



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

**PULMONER TROMBOEMBOLİ OLGULARINDA**  
**ANJİOTENSİN KONVERTİNG ENZİM GEN POLİMORFİZMİ**

**Dr. Selma YEŞİLKAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Ahmet URSAVAŞ**

**BURSA – 2009**

## İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Özet.....	ii-iii
Summary.....	iv-v
Giriş.....	1-21
Gereç ve Yöntem.....	22-28
Bulgular.....	29-33
Tartışma ve Sonuç.....	34-41
Kaynaklar.....	42-48
Teşekkür.....	49
Özgeçmiş.....	50

## ÖZET

Pulmoner emboli (PE); tanı koyma yöntemlerindeki ilerlemelere karşın halen tanı ve tedavideki gecikmelerden ötürü morbititesi ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Anjiotensin konverting enzim (ACE) ise; pulmoner vasküler alanda üretilen ve pek çok akciğer rahatsızlığında değişik düzeylerde yükseldiği saptanan bir dipeptidazdır. Serum ACE düzeylerinin düzenlenmesinde ACE geni önemli rol oynar. ACE düzeylerinde kişiler arasında görülen bu değişkenlik özellikle ACE'nin genetik polimorfizmi nedeniyle. Polimorfizmler DNA üzerinde hasara yol açmamakla birlikte, hastalık için predispozan faktörlerdir.

Renin anjiotensin sisteminin fizyopatolojik etkileri hakkındaki çoğu çalışmanın arteriyel vasküler patoloji ile sınırlı olmasına rağmen, günümüzde venöz sisteminde etkilenebileceğini gösteren çalışmaların sayısı artmaktadır. Venöz tromboemboliye fibrinolizdeki bozuklukların yanısıra, renin anjiotensin sistemindeki değişikliklerin fibrinoliz sistemini inhibe etmesi de yol açar.

Bu çalışmanın amacı pulmoner emboli hastalarında ACE gen polimorfizminin varlığının araştırılmasıdır. Böylelikle bu genetik değişikliğin hastalık için predispozisyon oluşturup oluşturmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 73 hasta ve kontrol grubu olarak 73 sağlıklı birey alındı. Çalışmada izole edilen DNA'larda ACE I/D gen polimorfizmi belirlemek için PCR (Polymerase Chain Reaction) yöntemi kullanılarak genotipleme yapıldı. Agaroz jel elektroforezinde oluşan bantlara göre genotip tayini yapıldı. İstatistiksel değerlendirme Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda SPSS 13.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Hasta grubunda II genotipi oranı %17,8, ID genotipi oranı %39,7 ve DD genotipi oranı %42,5 olarak saptandı; kontrol grubunda II genotipi oranı %21,9, ID genotipi oranı %38,4 ve DD genotipi oranı %39,7 bulundu. II, ID ve DD genotipleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Bulgularımız ACE gen polimorfizmi ile pulmoner emboli gelişme riski arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir; ancak olgu sayısı sınırlı olduğu için bu sonuç daha geniş serili çalışmalarla desteklenmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Pulmoner emboli, Anjiotensin konverting enzim, Renin anjiotensin sistemi, gen polimorfizmi

## SUMMARY

### **Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in pulmonary thromboembolism patients**

Pulmonary embolism (PE) is a disease that still has high mortality and morbidity despite advances in methods of diagnosis. Angiotensin converting enzyme (ACE) is a dipeptidase that is produced in pulmonary vascular area and is found at variable levels in many lung disease. ACE gene plays important role in regulating plasma ACE levels. Variability between ACE levels of people is especially due to genetic polymorphism of ACE. Although polymorphism doesn't cause damage of DNA, they are predisposing factors.

Although most of studies about physiopathologic effects of renin angiotensin system are limited to the arterial vascular pathology, numbers of studies which found that venous system also can be affected are increasing nowadays. Inhibiting of fibrinolytic system by variability of renin angiotensin system is also cause VTE in addition to disorders of fibrinolysis.

The purpose of this study is to investigate the presence of ACE genetic polymorphism in PE patients. It is intended to evaluate whether this genetic variability is a predisposition for VTE.

Seventy-three patients and 73 healthy control subjects were enrolled in our study. Genotyping was made by using PCR methods to determine ACE I/D gene polymorphism in DNA that are isolated in study. Genotypes were performed according to bands occurring on agarose gel electrophoresis. Statistical analyses were performed at Uludag University Biostatistics Department using SPSS version 13.0 programme.

The ration of II genotype was 17,8%, ID genotype was 39,7% and DD genotype was 42,5% in patients group; II genotype was 21,9%, ID genotype was 38,4%, DD genotype was 39,7% in control groups. There wasn't statistically significant difference for II, ID and DD genotypes between patients and controls ( $p>0,05$ ).

Our findings have shown that there is no relationship between ACE gene polymorphism and risk of development of pulmonary embolism; but this result should be supported by studies due to its limited patient number.

**Key words:** Pulmonary embolism, angiotensin converting enzyme, renin angiotensin system, gene polymorphism

## GİRİŞ

Venöz tromboembolizm (VTE), derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE)'yi ifade eden bir terimdir. PE, venlerde gelişen trombozlardan kopan parçaların pulmoner arter ve dallarını tıkamasına verilen isimdir. DVT ile bacak derin venleri, daha çok ilio–femoral venlerde gelişen tromboz kastedilmektedir. PE yaklaşık %90 bacak derin venlerinde gelişen trombozlardan kopan parçaların, pulmoner arter dallarını tıkaması ile gelişmektedir (1). Ayrıca yağ damlacıkları, travma sonrası doku parçaları, amnion sıvısı, parazitler, tümör veya enfekte trombüsler, venöz sisteme giren herhangi bir yabancı cisim de akciğerlere ulaşarak pulmoner emboliye yol açabilir. Günümüzde PE bir hastalık değil DVT'nin bir komplikasyonu olarak kabul edilmektedir. Derin ven trombozu geçiren hastaların yaklaşık %10'unda daha sonra PE gelişmekte ve bunların %10'u kaybedilmektedir (2).

Pulmoner tromboemboli olgularında 2/3'ünde doğru tanı konulamadığı, bu hastalarda mortalite oranının %30'a kadar ulaşabildiği, tanı doğru olarak konulup, uygun profilaksi ve tedavi yapılan olgularda ise mortalitenin % 3'e kadar düştüğü bildirilmiştir (3, 4).

Anderson'un çalışmasında pulmoner emboli nedenli ölüm oranı %12 olarak verilmiştir. Uzun dönemde olgular arasındaki ölüm hızı 1., 2., ve 3. yıl için sırası ile %19, %25 ve %30 olarak rapor edilmiştir (5). Uluslararası veri toplama (ICOPER) çalışmasının son verilerinde 52 hastanede gözlenen 2454 tanı almış akut pulmoner emboli olgusunda 3 ay içinde ölüm oranı %17,5 olarak bildirilmiştir (6).

