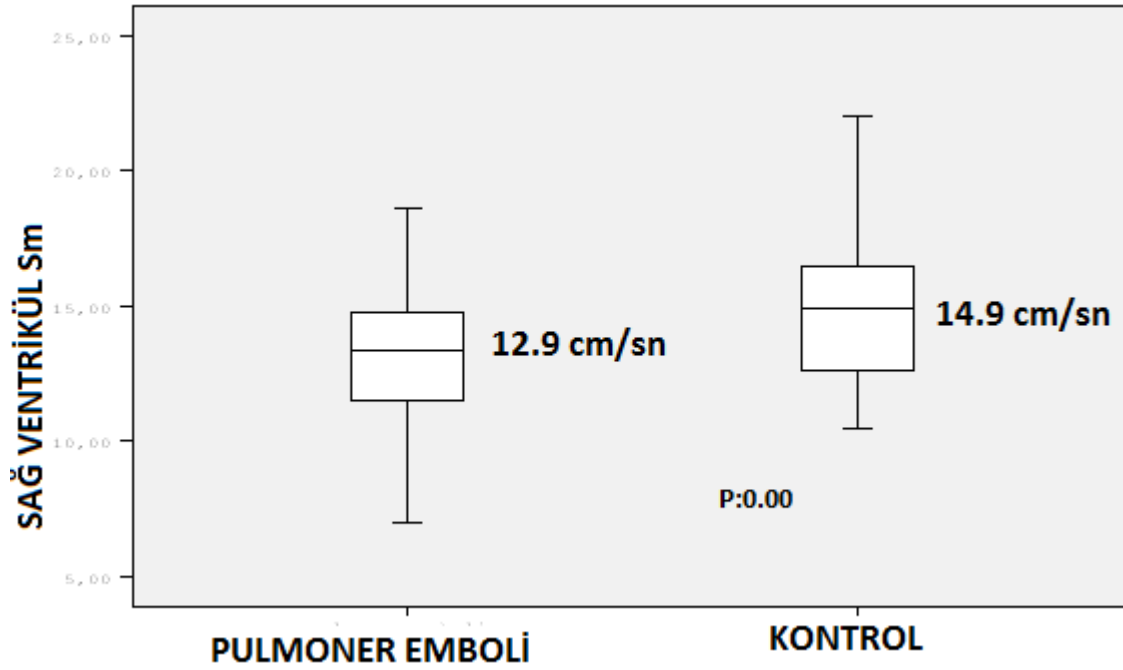
Tablo 11. Akut PE hastalarında ve kontrol grubunda konvansiyonel ekokardiyografi bulguları

	Akut PE n: 54	Kontrol n: 29	P
SğV EF (%)	46.2	60.5	0.00
Triküspit EDZ (msn)	172	194	0.09
Triküspit E/A	1.01	1.07	0.41
Mitral EDZ (msn)	188.2	188.4	0.98
Mitral E/A	0.90	1.03	0.10
Ps/Pd	1.19	1.18	0.83
Ar (cm/sn)	31.7	28.9	0.03
SğV atım hacmi (ml)	24.3	25.2	0.69
PAB-sistolik (mmHg)	45.0	24.7	0.00
İVC kollaps indeks (%)	0.36	0.62	0.00
SğValanı/SV alanı	0.84	0.59	0.00

Doku Doppler tekniği ile elde edilen SV lateral duvar ve interventriküler septum Sm değerleri arasında akut PE ve kontrol grupları arasında anlamlı fark izlenmedi. Ancak SğV

Sm değeri, PE hastalarında anlamlı düzeyde düşüktü (Şekil 12). SğV E/Em oranı, akut PE grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Benzer şekilde SğV İVRZ akut PE hastalarında anlamlı şekilde uzamıştı. Akut PE ve kontrol grupları arasında SV E/Em ve SV İVRZ değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi. SğV MPI ve SV MPI değerleri akut PE hastalarında anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 12).

Şekil 12. Akut PE hastalarında ve kontrol grubunda SğV Sm değerleri



Tablo 12. Akut PE hastalarında ve kontrol grubunda doku Doppler ekokardiyografi bulguları

	Akut PE n: 51	Kontrol n:29	P
SğV Sm (cm/sn)	12.9	14.9	0.00
SğV İKZ (msn)	57	60	0.26
SğV EZ (msn)	236	273	0.00
SğV İVRZ (msn)	67	57	0.00
SğV E/Em	6.5	5.0	0.04
SğV MPI	0.53	0.43	0.00
Lateral Sm (cm/sn)	9.8	9.6	0.66
Lateral İKZ (msn)	62	68	0.03
Lateral EZ (msn)	234	274	0.00
Lateral İVRZ (msn)	69	67	0.49

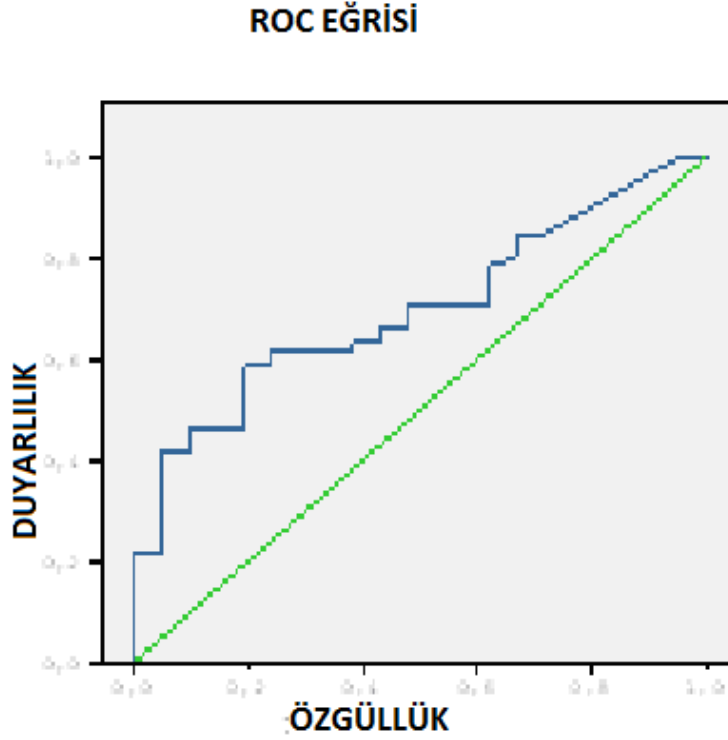
Lateral E/Em	8.6	8.4	0.29
Lateral MPI	0.68	0.51	0.11
Septal Sm (cm/sn)	8.4	8.4	0.99
Septal İKZ (msn)	59	57	0.44
Septal EZ (msn)	242	287	0.00
Septal İVRZ (msn)	66	75	0.04
Septal E/Em	11.1	9.8	0.25
Septal MPI	0.62	0.46	0.01
SV İKZ (msn)	61	63	0.38
SV EZ (msn)	238	280	0.00
SV İVRZ (msn)	68	71	0.37
SV E/Em	9.5	8.9	0.52
SV MPI	0.65	0.48	0.04

