



T.C  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PULMONER EMBOLİDE SERUM NEOPTERİN DÜZEYLERİNİN  
HASTALIĞIN CİDDİYETİ VE MORTALİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Duygu KÖPRÜCÜOĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2012



T.C  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PULMONER EMBOLİDE SERUM NEOPTERİN DÜZEYLERİNİN  
HASTALIĞIN CİDDİYETİ VE MORTALİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Duygu KÖPRÜCÜOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Ahmet URSAVAŞ

BURSA – 2012

## İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Özet.....	ii
Summary (İngilizce özet).....	iii-iv
Giriş.....	1-31
Gereç Yöntem.....	32-34
Bulgular.....	35-41
Tartışma ve Sonuç.....	42-50
Kaynaklar.....	51-63
Teşekkür.....	64-65
Özgeçmiş.....	66

## ÖZET

Pulmoner embolizm, hemostatik dengenin bozulduğu, morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Bu hastalıkta erken tanı ve prognostik süreçle ilgili yeni belirteçlere ihtiyaç vardır. Bilindiği gibi inflamasyon ve hemostaz ortak aktivasyon ve geribildirim mekanizmaları içeren, birbirine bağımlı olaylardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda endotel mikropartiküllerinin ve trombositlerin, monositlerle yaptığı eşleşmelerin venöz tromboemboli patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir.

Neopterin, insan monosit ve makrofajlarının interferon- $\gamma$  ile uyarılması sonucu salınan bir pteridin türevidir. Septik şok, viral enfeksiyonlar, tüberküloz, romatoid artrit vb inflamatuvar hastalıklarda, malignitelere, akut miyokard enfarktüsünde yüksek neopterin seviyeleri ve hastalığın progresyonu arasında ilişki bulunmuştur.

Bu çalışmanın amacı pulmoner embolide monosit/makrofaj aktivasyonunu neopterin düzeyine göre değerlendirmek, neopterin seviyeleri ile hastalığın ağırlık derecesi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Çalışmamıza 41 pulmoner emboli hastası ve 29 pulmoner embolisi olmayan hasta, kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Pulmoner emboli grubunun ortalama neopterin düzeyi 39,2 nmol/ L, kontrol grubunun ortalama neopterin düzeyi 41,93 nmol/ L saptandı. Bu değerler üst sınır (10 nmol/ L) kabul edilen değere göre yüksekti ancak pulmoner emboli ve kontrol grubu arasında neopterin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hastalığın ağırlığı ile neopterin seviyeleri arasında korelasyon gözlenmedi.

Kontrol grubunda neopterin seviyelerinin yüksek olması bu inflamasyon belirtecinin ileri yaş ve komorbiditesi olan hasta grubunda tanısız ve prognostik açıdan değerini düşürmektedir. Bu konuda neopterinin etkili bir parametre olup olmadığını anlayabilmek için daha fazla vakayı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Pulmoner emboli, tromboz, inflamasyon, neopterin

## SUMMARY

### **Evaluation of the Relationship Between Serum Neopterin Levels and the Disease' s Severity and Mortality in Pulmonary Embolism**

Pulmonary embolism is a disease in which hemostatic balance is damaged and that has high morbidity and mortality. New markers for early diagnosis and prognostic evaluation of the disease are needed. It's known that, inflammation and hemostasis are linked processes that share common activation and feedback mechanisms. In the late years it has been shown that the coupling of endothelial microparticles and thrombocytes with monocytes is related with the pathogenesis of venous thromboembolism.

Neopterin is a pteridin derivative that is released from human monocytes and macrophages by stimulation of interferon- $\gamma$ . High neopterin levels and correlation with the disease progression have been found in septic shock, viral infections, tuberculosis, rheumatoid arthritis like inflammatory diseases, malignancies, acute myocardial infarction.

The purpose of this study is to evaluate the monocyte/ macrophage activation according to neopterin levels in pulmonary embolism and to investigate the relationship between neopterin levels and the severity of the disease.

Forty-one patients having, 29 patients not having pulmonary embolism were enrolled in our study. Mean neopterin level was 39,2 nmol/ L in pulmonary embolism group, 41,93 nmol/ L in control group. Although the results were higher than the upper normal limit, (10 nmol/ L) there was no statistically significant difference between the two groups. There was no correlation between severity of the disease and neopterin levels.

High levels of neopterin in control group decreases the value of this marker as being a good tool for diagnosis and the prognostic evaluation of pulmonary embolism, in old patients having comorbidities. Large studies are

needed to understand better if it's an effective parameter or not in this purpose.

**Key Words:** Pulmonary embolism, thrombosis, inflammation, neopterin

# GİRİŞ

## Pulmoner Emboli Tanımı ve Epidemiyoloji

Pulmoner embolizm (PE) ve derin ven trombozu (DVT) venöz tromboembolizmin (VTE) iki ayrı klinik sunumudur. Her ikisi de aynı kolaylaştırıcı faktörlere sahiptir (1). Çoğu olguda pulmoner emboli DVT' nin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Pulmoner emboli venlerde gelişen trombozlardan kopan parçaların pulmoner arter ve dallarını tıkamasına verilen isimdir. Derin ven trombozu ile bacak derin venleri, daha çok ilio-femoral venlerde gelişen tromboz kastedilmektedir. PE % 90 bacak derin venlerinde gelişen trombozlar nedeniyle oluşmaktadır (2). DVT geçiren hastaların % 10' unda daha sonra PE gelişmekte ve bunların % 10' u kaybedilmektedir. Ayrıca yağ damlacıkları, amnion sıvısı, parazitler, tümör veya enfekte trombüsler, venöz sisteme giren herhangi bir yabancı cisim de akciğerlere ulaşarak pulmoner emboliye yol açabilir ( 3).

DVT % 50 olguda asemptomatiktir. Semptomatik proksimal DVT olgularının % 50' sinde PE gelişir. Yıllık ortalama VTE insidansı yaklaşık 1/ 1000' dir. Yaş ilerledikçe bu insidans belirgin olarak yükselir ve 85 yaş civarında 1/ 100' e ulaşır. Kırk yaşın üzerinde her 10 yıl için VTE insidansı ikiye katlanmaktadır (4).

Hastalığı klinik semptom ve bulguları nonspesifik olduğundan gerçek insidansın belirlenmesi güçtür. Hastaların yarısından fazlasına tanı konulamamaktadır. Bu grupta nüks ve mortalite oranları çok daha yüksektir (5).

Ölüm oranı PE gelişimini takiben ilk 3 ay içinde en yüksek değerdedir. PE hastane mortalitesinde rol oynayan başlıca nedenlerden biridir. Venöz tromboembolizm, kardiyovasküler hastalık nedeni ölümler içinde koroner arter hastalığı ve inmeden sonra 3. sırada yer almaktadır. Tüm hastane ölümlerinin % 5-15' inden sorumludur (6).

Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 600.000' den fazla insanda pulmoner tromboemboli görüldüğü bildirilmiştir (7,8). Pulmoner tromboemboli erkeklerde kadınlardan, siyahlarda beyazlardan daha fazla ölüme yol açmaktadır (7,9).

Avrupa kardiyoloji birliğinin en son yayınladığı pulmoner emboli çalışma raporunda yıllık yeni olgu sayısı Fransa için 100.000, İngiltere ve Galler için 65.000 ve İtalya için 60.000 olarak bildirilmektedir (10).

Pulmoner emboli sıklığındaki azalma otopsi serilerinde kendisini 1975' den sonra göstermiş; nitekim 1965- 1990 yılları arasında, 25 yıllık bir periyodu içeren çalışmada, 14.667 otopsi ve 6436 venogram üzerinden VTE prevalansının % 6,1' den % 2,1' e indiği, post-operatif DVT' de belirgin azalma gözlenirken post-operatif olmayan DVT' de sabit bir hız olduğu gösterilmiştir (11).

## **Patogenez ve Risk Faktörleri**

### **Normal Hemostaz**

Normal koşullarda hemostaz, zedelenme sonrası kanamanın durdurulmasını sağlayan mekanizmaları kapsar (12,13). Zedelenme ile damar duvarında bir dizi değişiklik meydana gelir.

İlk yanıt olarak hasar sonrası refleks nörojenik mekanizmalarla kısa süreli bir vazokonstriksiyon oluşur. Endotelin gibi endotel kaynaklı faktörlerin lokal salınımı vazokonstriksiyonu güçlendirir. Bu etki geçicidir. Trombosit ve pıhtılaşma sistemi aktive olmazsa kanama devam eder.

Endotel örtüsünün ortadan kalkması ile trombositler, trombojenik olan endotel altı ekstrasellüler matriks ile karşılaşır, damar duvarına yapışır ve aktive olur. Aktive olan trombositler şekil değişikliğine uğrar ve sekretuar granüllerini serbestleştirirler. Bu granüllerden açığa çıkan adenosin difosfat (ADP) ve endotel hücrelerinden sentezlenen tromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) daha fazla trombositin kümeleşmesine yol açar ve hemostatik tıkaç oluşur,



böylece primer hemostaz sağlanmış olur. Primer hemostaz geçici olup kısa süreli olarak kanamayı önler.

Zedelenme bölgesinde, trombositlerde aktivasyon ve kümeleşme olmasının yanı sıra, endotelden prokoagülan olan doku faktörü salınır. Doku faktörü, serbestleşen trombosit faktörleri ve trombosit yüzeyinde fosfolipid kompleks ekspresyonu pıhtılaşma sistemini aktive eder ve bu sistemin işleyişi sonucunda trombin oluşur. Trombin dolaşımdaki monomerize fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlar. Fibrin trombositlerin kümeleşme gösterdiği bölgede birikir. Daha uzun zaman alan bu sürece sekonder hemostaz adı verilir.

Çöken monomerize fibrin, aralarında çapraz bağlar oluşturarak polimerize fibrin yapısını kazanır. Polimerize fibrin trombosit kümesini sıkılaştırır, böylece solid ve kalıcı hemostatik tıkaç oluşur. Trombositler ve fibrinden oluşan bu hemostatik trombüse dolaşımdaki eritrosit ve lökositler de katılır ve trombüs büyür (14).

Bu dönemde fibrinolitik sistem ve pıhtılaşma sistemini bloke eden karşıt regülatör mekanizmalar harekete geçer ve hemostatik tıkaç zedelenen bölgeye lokalize edilir. Böylece trombüs oluşumu kontrol altına alınır. Hemostatik trombüsün eritilmesi, fibrinolitik sistem elemanlarından olan ve endotelde sentezlenen doku plazminojen aktivatörleri (t- PA) salınımı ile başlar. Doku plazminojen aktivatörü endotel yüzeyinden fibrin birikintilerini temizler. Normal şartlarda trombüsün ortadan kaldırılması halinde endotel örtüsü yenilenerek hasarlanan bölge onarılır. Kanın akışkanlığı; pıhtılaşma ve pıhtılaşma karşıtı mekanizmaların arasındaki hassas dengenin sürdürülmesi ile sağlanır (12-14).

### **Venöz Trombüs Oluşumu**

Pıhtılaşma ve pıhtılaşmaya karşıt mekanizmaların uygun olmayan aktivasyonu hayatı tehdit edebilen sonuçları olan arteriyel ve venöz sistemde trombüs oluşumuna neden olabilmektedir. İlk kez 1856' da, Alman patolog Rudolf Virchow fatal pulmoner embolizm olan 11 vakanın otopsisinde emboli kaynağının iliofemoral venler olduğunu saptamış ve

sonrasında venöz sistemde trombüs oluşumunda rolü olan üç faktör tanımlamıştır (12-14). Günümüzde arteryel sistem trombozisinde de geçerli olan, Virchow'un üçlüsü olarak tanımlanan bu faktörler:

1. Damar duvarı değişiklikleri (endotelial zedelenme)
2. Anormal kan akımı (staz ya da kan akımında türbülans)
3. Kanın pıhtılaşma yeteneğinin (hiperkoagülabilité) artmasıdır.

Tüm bu faktörlerin yanı sıra fibrinolitik mekanizmalarda defekt veya inhibisyon olması tromboz riskini artırır.

Damar duvarı zedelenmesinin önemi arteryel sistemde uygulanan deneysel modellerde ortaya konmuştur. Muskuler arterlerde yüzeysel zedelenme oluşturulması ya da endotel tabakasının ortadan kaldırılması sonucu fibrin oluşmaksızın trombositlerin birikim gösterdiği, bir süre sonra trombosit birikiminin olmadığı saptanmıştır. Bunun; trombosit kümelenmesini sağlayan etkilerin kaybolması ya da zedelenme bölgesinde oluşan değişikliklerle meydana geldiği düşünülmüştür. Zaman içinde trombüs oluşumuna dirençli endotel yüzey yeniden gelişmektedir. Media tabakası zedelenmesi halinde ya da aterosklerotik plaklarda trombüs oluşumuna dirençli yüzeyin tekrar sağlanamaması ya da kan akımında oluşan değişiklikler sonucu trombüs eğiliminin sürdüğü düşünülmektedir. Anormal hemostaza yol açarak venöz sistemde de trombozise eğilim oluşturan klinik durumlar örneğin; genetik anormallikler (antitrombinIII, Protein C ve S eksikliği), maligniteler ve oto-antikorlar endotel hücrelerinde hasara neden olur (13).

Normal kan akımı laminardır. Hücresel elemanlar lümeninde ortada (aksiyel zon) akarlar. Orta kesimde en büyük olan lökositler, dışında eritrositler, en dışta damar duvarına en yakın bölgede trombositler bulunur. Akım yolunun kenar kesiminde hücresel elemanlardan daha yavaş hareket eden plazma zonu vardır. Aksiyel akım bölgesinden ilk ayrılan hücreler daha yavaş hareket eden trombositlerdir (12-14). Venöz valvlerin anatomik yapısı geriye dönüşümlü girdapsı kan akımına (türbülans) ve böylece normal venlerde staz ceplerinin oluşmasına neden olmaktadır. Staz, venöz

trombüs gelişiminde en önemli faktördür. Staz ve türbülans laminar kan akımını bozar ve trombositlerin endotelle temasına neden olur, aktive pıhtılaşma faktörlerinin kanla dilüe olmasını engeller, pıhtılaşma faktör inhibitörlerinin buraya akışını geciktirir, endotelyal hücre aktivasyonunu artırır. Tüm bunlar sonucunda oluşan lokal trombozis, lökosit adhezyonu ve diğer endotelyal hücre etkileri için ortam hazırlar. Artan venöz staz: yatak istirahati, cerrahi sonrası hareketsizlik, gebelik, obezite, hiperviskozite, lokal damar hasarı (geçirilmiş trombozis nedeniyle ven kapak yetmezliği) ve ilerleyen yaş ile gelişebilmektedir (12-14).

Hiperkoagülabilité; pıhtılaşma sisteminde trombozis gelişimine ortam oluşturan herhangi bir değişiklikler. Bu değişiklikler pıhtılaşma sisteminin aşırı aktivasyonu ya da antikoagülan mekanizmaların inhibisyonu şeklinde olabilir. Hiperkoagülabilité, konjenital ( genetik) veya akkiz olarak gelişebilir. Konjenital nedenler; antitrombin III eksikliği, Protein C ve S eksikliği, Aktive Protein C direnci, Protrombin G 20210A mutasyonu gibi faktörlerdir. Akkiz olanlar ise maligniteler, dissemine intravasküler koagülasyon, inflamatuvar barsak hastalıkları, gebelik, oral kontraseptif, talidomid vb ilaç kullanımına bağlı durumlardır (15-23).

Venöz trombüsün akıbeti dört farklı şekilde görülebilir (12):

1. Büyüme ve gelişme: trombüs üzerine ilave trombosit ve fibrin birikmesi ile kan akımı yönünde uzama gösterir ve damar tıkanıklığı oluşturur
2. Emboli gelişimi: Uzayan trombüs ayrışmaya meyillidir ve damar içi başka yerlere gider
3. Erime: trombüs fibrinolitik sistem ile ortadan kaldırılır
4. Organizasyon ve rekanalizasyon: Trombüsün damar duvarına tutunduğu noktada tamir edici inflamatuvar reaksiyonlar gelişir. Başlangıçta venöz intimadan gelen fibroblastlar trombüs içine ilerler, burada lenfositler, makrofajlar ve birkaç lökosit de bulunur, granülasyon dokusu oluşur ve bu şekilde organize olan trombüs rezolüsyona uğrayarak intimal skar oluşturabilir ya da rekanalize olur.

Venöz trombüs en sık bacağıın yüzeyel ya da derin venlerinde gelişir. Diz seviyesi ve üstündeki popliteal, femoral ve iliak venlerde gelişen trombüsler emboli gelişimine neden olduğundan önemlidir. Çalışmalarda, bacadaki venöz trombüsün başlangıçta baldır venlerinin kapak sinüsleri ve kapakların üzerinde geliştiği gösterilmiştir. Bu trombüslerin çoğu kendiliğinden parçalanır veya organize olur. Bazıları luminal tıkanıklık ve emboliye neden olacak kadar büyür. İliofemoral sistem gibi büyük venlerin trombozisi baldır venlerindeki trombüslerin genişlemesinden kaynaklanır ve pulmoner embolizm için yüksek risk taşır (12,14,24).