Genel olarak mortalite pulmoner tromboembolide tanı konulamayan olgularda %30, tanı konulan olgularda %10 civarında kabul edilir (7). Semptomların başlangıcı ve pulmoner embolinin tanısı arasındaki süre çok uzundur. İtalya'dan Guintini 755 olgudan oluşan serisinde ilk 7 gün içinde hastaların %68'inin, 7–30 gün içinde %23'ünün ve 30 günden sonra ise %9'unun tanı alabildiğini bildirmiştir (8).

## **Epidemiyoloji**

Pulmoner tromboemboliye ait semptom ve işaretlerin silik olması, ani ölüm görülen ve otopsiye kadar tanı konulamayan hastaların varlığı, tanı ve mortalite oranlarının tam olarak belirlenememesine neden olmaktadır (9).

Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 600.000'den fazla insanda pulmoner tromboemboli görüldüğü bildirilmiştir (10–12). Bütün hastane ölümlerinin %1'inde pulmoner tromboemboli sorumlu tutulmaktadır. Pulmoner tromboemboli erkeklerde kadınlardan, siyahlarda beyazlardan daha fazla ölüme yol açmaktadır (10, 13).

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 (14).

Pulmoner emboli sıklığındaki azalma otopsi serilerinde kendisini 1975'den sonra göstermiş; nitekim 1965–1990 yılları arasında 14.667 otopsi ve 6436 venogram üzerinden 25 yıllık bir periyodu içeren çalışmada VTE prevalansının %6,1'den %2,1'e indiği, postoperatif DVT'da belirgin azalma gözlenirken postoperatif olmayan DVT'da sabit bir hız olduğu gösterilmiştir (15).

## **Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

### **Normal hemostaz ve venöz trombüs oluşumu**

Normal hemostaz; kanın damarlar içinde pıhtılaşmadan akışkanlığını koruması ve damar zedelenmelerinde hızlı, yerel hemostatik tıkaç oluşturarak kanamanın durmasını sağlayan mekanizmaları içerir. Bu mekanizmalarda damar duvarı (endotel ve endotel altı dokular), trombositler ve pıhtılaşma sistemi rol almaktadır (16).

İlk cevap olarak zedelenmeyi takiben refleks nörojenik mekanizmalar ile kısa süren bir vazokonstrüksiyon meydana gelir. Endotel kaynaklı endotelin gibi faktörlerin lokal olarak sekresyonu vazokonstrüksiyonu



güçlendirir. Bu etki geçicidir, trombosit ve pıhtılaşma sistemi aktive olmaz ise kanama devam eder.

Trombositler, endotel örtüsünün ortadan kalkmasıyla trombojenik olan endotel altı ekstraselüler matriks ile karşılaşarak damar duvarına yapışır ve aktive olurlar. Aktivasyonları sırasında şekil değişikliğine uğrayarak sekretuvar granüllerini serbestleştirirler. Bu sekretuvar granüllerden açığa çıkan adenosin difosfat (ADP) ile endotel hücrelerinden serbestleşen tromboksan A2 (TXA2) daha fazla trombositin kümeleşmesine yol açarak hemostatik tıkaç oluştururlar. Böylece primer hemostaz sağlanır. Primer hemostaz geçici olup, kanamayı kısa süreli olarak önler.

Trombositlerde aktivasyon ve kümeleşmenin yanı sıra zedelenme bölgesindeki endotelden prokögulan olan doku faktörü salgınır. Doku faktörü trombin oluşmasını sağlar. Trombin, trombosit kümeleşmesine ve granül serbestleşmesine katkıda bulunurken ayrıca fibrin oluşumunu da artırır. Sekonder hemostaz olarak tanımlanan bu süreç daha uzun zaman alır.

Fibrinolitik sistem elemanlarından olup, endotelde sentezlenen doku plazminojen aktivatörlerinin (tPA) salgınımı ile hemostatik trombüsün eritilme süreci başlar. Normal şartlarda trombüsün ortadan kaldırılması halinde endotel örtüsü yenilenerek hasarlanan bölgeyi onarır. Kanın akışkanlığı; pıhtılaşma ve pıhtılaşma karşıtı mekanizmaların arasındaki hassas dengenin sağlanması ile sürdürülür (16).

Hemostaz mekanizmalarının arasındaki dengenin bozulması vasküler sistemde trombozise neden olmaktadır. Venöz sistemde trombüs oluşumunda rolü olan üç faktör tanımlanmıştır (16). Pulmoner emboli için predispozan faktörler "Virchow Triadı" olarak tanınan 3 ana olay dizisi ile ilgilidir.

Bu faktörler:

1. Staz
2. Damar duvar değişiklikleri
3. Hiperkoagülabilitedir

Vasküler yapılarda yüzeysel zedelenme oluşturulması yada endotel tabakasının ortadan kaldırılmasıyla, fibrin oluşmaksızın trombositlerin birikim

gösterdiği, daha sonra trombosit birikiminin devam etmediği gösterilmiştir. Zamanla trombüs oluşumuna dirençli endotelial yüzey yeniden oluşmaktadır. Media tabakası zedelenmesinde ya da aterosklerotik plaklarda, trombüs oluşumuna dirençli yüzeylerin tekrar oluşturulamaması ve/veya kan akımında oluşan değişiklikler sonucu trombüs eğiliminin devam ettiği düşünülmektedir.

Kan akımı normalde laminardır. En büyük olan lökositler orta kesimde, çevresinde eritrositler, en dışta damar duvarına en yakın bölgede ise en küçük boyutta olan trombositler bulunur. Akım yolunun kenar kesiminde hücresel elemanlardan daha yavaş hareket eden plazma bulunur. Aksiyel akım bölgesinden ilk ayrılan hücreler daha yavaş hareket eden trombositlerdir (16, 17). Venöz kapakların anatomik yapısı geriye dönüşümlü girdapsı kan akımına (türbülans) ve böylece normal venler de staz alanlarının oluşmasına neden olmaktadır. Venöz trombüs gelişiminde en önemli faktör stazdır. Staz ve türbülans; laminar akımın bozulması ve trombositlerin endotelle temasına, aktive pıhtılaşma faktörlerinin taze kanla dilüe olmamasına, pıhtılaşma faktörlerinin bölgeye akışının gecikmesine, endotelial hücre aktivasyonuna ve böylece trombüs oluşumuna zemin hazırlar.