ROC eğrisi analizinde çCD40L'in kestirim değeri 0.7 ng/ml olarak alındığında (Şekil 13), çCD40L'in akut PE tanısında duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif tahmin değeri, negatif tahmin değeri ve testin tanısal doğruluğu tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Akut PE tanısında çCD40L'in tanısal değerleri (0.7 kestirim değerine göre)

		%95 Güven Aralığı
Duyarlılık	0.71	0.59–0.81
Özgüllük	0.52	0.32–0.72
Pozitif Tahmin Değeri	0.82	0.71–0.90
Negatif Tahmin Değeri	0.37	0.21–0.54
Tanısal Doğruluk	0.66	0.56–0.76

Şekil 13. Akut PE hastalarında çCD40L için ROC eğrisi



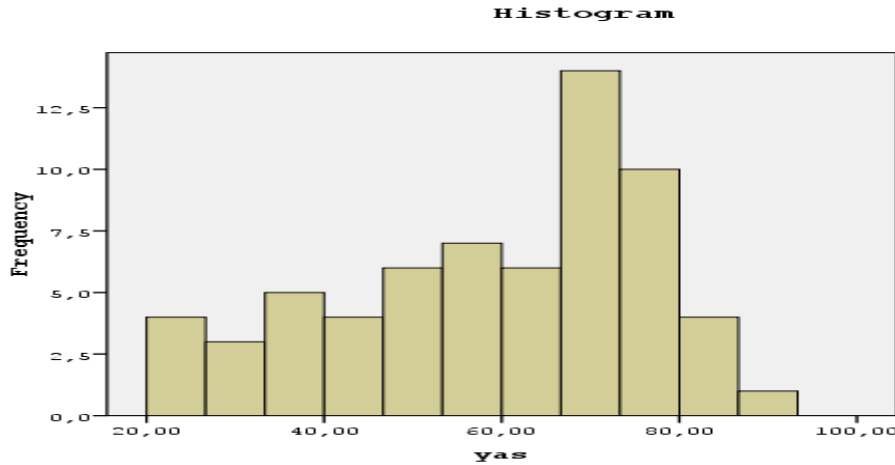
5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda, çCD40L'nin akut PE hastalarında anlamlı olarak artmış olduğunu tespit ettik. Yine PE hastalarında konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerden SğV EF ve İVC kollaps indeksi anlamlı olarak düşük iken PAB ve SğV/SV alanı oranı anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Doku Doppler incelemesinde PE hastalarında SğV Sm değeri daha düşük bulunurken, SğV E/Em ve SğV MPİ değerleri daha yüksek tespit edildi. PE'nin SV Sm değerini etkilemezken, SV MPİ değerini arttırdığı tespit edildi.

Akut PE, hayatı tehdit eden acil bir kardiyovasküler durumdur. Hastalığın tanı ve tedavisinde çok mesafe katedilmiş olmasına rağmen tanının atlanması ya da gecikmiş ve/veya uygunsuz tedavi nedeniyle mortalite oranları %7-%11 arasında olmak üzere oldukça yüksek seyretmektedir (3). Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz hastane içi mortalite oranı (%6) literatürle uyumludur. Akut PE için zemin hazırlayan faktörlerin bilinmesi ve

patogenezin daha fazla anlaşılması sonucu hastalığın önlenmesi daha fazla önem kazanmaktadır. Öte yandan yapılan çalışmalar, hastaların pek çoğunun halen yeterli VTE profilaksisi almadığını göstermektedir (tıbbi ya da cerrahi nedenle VTE riski altında olanların sırasıyla ancak %59 ve %40'ına efektif tromboproflaksi uygulandığı yapılan geniş çaplı bir çalışmada gösterilmiştir (66)). Epidemiyolojik çalışmalar VTE insidansının, kadın ve erkeklerde benzer olduğunu ve yaş ile birlikte arttığını göstermiştir (67). Benzer şekilde çalışmamızda özel bir seçim yapmamıza rağmen akut PE hastalarının %49'u kadın %51'i erkek hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların yaş dağılımlarına bakıldığında akut PE insidansının yaş ile arttığı, bizim araştırmamızda da açık şekilde izlenmektedir (Şekil 14). Çalışmamızda yaş ortalaması 58,4 yıl olup 60 yaş üstü hastaların oranı %53,8 idi. Yapılan çalışmalarda akut PE için yaş ortalamasının 62 olduğu ve hastaların %65'nin 60 yaş üstü olduğu gösterilmiştir (68).

Şekil 14. Akut PE hastalarının yaş dağılımları



ICOPER çalışmasında ikincil olmayan, yani zemin hazırlayan herhangi bir faktör olmadan ortaya çıkan akut PE hastalarının oranı %20 olarak rapor edilmiştir (5). Çalışmamızda akut PE hastalarımızın %18,4'ünde hiçbir zemin hazırlayıcı faktör ya da komorbid durum tesbit edilememiştir. Etiyolojik açıdan bakıldığında hastaların %20'sinde malignite, %50'sinde ise cerrahi, travma ya da immomibizasyon olduğu Avrupa Kalp

Cemiyeti tarafından yayınlanan güncel klavuzlarda belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda da akut PE hastalarının %13,8'inde malignite mevcutken %58,4'ünde immobilizasyon ve cerrahi, ikisi birlikte ya da tek başlarına etiyolojik faktörler olarak tespit edilmiştir.