Klinik ve otopsi çalışmalarında PE olgularının % 90' ında alt ekstremitte derin venlerinde trombüs saptanmıştır (25,26). Ortopedik, pelvik ve prostat cerrahilerinden sonra sıklıkla iliak veya proksimal femoral trombüs gelişmektedir. Santral venöz kateter ve kardiyak pacemaker yerleştirme işlemleri de subklavyan venlerde trombüse neden olmaktadır. Dilate sağ kalp varlığında pulmoner arterlerde trombüs gelişerek daha distal dallara embolize olabilmektedir (27). Emboliye sebep olan primer trombüs kaynaklarının sıklık ve risk oluşturma sıralaması şöyledir (28):

1. İliyofemoral ve uyluk derin venleri
2. Pelvik ve periprostatik venler
3. Baldır derin venleri
4. Sağ atriyum ve sağ ventrikül içi trombüsler

Semptomatik proksimal trombüslerin % 40- 50' si PE ile komplike olur. PE genellikle DVT gelişiminden sonraki 3-7 gün içinde gelişir. Büyük trombüsler ana pulmoner arter bifurkasyonu ve lobar dallara yerleşerek hemodinamik bozukluğa yol açarlar. Küçük trombüsler ise periferik dalları etkileyerek plevral inflamasyon ve ağrıya sebep olurlar. Hastaların yaklaşık % 10' unda pulmoner ve bronşiyal arter dalları arasındaki anastomozlara rağmen küçük çaplı periferik damarların tıkanması ile infarktüs gelişir. Önceden kardiyopulmoner hastalığı (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği) bulunanlarda periferik damar hasarı ve anastomoz kaybı nedeniyle infarktüs oranı daha yüksektir (29). Pulmoner embolinin damar yatağını tıkanmasına bağlı ölü boşluk ventilasyonu gelişir. Bu duruma

ek olarak; histamin- serotonin gibi medyatörlerin salınımına bağı terminal bronşiyollerde bronkokonstriksiyon, ventilasyon/ perfüzyon dengesizliğı, difüzyon azalması ve şant gelişmesi sonucu hipoksemi oluşur (30). Hipoksemi gelişimi ile birlikte perfüzyonu azalmış segmentte hipokapni ve azalmış sürfaktan nedeniyle 1-2 gün içinde çizgisel ( plate) atelektaziler oluşur.

### **Risk Faktörleri**

Venöz tromboz ve PE için birden fazla risk faktörü bulunmaktadır. Bu risk faktörlerinin bilinmesi hem profilaksi hem de klinik şüphe için temel oluşturur. Pulmoner emboli risk faktörleri tablo-1' de özetlenmiştir (31).

**Tablo-1:** Pulmoner emboli risk faktörleri.

<b>Kalıtsal Risk Faktörleri</b>	<b>Kazanılmış Risk Faktörleri</b>
Protein C eksikliği	İleri yaş ( > 60 )
Protein S eksikliği	Şişmanlık
Antitrombin III eksikliği	Uzun süreli seyahat
Faktör V Leiden mutasyonu ( Aktive Protein C rezistansı)	Uzamış immobilizasyon
Protrombin G 20210A mutasyonu	Kanser
Hiperhomosisteinemi	Konjestif kalp yetmezliği
Disfibrinojenemi	Miyokard infarktüsü
Faktör VIII artışı	İnme
Antikardiyolipin antikoları	Oral kontraseptif kullanımı
Ailevi plazminojen eksikliği	Östrojen tedavisi
Heparin kofaktör- II eksikliği	Kemoterapi
Faktör XII artışı	Santral venöz kateter
Faktör VII artışı	İnflamatuvar barsak hastalığı
Faktör IX artışı	Nefrotik sendrom, renal transplantasyon
	Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve diğer vaskülitler
	Gebelik/ postpartum periyod
	>30 dk anestezi gerektiren majör torasik, abdominal, nöroşirurjik cerrahi
	Ortopedik cerrahi
	Travma

## Genetik Risk Faktörleri

Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan VTE atakları olanlarda, ailesinde VTE öyküsü saptananlarda, tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda, olağan dışı bölgelerde ( üst ekstremitte, batin içi venler) tromboz gelişenlerde, varfarine bağlı deri nekrozu olanlarda, yenidoğan tromboz öyküsü olanlarda kalıtsal risk faktörlerinin araştırılması gerekir. Trombofili araştırmasında öncelikle faktör V Leiden, protrombin G20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikoruna varlığı incelenmelidir. Ardından daha az sıklıkla rastlanan antitrombin III, protein C ve protein S eksikliğinin araştırılması önerilir (32).

Faktör V Leiden mutasyonu: bu mutasyon antikoagülan etkinliğe sahip olan aktive protein C ' ye rezistans gelişimine sebep olur. Otozomal dominant geçişli tek nokta mutasyondur (33). Genetik risk faktörleri içinde en sık görülenidir. Özellikle gebelik, postpartum periyod ve oral kontraseptif kullanımında VTE için önemli bir risk faktörüdür. Heterozigotlarda VTE riski 5-10 kez fazla iken homozigotlarda bu risk 80 kata çıkmaktadır (34). Bu genetik defekt heterozigot olarak Avrupa ve Amerika' da beyazlarda % 5 civarında, Afrika ve Asya popülasyonunda daha düşük oranlarda bildirilmiştir (35,36). Ülkemizde herediter trombofili ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda en sık rastlanan kalıtsal faktörün faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumlarda % 2-12, VTE'li grupta % 5-35 arasında değiştiği bildirilmiştir (37).

Protrombin G20210A mutasyonu: protrombin veya faktör II karaciğer tarafından üretilen ve fibrinojenin fibrine dönüşümünde görev alan vitamin K bağımlı bir zimojendir (38). Protrombin G20210A mutasyonu 1996 yılında trombotik epizodları olan ailelerdeki aday genlerin araştırılması esnasında bulunmuştur. Bu mutasyonu taşıyanların plazma protrombin düzeyi taşımayanlara göre daha fazladır. Bu artış tromboz riskinin artmasına sebep olur (39). Protrombin G 20210A mutasyonunun toplumlarda ortalama % 2-4 civarında olduğu tahmin edilmektedir (39,40). DVT gelişimini ve nüks riskini 3-4 kat arttırmaktadır (41).

Antitrombin III ( AT III) eksikliği: AT III, trombusün majör inhibitörüdür. Ayrıca diğer pıhtılaşma faktörlerini de inaktive eder. Faktör VII a dışında tüm prokoagülan proteinazları ( FIIa, Xa, IXa, XIa, XIIa) nötralize eden bir serin proteinaz inhibitörüdür(42). Genetik geçiş otozomal dominanttır. AT III eksikliğinde VTE prevalansı % 1,1 olup VTE riski 5 kat artar (43).

Protein C eksikliği: protein C karaciğerden sentezlenen, K vitaminine bağlı bir glikoprotein olup prokoagülan sistemin majör inhibitörüdür. Aktive protein C, FVa ve FVIIIa' yı inaktive ederek antikoagülan etki gösterir. Protein C eksikliği otozomal dominant geçişlidir (44). Genel popülasyonda semptomatik protein C eksikliği sıklığı 1 / 6000 ile 1/ 36000 arasında, asemptomatik protein C eksikliği sıklığı ise 1/ 200 ile 1/ 300 arasında değişmektedir. İlk VTE epizodu geçirenlerin % 3,2' sinde protein C eksikliği mevcuttur (45). VTE riskini 6 kat artırır. Protein C eksikliğinde 40 yaş altında VTE insidansı % 10' dur (43).

Protein S eksikliği: protein S esas olarak karaciğerden sentezlenen ancak endotel hücreleri, megakaryositler ve testislerdeki leyding hücrelerinden de sentezlenebilen bir glikoproteindir. Protein C' nin kofaktörü olup protein C gibi K vitaminine bağımlıdır. Otozomal dominant geçişlidir. VTE' de protein S eksikliğinin sıklığı % 2,2' dir (45).

Hiperhomosisteineminin VTE için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı konusu açık değildir. Homosistein seviyesi artmış hastalarda tekrarlayan VTE riskinde artış mevcuttur. Faktör V Leiden mutasyonu ile birlikteliğinde 4-5 kez daha yüksek bir risk faktörüdür. Patogenetik mekanizmada vaküler endotele, fibrinolizise etkileri ileri sürülse de henüz tam bilinmemektedir. Serebrovasküler, periferik damarlar, koroner kalp hastalığı için risk faktörüdür. Kalıtsal tip hiperhomosisteinemi doğumsal bir metabolizma hastalığıdır. Otozomal resesif geçişlidir. Homosistein metabolizmasında remetilasyon veya sülfürasyonda rolü olan birden fazla enzimin bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkabilir. En fazla sıklıkla sistation beta sentaz (CBS) veya metilentetrahidrofolat (MTHFR) genlerini etkileyen mutasyonlardan gelişmektedir. Bazı toplumlarda % 50 kadar heterozigot, %



15 kadar homozigot MTHFR mutasyonu bildirilmektedir. Homosistein ağırlıklı olarak böbrekler tarafından metabolize olması nedeniyle renal fonksiyonlarda bozulma da hiperhomosisteinemiye neden olabilir (46). Hiperhomosisteineminin kalıtsal nedenler dışında kazanılmış eksiklikleri de mevcuttur (47). ( Tablo-2)

**Tablo-2** :Hiperhomosisteinemi kazanılmış sebepleri.

Folik asit, B12, B6 eksiklikleri
Alkol ve sigara kullanımı
Karaciğer ve böbrek bozuklukları
Methotrexate, trimethoprim, cholestyramine, carbamazepin kullanımları

Tablo-3' te kalıtsal trombofili nedenleri ve tromboz sıklıkları belirtilmiştir (46).

**Tablo-3:** Kalıtsal trombofili nedenleri ve tromboz sıklığı.

<b>Bozukluk</b>	<b>Toplumdaki sıklığı (%)</b>	<b>VTE'li hastalarda sıklığı (%)</b>
Antitrombin III eksikliği	0.02	1
Protein C eksikliği	0.2	3
Protein S eksikliği	0.1	1-2
APC direnci /FV Leiden mutasyonu	3-6	20
Hiperhomosisteinemi		

### **Kazanılmış Risk Faktörleri**

Seyahat: bacak hareketlerinin kısıtlandığı uzun süreli uçak yolculuklarında VTE riski 2-4 kat artmaktadır. Uzun mesafeli ( 10.000 km üzerindeki) yolculuklarda PE insidansı % 5' e kadar bildirilmiştir. (48). Özellikle 50 yaş üzeri, VTE hikayesi, trombofili, immobilité, kanser ve varikoz venleri olan yolcular yüksek risklidir (33).

Obezite: pulmoner embolinin en yaygın geri döndürülebilir risk faktörü olan obezitenin sıklığı toplumda giderek artmaktadır. Ancak "Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis" ( PIOPED) çalışmasından elde edilen bilgiler obezite ve venöz tromboembolizm arasındaki ilişkinin tamamen anlaşılmadığı ve bu konunun netleşmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (49).

İmmobilizasyon: uzun süre hareketsiz kalınması halinde, bacak venlerindeki kanın yukarıya doğru akışını sağlayan kaslar zayıflar. Kan

geriye doğru göllenir. Böylece ekstremite venlerinde aktive olmuş plateletler ve pıhtılaşma faktörlerinden özellikle trombin lokal olarak toplanarak trombüse neden olur (50). Bir haftalık immobilizasyonun bile tromboz riskini arttırdığı bildirilmiştir

Önceden geçirilmiş VTE öyküsü nüks için majör risk faktörleri arasındadır. Ayaktan hastalarda yapılan prospektif kohort bir çalışmada akut olaydan 2, 5 ve 8 yıl sonra nüks riski sırasıyla % 18, % 25 ve % 30 bulunmuştur (51). VTE hikayesi olan cerrahi hastalarda profilaksi yapılmadığı takdirde % 50' den fazlasında postoperatif DVT gelişmektedir (2). Jeffrey ve ark (52) yaptıkları çalışmada PE rekürrensini % 8,3 olarak saptamışlar ve rekürrensin sıklıkla tedavinin ilk haftasında olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu hastalarda mortalite oranının % 45 olduğunu tespit etmişlerdir.

Malignite varlığında tümör tarafından prokoagülan karakterde maddelerin salınımı hiperkoagülabileteye neden olmaktadır. Yatağa bağımlılık, santral venöz kateter kullanımı, immunsupresif tedavi veya sitotoksik kemoterapi gibi ekstrem faktörler bu olasılığı daha da arttırmaktadır (53,54). Tümör hücreleri trombin ve plazmin sistemleri ile etkileşime girerler. Ayrıca bazı kanser türleri trombosit, antitrombinve antitrombin III aktivitesini azaltırken, fibrinojen düzeyini artırarak trombüs oluşumunu kolaylaştırırlar. Pankreas, over, mide, mesane, uterus, böbrek, beyin, kemik ve akciğer kanserlerinde VTE riski daha yüksektir. Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde lokalize olanlara göre VTE riski 1,4- 21,5 kat fazladır (55). Klinik DVT saptanan hastaların yaklaşık % 20' sinde aktif malignite saptanmıştır (56). Tekrarlayan veya idyopatik VTE olan hastalarda kanserden şüphelenilmelidir (33).

Cerrahi girişim VTE için önemli bir risk faktörüdür. Peroperatif dönemde hareket azlığı alt ekstremitede staza neden olur. Anestezide kullanılan ajanlar koagülasyon faktörlerinin ve inhibitörlerinin dengesini tromboz lehine bozabilir. Lokal doku travması ve damar hasarları sonucu salınan doku faktörleri tromboza eğilim yaratır (43). Tromboza eğilim özellikle ortopedik, majör vasküler, kanser cerrahisi ve nöroşirurji sırasında

çok fazladır (57). Uygulanan cerrahi operasyonun tipine göre DVT sıklığı değişmektedir. Koroner arter ameliyatlarında % 3-9, majör abdominal cerrahide % 15-30, kalça kırığı ameliyatlarında % 50-75 civarında olduğu bildirilmiştir (10). Kırk yaşın üzerinde, 30 dakikadan fazla genel anestezi alan, en az bir ek risk faktörü taşıyan hastalar orta risk grubundadırlar. Bu hastalarda proksimal DVT yaklaşık % 10, fatal PE % 0.3- 0.7 oranında görülür. Yüksek riskli hastalar 40 yaşın üzerinde 30 dakikayı geçen malignite cerrahisi veya ortopedik işlemlerin uygulanacağı kişilerdir. Bu grupta proksimal DVT gelişimi % 10-20, fatal PE ise % 1-5 arasındadır (58). Bu hastalara uygulanacak profilaksi VTE komplikasyonunu belirgin olarak azaltır. Ancak kalça ve diz replasmanı yapılan durumlarda 7-10 günlük heparin profilaksisine rağmen hastanın taburculuktan sonra evde geçireceği günlerde de risk belli ölçüde devam eder.

Majör travmalarda tromboz riski belirgin olarak artar. Majör baş yaralanmalarında % 54, pelvik fraktürlerde % 61, tibia fraktüründe % 77, femur fraktüründe % 77 oranında DVT gelişimi bildirilmiştir (59). Spinal kord yaralanmalarında bu oranlar daha yüksek olabilir. Travma ile birlikte yaşın 45' in üzerinde olması, 3 günden fazla yatak istirahati gerektirmesi, önceden VTE öyküsü olması, alt ekstremitte, pelvis, omurga kırığı olması, koma ve pleji gelişmesi, kan transfüzyonu ihtiyacı olması ve cerrahi gerektirmesi DVT ve PE riskini daha da arttırır. Bu nedenle travmalı hastalarda kontrendikasyon yoksa etkili ve güvenli profilaktik antikoagülasyon tedavisi önerilmektedir (60).

Gebelikte venöz dönüş kısıtlanması ve hiperkoagülabilite nedeniyle tromboz riski en az 5 kat artar (61). Post-partum dönemde, pre- eklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksektir. Menapoz sonrası dönemde yaş ve obezite gibi ek faktörlere de bağlı olarak tromboz risk artışı 5-7 kata kadar ulaşabilir (62). Oral kontraseptifler koagülasyon faktörlerinin (protrombin, FVII, FVIII, FX, fibrinojen) düzeyini arttırarak ve koagülasyon proteinlerinin ( antitrombin III ve protein S) düzeylerini azaltarak PE' ye neden olurlar. Hormon replasman tedavisini değerlendiren bir klinik çalışmanın sonuçları 45- 64 yaşlar

arasındaki kadınlarda bu tedavi ile VTE insidansının arttığını göstermektedir. Bu tedaviye bağılı olarak yılda 16,5/ 100.000 olguda VTE geliştiğı bildirilmiştir (63). Oral kontraseptif kullanan genç kadınlarda toplam süre ile ilişkili olmaksızın ilk 4 ayda risk belirgin olarak artar (64). Kullanım kesildikten sonraki 3 ay içinde risk giderek azalır. Hormon replasman tedavisinde östrojenin dozuna ve progesteron varlığına bağılı olarak tromboz riski yükselir (65). Özellikle 50 mg' dan daha fazla östrojen içeren birinci kuşak oral kontraseptifler masif pulmoner emboli riskinde belirgin artış ile ilişkilidirler (33).

### **Klinik Bulgular**

Pulmoner emboli, klinik olarak 3 farklı şekilde gruplandırılmıştır. Hastalığın ağırlık derecesine göre yapılan bu sınıflandırmada; hipotansiyon ve/ veya şok tablosunun eşlik ettiği " masif pulmoner embolizm", normal sistemik kan basıncına karşılık sağ ventrikül yüklenmesinin (dilatasyon ve hipokinezi) eşlik ettiği " submasif pulmoner embolizm", sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonlarının normal olduğu " non-masif pulmoner embolizm" tanımlanmıştır. Önceden kardiyak problemi olmayan hastalarda dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Olguların yarısında dispne ve takipne ile birlikte plevral ağrı saptanır. Hemoptizi yakınması, olguların % 10' undan daha azında görülür. 2454 hastayı kapsayan ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) çalışmasında belirlenen pulmoner en sık rastlanan semptom ve bulguları tablo-4' de gösterilmiştir. Bu semptom ve bulguların hiçbiri pulmoner emboli için spesifik değildir. Klinik bulgular embolinin büyüklüğüne, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolüsyon hızına, ilk kez mi, yoksa tekrarlayıcı mı olduğuna ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezervine bağılı olarak değişir.

**Tablo-4:** ICOPER çalışmasında pulmoner embolide semptom ve bulguların dağılımı.

<b>Semptom ve bulgular</b>	<b>%</b>
Dispne	82
Solunum dakika sayısı > 20	60
Kalp dakika vurusu > 100	40
Göğüs ağrısı	49
Öksürük	20
Senkop	14
Hemoptizi	7

### **Tanı**

Tanı için pulmoner anjiyografi altın standarttır. Kolay ulaşılamayan ve kardiyovasküler komplikasyon riski olan bu pahalı invaziv işlem yerine günümüzde klinik olasılık belirlenmesi ile birlikte D-dimer, akciğer sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi gibi non-invaziv incelemelerin yer aldığı tanı algoritmaları kullanılmaktadır. Klinik ve fizik muayene bulguları özgün değildir. Akciğer grafisi, EKG, biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazlarının klinik değerlendirmeye katkısı vardır. Ancak bunlar kesin tanı için yeterli olamazlar.