Hiperkoagülabilité; trombüs oluşumunda diğér iki nedene oranla daha az trombotik duruma neden olur. Pıhtılaşma sisteminin aşırı aktivasyonu ya da karşıt mekanizma olan antikoagülan mekanizmanın inhibisyonu şeklinde meydana gelir. Arteriyel trombozlarda endotel hasarı ve trombosit fonksiyonları önem kazanırken, venöz trombozlarda staz ve pıhtılaşma–fibrinolitik sisteme ait bozukluklar ön plana çıkmaktadır (16). Trombüsler oluştuktan sonra fibrinolitik aktivasyon ile trombüs eriyebileceği gibi, üzerine trombosit ve fibrin birikmesi ile kan akım yönünde uzama göstererek damar tıkanıklığına ve büyüyen trombüsden kopan parçaların damar içi başka bölgelere gitmesi ile emboliye neden olabilir (17). Embolik materyal fibrinoliz ve organizasyon ile ortadan kaldırılabılır. Genellikle rezolusyon ilk haftada başlar ve 4–8 hafta boyunca devam eder (18).

Pulmoner embolilerin büyük çoğunluğunun nedeni tromboembolidir. Yalnız pulmoner arter trombozu ise nadirdir. Alt ekstremitelerin DVT'ları

%80–90 olguda kanıtlanmış nedendir. Üst extremiteilerin DVT'nun PE vakalarının %10–15'inin sebebi olduğu rapor edilmektedir ve bu özellikle santral venöz kateter kullanımıyla ilgilidir. PE'nin diğer nedenleri; pelvik ven trombozu, sağ kalp trombozu, amnion sıvı embolisi, yağ embolisi ve septik embolilerdir. Septik emboli; sağ kalp boşluklarının endokarditlerinde valvüler vejetasyonla, infekte santral venöz kateter ve intravenöz ilaç kullanımına bağlı septik tromboflebitlerle ilişkilidir (19).

Emboliye neden olan primer trombüs kaynaklarının sıklık ve risk oluşturma sıralaması şöyledir (20):

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

Stazın en önemli nedeni uzun süreli hareketsiz kalmadır. Cerrahi müdahale sonrasında, kalp yetmezliği gibi altta yatan hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan staz, DVT oluşumu için en önemli faktördür.

Damar duvarında hasar oluşması pıhtılaşma mekanizmalarının ortaya çıkmasında ilk adımdır. Damar endoteli hasara uğrayınca endotel altındaki kollojen liflerden oluşmuş bazal membran, trombositlerin aktive olmasına neden olmaktadır. Cerrahi müdahaleler ve travmalardan sonra ortaya çıkan PE olgularında damar duvarında hasar oluşumunun rolü büyüktür (21, 22).

Hiperkoagülasyona neden olan bozukluklar konjenital ve akkiz olmak üzere iki grupta incelenir. Konjenital olanlar; Antitrombin III eksikliği, Protein C ve Protein S eksikliği gibi faktörlerdir. Akkiz olanlar ise antikardiyolipin antikoları, maligniteler, dissemine intravasküler koagülasyon, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi durumlardır (21, 22).

Tromboz herhangi bir venin lümeninde olduğu kadar sağ kalpte de gelişebilir. Trombüsler ven duvarının herhangi bir noktasında oluşabilmesine rağmen, bunların çoğu venöz kapaklardan kaynaklanmaktadır. Oluşan pıhtı zamanla damarı tamamen hem retrograd hem de proksimal kısma yayılarak doldurabilir. Embolizasyon meydana gelmediği takdirde, trombüs üç mekanizmayla (rekanalizasyon, organizasyon ve lizis) kısmen veya tamamen

kaybolabilir. Ölümcül PE, DVT'nin en korkulan komplikasyonudur. Sıklıkla, venöz tromboz ve PE için birden fazla risk faktörü bulunmaktadır ve bu risk faktörlerinin bilinmesi hem profilaksi hem de klinik şüphe için temel oluşturur. Pulmoner emboli risk faktörleri Tablo-1'de özetlenmiştir (23).

**Tablo-1:** Pulmoner embolinin risk faktörleri

---

<b>Çevresel</b>	<b>Cerrahi sebepler</b>
Uzun uçak yolculuğu	Travma
Obezite	Ortopedik cerrahi
Sigara içimi	Cerrahi operasyonlar (özellikle kanser cerrahisi)
Hipertansiyon	Santral venöz kateterler
İmmobilizasyon	
İleri yaş	<b>Genetik Risk Faktörleri</b>
<b>Kadın Sağlığı ile İlgili Faktörler</b>	Faktör V Leiden mutasyonu
Oral kontraseptif kullanımı	Protrombin gen mutasyonu
Hamilelik	Hiperhomosisteinemi
Hormon replasman tedavisi	Antifosfolipid antikor sendromu
<b>Medikal Hastalıklar</b>	Antitrombin III eksikliği
Pulmoner emboli ve DVT öyküsü	Protein C,S eksikliği
Kanser	Faktör VIII veya XI fazlalığı
Konjestif kalp yetmezliği	Artmış Lipoprotein(a)
Miyokard infarktüsü	<b>Non-trombotik</b>
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Hava
Diyabetes mellitus	Yağ
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	Yabancı partiküller (IV ilaç kullanımı sonucu, saç, talk vb.)
Kronik santral venöz kateter	Amnion sıvısı
Kalıcı pacemaker	Kemik parçaları, kemik iliği
İnternal kardiyak defibrilatör	
Stroke (İnme)	
Uzun süren yatışlı tedaviler	
Variköz venler	

---

### **Seyahat**

Uzun süreli uçak yolculuğunda 0.4/1.000.000 oranında masif emboli riski mevcuttur. 5000 km ve daha fazla uçuşlarda risk artmaktadır. Özellikle 50 yaş üzeri, VTE hikayesi, trombofili, immobilitate, kanser ve variköz venleri olan yolcularda risk yüksektir (23).

### **Obezite**

Pulmoner embolinin en yaygın geri döndürülebilir risk faktörü olan obezitenin sıklığı toplumda giderek artmaktadır (24). 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 (25).

### **İmmobilizasyon**

Uzun süre hareketsiz kalınması halinde, bacak venlerindeki kanın yukarıya doğru akışını sağlayan kaslar zayıflar. Kan geriye doğru göllenir. Böylece ekstremitelerde venlerinde aktive olmuş plateletler ve pıhtılaşma faktörlerinden özellikle de trombin lokal olarak toplanarak trombüse neden olur (26).

### **İleri Yaş**

Yaşla birlikte PE'ye bağlı mortalitenin arttığı görülmekle birlikte yaşlı hastalarda ölümden önce PE tanısı daha az düşünülmektedir. Venöz tromboemboli riski özellikle eşlik eden kalp hastalığı veya kanser bulunan yaşlılarda yüksektir (1).