İnflamasyon sürecinde önemli rol oynayan çCD40L'in aterotromboz ve arteriyel trombus patogenezindeki rolü üzerinde de pek çok çalışma yapılmıştır. çCD40L düzeylerinin kararlı ve kararsız anjinası olan hastalarda, akut Mİ geçirenlerde, DM'si olan ve anjiyografi ile KAH tespit edilenlerde arttığı gösterilmiştir (44,69,70). Özellikle kararlı ve kararsız anjinası olan hastalarda Aukrust ve arkadaşları, çCD40L'nin aterotromboz patogenezinde (plağın stabilizasyonunun bozulmasında ve sonuçta plak rüptüründe) rol aldığını bildirmişlerdir (44). Yine çCD40L düzeylerinin perkutan girişim uygulanan ya da bay-pass operasyonu geçirenlerde de arttığı tespit edilmiştir (71,72). Cipillone ve arkadaşları, bir adım öteye giderek çCD40L düzeylerinin perkutan girişim uygulananlarda restenoz için belirleyici olduğunu iddia etmişlerdir (72). Sağlıklı kadınlarda yapılan prospektif bir çalışmada ise çCD40L düzeylerinin kardiyovasküler olaylar için risk faktörü olduğu rapor edilmiştir (73). Bunun yanında akut serebral iskemide (47), periferik arter hastalığında (48), akut ve kronik kalp yetmezliğinde (49,50), pulmoner hipertansiyonda (52) çCD40L düzeylerinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Dikkat çekici bir diğer çalışmada atriyal fibrilasyonlu hastalarda çCD40L düzeylerinin gelecekteki inme geçirme ihtimalini belirleyebileceği bildirilmiştir (51).

Ancak güncel literatürde, VTE hastalarında çCD40L düzeyleri ile ilgili veri mevcut değildir. Teorik olarak patogenezinde; hiperkoagulabilite, endotel hasarı ve venöz staz olan VTE'de trombositlerden salınan endotel hasarı ile ilişkili, inflamasyon ve koagülasyon arasında bağı oluşturan ve prokoagulan etkisi olan çCD40L'in artması beklenmektedir. çCD40L'in arteriyel ve venöz tromboz arasında ilişkiyi açıklayabilecek sistem olması da muhtemeldir. Özellikle VTE'de tromboemboli gelişmeden önce klinik olarak yüksek riskli hastaları belirleyebilmemize rağmen, VTE için belirleyici olabilecek, kolay çalışılacak

biyokimyasal belirteç mevcut değildir. Tüm bu nedenlerden dolayı VTE ile sıklıkla birlikte olan ve ölümcül bir hastalık olan akut PE’de çCD40L düzeylerinin değerlendirerek yeni bir pencere ve çalışma alanı açmayı hedefledik.

Çalışmamızın temel amacı; akut PE hastalarında çCD40L düzeyinin artıp artmadığını tespit etmek, ekokardiyografik parametrelerdeki değişimi ve bunların çCD40L ile ilişkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Bu çalışmada, PE olgularında çCD40L düzeyinin belirgin olarak arttığını ilk kez gösterdik. Buna karşın PE lokalizasyonu ile çCD40L düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit etmedik. Benzer şekilde akut PE’nin klinik ciddiyeti, trombus yükü ile ilişkili ve prognostik anlamı olan SğV sistolik fonksiyon kaybı ile çCD40L arasında da anlamlı ilişki bulunmadı. Bu bulgular, çCD40L’nin akut PE’nin fizyopatolojik sürecinde yer aldığını, yani çCD40L’nin PE’nin bir sonucu olmaktan ziyade, pıhtılaşma sürecindeki etkisi nedeniyle PE’ye yol açan süreçte rol oynayan bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Yaptığımız güncel literatür taramasında, çCD40L için bir kestirim değeri, duyarlılık ve seçicilik belirtilmemiş, genellikle hasta grubu ile benzer demografik özelliklere sahip bireyler kıyaslanmış, hasta ve kontrol gruplarında ölçülen çCD40L değerlerinin ortalaması verilerek ortalamalar arasında anlamlı farklılık olup olmadığı belirtilmiştir. Akut koroner sendrom hastalarında yapılan bir çalışmada 8.0 ng/ml üzerindeki çCD40L değerlerinin, tekrarlayan miyokard enfarktüsü, ani ölüm ve rekürren anjina riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (74). Bizim çalışmamızda ise yapılan ROC eğrisi analizi ile çCD40L için 0,7 ng/ml kestirim değeri alındığında duyarlılığın %71, özgüllüğünün %52 olduğu tespit edilmiştir. çCD40L’nin bu kestirim değerinde testin tanısal doğruluğu %65 olarak hesaplanmıştır. Elde edilen bu değerler, özellikle negatif tahmin ettirici değer düşük olması, bu testin hasta olmayanları belirleme de kullanılabilecek bir tetkik olmaktan ziyade hasta olanları belirlemede faydalı olabileceğini göstermektedir.

Ekokardiyografi, masif/submasif PE'de oluşabilecek SğV fonksiyon bozukluğu veya genişlemesinin belirlenmesinde ve masif PE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır. SğV genişlemesi, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, SğV fonksiyon bozukluğunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ odacıklarda mobil trombüs, pulmoner hipertansiyon, patent foramen ovale, PE'li hastaların ekokardiyografik incelemesinde değerlendirilebilecek parametrelerdir. Ancak bu parametrelerdeki değişiklik esas olarak masif PE'de meydana gelir ve PE'nin ciddiyetini gösterir. Submasif PE olgularında SğV'nin genişlemesi, erken mortalite riskini gösterebilen bir durumdur ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoagülan yerine trombolitik tedavi önerilir. Erken mortalite riski yüksek bu alt grubun belirlenmesinde ekokardiyografik incelemenin yeri önemlidir. Ekokardiyografide SğV alanı/SV alanı normal insanlarda $<0,6$ 'dır, bu oranın $>1,0$ üzerinde olması ciddi SğV fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir (75). Benzer şekilde $\geq 0,9$ olmasının mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (76). Bu oran bizim çalışmamızda kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte $<0,9$ bulundu. Hasta grubunun genellikle ciddi olmayan PE olguları olduğu düşünülürse bu değerinde literatür verisiyle uyumlu olduğu görülmektedir. PE olgularında bu parametrenin değerlendirmesinin de tanıya katkı sağlayacağı düşünülebilir. Bu basit ve değerlendirmesi kolay parametreler, özellikle şok tablosu ile acil servise gelen ve masif emboliden kuşkulanan olgularda yapılacak ilk incelemenin neden ekokardiyografi olması gerektiğini izah etmektedir.

Konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerin değerlendirilmesinde, daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak SğV sistolik fonksiyonunun göstergesi olan EF, akut PE hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı biçimde daha düşük bulundu. Yine beklendiği gibi PAB, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. PAB artışı ile uyumlu olarak İVC kollaps indeksi, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. SğV, önyükteki değişikliklere kolaylıkla uyum sağlar fakat artyük artışına uyumu azdır.

PVD'nin artması durumunda SğV atım hacmi orantılı şekilde düşmeye başlar ve sonunda SğV genişler. Bu genişleme artmış oksijen tüketimi ve koroner akımda azalma nedeniyle, SğV yetmezliğinde daha fazla artışa neden olur. Çalışmamızda SğV atım hacmi, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olmakla beraber bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak belirtilmesi gereken husus akut PE hastalarında sıklıkla belirli derecelerde triküspit kapak yetmezliği de mevcut olduğundan Simpson's yöntemi ile hesaplanan atım hacminde yanıltıcı sonuçlar alınabilir.

Bu çalışmada konvansiyonel ekokardiyografik inceleme yanında akut PE hastaları ve kontrol grubunun doku Doppler ekokardiyografik verilerini de karşılaştırdık. Daha önce yapılan çalışmalarda SğV Sm değerinin, SğV EF ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir (77). Yine önceki çalışmalar ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da SğV Sm değeri, hasta grubunda anlamlı şekilde düşüktü. Bunun yanında sol ventrikül diyastol sonu basıncının önemli göstergesi olarak kabul edilen fakat günümüze kadar sağ ventrikül için yeterince değerlendirilmeyen E/Em değerini de analiz ettiğimiz bu çalışmada PE olgularında bu parametrenin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu bulgu PE'de fizyopatoloji ile uyumlu olarak SğV diyastol sonu basıncının arttığını göstermektedir.

MPI, ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının kombine indeksidir. Daha önce akut PE hastalarında yapılan çalışmalarda SğV MPI'nin akut PE hastalarında yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeninin sağ kalbin akut hacim yüklenmesine sekonder gelişen diyastolik fonksiyon bozukluğu sonucu İVRZ'nin uzaması olduğu belirtilmiştir(72). Çalışmamızda önceki bulgular ile uyumlu olarak SğV İVRZ'nin, akut PE hastalarında daha uzun, SğV MPI'nin de artmış olduğu tespit edildi. Hsiao ve arkadaşları, akut PE hastalarında yaptıkları çalışmayla SğV MPI'nin 0.55'ten fazla olmasının akut PE tanısında %85 duyarlılık ve %78 özgüllükle kullanılabileceğini göstermişlerdir (78). Bizim çalışmamızda hastaların SğV MPI ortalaması 0.62, kontrol grubunun ise 0.46 olarak bulunmuştur ki bu bulgu literatür ile uyumlu görünmektedir. Çalışmamızda iki grup arasında SV lateral duvar MPI'lerinde

istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmezken, septal MPI hasta grubunda anlamlı düzeyde artmış olarak tespit edildi. SV'ün septal ve lateral duvarlarından elde ettiğimiz MPI ortalaması olarak alınan SV MPI'sinin PE olgularında yüksek bulunması, özellikle septumda meydana gelen değişikliklere bağlı olarak, PE'nin SV fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürmüştür. Ancak akut PE hastalarında interventriküler septumun doku Doppler ile değerlendirilmesi paradoksal hareket nedeniyle önerilmemektedir (80). Çalışmamız ile uyumlu olarak literatürde daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde özellikle akut dönemde lateral duvardan hesaplanan SV MPI'sinin akut PE'de kontrol grubuna göre arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (79, 80). Bu bulgu, SV diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olabileceği gibi, SğV basınç yüklenmesi ve genişlemesine sekonder septumun sola kayması ve SV doluşunu kısıtlaması ile ilişkili olabilir. Bu değişkenlerin farklı derecelerdeki etkisine bağlı olarak SV MPI etkilenebilir. Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde Abacı ve arkadaşları, KAH'lı 38 hastada nitrogliserin kullanarak yaptıkları çalışmada, önyükteki değişikliklerin klasik yöntemlerde olduğu gibi doku Doppler yöntemi kullanılarak elde edilen SV diyastolik dolum örneğini de belirgin olarak değiştirdiğini bildirmişlerdir (81). Yine Yiğit ve arkadaşları, hemodiyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada, doku Doppler görüntüleme ile değerlendirilen diyastolik fonksiyonların 45 yaş altındaki grupta önyükten etkilenmediğini, bu yaşın üzerindeki hastalarda ise önyük ile ilişkili olarak değiştiğini bildirmişlerdir (82). Diğer taraftan Sohn ve arkadaşları, mitral anüler doku Doppler hızlarının ön yükten bağımsız olduğunu bildirmişlerdir (83). Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde SV diyastolik fonksiyonlarının her iki faktörden de etkilenebileceği düşünülebilir.