## **Rutin Laboratuvar Testleri**

Pulmoner emboli olgularında lökositoz, sedimentasyon hızında artma, bilirubin yükselmesi olmaksızın LDH veya SGOT artışı saptanabilir. Bu bulgular spesifik değildir.

### **D-dimer**

D-dimer, akut tromboz varlığında endojen fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile birlikte trombüs lizisine bağlı olarak ortama salınan fibrin yıkım ürünüdür (66). Venöz tromboembolizm dışında, malignite, ciddi enfeksiyonlar, cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, SLE, gebelik gibi birçok durumda pozitif sonuçlanabilir (67). D-dimer düzeyi, cerrahiden sonra bir hafta yüksek kalabilir. D-dimer ölçümü için kantitatif ve kalitatif yöntemler kullanılır. Kantitatif ölçüm için ELİSA ve turbidimetrik yöntemler, kalitatif ölçümler için Mikrolateks, “ Red cell” aglütinasyon (Simpli-RED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır (67-69). Kantitatif testler yüksek duyarlılık olarak kabul edilir (69). ELİSA ile > 500 ng/ ml şeklinde alınan sonuç pozitif sayılır. Bu test kullanılmış ise normal bir D-dimer testinin negatif prediktif değeri % 95 civarındadır (70). Düşük- orta klinik olasılıklı olguların yaklaşık % 30’ unda hastalık tek başına D-dimer testi ile dışlanır (71,72). Yaşlı, ek hastalığı bulunan ve hastanede tedavi gören kanser ve yoğun bakım ünitesinde PE kuşkulu hastalarda kullanımı çok güvenli değildir (67). PE yönünden klinik olasılığı yüksek olan hastalarda testin negatif bulunması hastalığı tek başına dışlamamaktadır.

### **Arter Kan Gazları**

Pulmoner embolizmde genellikle başlangıçta tıkanmanın yaygınlığına bağlı olarak hipoksemi gelişir. Takipne nedeniyle hipokapni/ solunumsal alkaloz saptanabilir. Alveolo-arteryel oksijen gradyenti artabilir. PIOPED (prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis) çalışmasında pulmoner anjiyografi ile PE saptanan ve saptanmayan hastaların ortalama PaO<sub>2</sub> değerleri sırasıyla 70 ve 72 mmHg bulunmuştur.

Aynı çalışmada önceden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan hastaların % 26' sında PO2 değeri > 80 mmHg saptanmıştır (73). Bu nedenle arter kan gazlarının normal bulunması PE tanısını dışlatmaz (74). Arter kan gazları, PE' nin şiddetini belirlemede ve tedaviye cevabı izlemede yararlıdır.

### **Elektrokardiyogram (EKG)**

Küçük periferik PE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. En sık rastlanan EKG bulgusu % 70' e kadar görülebilen ST-T dalga değişiklikleridir. (75). Prekordiyal derivasyonlarda yaygın T dalga negatifleşmesi, ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu ile korelasyon gösterir (76). Masif olgularda DII, DIII ve aVF' de büyük P dalgaları, sağ ventrikül yüklenme bulguları ve S1Q3T3 paterni gözlemlenebilir. Ayrıca atriyal aritmiler, inkomplet sağ dal bloğu veya sağ eksen sapması görülebilir. EKG bulguları pulmoner emboli tanısı için spesifik değildir.

### **Ekokardiyografi (EKO)**

Pulmoner emboli olgularının % 30- 40' ında sağ ventrikül genişlemesi, sağ ventrikül disfonksiyonu, triküspit regürjitasyonu, sağ kalp boşluklarında flotan trombus ve pulmoner hipertansiyon gibi ekokardiyografik bulgular görülür (77). Bu bulgular yüksek mortalite ve morbidite riski taşırlar. Ekokardiyografi, masif PE' de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu ve/ veya dilatasyonunun, dolayısıyla trombolitik tedavi gereksinimini belirlenmesinde kullanılır. İncelemede RV/ LV oranı > 0,9 olması mortalite için bağımsız bir faktörü olarak bulunmuştur (78). Submasif PE olgularında sağ ventrikül disfonksiyonunun saptanması prognoz ve risk belirlenmesi açısından önemlidir. Bu olguların bir kısmına trombolitik tedavi uygulanması önerilmektedir. Akut PE' den 6 hafta sonra EKO' da persistan pulmoner hipertansiyon ve sağ ventriküler disfonksiyon saptanan hastalarda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişme riski yüksektir.



## **Akciğer Grafisi**

Pulmoner emboli olgularının yaklaşık % 20-25'inde akciğer grafisi normaldir (73). Akciğer grafisinde; fokal infiltrat, segmenter- subsegmenter kollaps (atelektazi, diyafragma yükselmesi), plevral efüzyon, pulmoner arterde genişleme, ani damar kesilmesi, sağ ventrikülde belirginleşme görülebilir (73, 79, 80) . Özellikle segmenter tıkanmalarda ilgili alanda damarsal kayba bağlı olarak saydamlık artışı gözlenir (Westermarck işareti). Periferik infarktüs gelişen PE olgularında sinüs bölgelerinde plevral tabanlı opasiteler görülebilir (Hampton hörgücü).

## **Akciğer Sintigrafisi**

Akciğer perfüzyon sintigrafisi PE kuşkulu hastalarda uzun yıllar ilk başvuru tanı yöntemi olarak kullanılmıştır. Ancak günümüzde embolinin doğrudan gözlenebildiği kontrastlı bilgisayarlı tomografinin kullanıma girmesiyle ikinci seçenek haline gelmiştir. Günümüzde yüksek klinik olasılığa rağmen BT' nin sonuç vermediği durumlarda, kontrast alerjisi veya böbrek yetmezliği bulunan hastalarda kullanılması önerilmektedir. Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu, plörezi, yüksek diyafragma ve pulmoner vasküler problemler gibi sintigrafide perfüzyon defektleri yaratan durumların varlığında perfüzyon sintigrafisi ile birlikte mutlaka ventilasyon sintigrafisi de çekilmelidir. Doğal trombolitik aktiviteye bağlı hızlı pıhtı rezolüsyonu nedeniyle sintigrafi, şüphe durumunda ilk 24 saat içinde çekilmelidir. Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan normal akciğer grafisine sahip olan PE kuşkulu hastalarda perfüzyon sintigrafisinin normal olması PE tanısının dışlanması için yeterlidir. Klinik olasılık yüksek ise bu hastalarda ileri inceleme gereklidir. PİOPED çalışmasında yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan hastaların % 96' sında pulmoner anjiyografi ile PE saptanmıştır. PE kuşkusu ile sintigrafi çekilen hastaların yaklaşık %

50'sinde düşük orta olasılıklı sintigrafi elde edilmektedir. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PE büyük ölçüde dışlanır (81). Bunun dışındaki durumlarda kontrastlı spiral bilgisayarlı tomografi önerilir.

### **Spiral Bilgisayarlı Tomografi**

Pulmoner emboli tanısında spiral bilgisayarlı tomografinin duyarlılığı % 57- 100, özgüllüğü % 78- 100 arasında bildirilmiştir (82). BT anjiyografi trombüsü segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilmektedir. Çalışmalarda izole subsegmenter pulmoner emboli oranları % 30' a kadar artmaktadır (83). Teknolojik ilerlemeye bağlı olarak detektör sayısı arttıkça (> 4) spiral BT' nin subsegment ve ötesi periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar. BT anjiyografi, akciğer sintigrafisi ile karşılaştırıldığında daha yüksek duyarlılığa sahiptir (84). Böbrek yetmezlikli ve kreatin klerensi 50 ml/ dk' nın altında olan hastalarda tercih edilmemelidir.

### **Pulmoner Anjiyografi**

Pulmoner anjiyografi PE tanısında altın standarttır (2). Perkütan femoral ven kateterizasyonu yolu ile pulmoner arter dalına kontrast enjeksiyonu şeklinde uygulanır. Dolma defekti veya damarda ani kesilme pulmoner embolizmi gösterir. Günümüzde non-invaziv görüntüleme yöntemleri ve tanısal algoritmalar sayesinde pulmoner anjiyografiye gereksinim azalmıştır. Kateter embolektomi, mekanik pıhtı parçalanması ve kateter ile direk tromboliz gibi invaziv girişimlerden önce pulmoner anjiyografi ile görüntüleme gereklidir. Akut, ciddi pulmoner hipertansiyona bağlı hemodinamik problemler dışında kolay tolere edilen bir yöntemdir. PIOPED çalışmasında duyarlılığı % 98, özgüllüğü ise % 95-98 oranında saptanmıştır. Ayrıca pulmoner anjiyografi ile ilişkili mortalite % 0,5 civarında iken majör komplikasyon oranı % 1.3 olarak bildirilmiştir (81). Kateter yerine ilişkin problemler, kardiyak aritmi, kontrast reaksiyonu, solunum yetersizliği

gibi komplikasyonları vardır. Pulmoner anjiyografinin kesin kontrendikasyonu olmamakla beraber bazı göreceli kontrendikasyonları vardır. Bunlar; kontrast madde alerjisi, sol dal bloğu, ciddi konjestif kalp yetmezliği, ciddi trombositopeni, şiddetli pulmoner hipertansiyondur (81).

## **Tedavi**

Hemodinamik ve solunumsal destek: Pulmoner embolizmde hastaların 24- 48 saat süre ile ayağa kaldırılmaması önerilmektedir (15). Ciddi göğüs ağrısı varlığında non-steroidal anti-inflammatuar ilaçlar kullanılabilir. Oksijen desatürasyonu varlığında oksijen desteği, ağır solunum yetmezliğinde mekanik ventilasyon desteği verilir. Hipotansiyon varlığında pozitif inotrop desteği verilir.

Antikoagülan tedavi: Tedavi kararı alınan hastalar öncelikle kanama riski yönünden ve hastalığın ağırlık şiddeti yönünden değerlendirilmelidir. Aktif iç organ kanaması, yeni gelişmiş spontan intrakranyal kanama mutlak kontrendikasyondur. Son iki hafta içinde cerrahi tedavi, travma geçirmiş olmak, kanama diyatezi, kontrol altında olmayan ağır hipertansiyon (sistolik > 200mmHg, diyastolik > 120mmHg) göreceli kontrendikasyonlardır. Antikoagülan ilaçlar yeni pıhtı oluşumunu ve mevcut pıhtının büyümesini önlerler. Pıhtıyı küçültme veya eritme etkileri yoktur. Antikoagülan tedaviye bağlı kanama riski % 3' ün altındadır. (86). Günümüzde kullanılan antikoagülan ilaçlar intravenöz yolla uygulanan standart heparin, subkutan yolla uygulanan düşük molekül ağırlıklı heparin ve fondaparinux ile oral yolla alınan varfarin gibi ajanlardır. Hızlı bir antikoagülasyon için en az beş gün devam eden standart heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin verilir. Daha sonra genellikle tedaviye oral varfarinle devam edilir. Standart heparin primer olarak trombin ( faktör IIa), Xa, IXa, XIa, ve XIIa gibi koagülasyon faktörlerini inhibe eden antitrombin III' e bağlanarak etki eder. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) faktör Xa' yı anfraksiyone heparine göre 1000 kat daha fazla inhibe eder. Yarılanma süresi 2-4 kat daha uzundur. Subkutan olarak günde bir veya iki doz uygulanması

yeterlidir. Standart heparin ve DMAH; hamilelik ve laktasyon döneminde güvenle kullanılabilir. Böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi < 30 ml/ dk) standart heparin tercih edilmelidir. Bu olgularda DMAH kullanma zorunluluğu varsa günlük doz % 50 azaltılmalı ve plazma anti-faktör Xa düzeyi monitörize edilerek doz ayarlanmalıdır (87).

Heparin tedavisinin ilk 2-5 . gününde asemptomatik kısa süreli , hafif ve geçici bir trombositopeni gelişebilir.Heparinin kesilmesine gerek yoktur. Hastaların % 1-5 ' inde 5- 15 gün içinde heparine bağlı immün trombositopeni gelişebilir. Olguların 1/3 ' ünde mevcut VTE ilerler veya yeni arteriyel, venöz trombüsler oluşur (88) . Trombosit sayısının tedavi öncesi değerinin % 50' sinin altına veya 100 000/ mm<sup>3</sup> ün altına düştüğü durumlarda şüphelenilmelidir. Kesin tanı için platelet faktör4- heparin kompleksine karşı gelişen IgG araştırılır (89). Bu durumda heparin derhal kesilmelidir. DMAH' ler standart heparin ile çapraz reaksiyona girdiklerinden kullanılmaları önerilmez. Antikoagülasyon için direk trombin inhibitörleri; hirudin (lepirudin), danaparoid sodyum veya faktör Xa inhibitörü olan fondaparinuks kullanılır.

Fondaparinuks antitrombin III' e bağlanıp faktör Xa' nın nötralizasyonunu 300 kat arttırarak trombin oluşumunu önler. Direk trombini inaktive etmez, trombosit fonksiyonlarını etkilemez. Günde tek doz S.C olarak uygulanır. Aktif kanama ve akut bakteriyel endokarditte mutlak kontrendikedir. Renal yolla atılır. Kreatinin klerensinin < 30 ml/ dk olduğu renal yetmezliklerde kullanılmamalıdır. Hamile ve emziren kadınlarda, on yedi yaş altında kullanılması önerilmez.

Trombolitik Tedavi: randomize çalışmalarda trombolitik tedavinin tromboembolik obstrüksiyonun rezolusyonunu hızlandırdığıve hemodinamik parametrelerin düzelmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (90,91). Trombolitik tedavi, semptomların başlangıcından itibaren ilk 48 saat içinde maksimum yarar sağlamaktadır. İlk 6- 14 gün içinde de etkili olduğu bildirilmiştir (92). Trombolitik tedavi için ana endikasyon persistan hipotansiyon ( sistolik TA< 90 mmHg veya 15 dk içinde arteriyel kan basıncının bazal değere göre 40 mmHg düşmesi) ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği masif pulmoner

embolizmdir. Submasif PE olgularında trombolitik tedavi tartışmalıdır. Ciddi hipoksemisi bulunan ve yaygın PE tutulumu saptanan, sağ kardiyak disfonksiyon belirteçleri araştırılarak seçilmiş kanama riski yüksek olmayan submasif olgularda trombolitik tedavi başlanması önerilmektedir (93,94). Trombolitik tedavide kullanılan ilaçlar; streptokinaz (SK) Ürokinaz (UK) ve rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA).

Aktif kanama varlığı, hemorajik veya kaynağı bilinmeyen inme, son 6 ay içinde iskemik inme, santral sinir sistemik tümörü, son 3 hafta içinde majör travma, cerrahi girişim ve kafa travması trombolitik tedavinin mutlak kontrendikasyonlarıdır. Son 6 ay içinde geçici iskemik atak, travmatik resüsitasyon, komprese edilemeyen girişim yerleri, refrakter hipertansiyon (sistolik > 180 mmHg), ilerlemiş karaciğer hastalığı, gebelik, postpartum ilk hafta, infektif endokardit ve aktif peptik ülser varlığı görecel ikontrendikasyonlarıdır. Trombolitik tedaviye bağlı olarak hayatı tehdit eden kanama komplikasyonu % 3 civarındadır (90,95). İntrakranial kanama % 1,8 oranında bildirilmiştir (96). Trombolitik tedaviye bağlı kanama damara giriş yerinden veya spontan olarak gastrointestinal sistem, retroperitoneal veya intrakraniyal bölgeden kaynaklanabilir.

### **Tedavi Süresi**

Özellikle ilk 3 aydaki belirgin nüks riski nedeniyle VTE atağı sonrası antikoagülan tedaviye “ sekonder profilaksi” adı altında belli bir süre devam edilir. Nüks riski tedavi boyunca düşüktür, tedavi sonrası 6. aydan itibaren giderek azalır ve yıllarca devam eder. Tedavi süresinin belirlenmesinde VTE atağının ilk veya tekrarlayan bir atak olup olmadığı, immobilizasyon, medikal hastalık, östrojen tedavisi, gebelik, cerrahi veya travma gibi geçici risk faktörlerinin varlığı, olgunun idyopatik oluşu, genetik risk faktörlerinin veya kanser gibi sürekli risk faktörlerinin varlığı rol oynar. İlk VTE atağı geçiren hastada immobilizasyon, cerrahi ve travma gibi geçici risk faktörleri mevcutsa 3 aylık sekonder profilaksi önerilmektedir (97). İlk kez atak geçiren idyopatik olgularda 6 ay profilaksi önerilmektedir (98). İki veya daha fazla tekrarlayan idyopatik veya trombofilik VTE olgularında en az 12 ay

veya yaşam boyu profilaksi önerilir (99). Protein C ve S eksikliği, homozigot faktör V Leiden veya homozigot protrombin G 20210A taşıyıcıları ve lupus antikoagülanı varlığında ilk ataktan sonra yaşam boyu oral antikoagülan kullanımı planlanmalıdır (97). Sekonder profilaksi varfarin grubu oral antikoagülanlarla ya da DMAH ve standart heparin ile yapılabilir. Tedavi sonrası nüks riskinin DMAH' lerde oral antikoagülanlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (100). Kanser hastalarında, yaşlı ve ek hastalığı bulunan kişilerde oral antikoagülan ile uzun süreli uygulamalarda kanama riski artar.