### **Kadın Sağlığı ile İlgili Faktörler**

Hamilelik ve postpartum dönem 40 yaşın altındaki kadınlarda tromboembolik hastalığa en sık rastlanabilecek ortamlardır. Bu ortamlarda venöz tromboz aynı yaşta olan oral kontraseptif kullanmayan kadınlara göre beş kat daha fazla gelişmektedir. Derin ven trombozu; doğum öncesine göre üçüncü trimester ve postpartum dönemde daha sık olmasına rağmen, hamilelik boyunca risk artışı önemlidir. Sezeryan bu riski daha da arttırmaktadır (27). Özellikle 50 mg'dan daha fazla östrojen içeren birinci kuşak oral kontraseptif (OKS)'ler masif PE riskinde belirgin artışla ilişkilidirler

(23). OKS kullanımının ilk yıllarında PE riski yüksektir. Bu risk özellikle ilk 4 ay içinde daha da artmakta ve ilacın bırakılmasıyla 3 ay içinde ortadan kalkmaktadır. OKS'ler koagülasyon faktörlerinin (protrombin, FVII, FVIII, FX, fibrinojen) düzeyini arttırarak ve koagülasyon proteinlerinin (antitrombin III ve protein S) düzeylerini azaltarak PE'ye neden olurlar (28).

Hormon replasman tedavisini değerlendiren bir klinik çalışmanın sonuçları 45–64 yaşlar arasındaki kadınlarda bu tedavi ile VTE insidansının arttığını göstermektedir. Bu tedaviye bağlı olarak yılda 16,5/100.000 olguda VTE geliştiği bildirilmiştir (29).

### **PE ve DVT Öyküsü**

Pulmoner emboli hikayesi bulunan ve hastanede yatan hasta rekürrens açısından önemli bir risk oluşturur. VTE hikayesi olan cerrahi hastalarda profilaksi yapılmadığı takdirde %50'den fazlasında postoperatif DVT gelişmektedir (1). İlk DVT'den sonraki 5 yıl içinde DVT'nin tekrarlama oranı %21,5'dir (30). Jeffrey ve arkadaşları (31) yaptıkları çalışmada PE rekürrensini %8,3 olarak saptamışlar ve rekürrens sıklıkla tedavinin ilk haftasında olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu hastalarda mortalite oranının %45 olduğunu tespit etmişlerdir.

### **Kanser**

Kanserde gelişen tromboembolizmin patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen maligniteler VTE riskini açıkça artırmaktadır (32). İntrensek tümör prokoagülan aktivitesi, kemoterapötik ajanlar, yerleştirilmiş olan kateterler gibi ekstrinsek faktörlerin yer aldığı çeşitli mekanizmaların bu sürece katkıda bulunduğu açıktır. Kanser ile ilişkili olan tromboza eğilim, sıklıkla güçsüzlük ve hareket azlığının neden olduğu venöz staz ile artmaktadır. Pankreas, akciğer, mide, genitoüriner sistem ve meme kanserleri özellikle DVT ve PE açısından yüksek risk taşımaktadır. Tüm kanser hastalarının yarısında ve metastaz gelişen hastaların %90'ında bir veya daha fazla koagülasyon parametresinde bozukluğa rastlanmaktadır. Tümör hücrelerinin çoğu hem doku hem de kanser prokoagülan faktörü üretmektedir (1). Tümör hücreleri trombin ve plazmin sistemleri ile etkileşime girerler. Ayrıca bazı kanser türleri; trombosit, antitrombin ve antitrombin III

aktivitesini azaltırken, fibrinojen düzeyini arttırarak trombüs oluşumunu kolaylaştırırlar (20).

Pulmoner emboli için bir predispozan faktör olan kanser birçok PE olgusunun teşhisinde gizli kalabilir. Takip esnasında özellikle tekrarlayan veya idiyopatik VTE olan hastalarda kanserden şüphelenilmelidir (23).

### **Konjestif Kalp Yetmezliği**

Kalp hastalığının temelinde konjestif kalp yetmezliğinin (KKY) olması veya ritim bozukluğunun bulunması PE riskini daha da artırır. Miyokard infarktüsü (Mİ) sonrası akut fazda FVIII, fibrinojen ve fibrinolizisin artması PE oluşumuna neden olur (26). İleri yaş, yatak istirahati ve kalp yetmezliğine bağlı venöz staz gibi birçok risk faktörü yaygın olarak Mİ ile ilişkilidir. Ancak Mİ'nün tek başına VTE için risk faktörü olduğu net olarak tespit edilmiş değildir (33). Kalp yetersizliğinde azalmış kardiyopulmoner rezerv nedeniyle PE'den ölüm riski artar.

### **İnflamatuvar Barsak Hastalıkları**

İnflamatuvar barsak hastalıkları olan kişilerde tromboembolik komplikasyonlar gelişebilir. Bu hastaların %1,3–6,4'ünde tromboembolik olaylar görülebilir. Otopsi çalışmalarında trombüs görülme sıklığı %6,6–39'dur (34). Bu hastalarda yüksek fibrinojen, tromboplastin ve FVIII düzeyleri görülür. Ayrıca kalitatif platelet defektleri, trombozis ve azalmış antitrombin III aktivitesi mevcuttur. Bu hasta grubunda özellikle 60 yaşın üzerinde DVT ve PE oranının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (35).

### **Cerrahi**

Cerrahi girişim ister elektif ister acil olsun VTE için önemli bir risk faktörüdür. Operasyon öncesi, operasyon esnasında ve postoperatif dönemde hareket azlığı nedeniyle alt ekstremitelerde staz oluşabilir. Anestezide verilen ajanlar koagülasyon faktörleri ve inhibitörlerinin dengesini tromboz lehine bozabilir. Ayrıca lokal doku travması ve damar hasarları sonucu salınan doku faktörlerinin koagülasyona yol açması gibi çeşitli trombojenik faktörler vardır (36).

Uygulanan cerrahi operasyonun tipine göre DVT sıklığı değişmektedir. Koroner arter ameliyatlarında %3–9, major abdominal cerrahide %15–30,

kalça kırığı ameliyatlarında %50–75, spinal kord hasarlarında %5–100 civarında olduğu bildirilmiştir (37).

Cerrahi girişim tek başına riski önemli ölçüde arttırmaktadır. Ek risk faktörleri olmayan cerrahi hastalarda bile yeterli profilaksi uygulanmadığı takdirde yaklaşık %20 oranında DVT gelişebilmektedir. İntraoperatif ve erken postoperatif tromboz oluşumunu önlemek için profilaktik antikoagülan tedaviye operasyon öncesi veya hemen sonrası başlanır. Profilaksi yapılmayan ve diz protezi yapılan hastaların %50'sinden fazlasında DVT gelişmektedir. Bu ortopedik durumlar kapsamlı olarak incelenmiş ve düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (DMAH) artan kullanımıyla bu risk azalmıştır (1).