Ferrari ve arkadaşları, koroner yoğun bakım ünitesinde izlenen ve tümüne pulmoner anjiyografi yapılan 80 akut PE hastasının EKG bulgularını değerlendirmişlerdir. En sık rastlanan EKG bulguları olarak; V₁-V₄ derivasyonlarında T negatifliği (%68), S₁Q₃T₃ örneği (%50), komplet veya inkomplet RBBB'yi (%22) rapor etmişlerdir. Masif PE ile ilişkili olarak

anteriyor iskemi örneğinin duyarlılığını %85, özgüllüğünü de %81 olarak rapor etmişlerdir (84). Stein ve arkadaşları, yaptıkları geriye dönük çalışmada 117 akut PE hastasının EKG'lerini değerlendirmişler sonuç olarak en sık EKG değişikliğinin non spesifik ST-T değişiklikleri (%49) olduğunu göstermişlerdir (85). Nielsen ve arkadaşları, 87 akut PE hastası ile yaptıkları çalışmada EKG'de sağ yüklenme bulgularının (RBBB, S₁Q₃T₃, prekordiyal derivasyonlarda T dalga negatifliği, sağ aks) %82 ile en sık bulgu olduğunu rapor etmişlerdir (86). Daha büyük bir hasta grubunda (246 hasta) Rodger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, EKG bulguları daha ayrıntılı değerlendirilmiş, bu çalışmada da en sık EKG bulgusunun taşikardi olduğu (%42,2), atriyal fibrilasyonun %4,4 oranında izlendiği gösterilmiştir, %9 hastada EKG normal olarak değerlendirilmiştir (87). Çalışmamızda elde ettiğimiz EKG bulguları literatür ile uyumluydu. En sık rastlanan bulgunun taşikardi (%53) olduğu görüldü. Yine önceki çalışmalar ile benzer olarak taşikardi dışında en sık bulgular sırasıyla; anteriyor prekordial derivasyonlarda iskemik değişiklikler(%40), S₁Q₃T₃ (%38.4) ve RBBB (%21.5) olarak tespit edildi. Tamamen normal bir EKG'nin akut PE tanısını dışlamayacağı bizim çalışmamızda da gösterilmiştir (%8 hastada EKG tamamen normaldi).

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışma bulgularının gerçek hayat verileri ile uyumluluğu sorgulanabilir ancak çalışılan laboratuvar parametresinin teorik olarak pek çok durumdan etkilenebilecek bir parametre olması nedeniyle kontrol grubu acil servise başvuran hastalardan seçilmemiştir. Hasta grubu, görece olarak yeterli olmasına rağmen kontrol grubunun sayısı çalışma kitindeki sınırlılıktan dolayı yetersiz kalmıştır. Çalışma dizaynından kaynaklanan nedenlerden dolayı hastaların çoğunluğu hemodinamik olarak stabil submasif PE olguları olmuştur. Masif akut PE hastalarında yapılacak olan ayrıntılı ekokardiyografik inceleme tedavide gecikmeye yol açabileceğinden ve hastaların klinik durumu çok kesitli pulmoner BT çekilmesine olanak sağlamadığından masif PE vakalarının sayısı çalışmada sınırlı kalmıştır. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. çCD40L'in riskli hastalarda gelecekte VTE gelişimi için tahmin ettirici olup olmayacağı

konusunda bilgi elde edilememiştir. Tüm bu nedenlerden ötürü daha geniş hasta ve kontrol grubunda prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak çalışma hipotezimiz ile uyumlu olarak akut PE hastalarında çCD40L düzeylerinin arttığı tespit edildi. Artmış çCD40L düzeylerinin sürecin bir sonucu mu ya da nedeni mi olduğu konusunda öngörülerimiz daha çok patogeneze katılan bir faktör olduğu yönünde olmasına rağmen mevcut veriler ışığında bu sorunun cevabı verilememektedir. Çalışmamız, akut PE tanısında bilinen konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinin yanında doku Doppler incelemesinin de (özellikle SğV MPI'nin incelenmesi ile) PE'nin değerlendirilmesinde önemli katkılar sağlayabileceğini göstermektedir.

6. ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızda, hayatı tehdit edici ve görece sık karşılaşılan acil bir kardiyovasküler patoloji olan akut PE'nin patogenezini daha fazla aydınlatabilmek, erken tanı ve risk sınıflamasına katkıda bulunabilmek amacıyla özellikle enflamasyon ve tromboz ile ilişkili çCD40L düzeylerinin akut PE hastalarında benzer demografik özelliklere sahip olan kontrol grubu ile kıyaslanması hedeflenmiştir. Bunun yanında Akut PE hastalarında konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografik parametrelerindeki farklılıklar ve bunların çCD40L değerleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

Metod: Tanımlayıcı ve kesitsel çalışmamıza, Ocak 2010 ve Temmuz 2010 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde akut PE tanısı konan 65 hasta ve hastalar ile benzer demografik özellikleri ve komorbiditeleri olan sağlıklı 29 gönüllü dâhil edildi. Hastaların tümünün, kontrol grubunun 21'nin çCD40L değerleri ELİSA yöntemi ile eBioscience (BenderMed Systems, Avusturya) kiti kullanılarak çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunun geleneksel iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik verileri yanında doku Doppler ekokardiyografik parametreleri kaydedildi. Hasta ve kontrol grubunda elde edilen değişkenler karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında demografik özellikler ve komorbiditeler açısından istatistiksel farklılık yoktu. çCD40L düzeyinin akut PE hastalarında (5.3 ng/ml), kontrol grubuna(1.4 ng/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olduğu görüldü ($P<0.001$). çCD40L kestirim değeri 0.7 ng/ml olarak alındığında PE olgularını tanıma yönünden duyarlılık 0.71, özgüllük 0.52, pozitif tahmin değeri 0.82, negatif tahmin değeri 0.37 ve tanısal doğruluğu 0.65 olarak hesaplandı. çCD40L değerleri ile akut PE ciddiyetinin göstergesi olan ekokardiyografi parametreleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki izlenmedi. Hasta grubunda SğV EF belirgin düşük (46.2 karşı 60.5 $P<0.001$), PAB anlamlı yüksek (45 mmHg karşı 24.7 mmHg $P<0.001$) ve İVC kollaps indeksi istatistiksel anlamlı düzeyde düşük (0.36 karşı 0.62 $P<0.001$) tespit edildi. Pulsed wave doku Doppler tekniği ile değerlendirilen SğV MPI'nin akut PE hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı (0.53 karşı 0.43 $P<0.001$), SğV E/Em oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu (6.5 karşı 5,0 $P: 0.04$) ve SğV İVRZ'nin anlamlı şekilde uzadığı(67msn karşı 57msn $P<0.001$) tespit edildi.