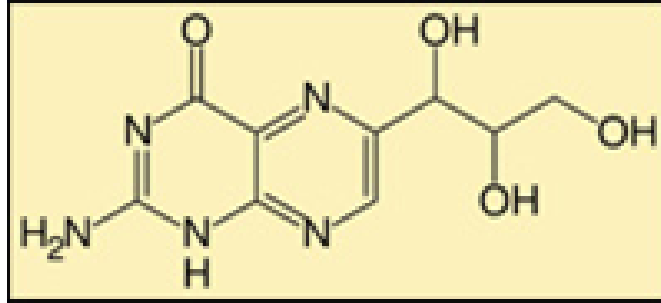
### **Neopterin**

Neopterin (NP), insan monosit ve makrofajlarının interferon- $\gamma$  ile uyarılması sonucu salınan bir pteridindir. Neopterinin biyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemesine rağmen, uyarılmış hücrel immün yanıtın özgül olmayan bir biyokimyasal belirteci olduğu kabul edilmektedir (101). Serumda neopterin seviyelerinin belirlenmesi in vivo hücrel immünitenin aktivasyonunun derecesi hakkında fikir vermektedir. NP; serum, serebrospinal sıvı, sinoviyal sıvı, pankreas öz suyu, idrar, tükürük, asit sıvısı gibi birçok vücut sıvısında bulunabilir (102). – 20 derecede birkaç hafta boyunca bütünlüğü bozulmadan saklanabilir (103). ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), RIA (radioimmuneassay) ve HPLC (high performance liquid chromatography) yöntemleri ile düzeyleri ölçülebilir. Normal serum NP konsantrasyonunun üst sınırı 10 nmol/ L olarak kabul edilir (104). NP vücut sıvılarına geçtikten sonra hiç değişmeden böbrekler yolu ile atılır.

NP, insanlarda ilk kez bilim adamları tarafından 1967'de idrardan elde edilmiştir (105). Daha sonra sepsis, HIV, hepatit C, tüberküloz ve böbrek yetmezliği gibi çeşitli enfeksiyonlarda neopterin seviyesinde farklı oranlarda artış bulunmuştur (106). Gelişen çağımızla birlikte tüm araştırmalara gün geçtikçe yeni bakış açıları getirilmektedir. Schumacher tarafından 1997 yılında akut ve kronik koroner sendromlu hastalarda NP

seviyeleri araştırılmış ve oldukça yüksek seviyede bulunmuştur (107). 2006'da Lhee ve ark. (108) tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise çeşitli böbrek hastalıkları olan bireylerde NP değerlerinin yüksek olması klinik açıdan araştırılmıştır. Pacileo ve ark.'nın (109) 2007'de yaptığı bir çalışmada elde edilen verilere göre kardiyovasküler hastalıkların bir belirteci olarak, NP seviyelerinin ölçülmesi klinik açıdan önemli bulunmuş ve koroner arter hastalıklarının belirlenmesinde öncü madde olabileceği bildirilmiştir. Ateroskleroz ve komplikasyonu olarak gelişen klinik durumlarda, serum NP seviyesi, makrofaj aktivasyonunun bir sonucu olarak artar. Sitotoksik etkiye sahip nitrik oksit (NO) salınımı ve radikal aktivitesi ile doğrudan ilişkilidir. Hoffman ve arkadaşları, NP ile inkübe edilen fare aortu endotel hücrelerinin çok daha fazla miktarlarda NO salgıladığı ve bu işlemin ortama TNF- alfa eklenmesi ile birlikte kolaylaştığını göstermiştir (110).

### Neopterinin Kimyasal Yapısı ve Genel Özellikleri



**Şekil-1:** Neopterin molekülü

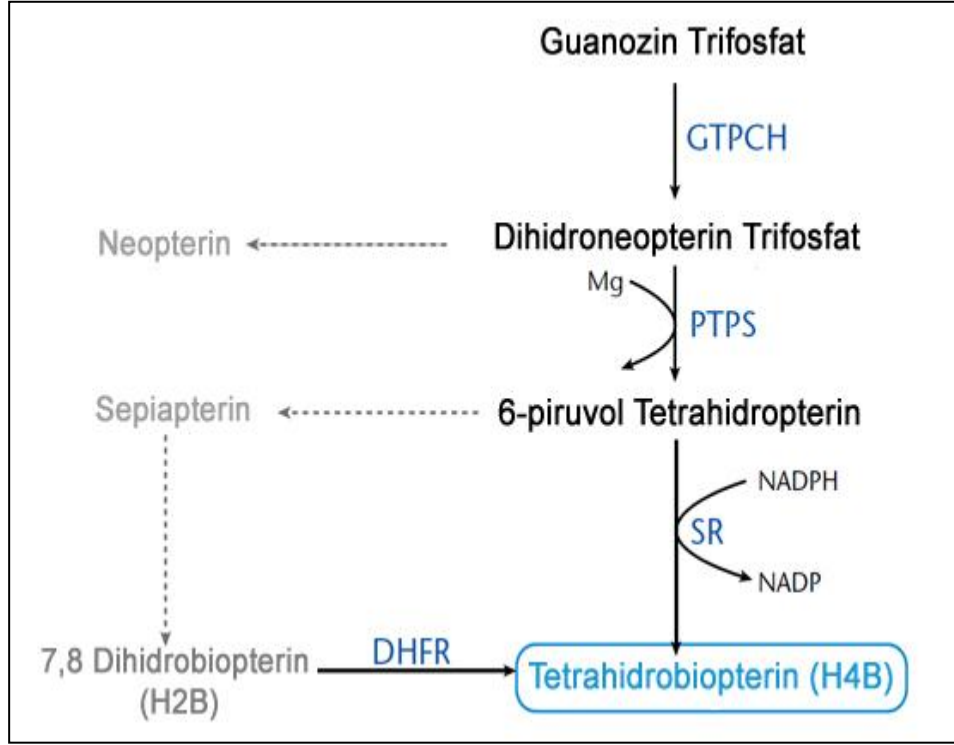
Neopterin, açık yazılışı 2-amino-4-hidroksi-6-(D-eritro-1',2',3'-trihidroksipropil) olan bir pteridin bileşiğidir (Şekil-1). Düşük molekül ağırlıklı (253.22 dalton) bir maddedir. D-eritro, L-eritro, D-treo ve L-treo olmak üzere dört izomeri vardır. Nötral ya da alkali çözeltilerde güçlü mavi floresans, asidik çözeltilerde zayıf floresans vermektedir. Neopterinin vücutta dihidroneopterin ve tetrahidroneopterin şekli bulunmaktadır. Neopterinin d-izomeri türevleri insan metabolizmasında önemlidir (111). Neopterin sadece

insan ve primatlarda bulunmuştur. Sıçan, kobay ve hamsterlerde ise neopterin rastlanmamıştır (112,113).

### **Neopterin Biosentezi**

Pteridinler guanozin trifosfat (GTP)-siklohidrolaz-I enzimi katalizörlüğünde GTP'den sentezlenir ve bu yapıda ara ürün olarak 7,8-dihidroneopterin trifosfat şekillenir. Bu basamağın hız sınırlayıcı basamak olduğu düşünülür ve endotoksinler gibi bakteriyel ürünler ve interferonlar tarafından kuvvetle etkilenir (114-116). Dihidroneopterin trifosfat, karaciğer ve nöroendokrin dokularda katekolamin ve serotonin için elektron vericisi olan 5,6,7,8-tetrahidrobiopterin'e (H4B) dönüştürülür. H4B, karaciğerde fenilalaninin tirozine, nöroendokrin dokuda tirozinin L-dopaya ve serotonin sentezi için triptofanın 5-hidroksi triptofana dönüşümünde bir kofaktördür. H4B eksikliğinde fenilalanin birikimi ve nörotransmitterlerin azalmasına bağlı olarak şiddetli nörolojik hastalıklar ortaya çıktığı saptanmıştır (114). Neopterin ve biyopterin atipik fenilketonürlü hastalarda idrarda önemli miktarda saptanmaktadır. İnsan monosit, makrofaj ve endotelial hücreleri, dihidroneopterin trifosfatı H4B'e dönüştüren enzimden yoksundur ve sonuçta burada dihidroneopterin trifosfat, neopterin defosforile edilir. Yani neopterin bu hücrelerde pteridin metabolizmasının son ürünüdür ki bu durum in vitro olarak gösterilebilmektedir. IFN- $\gamma$  ile uyarılan monositler, makrofajlar ve endotelial hücreler, 24 saat içinde neopterin salmaya başlarlar ve neopterin düzeyi 2-3 günde maksimum düzeye ulaşır (113).





**Şekil-2:** Neopterin sentezi

### **İnflamasyon ve Venöz Tromboembolizm (VTE) Arasındaki İlişki**

İnflamasyon ve hemostaz ortak aktivasyon yolları ve geri bildirim mekanizmaları içeren birbirine bağımlı olaylardır. İnflamasyon, hemostatik dengeyi bozup, koagülasyon mekanizmalarını tetikleyebilir, anti-koagülasyon mekanizmalarını baskılayabilir. Bununla birlikte trombozun kendisi, daha sonra yine protrombotik yatkınlığı arttıracak olan inflamatuvar süreci başlatabilir. İnflamasyon ve hemostaz arasındaki ilişki; enzim reaksiyonları, hücre- reseptör aracılı sinyal sistemleri, hücreler arası etkileşimler, endotelial inflamasyon ve hücre kaynaklı mikropartikülleri içerir (117).

## **Monosit Doku Faktörü**

Daha önce de bahsedildiği üzere VTE; prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik aktivite arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşur. Damarın adventisya tabakasında bulunan doku faktörü koagülasyonda önemli bir rol oynar (118). Günümüzde veriler monosit kaynaklı doku faktörünün de venöz trombozda rol oynadığını göstermektedir (119). Monosite bağlı doku faktörünün DVT' de arttığı ve artmış düzeylerinin DVT için sensitif ve spesifik bir belirteç olduğu gösterilmiştir (120). Giesen ve ark (121), aktive plateletlerden oluşan yüzeyin lökositlerle kaplanmasının plateletler üzerinde doku faktörü birikimine yol açtığını göstermiştir. Dolaşımdaki aktive monositler tarafından, büyüyen trombus üzerinde doku faktörünün biriktirilmesi, damar duvarı hasarı olmadan koagülasyon kaskadının tetiklenmesini açıklamaktadır. Monosit üzerinde serbest halde bulunan doku faktörü, aktive platelet ile karşılaştığında kaskadı başlatarak trombin oluşumuna neden olur (122). Trombosit, lökosit ve endotel mikropartiküllerinin kendi ana hücreleri arasındaki etkileşimleri aktive ettikleri ve doku faktörünü de sürece dahil ettikleri gösterilmiştir (123). Ayrıca TNF- alfa, interlökin-1 alfa, endotoxin gibi medyatörlerin de monosit/makrofaj üzerindeki doku faktörünü indükleyerek koagülasyonu tetiklediği gösterilmiştir (124).

## **Monosit- trombosit Agregatları (MPA)**

Vasküler hasarın olduğu bölgede lökositlerin trombositlere adhezyonu lökositlerin hemostaz ve trombozu başlatan mekanizmasını açıklar. Monosit- trombosit agregatlarının (MPA) büyük eklem artroplastilerinden sonra belirgin ölçüde arttığı gösterilmiştir (125). Artmış MPA oluşumu aynı zamanda monosit yüzeyindeki artmış P- selectin, CD40 ligand, TF and Mac-1 ekspresyonu ile ilişkilidir ve beta- tromboglobulin düzeyleri ile korelasyon göstermektedir. Tüm bunlar büyük eklem

cerrahilerinden sonra artmış MPA düzeylerinin kan hiperkoagülabilitesi ile ilişkisini açıklamaktadır (126).

Plateletler aktive olup degranüle olduklarında MPA agregatları oluşur. Aktive plateletler yüzeylerinde p- selektin eksprese ederler. Bu protein lökosit üzerinde reseptör, p- selektin glikoprotein ligand1 (PSGL-1) 'e bağlanır. İn vivo çalışmalar p- selektinin platelet- lökosit agregasyonunu arttırdığını göstermiştir (127). Platelet kaynaklı mikropartiküller de MPA oluşumundaki gibi CD62 P üzerinden monositlerle etkileşirler (128).

Ayrıca p- selektin, adhezyon yeteneğini arttıran lökosit yüzey reseptörlerinin (integrin, Mac-1)nekspresyonuna ve trombojenik lökosit mikropartiküllerinin oluşumuna sebep olur (129,130).

MPA' ların diğer bir rolünün aktive plateletleri dolaşımdan uzaklaştırmak olduğuna dair kanıtlar da mevcuttur. Poole (131) elektron mikroskopisi ile, organize arteryel trombüste, plateletlerin monositler tarafından fagosite olduğunu göstermiştir. Bu yüzden MPA oluşumunun fagositoz öncesi plateletlerin monositlere bağlandığı öncül bir basamak olabileceği düşünülmektedir.

P- selektin; monositler tarafından daha fazla platelet aktive edici faktör salgılanmasına neden olur (132,133). Ayrıca monositlerin plateletlerle konjugasyonu, Mac-1 (CD11b/ CD18) monosit yüzey proteininin eksprese olmasını sağlar (134). Mac-1; trombosit, fibrinojen ve monosit bağının kurulmasında görev alır. Normal dolaşımdaki yüzdelerinin dört katı olacak şekilde platelet-trombüs' e bağlı lökositlerin % 16'sını monositlerin oluşturduğu bulunmuştur (135).

Lökositlerin plateletlerle konjugasyonu, inflamasyon veya endotel disfonksiyonu ile ilişkili farklı durumlarda atabilir (136,137). Örneğin insan kanının CRP ile inkübe edilmesinin MPA oluşumunu iki kat arttırdığı, diyabetlilerde MPA ve nötrofillerin daha fazla bulunduğu gösterilmiştir. Proliferatif retinopati veya nefropati ile komplike olan ağır diyabet olgularında daha fazla MPA olduğu gösterilmiştir (137).

## **Monosit Protrombotik Etkinliği ile İlişkili Diğer Mekanizmalar**

Monositlerin protrombotik mekanizmada üstlendikleri rol, doku faktörü ekspresyonu ve MPA oluşumu ile sınırlı değildir. Direk olarak prokoagülan faktör salınımı, indirek olarak inflamasyonun tetiklenmesi vasıtasıyla trombüs oluşumuna katıldıklarını gösteren çalışmalar mevcuttur (119).

İnflamasyonun birçok koagülasyon yolağını etkilediği iyi bilinmektedir. İnflamatuar süreç, monositleri aktive ederek CRP reseptörü (CD32) CD40 ligand reseptörü olan CD40 ekspresyonuna sebep olur (138,139). CRP ve CD40 ligand insan monositlerinde doku faktörü ekspresyonunu indükler ve böylece inflamasyon- koagülasyon-tromboz bağlantısı kurulur (140-143). Monosit/ makrofajların CD40 yoluyla uyarılması, plak destabilizasyonundan sorumlu, aterotrombotik olayların tanınmış elementleri interstisyel kollajenaz (MMP-1) ve stromelysin (MMP-3) ekspresyonunu uyarır (144).

Aktive monositler faktör X' a bağlanıp aktive ederek protrombinin trombine dönüşümünü sağlarlar (145). Ayrıca faktör V' e bağlanıp kendi yüzeylerinde aktive formunu oluşturabilirler (146). Miyokard enfarktüsü geçiren hastaların monosit prokoagülan aktivitesinin stabil hastalarla karşılaştırıldığında çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (147). Protrombotik aktiviteyi dengelemek için diğer monositler de protein C yolunu uyararak trombomodulin üretirler (148). Böylece monositlerin hem tromboz oluşumu hem de rekanalizasyonda üstlendikleri görevlerin dengesi trombotik olayın akıbetini belirlemektedir.

## **Monositler ve Trombüs Rekanalizasyonu**

Monositler trombüs rekanalizasyonu için çok önemlidir ve venöz trombüsler çoğunlukla rekanalize olurlar (149). Trombüs rezolüsyonu birçok basamağı içerir.

1. Trombüsün monosit ve endotelial hücreler tarafından kaplanması

2. Monositlerin trombüs içine penetrasyonu
3. Tromboliz ve trombüs içeriğinin fagositozu
4. Trombüs içinde yeni kapillerlerin oluşumu (anjyogenez)
5. Rekanalizasyon: damarın orijinali boyunca yeniden yapılanması

Monosit kemoatraktan protein (MCP-1) monositlerin trombüs bölgesinde toplanması ve venöz trombüs rekanalizasyonunda önemli işleve sahiptir (150). MCP-1 delesyonunun fare modelinde DVT rezolüsyonunun hasarlanmasına sebep olduğu gösterilmiştir (151,152).

Ayrıca monositler venöz trombüste, doku-plazminojen aktivatörünün majör kaynağıdır (153). Plazmin yokluğunda dahi monositler fibrini parçalayabilme özelliğine sahiptirler (132).

Venöz kan akımının yeniden yapılanması, fonksiyonel akım kanallarının açılmasıyla gerçekleşen trombüs neovaskülarizasyonuna bağlıdır (154). Monositler tarafından salınan sitokin ve kemokinler (vasküler endotelyal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü) sayesinde endotelyal progenitör hücrelerin yeni damar oluşumu için mobilizasyonu sağlar (155). Monosit kaynaklı kemokin CXCR2' nin, neovaskülarizasyon, kollajen yıkımı, fibrinolizdeki rolü DVT' li hayvan modelinde kanıtlanmıştır (156).

Monositler tarafından sağlanan fibrinoliz/ protrombotik aktivite dengesi, venöz trombüsün klinik akıbetini belirlemektedir.

Çalışmamızın amacı, pulmoner embolide monosit/ makrofaj aktivasyonunu neopterin düzeyine göre değerlendirmek, neopterin düzeyi ile hastalığın ağırlık derecesi ve mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Hastalar

Haziran 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında UÜTF Göğüs Hastalıkları kliniğine pulmoner emboli tanısı ile yatırılan 41 olgu ile başka tanılarla yatan 29 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalara ve kontrol grubuna aydınlatılmış onam belgesi imzalatıldı. Çalışma öncesinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01 Haziran 2010 tarih ve 2010-2/10 no' lu kararı ile onay alınmıştır.