### **Travma**

Major travmalar özellikle alt ekstremité ve pelvis travması DVT riskini artırmaktadır. Ayrıca bu hastaların immobilizasyonu bu risk artışına katkıda bulunur. Alt ekstremité kırıkları olan hastaların %60'ında PE saptanmıştır. Yüz, göğüs ve batin travmalarının %50'sinde, kafa travmalarının %54'ünde, spinal kord zedelenmelerinin %62'sinde DVT gözlenmiştir (38).

Venöz tromboemboli insidansı travmatik olay sonrası geçen zamanla orantılı olarak artar. Otopsi ile doğrulanan PE oranının, travmadan sonra 24 saatten az hayatta kalanlarda %5.5'e çıktığı gösterilmiştir. Daha uzun süre hayatta kalanlarda %18.6 oranında PE meydana geldiği bildirilmiştir (1). Travma ile birlikte yaşı 45'in üstünde olması, 3 günden fazla yatak istirahati gerekmesi, önceden VTE öyküsü olması, alt ekstremité, pelvis, omurga kırığı olması, koma ve pleji gelişmesi, kan transfüzyonu ihtiyacı olması ve cerrahi gerekmesi DVT ve PE riskini daha da artırır. Bu nedenle travmalı hastalarda kontrendikasyon yoksa etkili ve güvenli profilaktik antikoagülasyon tedavisi önerilmektedir (39).

### **Santral Venöz Kateterler**

Jugüler, subklavian ve femoral venöz kateterler, venlerde hem hasara yol açmakta hemde trombüs oluşumu için odak oluşturmaktadırlar. Bu kişilerde daha az sıklıkla görülmesine rağmen katetere bağlı üst ekstremité trombüsleri de semptomatik PE'ye yol açabilir (40).



### **Genetik Risk Faktörleri**

Faktör V Leiden Mutasyonu; aktive edilmiş Protein C'ye dirence ve VTE'ye predispozisyonun 3 kat artmasına neden olan otozomal dominant geçişli tek nokta mutasyonudur (23). Genetik risk faktörlerinin içinde en sık görülenidir. Heterozigotlarda VTE riski 5–10 kez fazla iken homozigotlarda bu risk 80 kata çıkmaktadır (41).

Antitrombin III (AT III) eksikliği; AT III, trombüsün (dolaşımdaki fibrinojen ve fibrin pıhtılarının) major inhibitörüdür. Bunun yanında diğer pıhtılaşma faktörlerini de inaktive eder. Rekürren PE ve DVT olan kişilerde AT III eksikliği sıklıkla görülür. Antitrombin III; Faktör VIIa dışında tüm prokögülan proteinazları (FIIa, Xa, IXa, XIa, XIIa) nötralize eden bir serin proteinaz inhibitörüdür (42). Genetik geçiş otozomal dominanttır. AT III eksikliğinde VTE prevelansı %1.1 olup VTE riski 5 kat artar (36).

Protein C eksikliği; protein C karaciğerden sentezlenen, K vitaminine bağlı bir glikoprotein olup prokögülan sistemin major inhibitörüdür. Aktive protein C, FVa ve FVIIIa'yı inaktive ederek antikoögülan etki gösterir. Protein C eksikliği otozomal dominant geçişlidir (43). Genel popölasyonda semptomatik protein C eksikliği sıklığı 1/6000 ile 1/ 36000 arasında, asemptomatik protein C eksikliği ise 1/200 ile 1/300 arasında değişmektedir. İlk VTE epizodu geçirenlerin %3.2'sinde protein C eksikliği mevcuttur (44). VTE riskini 6 kat artırır. Protein C eksikliğinde 40 yaş altında VTE insidansı %10'dur (36).

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 (44).

Protrombin G20210A Mutasyonu; protrombin veya faktör II karaciğer tarafından üretilen ve fibrinojenin fibrine dönüşümünde aktive formu kilit görevi yapan vitamin K bağımlı bir zimogendir (45). Protrombin G20210A mutasyonu 1996 yılında trombotik epizodları olan ailelerdeki aday genlerin araştırılması esnasında bulunmuştur (46). Bu mutasyonu taşıyanlarda plazma protrombin

düzeyi taşımayanlara göre fazladır. Bu artış da tromboz oluşum riskinin artmasına neden olur (46).

Kalıtsal tip hiperhomosisteinemi doğumsal bir metabolizma hastalığıdır. Otozomal resesif geçişli ve nadirdir. Homosistein metabolizmasında remetilasyon veya sülfürasyonda rolü olan birden fazla enzimin bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkabilir. En fazla sıklıkla sistation beta sentaz (CBS) veya metilentetrahidrafolat (MTHFR) genlerini etkileyen mutasyonlardan gelişmektedir. Bazı toplumlarda seçilmemiş hastalarda %50 kadar heterozigot ve %15 kadar homozigot MTHFR mutasyonu bildirilmektedir. Bu enzimlerin tam eksiklikleri erken vasküler hastalıklara yol açmaktadır. Tek başlarına orta derecede ama faktör V Leiden ile birlikteliği 4–5 kez daha yüksek bir risk faktörüdür. Patogenetik mekanizmada vasküler endotele, fibrinolizise etkileri ileri sürülse de henüz tam bilinmemektedir. Serebrovasküler, periferik damarlar, koroner kalp hastalığı kadar derin ven trombozu için de risk oluşturmaktadır. Homosistein ağırlıklı olarak böbrekler tarafından metabolize olması nedeniyle renal fonksiyonlarda bozulma da hiperhomosisteinemiye neden olabilir (23). Hiperhomosisteinemiye bağlı VTE riski net olarak anlaşılmasa da, homosistein seviyesi artmış hastalarda tekrarlayan VTE riskinde artış mevcuttur. Tablo–2’de kalıtsal trombofili nedenleri ve tromboz sıklığı belirtilmiştir (33).

**Tablo–2:** Kalıtsal trombofili nedenleri ve tromboz sıklığı

Bozukluk	Toplumdaki sıklığı (%)	Trombozlu hastalarda sıklığı (%)
Antitrombin 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	5–10	10–25
Protrombin G20210A	1–2	6

Antikoagulan proteinlerin ve hiperhomosisteineminin kalıtsal nedenler dışında kazanılmış eksiklikleri de olabilmektedir (47) (Tablo-3).