Sonuç: çCD40L daha önce yapılan çalışmalarda aterotromboz ve enflamasyonda gösterilmiş olan rolü yanında venöz tromboz patogeneğinde de rolü olduğu, ilk olarak gösterilmiştir. Prediktif ve prognostik değeri açısından ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanında özellikle SğV EF, İVC kollaps indeksi, Sm, MPI, E/Em gibi ekokardiyografik parametreler PE olgularının tanısında kullanılabilecek değişkenler olarak tespit edilmiştir.

7. ABSTRACT

Background: The main aim of the study was to evaluate soluble CD40 Ligand(sCD40L) levels that is associated with inflammation and thrombosis in predicting early diagnosis and risk stratification of pulmonary embolism(PE) which is life threatening and relatively frequent emergency cardiovascular pathology. The sCD40L levels in patient with PE were compared with control group with similar demographic features and comorbidities.

We also aimed to investigate differences in conventional and tissue Doppler echocardiographic parameters in patient with PE and their relationship with sCD40 L levels.

Methods and Materials: Our descriptive and cross-sectional study population included 29 healthy voluntary controls and 65 patients with diagnosis of PE who were admitted to Selcuk University, Meram School of Medicine Hospital between January 2010 to July 2010. The sCD40L levels of all of the PE patients and 21 patients of the control group were quantified by ELISA method eBioscience (BenderMed Systems, Austria). In addition to two-dimensional and Doppler echocardiographic parameters, tissue Doppler parameters were also recorded and these parameters were compared between patient and control groups.

Results: There was not statistically significant difference between two groups with regard to demographic features and comorbidities. sCD40L levels were significantly elevated in acute PE group compared to control group; 5.3 ng/ml and 1.4 ng/ml, respectively ($p < 0.001$). When sCD40L's cut-off value is accepted as 0.7 ng/ml, the test sensitivity is 0.71 and the specificity is 0.52, the positive predictive value is 0.82, the negative predictive value is 0.37, and the diagnostic accuracy is 0.65. There was no correlation between sCD40L levels and echocardiographic parameters which are indicators of severity of PE. Right ventricular EF was detected to be significantly lower (46.2 versus 60.5 $P < 0.001$), whereas PAB was found to be significantly higher (45 mmHg versus 24.7 mmHg $P < 0.001$) and inferior vena cava collaps index was also found to be significantly lower (0.36 versus 0.62 $P < 0.001$) in patient group. Right ventricular myocardial performance index values were evaluated by pulsed wave tissue Doppler technique and significantly increased in PE group compared to control group; 0.53 versus 0.43, respectively. Furthermore, the right ventricular E/Em was found significantly higher (6.5 versus 5.0 $P: 0.04$) and right ventricular IVRT was significantly prolonged in PE group compared to control group (67 msec versus 57 msec $P < 0.001$).

Conclusion: In addition to previous studies which showed association of sCD40L with atherothrombosis and inflammation, in the present study, we demonstrated a role of

sCD40L in pathogenesis of venous thrombosis for the first time. Further studies are needed to clarify the predictive and prognostic value of sCD40L. Furthermore, especially right ventricular EF, inferior vena cava collaps index, Sm, myocardial performance index, E/Em were detected as new echocardiographic parameters for the diagnosis of PE.

8. KAYNAKLAR

- 1-Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994;271:223-5
- 2-Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:22-30.
- 3-Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2004;93:1197-9.
- 4-Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol* 2005;95:1525-6
- 5-Goldhaber SZ, Visani L. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
- 6-Goldhaber SZ. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-5
- 7-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
- 8-Seaton D, Seaton A. Pulmonary Embolism. *Crafton and Douglas's Respiratory Diseases* 2nd ed. Blackwell Scientific Publications 2000;718-47
- 9-Spitzer WO. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international casecontrol study. *Br Med J* 1996;312: 83-8
- 10-Anderson FA. A population- based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991;151: 933-8
- 11-Winter JH, Buckler PW, Bautista AP, Smith FW, Sharp PF, Bennett B. Frequency of venous thrombosis in patients with an exacerbation of chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1983;38:605-608
- 12-Hurts's *The Heart*(10th ed). Vol. 2. New York, McGraw-Hill Co, 2001;1625-43
- 13-Hansson P, Sorbo J, Erikson H. Recurrent Venous Thromboembolism After Deep Vein Thrombosis. *Arch Intern Med.* 2000;160: 769-74
- 14-Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk Factor for Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003;107: 1-16
- 15-Talbot RW, Heppell J, Dozois RR. Vascular complications of inflammatory bowel diseases. *Mayo Clin Proc.* 1986;61:140
- 16-Herold CJ, Bankier AA, Burghuber OC. Pulmonary embolism: pulmonary vascular disorders, vasculitides and hemorrhage. *Comprehensive Respiratory Medicine*, Philadelphia, Mosby. 1999;1-12
- 17-Carine J.M. Doggen, Nicholas L. Smith, Rozenn N. Lemaitre, Susan R. Heckbert, Frits R. Rosendaal. Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis: *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1970-5
- 18-Mario von Depka. Increased lipoprotein(a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism: 2000 by The American Society of Hematology: *Blood.* 2000;96: 3364-8
- 19-Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007;370:1773-9.