Hastalarımızda pulmoner emboli tanısı klinik, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme yöntemleriyle konulmuş, hasta grubu ve kontrol grubunda çalışma dışı bırakılma kriterlerinin olmamasına dikkat edilmiştir. Pulmoner emboli hastalarının yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları, tanı yöntemi, kontrastlı akciğer tomografisi veya akciğer perfüzyon sintigrafisi ile belirlenmiş emboli yerleri, alt ekstremite venöz dopler sonuçları, D-dimer, lökosit, sedimentasyon, CRP sonuçları, EKO bulguları, taburculuk durumları, klinikte yatarken ve taburculuklarında verilen tedavileri kaydedildi. Hastalığın ağırlığı embolinin yeri, EKO bulguları ve hemodinamik durumlarına göre belirlendi. EKO bulguları ve hemodinamisi normal olan olgular non-masif pulmoner emboli, EKO' da sağ yüklenme bulguları olan ancak normal hemodinamili olgular submasif pulmoner emboli, EKO' da sağ yüklenmesi olan ve hemodinamisi bozulmuş (sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya arteriyel tansiyonun bazal değere göre 40 mmHg düşmesi) olgular masif pulmoner emboli olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda ise yaş, cinsiyet ve yatış nedenleri kaydedildi.

## **Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri**

Bir monosit/ makrofaj aktivasyon belirteci olan neopterin, inflamasyon ile ilişkili çoğu hastalıkta yükselir. Neopterin yüksek bulunduğu sepsis, HIV(+) liği, malignite, gebelik, oto- immun hastalıklar, miyokard enfarktüsü, unstabil anjina, graves hastalığı vb olanlar çalışma dışı bırakıldı.

## **Neopterin Ölçümü**

Pulmoner emboli tanısı aldıkları gün veya ertesi günü, hastalardan ve kontrol grubundan 7-8 cc'lik periferik venöz kan örneği kuru tüplere alındı. Kan örnekleri 3000 devirde + 4 derecede santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı' na bağlı laboratuarda - 80 derecede karanlıkta saklandı. Tüm serum örnekleri tamamlanınca Neopterin ELISA (TR65101) kiti ile serumlar çalışıldı. Neopterin düzeyleri nmol/ L cinsinden ölçüldü. Kitin normal neopterin düzeyleri < 10 nmol/ L olarak belirlenmiştir.

## **İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmanın analizinde SPSS 13.0 istatistiksel paket programı kullanıldı. İstatistiksel analizde aşağıdaki parametreler değerlendirildi.

1. Hasta ve kontrol grubunun yaş- cinsiyet durumu
2. Hasta ve kontrol grubunda ortalama neopterin düzeyleri
3. Pulmoner emboli grubunda diğer inflamatuvar parametrelerinin( lökosit sayısı, CRP ve sedimentasyon) değerlendirmesi
4. Pulmoner emboli grubunda EKO bulguları ve hastalığın ağırlık değerlendirmesi, DVT bulgularının değerlendirilmesi

5. Neopterin düzeylerinin yaş, cinsiyet ve diğer inflamatuvar parametrelerle ilişkisi

6. Neopterin düzeylerinin hastalığın ağırlık derecesi ve DVT bulguları ile ilişkisi

Çalışmamızdaki verilerin tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis ve/ veya Mann-whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında pearson chi-square ve Yates düzeltilmiş chi-square testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde pearson korelasyon testi kullanıldı. Analiz sonuçlarında  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.



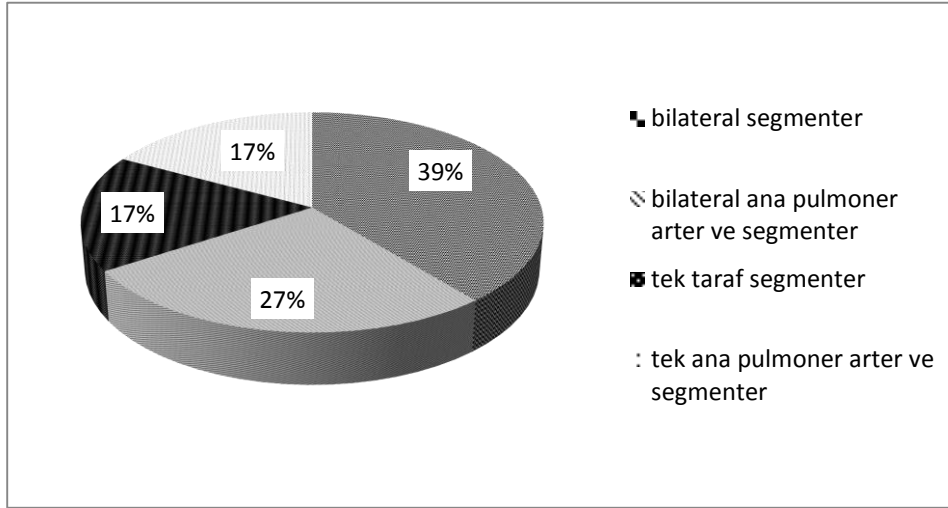
## BULGULAR

Çalışmaya 23 kadın (%56,1), 18 erkek (%43,9) olmak üzere 41 pulmoner emboli olgusu ile 12 kadın (%41), 17 erkek (%58,6) toplam 29 hasta kontrol grubu olarak dahil edildi. Pulmoner emboli grubunun yaş ortalaması  $62 \pm 16$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $60 \pm 15$  olup, yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). İki grubun demografik özellikleri tablo- 5' de özetlenmiştir.

**Tablo- 5:** Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyetlerinin karşılaştırılması.

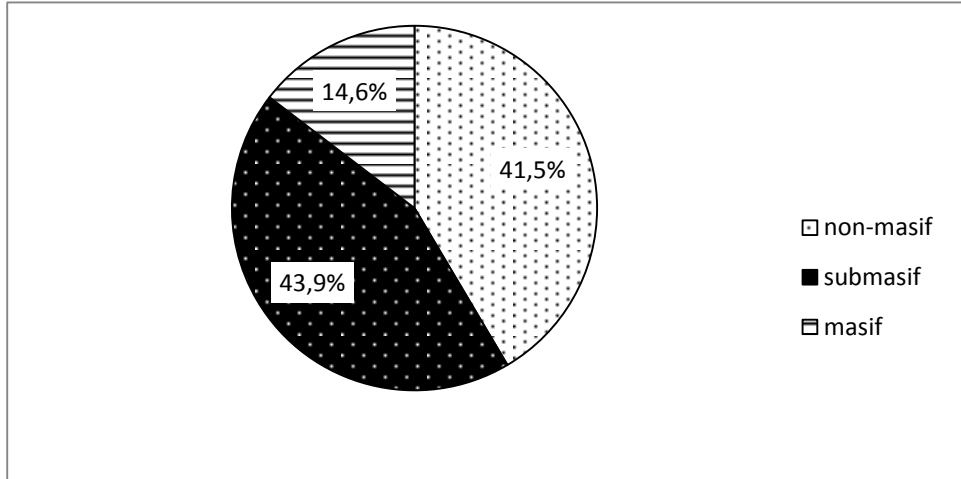
	Hasta		Kontrol		
	Sayı	%	Sayı	%	
Kadın	23	56,1	12	41,4	p>0,05
Erkek	18	43,9	17	58,6	
Toplam	41	100	29	100	
Yaş	$62 \pm 15,93$		$60,76 \pm 14,72$		p>0,05

41 pulmoner emboli hastasının 30' una (% 73,2) kontrastlı akciğer tomografisi, 11' ine (% 26,8) akciğer perfüzyon sintigrafisi ile tanı konmuştu. 16 hastanın (% 39) embolisi bilateral segmenter, 11 hastanın (%26,8) embolisi bilateral ana pulmoner arter ve segmenter, 7 hastanın (%17,1) embolisi tek taraf ana pulmoner arter ve segmenter, 7 hastanın (%17,1) embolisi ise tek taraf segmenter yerleşimli idi (şekil-3).



**Şekil-3:** Pulmoner emboli grubunun etkilenen damarlara göre dağılımı.

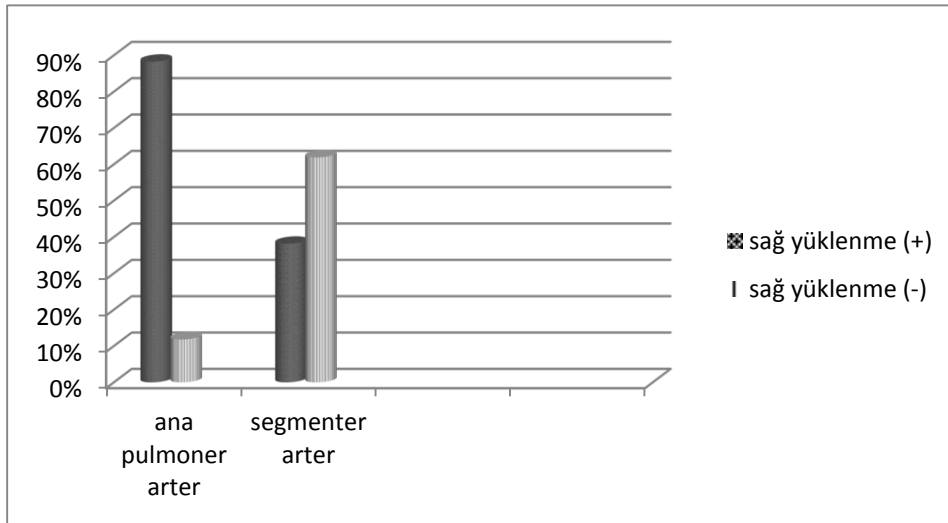
Hastaların % 58,5' inin ekokardiyografisinde sağ yüklenme bulguları mevcuttu. Diğer hastaların ekokardiyografi bulguları normaldi. Altı hasta (%14,6) masif, 18 hasta (%43,9) submasif, 17 hasta (%41,5) non-masif pulmoner emboli olarak sınıflandırıldı (Şekil-4).



**Şekil-4:** Pulmoner emboli grubunun ağırlık derecesine göre dağılımı.

Yedi hastaya trombolitik tedavi, diğer 34 hastaya antikoagölan tedavi uygulandı. 6 masif pulmoner embolili olguya ilave olarak 1 seçilmiş submasif olguya da trombolitik tedavi verildiği anlaşılmaktadır. Hiçbir hasta exitus olmadı. On hasta (%24,4) düşük moleköl ağırlıklı heparin, 31 hasta (%75,6) varfarin tedavisi ile taburcu edildi.

Bir veya iki ana pulmoner arterde embolisi olan olguların %88,2'sinde, segmenter embolisi olanların %38,1' inde sağ yüklenme bulguları mevcuttu (şekil-5). Ana pulmoner arterde embolisi olanlarda daha fazla oranda submasif veya masif emboli tablosu göröldü. Bu grupta % 88,8 oranında submasif ve masif emboli tablosu mevcutken segmenter embolisi olanların %34,8'inde submasif, %65,2'sinde non-masif pulmoner emboli tablosu mevcuttu. Segmenter embolililerin hiçbirinde masif emboli tablosu gözlenmedi (tablo-6).



**şekil-5:** Ana pulmoner arter ve segmenter dalda embolisi olan hastaların sağ yüklenme bulgularına göre karşılaştırılması.

**Tablo-6:** Emboli tutulum yerlerine göre hastalığın ağırlık derecesi.

Emboli yeri	Ağırlık		P<0,05
	Non-masif Sayı (%)	Sub-masif+ masif Sayı (%)	
Ana pulmoner arter	2 (%11,2)	16 (%88,8)	
Segmenter dal	15 (%65,2)	8 (%34,8)	

Pulmoner emboli grubunun ortalama neopterin düzeyi  $39,2 \pm 4,17$  nmol/ L, kontrol grubunun ortalama neopterin düzeyi  $41,93 \pm 4,11$  nmol/L saptandı. Neopterin düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Ortalama neopterin düzeyleri non- masif olgularda  $35,09 \pm 5,35$  nmol/ L, sub-masif olgularda  $45,47 \pm 7,66$  nmol/L, masif olgularda ise  $32,04 \pm 7,19$  nmol/ L saptandı. Hastalığın ağırlık derecesi ile neopterin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (tablo-7). Yerleşim yeri olarak daha geniş bir damar yatağının etkilendiği masif ve submasif pulmoner embolili olgularla non-masif pulmoner embolili olgular arasında neopterin düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (tablo-7).

**Tablo-7:** Pulmoner emboli grubunda hastalığın ağırlık derecesine göre ortalama neopterin düzeylerinin karşılaştırılması.

Hastalığın Ağırlık Derecesi	Neopterin (nmol/L)	
Non-masif	35,09 ± 5,35	p>0,05
Sub-masif	45,47 ± 7,66	
Masif	32,04 ± 7,19	
Submasif ve masif	42,11 ± 6,06	

Pulmoner emboli olgularında ortalama lökosit sayısı  $10\ 415 \pm 482,4$  K/mL, sedimentasyon  $45,4 \pm 5,09$  mm/ st, CRP  $7,9 \pm 1,34$  mg/ dL saptandı. D-dimer' in normale göre ortalama  $15,75 \pm 2,54$  kat arttığı saptandı. Pulmoner emboli grubu kendi içinde ağırlığına göre sınıflandırıldığında non- masif olgularla, sub-masif ve masif olgular inflamasyon parametreleri yönünden karşılaştırıldı. Non-masif emboli hastalarında ortalama lökosit sayısı  $9704 \pm 567$  K/ $\mu$ L, sedimentasyon  $52,46 \pm 10,3$  mm/ st, CRP  $9,15 \pm 3,04$  mg/ dL saptandı. Submasif ve masif olguların ortalama lökosit sayısı  $10\ 918 \pm 711,57$  K/ $\mu$ L, sedimentasyon  $41,23 \pm 5,30$  mm/ st, CRP  $7,29 \pm 1,29$  mg/ dL saptandı. Non-masif emboli grubu ile sub-masif ve masif emboli grubu arasında lökosit sayısı, sedimentasyon ve CRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık görülmedi. Sub-masif ve masif emboli hastalarında D-dimer düzeylerinin non-masif gruba göre anlamlı olarak daha fazla yükseldiği saptandı ( $p < 0,05$ ) ( tablo-8).

**Tablo-8:** Non-masif embolili olgularla sub-masif ve masif embolili olguların inflamatuvar parametreler ve neopterin düzeyleri açısından karşılaştırılması.

	Non- masif	Sub-masif veya masif	
Lökosit (K/ $\mu$ L)	9704 $\pm$ 567	10 918 $\pm$ 711,57	p> 0,05
Sedimentasyon (mm/st)	52,46 $\pm$ 10,3	41,23 $\pm$ 5,30	p> 0,05
CRP (mg/dL)	9,15 $\pm$ 3,04	7,29 $\pm$ 1,29	p> 0,05
D-dimer ( x kat artış)	9,45 $\pm$ 2,69	19,95 $\pm$ 3,63	P< 0,05
Neopterin (nmol/L)	35,09 $\pm$ 5,35	42,11 $\pm$ 6,06	p>0,05

Yapılan korelasyon analizinde neopterin ile diğer inflamatuvar parametreler arasında anlamlı korelasyon görülmedi.

Hastaların %37,1' inde tek taraflı DVT, %5,71' inde 2 taraflı DVT mevcuttu. DVT saptanan olguların ortalama neopterin düzeyi 39,30  $\pm$  5,61 nmol/ L, D-dimer düzeyi ortalama 14,17  $\pm$  3,14 kat artmış bulundu. DVT saptanmayan olguların ortalama neopterin düzeyi 39,72  $\pm$  8,25 nmol/ L, D-dimer düzeyi 20,27  $\pm$  5,15 kat artmış bulundu. DVT saptanan ve saptanmayan olgularda neopterin düzeyleri ile D-dimer düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmedi (tablo-9)

**Tablo-9:** DVT'si olan ve olmayan hastaların ortalama neopterin düzeyleri ve D-dimer artışlarının karşılaştırılması.

	DVT (+)	DVT (-)	
Neopterin ( nmol/L)	39,30 ± 5,61	39,72 ± 8,25	p> 0,05
D-dimer (x kat artış)	14,17 ± 3,14	20,27 ± 5,15	p> 0,05

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamıza alınan pulmoner emboli olgularının %43,9' unda submasif, %41,5' inde non-masif, %14,6' sında masif pulmoner emboli tablosu saptandı. Pulmoner emboli grubu, hastalığın ağırlık derecesi ve inflamasyon parametreleri açısından değerlendirildiğinde ağırlık derecesi ile inflamasyon parametreleri arasında korelasyon görülmedi. D-dimer düzeylerinin sub-masif ve masif embolisi olanlarda anlamlı olarak daha fazla yükseldiği görüldü.

Pulmoner emboli grubunun ortalama neopterin düzeyi  $39,2 \pm 4,17$  nmol/ L, kontrol grubunun ortalama neopterin düzeyi  $41,93 \pm 4,11$  nmol/ L olup üst sınır kabul edilen değere (10 nmol/L) göre yüksek bulundu. Pulmoner emboli grubu ile kontrol grubu arasında ortalama neopterin düzeyleri açısından anlamlı fark görülmedi. Pulmoner emboli grubunda, masif, sub-masif ve non-masif tablosu olan hastalar arasında da neopterin düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmedi. Bu bilgiler ışığında hastalığın ağırlık derecesi ile neopterin düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görüldü.

Bir pteridin türevi olan neopterin birçok hastalıkta monosit/ makrofaj aktivasyonunun özgül bir belirteci olarak yükselmektedir (157). Hücresel immünerinin başlıca sitokinleri, IL-2 ve IFN- $\gamma$  uyarımı sonucu vücut sıvılarında artmış neopterin düzeyleri gözlenir. Başta viral, parazitik ve intraselüler bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar olmak üzere, malignitelerde, oto-immun hastalıklarda, organ transplantasyonlarında görülebilen allograft rejeksiyonu ve enfeksiyonlarda, akut koroner sendromda yükseldiği gösterilmiştir (158).