**Tablo-3:** Hiperhomosisteineminin kazanılmış sebepleri

---

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

---

### **Klinik bulgular**

Pulmoner embolide önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Şok veya senkop, gallo ritmi, ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinin artışı sıklıkla masif PE ile ilişkilidir. Hemoptizi veya hemoraji ise küçük segmental veya subsegmental dalları tutan PE ile ilişkilidir. Bu olayda pulmoner infarktüs olması şart değildir (48).

Pulmoner emboli hastalarının %97'sinde dispne, taşipne veya yan ağrısı yakınmalarının en az biri bulunmaktadır. Bu üç semptomun birlikteliği PE tanısı için önemli olmasına rağmen bu üçlünün birlikte bulunabilme oranı sadece %20'dir (49).

Pulmoner emboli hiçbir semptom vermeden seyredildiği gibi ani ölüme de neden olabilir. Gelişen klinik tablo; etkilenen pulmoner arter yatağının genişliğine, kardiyopulmoner hastalık ve pulmoner infarktın olup olmamasına göre değişkenlik gösterir. PE hastalarında görülen semptom ve bulguların sıklığı Tablo-4'de sunulmuştur (19).

**Tablo-4:** Pulmoner embolide semptom ve bulguların sıklığı

<b>Semptomlar</b>	<b>%</b>	<b>Bulgular</b>	<b>%</b>
Göğüs Ağrısı	88	Solunum>16/dk	92
Plöretik	74	Akciğerde raller	58
Non-Plöretik	14	Nabız>100/dk	44
Dispne	84	Ateş>37.8°C	43
Korku	59	Gallo ritmi	34
Öksürük	53	Flebit	32
Hemoptizi	30	Ödem	24
Terleme	27	Üfürüm	23
Senkop	13	Siyanoz	19

### **Tanı**

Pulmoner anjiyografi, PE tanısında altın standart inceleme olmasına karşılık invaziv, pahalı ve kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilen bir tanı yöntemidir.

### **Laboratuvar İncelemeleri**

Biyokimyasal incelemeler, elektrokardiyografi (EKG), kan gazları ve akciğer grafisi bulguları PE için spesifik değildir. Normal bulunmaları PE tanısını dışlatmaz. Lökositoz, sedimentasyon hızında artma, yüksek LDH ve SGOT artışı saptanabilir.

### **D-Dimer**

Spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. Serum düzeyi, ELISA veya Lateks aglütinasyon yöntemi ile ölçülür. Fibrin pıhtının plazmin tarafından parçalanması ile sistemik dolaşıma salınan D-dimer, çoğu PE hastasında plazmada artar (24). Bununla birlikte D-dimer seviyesi PE'nin yanı sıra farklı klinik durumlarda da artabilir. Bunlar; Mİ, pnömoni, sepsis, kanser, gebelik, cerrahi sonrası, periferel vasküler hastalıklar ve inflamatuvar hastalıklardır.

PE veya DVT şüpheli hastalarda özellikle ELISA yöntemi kullanıldığında serum düzeyi <500ng/ml bulunursa VTE'yi %95–99 oranlarında dışlayabilmektedir. D–dimer düzeyi birçok durumda yüksek bulunabildiğinden, pozitifliği tanı koydurucu olmaktan çok PE için incelemeye devam edilmesi gerektiğini gösterir.

### **Akciğer Grafisi**

PE olgularının yaklaşık %20–25'inde akciğer grafisi normaldir. Akut hipoksemi ile karşımıza gelen ve obstrüksiyon saptanmayan bir hastada akciğer grafisi normal bulunduğunda, ilk olarak PE olasılığı düşünülmelidir. Akciğer grafisi, PE tanısını koymak için veya dışlamak için kullanılmaz. Ancak pnömoni, pnömotoraks, kosta kırığı ve KKY'nin tanısını koymada kullanılabilirdiği için daha çok ayırıcı tanıda faydalıdır (23). En sık görülen radyolojik değişiklikler sırasıyla; kardiyomegali (%27), plevral efüzyon (%23), hemidiyaframda yükseklik (%20), atelektazi (%18), pulmoner arterde genişleme (%19) ve akciğer tabanlarında lineer opasiteler (Fleischner çizgileri) (%17)'dir (50). Humpton hörgücü olarak tarif edilen tabanı plevrada olan üçgen şeklindeki infiltrasyon pulmoner infarktüsün klasik radyolojik bulgusudur. Masif PE'de distal pulmoner arterdeki genişleme ile birlikte vaskülaritenin azalması görülebilir (Westermarck belirtisi). Ayrıca pulmoner arterde genişleme ve kesilme ( cut off sing ) görülür (1, 19).

### **Arter Kan Gazları**

Pulmoner emboli olgularında düşük PaO<sub>2</sub> ve normal veya düşük PaCO<sub>2</sub> değerleri saptanır. Hastaların %10–25'inde arter kan gazları normal bulunmaktadır. PaO<sub>2</sub>'si normal bulunan hastaların çoğunda alveoler–arteriyel O<sub>2</sub> farkı genellikle 20 mmHg'nin üzerinde bulunmaktadır. Nedeni açıklanamayan hipoksemi ile birlikte normo/hipokapni saptandığında PE yönünden daha ileri incelemeler yapılmalıdır.

### **Elektrokardiyografi**

Küçük periferik PE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. Daha büyük PE'de en sık rastlanan EKG bulguları nonspesifik ST–T dalga değişiklikleridir. DII, DIII ve aVF'de büyük p dalgaları, sağ ventrikül yüklenme bulguları ve S1Q3T3 paterni görülür. S1Q3T3 paterni, derivasyon I'de 0.15

mV  $\leq$  S, derivasyon III'de  $0.15 \leq$  Q ve negatif T dalgası görülmesidir. Ortalama pulmoner arter basıncına bağlı olmakla birlikte daha çok masif embolizmde gözlenir. Ayrıca atrial aritmiler, sağ dal bloğu veya sağ eksen sapması görülebilir.

EKG bulguları, pulmoner emboli tanısı için nonspesifik bulgularıdır. Bu bulgulardan daha çok akut miyokard infarktüsü ve perikardit gibi hastalıkların ekarte edilmesinde yararlanır.

### **Ekokardiyografi (EKO)**

Santral pulmoner arterlerin içindeki embolinin doğrudan görüntülenmesini ve sağ ventriküler yüklenmenin değerlendirilmesini sağlar. Noninvazif olması ve birçok merkezde acilen uygulanabilir olması nedeniyle PE tanısında EKO kullanımı yararlıdır. Ekokardiyografinin PE şüphesi olan hastalarda teşhis amaçlı olarak rutin kullanımı önerilmemekte ancak PE tanısı konmuş hastalarda klinik riskin belirlenmesi ve prognozun tayininde daha faydalı olduğu belirtilmektedir.