- 20-McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28:288–94.
- 21-Sahin A. Venöz Tromboembolizm Tanı ve Tedavi. *Bilimsel Tıp Yayınları* 2005;187-96
- 22-Wood KE et al. Major pulmonary embolism. review of a pathophysiologic approach to the golden hour of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
- 23-Timuralp B. Pulmoner tromboembolide Kardiyovasküler Sistemde Gelisen Patofizyolojik Değişiklikler. *Anadolu Solunum Dernegi Toraks Yayınları* 2001; 73-3.
- 24-Stein PD. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100: 598-603
- 25-Schoenfeld CN et al. *Emergency Medicine: A comprehensive Student Guide* (5th ed). New York, McGraw-Hill Co. 2000;396-401
- 26-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;263:2753–9.
- 27-Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416–20.
- 28-Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109: 78-81
- 29-Samuel Z Goldhaber. Pulmonary Embolism. *Lancet* 2004;363:1295-305
- 30-Pistolesi M, Miniati M. Imaging techniques in treatment algorithms of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2002;19:28-39
- 31-Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest* 2001;120: 474-81
- 32-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.
- 33-Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002;90:507–11.
- 34-Hsiao SH, Chang SM, Lee CY, Yang SH, Lin SK, Chiou KR. Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006;98:685–90.
- 35-Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109: 2160-7
- 36-Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577–82.
- 37-Task force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2008;29: 2276-315
- 38-Kucher N, Luder CM, Dornhofer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;24:366–76.
- 39-Eva L, Taavo T, Agneta S. Role of platelet P-Selectin and CD40 Ligand in the Induction of Monocytic Tissue Factor Expression. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2000;20:2322-8
- 40-Inwald DP, McDowall A, Peters MJ, Callard RE, Klein NJ. CD40 is constitutively expressed on platelets and provides a novel mechanism for platelet activation. *Circulation Research* 2003;92:1041-8
- 41-Uwe S, Peter L. CD40 Signaling and plaque instability. *Circulation Research* 2001;89:1092-103
- 42- Szmítko PE. New marker of inflammation and endothelial cell activation. *Circulation* 2003;108:1917
- 43-Nakamura Y, Nakamura K, Fukushima-Kusano K, Ohta K, Matsubara H, Hamuro T, Yutani C, Ohe T. Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis. *Cerebrovasc Dis.* 2004;3:1–5
- 44-Aukrust P, Muller F, Ueland T, Berger T, Aaser E, Brunsvig A, et al, Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patient with USAP: possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1999;100:614-20.
- 45- Garlich CD, Eskafi S, Raaz D, Schmidt A, Ludwig J, Herrmann M, Klinghammer L, Daniel WG, Schmeisser A. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets. *Heart.* 2001;86(6):649-55.

- 46-Christopher Heeschen, Stefanie Dimmeler, Christian W. Hamm, Marcel J. van den Brand, Eric Boersma, Andreas M. Zeiher. CAPTURE Study. *N Engl J Med* 2003;348:1104-11.
- 47-Garlichs CD, Kozina S, Fateh-Moghadam S. Upregulation of CD40-CD40 ligand (CD154) in patient with acute cerebral ischemia. *Stroke* 2003; 34:1412-8
- 48-Blann AD, Tan KT, Tayebjee MH. Soluble CD40L in peripheral artery disease. Relationship with disease severity, platelet markers and the effects of angioplasty. *Thromb Haemost* 2005;93:578-83
- 49-Stumpf C, Lehner C, Eskafi S. Enhanced levels of CD154 (CD40 ligand) on platelets in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;5:629-637
- 50-Ueland T, Aukrust P, Yndestad A. Soluble CD40 ligand in acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:1101-7
- 51-Duygu H, Barışık V, Kurt H, Turk U . Prognostic value of soluble CD40 ligand in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2008;10:210-4
- 52-Damas JK, Otterdal K, Yndestad A. Soluble CD40 ligand in pulmonary arterial hypertension: possible pathogenic role of the interaction between platelets and endothelial cells. *Circulation* 2004;110:999-1005
- 53-Varo N, Vicent D, Libby P, Nuzzo R, Calle-Pascual A, Bernal MR et al. Elevated plasma levels of the atherogenic mediator soluble CD40 ligand in diabetic patients . *Circulation* 2003;107:2664-9.
- 54-Jin-Chuan Yan, Gen-Shan Ma, Zong-Gui Wu, Xian-Tao Kong, Ren-Qian Zongb, Lin-Zen Zhan. *Clinica Chimica Acta* 2005;355:191-6.
- 55-Cipallone F, Mezetti A, Porreca E, Di Febbo C, Nutini M, Fazio M, et al. Upregulation CD40 and CD40 ligand and prothrombotic state in hypercholesterolemia, effects of statin therapy. *Circulation* 2002;106:399-402.
- 56-Alam M, Høglund C. Assessment by echocardiogram of left ventricular diastolic function in healthy subjects using the atrioventricular plane displacement. *Am J Cardiol.* 1992;69:565-8.
- 57-Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R: Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:618-28.
- 58-Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK. Doppler Evaluation of Left and Right Ventricular Diastolic Function: A Technical Guide for Obtaining Optimal Flow Velocity Recordings. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:271-91.
- 59-Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol.* 1995;2:135-6.
- 60-Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10:169-78.
- 61-Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, Cetta F, Seward JB. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998;11:849-56.
- 62-Meluzin J, Pinarova L, Bakala J. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion a new, rapid and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart* 2001;24:135-9.
- 63-Kukulski T, Hubbert L, Arnold M. Normal region right ventricular function and its change with age: A Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echo,* 2000;13:194-204.
- 64-Meluzin J, Spinarova L, Bakala J. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular motion: a new, rapid, and noninvasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2000;22:340-8.
- 65-Meluzin J, Spinarova L, Bakala J. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion: a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function *Eur Heart J.* 2001;22:340-8.
- 66-Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371:387-94.
- 67-Seligshon U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222-331
- 68- 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;157:1665-70.