Neopterin ölçümü hücresel immün yanıtın varlığını göstermekle kalmayıp, hastalıkların kontrolü, prognozu ve enfeksiyon durumunda etyolojik ajanın türünü saptamaya yönelik yol gösterici rol üstlenmektedir (102). Neopterin salınımı T hücre proliferasyonundan 3 gün önce başlar ve spesifik antikor oluşumundan 2-4 hafta önce serumda saptanabilir



düzelere çıkar (158). Özellikle HIV, CMV, akut viral hepatitler, influenza, kızamık, kızamıkçık, boğmaca gibi viral enfeksiyonlarda yükseldiği gösterilmiştir (158). En yüksek neopterin konsantrasyonları septik şokta ölçülmüştür (159).

HIV gibi kronik viral enfeksiyonlarda serokonversiyon olduktan sonra neopterin düzeyleri düşmekte ancak tamamen normale dönmemektedir. Bu dönemde neopterin düzeylerinin prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Neopterin seviyesi ne kadar yüksekse hastalık o hızla progresyon gösterir ve AIDS tablosu gelişir. Aynı dönemde neopterin, CD4 (+) T hücre sayısı, HIV RNA PCR gibi parametrelerle benzer prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir (160-163). Yine başka çalışmalarda neopterinin viral yükü korele olduğu (164,165) ve anti-retroviral tedavi ile seviyelerinde düşme olduğu gösterilmiştir (166,167).

Humoral immün yanıtın hakim olduğu bakteriyel enfeksiyonlarda neopterin seviyeleri genellikle düşük bulunmuştur. Dolayısıyla viral etyolojileri bakteriyel etyolojilerden ayırmada yardımcı bir parametre olabileceği gözlenmiştir. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların incelendiği bir çalışmada, viral etyolojilerin belirlenmesinde neopterin düzeyinin > 10 nmol/ L olduğu durumlarda, sensitivitesi% 97, spesifitesi %54, neopterin düzeyinin > 20 nmol/L olduğu durumlarda ise sensitivitesi %87, spesifitesi %70 saptanmış (168). Timothy ve arkadaşlarının akut solunum yolu enfeksiyonlarında bakteriyel etyolojiyi, viral etyolojiden ayırabilmek için CRP, neopterin seviyesi ve CRP/ neopterin oranını inceledikleri çalışmasında; neopterinin viral etyolojilerde, bakteriyel etyolojilere göre 2 kat, sağlıklı kontrol grubuna göre 4 kat yükseldiğini, CRP/ neopterin oranının; cutt-of değeri "> 3" olarak alındığında bakteriyel etyolojiyi, viral etyolojiden ayırmada %93 sensitif, % 93 spesifik olduğunu göstermiştir (169).

Intraselüler bir bakteri olan M.tuberculosis enfeksiyonunda selüler immünite merkezi rol oynadığından neopterin seviyelerinin hastalık aktivitesi ile korele olduğu ve hastalık kontrolü ile ilgili yararlı bilgi sağladığı gözlenmiştir (170,171).

Tümör hücreleri, normal vücut hücrelerinden farklı yüzey antijenleri içerdiğinden spesifik immün yanıtı ve dolayısıyla neopterin seviyesinde artışa sebep olurlar (158). Hematolojik malignitelerde %90, over kanserinde %80, pankreas kanserinde %70, akciğer kanserinde %58, meme kanseri ve malign melanomda %20 oranlarında yükseldiği gösterilmiştir (172). Neopterin yüksekliği tümörün tipiyle ilişkili olduğu kadar evresi ile de ilişkilidir. Birçok çalışmada; hematolojik malignitelerde (173,174), over (175), kolon (176), akciğer (177,178), prostat kanserinde (179), hepatoselüler kanserde (180), oral kavite tümörlerinde (181), meme kanserinde (182) yüksek neopterin düzeyinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hematolojik malignitelerde tedavi sonrası remisyona giren hastalıkta neopterin düşüğü veya normalize olduğu saptanmıştır (172).

Selüler immünitenin rol oynadığı bir başka hastalık grubu olan oto-immün hastalıklarda da neopterin yüksek bulunmuştur. Romatoid artrit hem kan hem de idrarda neopterin seviyelerinin hastalık aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir (183). En yüksek neopterin düzeylerinin hastalığın akut alevlenmesinde sinovial sıvıda olduğu gözlenmiştir (184). Sistemik lupus eritematozusta neopterin üretiminin hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği ve TNF- $\alpha$ , IL-2 veya  $\beta$ -2 mikroglobulin gibi belirteçlerden daha iyi bir immün aktivasyon belirteci olduğu saptanmıştır (185). Wegener Granülomatozis, dermatomyozit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi diğer oto-immün hastalıklarda da, hastalığın aktivitesi ile korele olarak yükseldiği bulunmuştur (186-190).

Neopterin ölçümünün koroner arter hastalıklarının tanı ve prognozunda yararlı bilgiler sağladığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda akut ve kronik koroner arter hastalarında yüksek neopterin seviyeleri ölçülmüştür (191). Akut koroner sendromda, stabil koroner arter hastalığına göre daha yüksek neopterin düzeyleri ölçülmüştür (192,193). Ayrıca akut miyokard enfarktüsünde neopterin seviyelerinin etkilenen koroner damarların sayısı ve darlığın derecesi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (194-196). Zouridakis ve ark (197) hızlı progresyon gösteren koroner arter hastalığında progresyon göstermeyenlere göre daha yüksek

neopterin seviyeleri bulmuştur. Kausik ve arkadaşlarının çalışması ise akut koroner sendrom nedeniyle yatan hastaların taburcu olurken ve 4 ay sonraki kontrollerinde yüksek neopterin seviyelerinin uzun dönemde koroner olay gelişimi ve mortalite riskini arttırdığını göstermiştir (198). Adachi ve ark (199), 25 stabil ve 25 stabil olmayan anjina pektoris vakasının primer aterosklerotik lezyonlarını atarektomi yaparak incelemişler. Unstabil anjina pektoris hastalarının %88' inin lezyonlarında neopterin pozitifliği saptanırken bu oran stabil anjina pektoris hastalarında % 44 olarak bulunmuş. Ayrıca kantitatif olarak ölçülen "neopterin pozitif makrofaj skoru" unstabil anjina pektoris hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu bu skorun nötrofil, T hücre sayısı ile anlamlı derecede pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuş. Bu çalışmanın sonucuna göre neopterinin aterosklerotik kalp hastalıklarında plak inflamasyonu ve destabilizasyonu ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir.

Venöz tromboz oluşumunda akut dönemde ve rezolüsyon, organizasyon ile rekanalizasyonun görüldüğü kronik dönem boyunca damar duvarı ile trombüs içinde inflamatuvar bir yanıt oluşur (200). Damar duvarında oluşan hasar sonrası ilk olarak nötrofiller ve bunu izleyen monosit/ makrofajların sayısında artış görülür. Sitokinler kemokinler ve TNF- $\alpha$  gibi diğer inflamatuvar kofaktörler inflamasyonu destekler. Selektinler (E- ve P- selektin), bu süreçte aktive endotel hücreleri ve trombositler üzerinde ilk olarak düzenlenen glikoproteinlerdir. Downing ve ark (201) sıçan modelinde P- selektin ve TNF- $\alpha$  inhibisyonunun, damar duvarından nötrofil ekstrevasyonunu sınırladığını, ayrıca doğru zaman ve dozda verilen anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-10'un da inflamasyon ve trombüs gelişimini azalttığını göstermişlerdir. Aynı şekilde hayvanlarla yapılan başka bir çalışmada staz yoluyla indüklenmiş inferior vena cava (IVC) trombozunun viral IL-10 'un IVC duvarına verilmesi ile birlikte inflamasyonun sınırlandığı, P- ve E-selektinin anlamlı derece azaldığı gösterilmiştir (202). IVC ligasyonu ve tromboz indüksiyonunun yapıldığı başka bir hayvan çalışmasında damar duvarında polimorfonükleer lökositlerin (PMNL), trombozdan 2 gün sonra, monositlerin, 6 gün sonra

kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (203). Aynı çalışmada hücre adhezyon molekülü P- selektinin trombüs oluşumunun 6.saatinde, E-selektinin ise 6.gününde arttığı, anti-inflamatuar sitokin olan IL-10 'un ise inflamatuvar yanıtta denge unsuru olarak 2-9. günler arasında yüksek kaldığı saptanmıştır (203). Selektinlerin inflamatuvar ve trombotik yanıtta rollerini daha iyi anlayabilmek için Myers ve arkadaşları genetik materyalleri tek başına P- veya E-selektin, veya kombine P- ve E-selektin delesyonuna uğratılmış fareleri incelemişler. E-selektin ve kombine P/E-selektin delesyonu olanlarda en az tromboz, P-selektin ve kombine P/E-selektin delesyonu olanların damar duvarında en az inflamasyon saptanmıştır (203). P-selektine veya reseptörü olan P-selektin glikoprotein ligand-1(PSGL-1)' e karşı spesifik antikör verildiğinde, hayvan modellerinde inflamasyonun, trombüs oluşumunun sınırlandığı, damar duvarında sitokin ekspresyonunun azaldığı ve trombüs rezolüsyonunun hızlandığı tespit edilmiştir (204,205). Bir başka çalışmada iliofemoral DVT'li hayvan modelinde P-selektin reseptör antikoru (rPSGL-Ig), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve kontrol grubu olarak serum fizyolojik ile tedavi edilen 3 grup karşılaştırılmıştır. Tedavi başladıktan 14-90 gün sonra rPSGL-Ig ve DMAH grubunun proksimal iliak veninde anlamlı olarak daha fazla açılma olduğu gözlenmiştir (200). Tüm bu sonuçlara bakıldığında P-selektinin inflamatuvar hücreler ile doku arasında anahtar adhezyon molekülü olduğu, arteryel ve venöz sistemdeki kardiyovasküler olaylarda rol oynadığı anlaşılmaktadır. Doku faktörünün lökositlerden trombositlere transferinin, P-selektin aracılığıyla gerçekleştiği, trombosit üzerinde bulunan P-selektin reseptörünün (PSGL-1) bu mekanizma ile trombosit kümeleşmesine izin verdiği gösterilmiştir (207,208). Bu bilgiler ışığında P-selektin blokajının lökosit- trombosit, lökosit- endotel hücresi, lökosit- lökosit etkileşimini inhibe edeceği öngörülmektedir.

Mikropartiküller (MP), inflamatuvar hücrelerle damar duvarı etkileşiminde görev alan ve koagülasyonu tetikleyen fosfolipid hücre membran parçalarıdır. MP'lerin bu trombotik potansiyeli monosit- endotel

hücre adhezyonu (209), düz kas hücre mitogenezi (210), ve lökositlerin agregasyonu ile selektin ekspresyonunu içerir (211). Mesri ve ark'nın (212,213) 2 çalışmasında lökosit kaynaklı MP'lerin endotel hücre aktivasyonu ve sitokin gen ekspresyonu ile ilişkili olduğu; IL-6, MCP-1, TNF- $\alpha$  seviyeleri ve faktör Xa yanıtındaki artış ile gösterilmiştir. Ayrıca endotel hücre kaynaklı MP'lerin ICAM-1 ve  $\beta$ -2 integrin adhezyon reseptörleri aracılığı ile monosit kaynaklı doku faktör salınımını indüklediği gösterilmiştir (214). Heresi ve ark, pulmoner emboli hastalarında endotel ve trombosit kaynaklı MP'lerin yükseldiğini ve lökosit CD 11b ekspresyonunda artış olduğunu göstermişlerdir.

Monositler DVT rezolüsyonunda en önemli hücrelerdir. Trombüs içinde toplanmaları trombogenezden sonra 8 gün içinde en üst düzeye ulaşır ve MCP-1 (monosit kemotaktik protein) artışı ile korelasyon gösterir. MCP-1; monosit kemotaksisi ve aktivasyonundan sorumlu primer CC kemokinlerinden biridir ve DVT rezolüsyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (215-217). CC reseptör-2 (CCR-2) delesyonu yapılmış fare modelinde; trombüs rezolüsyonunda ve INF- $\gamma$  aracılıklı, elastolitik ve kollajenolitik proteazlar olan MMP-2 ve MMP-9 aktivitesinde bozulma olduğu, ekzojen olarak verilen INF- $\gamma$  'nın düzelmiş MMP-2 ve -9 aktivitesiyle birlikte trombüs rezolüsyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (200). Bu deneyler CCR (+) monositlerin Th1 lenfokin aktivitesi (INF- $\gamma$ ) aracılığıyla trombüs rezolüsyonunda görev aldığını göstermektedir.

Vaka kontrol çalışmalarında yüksek IL-6, IL-8 ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) seviyelerinin artmış venöz tromboembolizm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (218-220). LETS (Leiden Thrombophilia Study) çalışmasında da yüksek IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin, 2-3 kat artmış ilk VTE atağı riski ile ilişkisi gösterilmiştir (219,220). İnflamatuar sitokinlerin doku faktör ekspresyonunu arttırarak prokoagülan bir ortam yarattığı düşünülmektedir. Örneğin Neumann ve arkadaşları in vitro ortamda IL-6 ve IL-8 'in monositlerdeki doku faktörünü uyardığını göstermişlerdir (221). Hayvan modellerinde de IL-6'nın kogülasyon aktivasyonu ile ilgili önemli rolü olduğu gösterilmiştir (222).

CRP; IL-6 ile yakın ilişkili olan ve IL-6'nın indüksiyonu sonucu üretiminde artış olan bir inflamasyon belirteçidir (223). Çalışmalarda venöz tromboembolide artmış bulunan CRP düzeyleri; VTE gelişiminde inflamasyonun aktif rol oynadığı hipotezini güçlendirmektedir (224-226). Glynn ve arkadaşlarının yaptığı randomize çalışmada statinlerin VTE riskini azalttığı gösterilmiştir ve bu etkinin statinlerin anti- inflamatuvar özelliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (227).

Venöz trombüs ve inflamasyon ilişkisini gösteren tüm bu çalışmalar inflamasyonun bir neden mi yoksa sonuç mu olduğunu tam olarak aydınlatamamıştır. Christiansen ve ark'nın (228) bu amaçla yaptığı çalışmada 95- 97 yılları arasında 66.140 hastanın kan örneği alınmış ve çalışmaya alınış tarihinden Ocak 2002 ' ye kadar tüm hastalar ilk venöz trombüs atağı açısından yakın takip edilmiş. Sonuçta venöz trombüs gelişen 506 hastadan oluşan bir grup ve randomizasyon yöntemi ile venöz trombüs gelişmeyenler arasından 1464 hastanın alındığı kontrol grubu oluşturulmuş. Önceden alınmış olan periferik kan örnekleri inflamasyon belirteçleri IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, 12p70 ve TNF- $\alpha$  yönünden analiz edilmiş. 506 hastanın trombotik olayının kan alımından sonra 2 gün ile 75 ay gibi değişen süreler sonrasında (ortalama 33 ay) gerçekleştiği görülmüş. Bu prospektif çalışmada; her iki grupta inflamatuvar profil yönünden fark olmadığı gösterilmiştir. Kan alımından trombotik olaya kadar geçen ortalama süre fazla (33 ay) olduğundan olaydan 1 yıl önce kanları alınanlarda ayrıca analiz yapılmış. Bu sub-grup analizinde de inflamatuvar parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Bu prospektif çalışmanın önemi, bu inflamatuvar parametrelerin daha önceki çalışmalarda gösterilen yüksekliklerinin venöz trombüste bir sebepten çok bir sonuç olabileceğini vurgulaması ve venöz tromboz açısından riskli popülasyonun önceden tayininde tanısal bir araç olarak kullanılamayacağını gösterilmesidir. Her ne kadar bu inflamatuvar parametreler risk tayininde bir gösterge olmasalarda erken dönemde kısa süreli yükseklikleri tam olarak ekarte edilemediğinden neden mi? sonuç

mu? sorusunun cevabını bulabilmek için ileri incelemelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Pulmoner emboli tanı ve prognozunda inflamasyon belirteçlerinden CRP' nin yeri ve önemine dair bugüne kadar yapılmış ilk çalışma Masotti ve ark (229) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada yaş ortalaması 77 olan ve pulmoner emboli şüphesiyle başvuran 118 hastanın periferik kan örnekleri alınmış ve akciğer perfüzyon sintigrafisi çekilmiş. 75 hastanın tanısı doğrulanırken 43 hasta; kalp yetmezliği( % 40), iskemik kalp hastalığı (%26), KOAH alevlenmesi (%26) ,aritmi (%14), pnömoni (%10) ve senkop (%10) gibi diğer tanıları almış. Her iki grup CRP, lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), D-dimer, fibrinojen düzeyleri açısından incelenmiş. Pulmoner emboli grubu kendi içinde masif, sub-masif, non-masif kategorileri altında bu parametreler yönünden karşılaştırılmış. CRP' nin pulmoner emboli saptanmayan grupta, D-dimerin ise pulmoner emboli grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüş. Diğer parametreler yönünden 2 grup arasında anlamlı fark görülmemiş. Masif embolisi olanlarda lökosit ve fibrinojen seviyeleri daha yüksek, non-masif emboli grubunda ise CRP ve D-dimer seviyeleri daha yüksek bulunmuş. Bu çalışmanın sonucuna göre D-dimerin pulmoner emboli ekartasyonundaki değeri korunurken, CRP' nin yaşlı hastalarda altta yatan komorbiditeler yüzünden tanı değerinin düşük olduğu ve PE hastalığının ciddiyetine ilişkin prognostik bir değerinin olmadığı düşünülmüştür (229). Pulmoner emboli ile CRP ilişkisinin araştırıldığı bir başka çalışma Zacho ve ark ( 226) tarafından yapılmıştır. Kırk yedi bin hastanın dahil edildiği ve 1387' sinde VTE'nin geliştiği bu prospektif çalışmada CRP düzeylerinin VTE' de yükseldiği ve bunun VTE' de görülen inflamatuvar süreçle alakalı olduğu, CRP yüksekliğinin VTE etyolojisini açıklayacak bir sebepten çok sonuç olduğu, çünkü genetik olarak CRP'si zaten yüksek olan vakaların kontrol grubuna göre daha fazla VTE riski taşımadığı gösterilmiştir.