Pulmoner embolide görülen EKO bulguları; sağ ventrikül dilatasyonu (diastol sonu çapı>27mm), sağ ventrikülde hipokinezi ve triküspit yetmezliğidir (TY). Masif PE'de bunlara ek olarak interventriküler septumun sola şifti ve ileri derecede pulmoner hipertansiyon (>55mmHg) görülebilir (36, 51).

### **Akciğer Sintigrafisi**

Pulmoner emboli şüpheli hastalar için geleneksel görüntüleme yöntemi Ventilasyon–Perfüzyon (V/Q) sintigrafisidir. Bu yöntemde tamamen normal bir perfüzyon olması halinde PE tanısı dışlanabilir (52-54). Pulmoner emboli şüpheli hastalarda V/Q sintigrafisinin değerlendirmesinde PIOPED çalışması temel alınmaktadır. PIOPED çalışması anjiyografi ile PE tanısı konmuş hastalarda V/Q sintigrafisi ve klinik skorlama ile hangi oranlarda tanı konabileceğini araştıran önemli bir prospektif çalışmadır. Bu çalışmaya göre V/Q sintigrafisi yüksek olasılıklı olan hastaların %88'inde, orta olasılıklı olanların %33'ünde, düşük olasılıklı olanların %16'sında ve normale yakın olanların ise %9'unda anjiyografik olarak PE tanısı konmuştur. Perfüzyon defekti saptandığında ise klinik bulgular ve akciğer grafisinin yanı sıra

ventilasyon sintigrafisi yapılmalıdır. Çünkü perfüzyon defekti; pnömoni, atelaktazi, amfizem, pnömotoraks ve bronş tümöründe de görülebilmektedir.

### **DVT İncelemesi**

DVT tespitinde konvansiyonel venografi, doppler USG, impedans pletismografisi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri kullanılır. DVT tanısında kontrast venografi altın standart testtir.

Proksimal DVT'si bulunan hastaların %50'sinde sessiz PE geliştiği saptanmıştır. Günümüzde ancak yüksek DVT şüphesine karşılık ultrasonografi ile negatif sonuç alınan hastalarda kullanılmaktadır.

### **Spiral Bilgisayarlı Tomografi**

Pulmoner arterlerin dinamik kontrastlı incelenmesini sağlayan bu yöntem ile ancak santral pulmoner (2.–4. dallanmalar) damarlar sağlıklı olarak görüntülenebilir. Segment düzeyinin periferindeki tıkanmalarda duyarlılığı giderek azalır. Spiral BT anjiyografinin normal bulunması izole subsegmental PE'yi dışlayamaz. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan, özellikle yaşlı hastalarda kontrast maddenin kontrendike olup olmadığı dikkatle gözden geçirilmelidir. Dedektör sayısının artması, multislice ve rekonstrüksiyon teknikleri sayesinde subsegment ve ötesindeki damar lezyonlarında da yöntemin duyarlılığı giderek artmaktadır.

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Bu yöntemin PE tanısında kullanımı, kalp ve solunum hareketlerinin görüntüyü olumsuz etkilemesi ve rezolüsyon sorunları nedeniyle kısıtlıdır.

### **Pulmoner Anjiyografi**

Pulmoner anjiyografi, PE tanısı için altın standarttır (1, 19, 23). Ancak invaziv test olduğu için tanısal amaçlı olarak nadiren yapılmaktadır. PLOPED çalışmasında duyarlılığı %98, özgüllüğü ise %95–98 oranında saptanmıştır. Ayrıca pulmoner anjiyografiyle ilişkili mortalite %0.5 civarında iken major komplikasyon oranı %1.3 olduğu bildirilmiştir (55). Eğer uzman kişiler bu prosedürü uygularsa komplikasyon oranı düşük olmaktadır. Pulmoner anjiyografi, tanısal bir şüphe ortaya çıktığı zaman son tanısal test olarak kullanılabilir (23).

Pulmoner anjiyografinin kesin konrendikasyonları olmamakla birlikte bazı göreceli kontrendikasyonları vardır. Bunlar; kontrast madde alerjisi, böbrek yetmezliği, sol dal bloğu, ciddi KKY, ciddi trombositopeni ve şiddetli pulmoner hipertansiyondur (56).

## **Tedavi**

Nonmasif PE olgularında yeni pıhtı oluşumunu, genişlemesini veya fatal pulmoner emboli rekürrensini önlemek amacıyla antikoagülan tedavi uygulanır. Hastaların çoğunda intravenöz heparin tedavisine oral warfarin ile devam edilir.

Masif PE olgularında kontrendikasyon yoksa trombolitik tedavi önerilmektedir. Sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulduğu submasif olgularda antikoagülan tedavi yerine trombolitik kullanımı giderek ağırlık kazanmaktadır.

Trombolitik tedaviye yanıt alınamayan veya konrendikasyon bulunan durumlarda embolektomi kararı verilir. Trombolitik tedavi veya embolektomiye takiben tedaviye antikoagülan ile devam edilir.

Antikoagülan kontrendike olduğu yada antikoagülan ile kanama gelişen proksimal DVT'li PE hastalarında veya yeterli antikoagülasyona rağmen tekrarlayan PE ve/veya DVT'si saptanan hastalarda vena kava inferiora filtre takılması önerilir.