- 69-Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW. CAPTURE Study Investigators. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348:1104–11
- 70- Marx N, Imhof A, Froelich J. Effect of rosiglitazone treatment on soluble CD40L in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation* 2003;107:1954–7
- 71-Nannizzi-Alaimo L, Rubenstein MH, Alves VL. Cardiopulmonary bypass induces release of soluble CD40 ligand. *Circulation* 2002;105:2849–54
- 72-Cipollone F, Ferri C, Desideri G. Preprocedural level of soluble CD40L is predictive of enhanced inflammatory response and restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 2003;108:2776–82
- 73-Schönbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci* 2001;58:4–43
- 74-Yan JC, Zhu J, Gao L. The effect of elevated serum soluble CD40 ligand on the prognostic value in patients with acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta.* 2004;343:155-9
- 75-Goldhaber SZ. Thrombolysis for pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1131-2
- 76-Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med* 2003;24: 13-28.
- 77-Ozdemir K, Altunkeser BB, Icli A, Ozdil H, Gok H. New parameters in identification of right ventricular myocardial infarction and proximal right coronary artery lesion. *Chest* 2003;124:219-26.
- 78-Hsiao SH. Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006;98:685–90
- 79-Shih-Hung Hsiao, Shu-Hsin Yang, Wen-Chin Wang. Usefulness of Regional Myocardial Performance Index to Diagnose Pulmonary Embolism in Patients With Echocardiographic Signs of Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol* 2006;98:1652–5
- 80-Shih-Hung Hsiao, Chiu-Yen Lee, Shu-Mei Chang et al. Pulmonary Embolism and Right Heart Function: Insights from Myocardial Doppler Tissue Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2006;19:822-8
- 81-Abacı A, Oğuzhan A, Kıranatlı B, Eryol NK, Ergin A: Doku Doppler görüntüleme yöntemi ile değerlendirilen sol ventrikül diyastolik dolum hızları önyükten bağımsız mı? *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27:578-81
- 82-Yiğit F, Zümrütdal AÖ, Topcu S, Demircan Ş, Yalçın F, Müderrisoğlu H: Hemodiyaliz hastalarında doku Doppler görüntüleme yönteminin diyastolik fonksiyonları değerlendirmedeki rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:690-4
- 83-Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al: Assesment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-80
- 84- Ferrari E, Imbert A, Chevalier T. The ECG in pulmonary embolism. *Chest* 1997;111:537-43
- 85-Stein, PD. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.*1991;68:1723.
- 86-Nielsen TT. Changing electrocardiographic findings in pulmonary embolism in relation to vascular obstruction. *Cardiology* 1989;6:274.
- 87-Rodger M, Makropoulos D, Turek M. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2000;86:807-809.

9. TEŞEKKÜR

Öncelikle Selçuk Üniversitesi Kardiyoloji 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 Prof. Dr. Hasan GÖK Hocama,

Benim, tüm araştıma görevlisi arkadaşlarımla ve hocalarımla gözünde apayrı yeri olan, hem insani vasıfları hem de doktorluk meziyetleri ile örnek aldığım, tez danışmanım olması nedeniyle kendimi ayrıca şanslı hissettiğim saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Kurtuluş Özdemir'e,

Anabilim dalımızın Saygın Hocaları Prof. Dr. Mehmet Tokaç, Prof. Dr. Hasan Hüseyin Telli, Doç. Dr. Mehmet Yazıcı, Doç. Dr. M. Akif Düzenli, Doç. Dr. Ahmet Soylu hocalarıma, özellikle Doç. Dr. İlknur Can hocama,

Sıcaklık ve desteklerini her an yanımda hissettiğim ağabeylerim Yrd. Doç. Dr. Mehmet Kayrak, Yrd. Doç. Dr. Umuttan Doğan, Uzm. Dr. Hakan Akıllı, Uzm. Dr. Alpay Arıbaş'a,

Tezime sağladıkları katkılardan dolayı Yrd. Doç. Dr. Aysel Kıyıcı ve Prof. Dr. Sait Bodur Hocalarıma,

Anabilim dalı eski öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Bülent Behlül Altunkeser ve bilhassa Prof. Dr. M. Sıddık Ülgen hocalarıma,

Anabilim dalında birlikte çalıştığım başta değerli arkadaşım Dr. Çetin Duman olmak üzere apayrı güzellikleri olan tüm abi ve kardeşlerime,

Tüm Kardiyoloji kliniği hemşire ve personeline,

Sınırsız fedakârlıkları ile bugünlere ulaşmama vesile olan sevgili annem, babam ve aileme,

Dünyamı aydınlatan çok sevdiğim eşim Ayşegül'üme ve dünyaya gelmesini dört gözle beklediğimiz bebeğimize,

Sonsuz teşekkürler ediyorum.

TABLO, ŞEKİLLER

Tablo 1. Venöz tromboemboliye zemin hazırlayan etkenler

Tablo 2. Wells Klinik Olasılık Skorlaması

Tablo 3. D-dimer ölçüm teknikleri

Tablo 4. Akut PE'de onaylanmış ve ülkemizde kullanılan trombolitik rejimler

Tablo 5. Dışlama Kriterleri

Tablo 6. Akut PE hastalarının ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve komorbid durumları

Tablo 7. Akut PE hastalarının EKG bulguları

Tablo 8. Akut PE hastalarında ve kontrol grubunda ortalama çCD40L düzeyleri

Tablo 9. Akut PE hastalarında emboli lokalizasyonuna göre çCD40L düzeyleri

Tablo 10. Akut PE hastalarında SğV yetmezliği olanlar ve olmayanlarda çCD40L düzeyleri

Tablo 11. Akut PE hastalarında ve kontrol grubunda konvansiyonel ekokardiyografi bulguları

Tablo 12. Akut PE hastalarında ve kontrol grubunda doku Doppler ekokardiyografi bulguları

Tablo 13. Akut PE tanısında çCD40L'in tanısal değerleri (0.7 kestirim değerine göre)

Şekil 1. Akut PE’de Humpton hörgücü görünümü

Şekil 2. 71 yaş kadın hastada çok kesitli pulmoner BT anjiyografi de sol ana pulmoner arter bifürkasyonunda dolma defekti (emboli) görünümü

Şekil 3. Akut PE’de pulmoner anjiyografi görünümü

Şekil 4. çCD40L’in inflamasyon, endotel ve trombosit aktivasyonu ve koagulasyondaki rolü

Şekil 5. TAPSE ölçümü

Şekil 6. Akut PE’de güncel tanı algoritması

Şekil 7. Doku Doppler hızları ve zaman intervalleri

Şekil 8. Akut PE hastasına ait EKG kaydı

Şekil 9. Akut PE hastaları ve kontrol grubunda çCD40L düzeyleri

Şekil 10. Akut PE hastasına ait ekokardiyografi kaydı

Şekil 11. Akut PE ve kontrol grubu ortalama SğV EF değerleri

Şekil 12. Akut PE hastalarında ve kontrol grubunda SğV Sm değerleri

Şekil 13. Akut PE hastalarında çCD40L için ROC eğrisi

Şekil 14. Akut PE hastalarının yaş dağılımları