İnflamasyonun bir belirteci olan neopterin pulmoner embolide daha önce incelenmemiştir. Bilindiği kadarıyla çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışmadır. Çalışmamızda monosit /makrofaj aktivasyonunun bir belirteci

olarak, neopterin düzeylerinin pulmoner emboli hastalarında yükseldiği gösterilmiş ancak kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubunda da neopterin seviyelerinin yüksek olması, bu inflamasyon belirtecinin ileri yaş ve komorbiditeleri bulunan hasta grubunda tanısız ve prognostik açıdan değerini düşürmektedir. Kontrol grubu ile fark bulunmamakla birlikte Venöz tromboembolide, çalışma öncesinde de öngörüldüğü gibi yüksek neopterin seviyeleri saptanmış ancak hastalığın ağırlığı ile neopterin seviyeleri arasında bir korelasyon görülmemiştir.

Çalışmamıza alınan hasta sayısının az olması, bazı vakalarda, zaman problemi nedeniyle, tedavi başladıktan sonra periferik kan örneğinin alınması, kontrol grubuna alınan hastaların, literatürde neopterin düzeylerini kesin olarak yükselttiği gösterilen hastalıklar dışında, yine neopterin düzeylerini yükseltebileceği düşünülen diğer komorbiditeler yönünden yeterince dışlanamaması ve altta yatan gizli bir enfeksiyon açısından objektif kriter ve parametrelerle yeterince incelenmemesi çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda da pulmoner emboli ile inflamasyon ilişkisi monosit/makrofaj aktivasyonu üzerinden gösterilmiş, başta hemoraji olmak üzere komplikasyonları fazla olan antikoagülan ve trombolitik tedaviye, özellikle trombüs rezolüsyonunu hızlandıracak alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde literatüre katkı sağlanmıştır. Mortal seyredabilen bu hastalıkta prognoz ve tedavi yanıtının izlenmesinde neopterin etkili bir parametre olup olmadığını anlayabilmek ve bu belirtecin bir sebep mi yoksa sonuç olarak mı yükseldiğini gösterebilmek için daha fazla vakayı içeren prospektif ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:14-18.
2. Topson VF. Pulmonary embolism. In: FusterV, Alexander RW, O'Rourke RA ( eds). *Hurst's The Heart*. 10th edition. Vol.2 NewYork: McGraw-Hill Co; 2001:1625-43.
3. Moser MK. Venous Thromboembolism. State of the art. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 235-49.
4. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Philippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999; 116: 903-8.
5. Stein PD, Kayalı F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1197-9.
6. 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.
7. Dalen JE. Pulmonary Embolism; Naturel History, Pathophysiology and Diagnosis. *Chest* 2002; 122: 1440- 56.
8. Kelley MA, Abdhl S. Massive Pulmonary Embolism. *Clin Chest Med* 1994; 15: 547-60.
9. Lilienfeld DE. Decreasing Mortality From Pulmonary Embolism in the United States 1979-1996. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 465-9.
10. Torbicki A, Van Beek, EJR, Charbonnier BM et al. Task Force Report. Guidelines on Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
11. Cohen AT, Edmondson RA, Philips MJ, Ward VP, Kakar VV. The Changing Pattern of Venous Thromboembolic Disease. *Haemostasis* 1996; 26: 65-71.
12. Mitchell RN, Cotran RS: Hemodynamic disorders, thrombosis and shock. In: Cotran RS (ed). *Robbins pathologic basis of disease*. 6th edition. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 13-130.
13. Reddick RL, Bellinger DA. Hemostasis and thrombosis. In: Domjanov I (ed) *Anderson's pathology*, Vol1. 10th edition. St. Louis: Mosby; 1996: 472-81.
14. Yenerman M. Genel patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994: 526-34.
15. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: Prevalence, risk and interaction. *Semin Hematol* 1997; 34: 171-87.
16. Clagett GP, Anderson FA jr, Geerts W et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998;114: 351-60.
17. Arfvidsson B, Eklof B, Kistner RL et al. Risk factors for venous thromboembolism following prolonged air travel: Coach class thrombosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 391- 400.
18. Kim V, Spondorfer J. Epidemiology of venous thromboembolic disease. *Emer Med Clin North Am* 2001; 28: 839-59.
19. Andres RL, Miles A. Venous thromboembolism and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 613-30.

20. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA et al. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and Health of Young Women. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: An international case control study. *BMJ* 1996; 312: 83-8.
21. Vondenbroucke JP, Koster T, Briet E et al. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden Mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453-7.
22. Zongori M, Anaissie E, Borlogie B et al. Increased risk of deep venous thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 1614-5.
23. Levine RL, Bauer KA. Heparin-induced Thrombocytopenia: Pathophysiology and Management. *Medscape Today*. Available from: <http://www.Medscape.com/viewprogram/8700>.
24. Kuhn III C, West WW, Craihhead JE, Gibbs AR. Lung. In: Damjanov I ed. *Anderson's pathology*, vol 2. 10th ed. St Louis: Mosby, 1996: 1498.
25. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis *JR. Soc Med* 1989; 82: 203-5.
26. Girard P, Musset D, Parent F et al. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999; 116: 903-8.
27. Moser KM, Le Moine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Internz Med* 1981; 94: 439-44.
28. Öngen G. Akciğer embolisi. *Erk M* (editör). İçinde: *Göğüs Hastalıkları* ( 1. Cilt) İstanbul: İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 2001: 551-79.
29. Dalen J, Haffajee CI, Alpert JS, et al. Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. *N Engl J Med* 1977; 2916: 1431-4.
30. Elliot CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101: 163-71.
31. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N. England J Med* 2008; 358: 1037-52.
32. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: 28-32.
33. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet* 2004; 363: 295-305.
34. Price TD, Ridker MP. Factor V Leiden Mutation and the Risks for Thromboembolic Disease. *Ann Intern Med.* 1997; 127: 895-903.
35. Ridker MP, Miletich JP, Hennekens CA, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women: implications for venous thromboembolism screening. *Jama* 1997; 277: 1305-7.
36. DeStefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: Clinical implications. *Semin Thromb HAemost* 1998; 24: 367-79.
37. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10: 1-46.
38. Nguyen A. Prothrombin G20210A polymorphism and thrombophilia. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 595-604.
39. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'- untranslated region of the prothrombin gene is associated

- with elevated plasma prothrombin levels and on increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698- 703.
40. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: A qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003; 138: 128-34.
  41. Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A, et al. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assesment. *Arterioscler Thromb VAsc Biol* 1999; 19: 511- 8.
  42. Lane D, Olds RR, Thein SL. Antithrombin and its deficiency states. *Blood Caogul Fibrinolysis* 1992; 3: 315.
  43. Herold CJ, Bankier AA, Burghuber OC, et al. Pulmonary embolism: Pulmonary vasculatory disorders, vasculitides and hemorrhage. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (eds). *Comprehensive Respiratory Medicine*. 2nd edition. Philadelphia: Mosby; 1999: 1-12.
  44. Bick RL, Kaplan H. Syndromes of thrombosis and hypercoagulability. Congenital and acquired causes of thrombosis. *Med Clin North Am*. 1998; 82: 409- 58.
  45. DeStefano V, Finazzi G, Manucci G. Inherited Trombophilia: Pathogenesis. *Clinical Syndromes and Management*. *Blood* 1996; 87: 3531-44.
  46. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk Factor for Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 1-16.
  47. KA Bauer, JI Zwicker. Natural anticoagulants and prothrombotic state: Blood principles and practice of haematology. 3rd edition. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2003. 1303-25.
  48. Lapastolle F, Surget V, Barron SW, et al. Severe Pulmonary Embolism Associated with Air Travel. *N Eng J Med* 2001; 345: 779.
  49. Layish DT, DeLong DM, Tapson VF. Relationship between obesity and pulmonary embolism. A review of the PLOPED Data. *Chest* 1996; 110: 53.
  50. Seaton D, Seaton A. Pulmonary Embolism. *Crafton and Douglas's Respiratory Diseases* 2nd edition. Blackwell Scientific Publications 2000; 718-47.
  51. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long term clinical course of acute venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125:1.
  52. Jeffrey LC, Kelley AM, Duff A, et al. Pulmonary Embolism. *N Eng J Med* 1992; 326: 1240-5.
  53. Piccioli A, Falango A, Baccaglini U et al. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Haemost* 2006; 32: 694-9.
  54. Kooij JD, Van der Zont FM, von Beek EJ, Reekers JA. Pulmonary embolism in deep venous thrombosis of the upper extremity: More often in catheter- related thrombosis. *Neth J Med* 1997; 50: 238- 42.
  55. Chew HK, Wun T, HarveyD, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with cammon cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458-64.
  56. Bauer KA. Venous thromboembolism in malignancy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3065.
  57. Roger SO Jr, Kiloru RK, HossokawaP, et al. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular

- surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 1211.
58. Merli GJ. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism prophylaxis in orthopedic surgery. *Med Clin North Am* 1993; 77: 397.
  59. Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Eng J Med* 1994; 331: 1601.
  60. Shockford RS, Dawis WJ, Hollingsworth- Fridlund P et al. Venous thromboembolism in patients with major trauma. *Am J Surg* 1996; 159: 365-9.
  61. Stone SE, Moris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33: 294-300.
  62. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society Guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-84.
  63. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in the users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
  64. Kujovich JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *Br J Haematol* 2004; 126: 443.
  65. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005; 2: 18-27.
  66. Stein PD, Hull RD, Patel KC et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602.
  67. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt B. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002; 162: 747-56.
  68. Brown MD, Lav J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of venous thromboembolism: a metaanalysis. *Clin Chem* 2003; 49: 1846-53.
  69. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C et al. Sensitivity and specificity of whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1006-11.
  70. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL et al. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1043.
  71. Perrier A, Desmorais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-5.
  72. Perrier A, Roy PM, Aujesky D et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasonography and helical computed tomography: a multi-center management study. *Am J Med* 2004; 116: 291-9.
  73. Stein PD, Terin MI, Hales CA et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 110: 598-603.
  74. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveoloarterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107: 139.

75. Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1723.
76. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T et al. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads- 80 case reports. *Chest* 1997; 111: 537.
77. Gibson NS, Sohne M, Buller HR. Prognostic value of echocardiography and spiral computed tomography in patients with pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 1: 380.
78. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med* 2003; 24: 13-28.
79. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED study. *Radiology* 1993; 189: 133-6.
80. Powell T, Muller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation perfusion scan. *Clin Chest Med* 2003; 24: 29-38.
81. The PIOPED Investigators. Value of ventilation perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis ( PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
82. Hiorn MP, Mayo JR. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Can Assoc Radiol J* 2002; 53: 258-68.
83. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism in central and subsegmental pulmonary arteries and relationship to probability interpretation of ventilation perfusion lung scans. *Chest* 1997; 111: 1246-8.
84. Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB et al. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patient with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2004; 116: 84-90.
85. Schoenfeld CN. Pulmonary Embolism. In: Tintinalli JE, Kelon GD, Stapczynski JS ( eds). *Emergency Medicine: A comprehensive study guide*. 5th ed. New York: Mc Graw- Hill Co; 2000.396-401.
86. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines ( 8th edition). *Chest* 2008; 133: 257.
87. Merli G, Spiro T, Olsson CG et al. Subcutaneous enoxaparin or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 191- 202.
88. Warkentin TED, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin induced thrombocytopenia in patients with low-molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Eng J Med* 1995; 332: 1330- 5.
89. Kelton JG, Warkentin TE. Heparin induced thrombocytopenia. Historical perspective. *Blood* 2008; 112: 2607- 16.
90. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assesing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507-11.
91. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED Investigators. *Chest* 1990; 37: 528-33.

92. Daniels CB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80: 184-8.
93. Buller HR, Agnelli G, Hull RD et al. Anti- thrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Theraphy. *Chest* 2004; 126: 401.
94. Todd JL, Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Chest* 2009; 135: 1321- 9.
95. Kucher N, Rossie E, De Rosa M et al. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006; 113: 577- 82.
96. Konstantinides S, Morder VJ. Thrombolysis in venous thromboemlism. 3rd edition. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins 2006: 1317-29.
97. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicans Evidence-Based Clinical Guidelines. *Chest* 2008; 133: 454.
98. Kearon C, Cent M, Hirsh J et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anti-coagulation for a first episode of idiopathic venous thomboembolism. *N Eng J Med* 1999; 340: 901.
99. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 19.
100. Dalovich LR, Gingsberg SJ, Douketis JD et al. A meta- analysis comparing LMWH with UFH in the treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 181-8.
101. Wachter H, Weiss G, Fuchs D. Neopterin biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions . *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 101: 1-6.
102. Berdowska A, Zwirska- Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Therap* 2001; 26: 319-29.
103. Muller MM, Curtius HCh, Herald M, Huberch H. Neopterin in clinical practice. *Clinica Chimica Acta* 1991; 201: 1-16.
104. Werner ER, Bichler A, Daxenbichler G et al. Determination of neopterin in serum and urine. *Clin Chem* 1987; 33: 62-66.
105. Sakurai A, Goto M. Neopterin: isolation from human urine. *J Biochem* 1967; 61: 142-5.
106. Beicel J. Editorial The Emerging Utility of neopterin? *Clin Immun* 2005; 116: 1-2.
107. Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 703-7.
108. Lhee HY, Kim H, Joo KJ, Lee KB. The clinical significance of serum and urinary neopterin levels in several renal diseases. *J Korean Med* 2006; 21: 678-82.
109. Pacileo M, Cirillo P, De Rosa S, et al. The role of neopterin in cardiovascular disease. *Monaldi Arch. Chest* 2007; 68: 68-73.
110. Hoffman G, Frede S, Kenn S, et al. Neopterin induced TNF- $\alpha$  synthesis in vascular smooth muscle cells in vitro. *Int Arch Allergy Immun* 1998; 116: 240-5.

111. Suez-Liorenz X, Lagrutt F. The acute phase host reaction during bacterial infection and clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 83-7.
112. Wachter H, Fuchs D, Hausen A et al. Neopterin as a marker for activation of cellular immunity. *Adv Clin Chem* 1989; 27: 81-83.
113. Duch DS, Bowers SW, Wool JH, Nichol CA. Biopterin Co-factor biosynthesis. *Life Sci* 1984; 35: 1895-7.
114. Blair J, Pfeleiderer W, Wachter H. Biochemical and clinical aspects of pteridines. *Biol Chem Hoppe-seyler* 1988; 369: 527-31.
115. Werner ER, Bitterlich G, Fuchs G, et al. Human macrophages degrade tryptophan upon induction by interferon-gamma. *Life Sci* 1987; 41: 273-8.
116. Werner ER, Werner-Felmayer G, Fuchs D, et al. Tetrahydrobiopterin biosynthetic activities in human macrophages, fibroblasts, THP-1 and T24 cells. *J Biol Chem* 1990; 265: 318-92.
117. Collen D, Hoylaerts M. Relationship between inflammation and venous thromboembolism as studied by microparticle assessment in plasma. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1472-3.
118. Luchtman-Jones L, Broze GJ. The current status of coagulation. *Ann Med* 1995; 27: 47-52.
119. Shontsila E, Gregory Y. The role monocytes in thrombotic disorders. *Thromb Haemost* 2009; 102: 916-24.
120. Vieira LM, Dusse LM, Fernandes AP et al. Monocytes and plasma tissue factor levels in normal individuals and patients with deep venous thrombosis of lower limbs. *Thromb Res* 2007; 119: 157-65.
121. Gieson PL, Rauch U, Bohrmann B et al. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2311-5.
122. Osterud B. The role of platelets in decrypting monocyte tissue factor. *Dis Mon* 2003; 49: 7-13.
123. Freyssinet JM. Cellular microparticles: what are they bad or good for? *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1655-62.
124. Esman CT. Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1343-8.
125. Kageyama K, Nakajima Y, Shibasaki M et al. Increased platelet, leukocytes and endothelial cell activity are associated with increased coagulability in patients after total knee arthroplasty. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 738-45.
126. Rinder HM, Bonon JL, Rinder CS et al. Dynamics of leukocyte-platelet adhesion in whole blood. *Blood* 1991; 78: 1730-7.
127. Keating FK, Dayerman HL, Whitaker DA et al. Increased expression of platelet P-selectin and formation of platelet-leukocyte aggregates in blood from patients treated with unfractionated heparin plus eptifibatid compared with bivalirudin. *Thromb Res* 2006; 118: 361-9.
128. Oberle V, Fischer A, Setzer F et al. Thrombus formation without platelets under inflammatory condition: an in vitro study. *Platelets* 2007; 18: 143-9.
129. Kisucka J, Chauhan AK, Zhao BQ et al. Elevated levels of soluble p-selectin in mice alter blood-brain barrier function, exacerbate stroke and promote atherosclerosis. *Blood* 2009; 113: 6015-22.
130. Woollard KJ, Suhartoyo A, Harris EE, et al. Pathophysiologic levels of P-selectin mediate adhesion of leukocytes to the endothelium through Mac-1 activation. *Circ Res* 2008; 103: 1128-38.

131. Poole JC. Phagocytosis of platelets by monocytes in organising arterial thrombi. An electron microscopical study. *QJ Exp Physiol Cogn Med Sci* 1966; 51: 54-9.
132. Elstad MR, LaPine TR, Cowley FS, et al. P-selectin regulates platelet-activating factor synthesis and phagocytosis by monocytes. *J Immunol* 1995; 155: 2109-22.
133. Dole US, Bergmeier W, Pattern IS, et al. PSGL-1 regulates platelet P-selectin mediated endothelial activation and shedding of P-selectin from activated platelets. *Thromb Haemost* 2007; 98: 806-12.
134. Simon DI, Ezrathy AM, Francis SA et al. Fibrin is internalized and degraded by activated human monocytoid cells; via Mac-1: a nonplasmin fibrinolytic pathway. *Blood* 1993; 82: 2414-22.
135. Kirchofer D, Riederer MA, Baumgartner HR. Specific accumulation of circulating monocytes and polymorphonuclear leukocytes on platelet thrombi in a vascular injury model. *Blood* 1997; 89: 1270-8.
136. Braun OO, Johnell M, Varenhorst C et al. Greater reduction of platelet activation markers and platelet-monocyte aggregates by prasugrel compared to clopidogrel in stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2008; 100: 626-33.
137. Kaplor M, Kappelmayer J, Veszpremi A, et al. The possible association of in vivo leukocyte-platelet heterophilic aggregate formation and the development of diabetic angiopathy. *Platelets* 2001; 12: 419-22.
138. Bhoradwaj D, Stein MP, Volzer M et al. The major receptor for C-reactive protein on leukocytes is fc gamma receptor II. *J Exp Med* 1999; 190: 585-90.
139. Stumpf C, Lehner C, Eskafi S, et al. Enhanced levels of CD 154 on platelets in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 629-37.
140. Penn MS, Topol EJ. Tissue factor, the emerging link between inflammation thrombosis and vascular remodelling. *Circ Res* 2001; 89: 1-2.
141. Pepys MB, Hirshfield GM. C-reactive protein and atherothrombosis. *Ital Heart J* 2001; 2: 196-9.
142. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 2001; 103: 1718-20.
143. Yeh ET, Anderson HV, Pasceri V et al. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications. *Circulation* 2001; 104: 974-5.
144. Mach F, Schonbeck U, Bonnefoy JY et al. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD 40: induction of collagenase, stromelysin and tissue factor. *Circulation* 1997; 96: 396-9.
145. Le Guyader A, Davis-Gormon G, Copeland JG et al. A flow cytometric method for determining the binding of coagulation factor X to monocytes in whole human blood. *J Immunol Methods* 2004; 292: 207-15.
146. Kappelmayer J, Kunapuli SP, Wyshock EG, et al. Characterization of monocyte-associated factor V. *Thromb Haemost* 1993; 70: 273-80.
147. Freeburn JC, Wallace JM, Strain JJ, et al. Monocyte tissue factor-like activity in post myocardial infarction patients. *Br J Haematol* 1998; 102: 605-8.



148. Satta N, Freyssinet JM, Toti F. The significance of human monocyte thrombomodulin during membrane vesiculation and after stimulation by lipopolysaccharide. *Br J Haematol* 1997; 96: 534-42.
149. Modarai B, Burnand KG, Humphries J et al. The role of neovascularization in the resolution of venous thrombus. *Thromb Haemost* 2005; 93: 801-9.
150. Humphries J, Mc Guinness CL, Smith A, et al. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) accelerates the organisation and resolution of venous thrombi. *J Vasc Surg* 1999; 30: 894-9.
151. Mc Guinness CL, Humphries J, Waltham M, et al. Recruitment of labelled monocytes by experimental venous thrombi. *Thromb Haemost* 2001; 85: 1018-24.
152. Henke PK, Pearce CG, Moaveni DM, et al. Targeted deletion of CCR2 impairs deep vein thrombosis resolution in a Mouse model. *J Immunol* 2006; 177: 3388-97.
153. Soo KS, Northeast AD, Happerfield LC, et al. Tissue plasminogen activator production by monocytes in venous thrombolysis. *Pathol* 1996; 178: 190-4.
154. Wakefield TW, Linn MJ, Henke PK, et al. Neovascularization during venous thrombosis organization: A preliminary study. *J Vasc Surg* 1999; 30: 885-93.
155. Waltham M, Burnand K, Collins M et al. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor are found in resolving thrombi. *J Vasc Surg* 2000; 32: 988-96.
156. Henke PK, Varga A. Deep vein thrombosis resolution is modulated by monocyte CXCR2-mediated activity in a Mouse model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1130-7.
157. Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, et al. Immune-response associated production of neopterin: release from macrophages primarily under control of interferon- gamma. *J Exp Med* 1984; 160: 310-6.
158. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Current Drug Metabolism* 2002; 3: 175-83.
159. Pascual C, Karzai W, Meier-Hellmann A et al. Total plasma antioxidant capacity is not always decreased in sepsis. *Critical Care Medicine* 1998; 26: 705-9.
160. Fuchs D, Banekovich M, Hausen A, et al. Neopterin estimation compared with the ratio of T-cell subpopulations in persons infected with human immunodeficiency virus-1. *Clin Chem* 1988; 34: 2415-7.
161. Fuchs D, Albert J, Asiö B, et al. Association between serum neopterin concentrations and in vitro replicative capacity of HIV-1 isolates. *J Infect Dis* 1989; 160: 724-5.
162. Melmed RN, Taylor JM, Detels R et al. Serum neopterin changes in HIV-infected subjects: indicator of significant pathology, CD4 T-cell changes, development of the AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1989; 2: 70-6.
163. Fuchs D, Spira TJ, Hausen A et al. Neopterin as a predictor marker for disease progression in human immunodeficiency virus type-1 infection. *Clin Chem* 1989; 35: 1746-9.
164. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR Jr, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122: 573-9.

- 165.**Zangarle R, Steinhuber S, Sarcletti M et al. Serum HIV-1 RNA levels compared to soluble markers of immune activation to predict disease progression in HIV-1 infected individuals. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 228-39.
- 166.**Gisslen M, Norkrans G, Svennerholm B et al. The effect of human immunodeficiency virus type-1 RNA levels in cerebrospinal fluid after initiation of zidovudine or didanosine. *J Infect Dis* 1997; 175: 434-7.
- 167.**Hutlerer J, Armbruster C, Wallner G et al. Early changes of neopterin concentrations during treatment of human immunodeficiency virus infection with zidovudine. *J Infect Dis* 1992; 165: 783-4.
- 168.**Ip M, Rainer T, Lee N, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin and c-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59: 131-6.
- 169.**Rainer T. Diagnostic utility of CRP to neopterin ratio in patients with acute respiratory tract infections. *J Inf* 2009; 58: 123-30.
- 170.**Fuchs D, Hausen A, Kofler M et al. Neopterin as an index of immune response in patients with tuberculosis. *Lung* 1984; 162: 337-46.
- 171.**Horak E, Gassner I, Sölder B et al. Neopterin levels and pulmonary tuberculosis in infants. *Lung* 1998; 176: 337-44.
- 172.**Reibnegger G, Fuchs D, Fuith LC et al. Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity: application in malignant disease. *Cancer Detect Prev* 1991; 15: 483-90.
- 173.**Denz H. *Pteridines* 1989; 1: 167-70.
- 174.**Reibnegger G, Krainer M, Herold M et al. Predictive value of interleukin-6 and neopterin in patients with multiple myeloma. *Cancer Res* 1991; 51: 6250-3
- 175.**Reibnegger G, Hetzel H, Fuchs D, et al. Clinical significance of neopterin for prognosis and follow-up in ovarian cancer. *Cancer Res* 1987; 47: 4977-81
- 176.**Weiss G et al. *Cancer Res* 1993; 53: 260-65.
- 177.**Krenberger P, Weiss G, Tschmelitsch G et al. Predictive value of urinary neopterin in patients with lung cancer. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 831-7.
- 178.**Prommegger R, Widner B, Murr C et al. Neopterin: a prognostic variable in operations for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1861-4.
- 179.**Levenhaupt A, Ekman P, Eneroth P, et al. Serum levels of neopterin as related to the prognosis. *Eur Urol* 1986; 12: 422-5
- 180.**Kawasaki H, Watanabe H, Yamada S, et al. Prognostic significance of urinary neopterin levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Tohoku J Exp Med* 1988; 155: 311-8.
- 181.**Murr C, Berchtold J, Norec B et al. Neopterin as a prognostic parameter in patients with squamous-cell carcinomas of the oral cavity. *Int J Cancer* 1998; 79: 476-80.
- 182.**Murr C, Bergant A, Widschwandter et al. Neopterin is an independent prognostic variable in females with breast cancer. *Clin Chem* 1999; 45: 1998-2004.

183. Reibnegger G, Egg D, Fuchs D et al. Urinary neopterin reflects clinical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumat* 1986; 29: 1063-70.
184. Marker –Alzer G, Diemer J, Strumper R et al. Neopterin production in inflamed knee joints: high levels in synovial fluids. *Rheumatol Int* 1986; 6: 151-4.
185. Samsonov MY, Tilz GP, Egorova O, et al. Serum soluble markers of immune activation and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4: 29-32.
186. Nassanov EL, Samsonov MY, Tilz GP, et al. Serum concentrations of neopterin, soluble interleukin-2 receptor and soluble tumor necrosis factor receptor in Wegener's Granulomatosis. *Rheumatol* 1997; 24: 666-70.
187. Samsonov MY, Nassanov EL, Tilz GP, et al. Elevated serum levels of neopterin in adult patients with polymyositis/dermatomyositis. *Brit J Rheumatol* 1997; 36: 656-60.
188. Prior C, Bollbach R, Fuchs D, et al. Urinary neopterin, a marker of clinical activity in patients with Chron's disease. *Clin Chim Acta* 1986; 155: 11-21.
189. Reibnegger G, Bollbach R, Fuchs D, et al. A Simple index relating clinical activity in Chron's disease with T-cell activation: hematocrit, frequency of liquid stools and urinary neopterin as parameters. *Immunobiology* 1986; 173: 1-11.
190. Niederweder D, Fuchs D, Hausen A, et al. Neopterin as a new biochemical marker in the clinical assessment of ulcerative colitis. *Immunobiology* 1995; 170: 320-6.
191. Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 703-7.
192. Gorcia-Moll X, Cole D, Zouridakis E, Kaski JC. Increased serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women. *Heart* 2000; 83: 346-50.
193. Auer J, Berent R, Labetaniq E et al. Serum neopterin and activity of coronary artery disease. *Heart Dis* 2001; 3: 297-301.
194. Gorcia- Moll X, Coccolo F, Cole D, Kaski JC. Serum neopterin and complex stenosis morphology in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 956-62.
195. Gurfinkel EP, Scrica BM, Bozovich G, et al. Serum neopterin levels and the angiographic extent of coronary arterial narrowing in unstable angina pectoris and in non-Q wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83: 515-8.
196. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Cosin-Sales J et al. Markers of inflammation and multiple complex stenoses in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2004; 90: 847-52.
197. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Fredericks S, Kaski JC. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2004; 110: 1747-53.
198. Ray K, Morow D, Sabatine M, et al. Long term prognostic value of neopterin. A novel marker of monocyte activation in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2007; 115: 3071-8.

199. Adochi T, Naruko T, Itoh A, et al. Neopterin is associated with plaque inflammation and destabilisation in human coronary atherosclerotic lesions. *Heart* 2007; 93: 1537-41.
200. Wakefield T, Henke PK. The role of inflammation in early and late venous thrombosis: are there clinical implications? *Semin Vasc Surg* 2005; 18: 118-29.
201. Downing LJ, Strieter RM, Kadell AM et al. IL-10 regulates thrombus induced vein Wall inflammation and thrombosis. *J Immunol* 1998; 161: 1471-6.
202. Henke PK, DeBrunye CA, Strieter RM et al. Viral IL-10 gene transfer decreases inflammation and cell adhesion molecule expression in a rat model of venous thrombosis. *J Immunol* 2000; 164: 2131-41.
203. Myers DJr, Farris D, Hawley A, et al. Selectins influence thrombosis in a mouse model of experimental deep venous thrombosis. *J Surg Res* 2002; 108: 212-21.
204. Downing LJ, Wakefield TW, Strieter RM, et al. Anti- P-selectin antibody decreases inflammation and thrombus formation in venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1997; 25: 816-27.
205. Wakefield TW, Strieter RM, Schaub R, et al. Venous thrombosis prophylaxis by inflammatory inhibition without anticoagulant therapy. *J Vasc Surg* 2000; 31: 309-24.
206. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Eng J Med* 2005; 352: 20-8.
207. Rauch U, Bonderman D, Bohrman B, et al. Transfer of tissue factor from leukocytes to platelets is mediated by CD15 and tissue factor. *Blood* 2000; 96: 170-5.
208. Frenette PS, Denis CV, Weiss L et al. P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) is expressed on platelets and can mediate platelet- endothelial interactions in vivo. *J Exp Med* 2000; 191: 1413-22.
209. Borry OP, Practico D, Savani RC, Fitzgerald GA. Modulation of monocyte-endothelial cell interactions by platelet microparticles. *J Clin Invest* 1998; 102: 136-44.
210. Weber A, Koppen HO, Schror K. Platelet derived microparticles stimulate coronary artery smooth muscle cell mitogenesis by a PDGF- independent mechanism. *Thromb Res* 2000; 98: 461-6.
211. Forlow SB, McEver P, Nollert MU. Leukocyte-leukocyte interactions mediated by platelet microparticles underflow. *Blood* 2000; 95: 1317-23.
212. Mesri A, Altieri DC. Endothelial cell activation by leukocyte microparticles. *J Immunol* 1998; 161: 4382-7.
213. Mesri M, Altieri DC. Leukocyte microparticles stimulate endothelial cell cytokine release and tissue factor induction in a JNK1 signaling pathway. *J Biol Chem* 1999; 274: 23111-8.
214. Sabatier F, Roux V, Anfosso F, et al. Interaction of endothelial microparticles with monocytic cells in vitro induces tissue factor dependent procoagulant activity. *Blood* 2002; 99: 3962-70.
215. Henke PK, Varga A, De S, et al. Deep vein thrombosis resolution is modulated by monocyte CXCR2-mediated activity in a Mouse model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1130-7.

- 216.**Hogaboam CM, Steinhauser ML, Chensue SW. Novel roles for chemokines and fibroblasts in interstitial fibrosis. *Kidney Int* 1998; 54: 2152-9.
- 217.**Humphries J, Mc Guinness CL, Smith A, et al. Monocyte chemotactic protein-1 ( MCP-1) accelerates the organisation and resolution of venous thrombi. *J Vasc Surg* 1999; 30: 894-9.
- 218.**Von Aken BE, den Heijer M, Bos GM. Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation. *Thromb Haemost* 2000; 83: 536-9.
- 219.**Von Aken BE, Reitsma PH, Rosendaal FR. Interlukins and venous thrombosis: evidence for a role of inflammation in thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 116: 113-7.
- 220.**Reitsma PH, Rosendaal FR. Activation of innate immunity in patients with venous thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 619-22.
- 221.**Neuman FJ, Marx N, Luther T, et al. Effect of human recombinant interleukin -6 and interleukin-8 on monocyte procoagulant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3399-405.
- 222.**Von der Poll T, Levi M, Hack CE, et al. Elimination of interleukin- 6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. *J Exp Med* 1994; 179: 1253-9.
- 223.**Gabey C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med* 1999; 340: 448-54.
- 224.**Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb Haemost* 2009; 102: 615-9.
- 225.**Quist-Paulsen P, Naess IA, Cannegieter SC et al. Cardiovascular risk factors and venous thrombosis. *Haematologica* 2010; 95: 119-25.
- 226.**Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein and risk of venous thromboembolism in general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1672-8.
- 227.**Undas A, Celinska-Lowenhoff M, Kaczor M. New non-lipid effects of statins and their clinical relevance in cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2004; 91: 1065-77.
- 228.**Christiansen S, Naess IA, Cannegieter S, Hommerstrom J, Rosendaal F, Reitsma P. Inflammatory cytokines as risk factors for a first venous thrombosis: a prospective population- based study. *Inflam Risk of Thrombosis* 2006; 3: 1415-9.
- 229.**Masothi L, Cappelli R. C-reactive protein in elderly patients with suspected and confirmed pulmonary embolism. *Clinical and app. Thromb Haemost* 2007; 13: 221-3.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, desteklerini hissettiğim değerli hocalarım Prof Dr Ercüment Ege, Prof Dr Oktay Gözü, Prof Dr Mehmet Karadağ ve Doç Dr Dane Ediger' e çok teşekkür ediyorum. Bilgi ve tecrübelerinin yanında bir anne olarak da en zor anlarımda empatisini ve manevi desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof Dr Esra Uzaslan' a çok teşekkür ederim. Eğitimim ve tezimin her aşamasında sınırsız destek veren, güncel bilgi ve tecrübelerini ilk olarak asistanlarıyla paylaşan, mesleki heyecanımızı her daim canlı tutan tez danışmanım değerli hocam Doç Dr Ahmet Ursavaş' a çok teşekkür ederim. Asistanlığım süresince her konuda bilgisinden faydalanıp yardım ve desteğini hissettiğim Yard Doç Dr Funda Coşkun' a çok teşekkür ederim. Bilgi ve tecrübelerini, dostluklarını esirgemeyen uzmanlarım Uzm Dr Ezgi Demirdöğen Çetinoğlu ve Uzm Dr Aslı Görek Dilektaşlı' ya çok teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında ilgilerini esirgemeyen Uludağ Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalından değerli hocam Prof Dr Yeşim Özarda İlçöl ve değerli arkadaşım Uzm. Dr Yeliz Güneş' e; tezimin istatistiksel hesaplamalarında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalından araştırma görevlisi Dr Şengül Cangur' a teşekkür ederim.

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım, dostluklarından onur duyduğum en zor anlarda bile yüzümü güldürebilen değerli arkadaşlarım Dr Dilek Çetiner Bahçetepe, Dr Esin Taşbaş, Dr Arzu Ertem Cengiz' e ve diğer asistan arkadaşlarıma; vaktiyle bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşıp, desteklerini hiç esirgemeyen şu an uzman olarak periferde görev yapmakta olan tüm kıdemli asistan arkadaşlarıma; yardımlarını esirgemeyen tüm Göğüs Hastalıkları hemşireleri ve personeline teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, her türlü başarımda emeği olan, hayatımın her aşamasında desteklerini hissettiğim kıymetli anne ve babama; uzmanlık eğitimim süresince her türlü fedakarlığı gösteren sevgili eşim Dr Mustafa

Köprücüoğlu' na, sevgisiyle bana kuvvet ve yaşama sevinci veren canım oğlum Berk'e teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

19.05.1982 tarihinde İstanbul' da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Bursa' da tamamladım. 2000 yılında Bursa Anadolu Lisesi'nden mezun olup Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesine girdim. 2006 yılında tıp fakültesinden mezun oldum ve aynı yıl Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı' na araştırma görevlisi olarak girdim. Evli ve bir çocuk annesiyim.