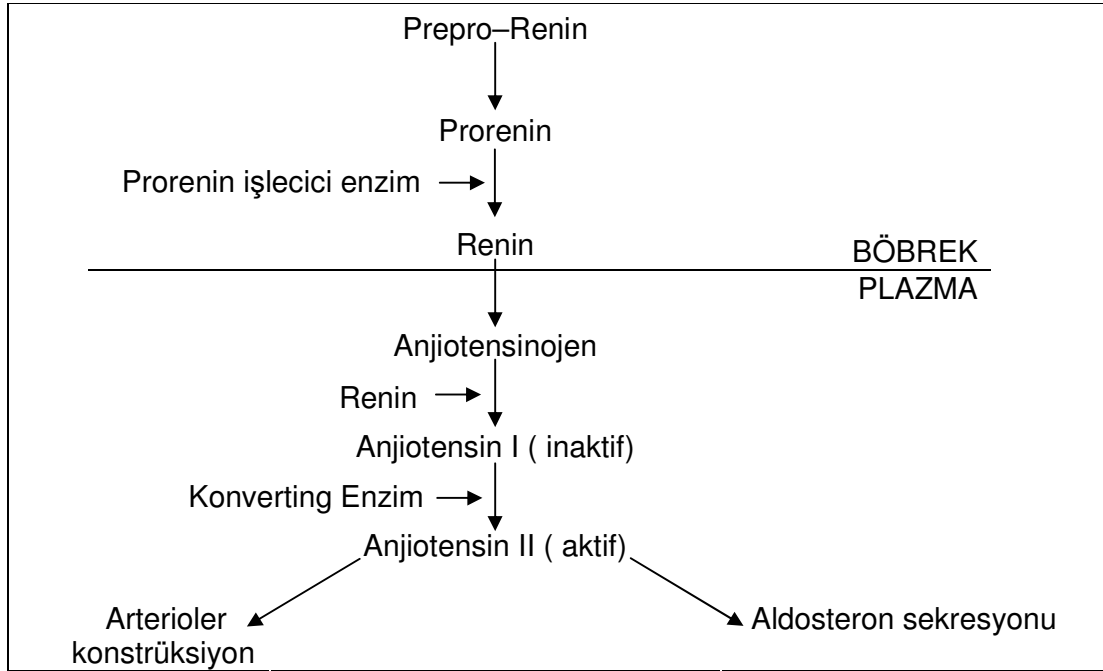
## **Anjiotensin Konverting Enzim**

Anjiotensin konverting enzim (ACE); renin–anjiotensin–aldosteron sisteminde (RAS) yer alan, anjiotensin I'i anjiotensin II'ye dönüştüren ve pulmoner vasküler yapıda endotel hücrelerinde üretilen bir dipeptidazdır (56).

RAS kan basıncının, su hemostazının düzenlenmesinde, kardiyovasküler yapının yeniden şekillenmesinde, düz kas hücre proliferasyonunun modülasyonunda ve vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bu etkilerini özellikle anjiotensin II hormonu aracılığıyla yapar. RAS karaciğer ve böbrek tarafından üretilen öncü moleküllerden



türeyen komponentlerden oluşur. Bu sistemde yer alan proteinlerden biri olan ve karaciğer tarafından sekrete edilen anjiotensinojen ilk olarak renin tarafından anjiotensin I'i oluşturmak üzere yıkılır. Renin böbrekte renal afferent arteriolün jukstaglomerüler hücreleri tarafından çeşitli stimuluslara cevap olarak salınır. Bu hücreler özellikle kan basıncındaki değişikliklere ve aynı zamanda renal tubuler sıvıdaki sodyum ve potasyum iyonundaki değişikliklere de hassastırlar. Bu nedenle sıvı hacmini ya da tuz konsantrasyonunu azaltan faktörler renin salınımını stimüle ederler. Renin inaktif öncü molekül olan prorenin şeklinde salınır ve daha sonra prorenin işleyici enzim tarafından renine dönüştürülür. Reninin etkisi sonucu oluşan anjiotensin I yine bu sistemdeki bir enzim olan anjiotensin konverting enzim ile kuvvetli bir vazokonstriktör ve aldosteronu stimüle eden bir peptit olan anjiotensin II'ye dönüşür. Şekil-1'de ACE'nin oluşumu görülmektedir.



**Şekil-1:** Renin-Anjiotensin sistemi

Çinko içeren bir enzim olan ACE akciğerlerde, endotelial hücrelerde ve plazmada bulunan bir glikoproteindir. Makrofajların lokal stimülasyonunun aşırı ACE sekresyonuna yol açtığı granümatöz hastalıklarda, ACE

serebrospinal ve bronkoalveoler sıvılar gibi diğer biyolojik sıvılarda da bulunabilir. ACE anjiotensin II sentezi yanında aynı zamanda güçlü bir vazodilatatör olan bradikinini yıkarak inaktive eder. Böylece bu enzim iki farklı yoldan kan basıncını yükseltir. Anjiotensin II ve bradikinin düz kas hücre proliferasyonunda ve vasküler tonusun düzenlenmesinde birbirine zıt yönde çalışırlar. Anjiotensin II bu sistemde temel efektördür ve etkilerini kalp, kan damarları, karaciğer, böbrek ve sürrenallerde yapar (57, 58). Anjiotensin II'nin vazokonstriktör etkisinin yanında düz kas proliferasyonu ve doku faktörü ekspresyonunu da indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca vasküler yapının yeniden şekillenmesinde önemli rol oynamaktadır. Anjiotensin II jukstaglomerüler hücrelerden renin salınımını inhibe eder ve aldosteron üretiminin ise kuvvetli bir stimülatördür (57, 59). Anjiotensin II'nin sürrenali direkt olarak stimüle etmesine rağmen kortizol üretiminde etkisi yoktur.

ACE'nin serumda ilk olarak tayini 1970'de açıklanmıştır. İlk ACE tayinlerinde ACE'nin fizyolojik substratı olan anjiotensin I kullanılmaktaydı ve sonuçta oluşan ürünler bioassay, immünoassay, yüksek performans likid kromatografisi (HPLC) ya da kimyasal metodlar ile tayin edilmekteydi (60). Günümüzde özellikle plazma olmak üzere çeşitli biyolojik sıvılarda ACE aktivitesinin tayini için sentetik substratlar geliştirilmiştir (61). ACE aktivitesinin tayini özellikle kardiyovasküler hastalıklar ile solunum sistemi hastalıklarında önemlidir.

Yetişkinler için (18–70 yaş) normal serum ACE düzeyi 18–55 ACE ünitesidir. 4–18 yaş arası çocuklarda ACE düzeylerinde yaş ve cinsiyete bağlı farklılıklar gösterilmiştir. Onsekiz yaşın altı kişilerde serum ACE düzeyleri daha yüksektir (62). Yüksek düzeydeki doku ya da dolaşım ACE düzeyleri vasküler duvar kalınlığına ve ateroskleroza yol açar (63).

Hipertansiyon ve miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıkların anjiotensin, ACE ve anjiotensin II tip I reseptörü (AT1R) kodlayan genlerdeki DNA polimorfizmleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Renin anjiotensin sisteminde en sıklıkla araştırılan polimorfizm olan ACE insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmidir. Bu polimorfizm kromozom 17'de bulunan ACE geninin 16. intronunda alu tekrar serisinde 287. baz çiftinin (bp) varlığı (insersiyon, I)

veya yokluğu (delesyon, D) ile tanımlanır (57). Bu nedenle bu polimorfizmin üç genotipi bulunmaktadır: delesyon/delesyon (DD), insersiyon/insersiyon (II) ve insersiyon/delesyon (ID) (59, 64, 65).

Hastalıklarda bu üç genotipten birisi bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerde ACE I ve D alelerinin dağılımları hemen hemen eşittir. Beyaz ırktaki kişilerde bu genotiplerin dağılımı şu şekildedir: %25 II, % 50 ID, % 25 DD genotipleri (66).

Kromozomlardaki DNA'nın ufak bir yüzdesi bir proteinin sentezini kodlayan ve düzenleyen dizilerden oluşur. İnsan genomu 3.109 baz çifti içerir. Her 1000 baz çiftinde yaklaşık bir nükleotid değişikliği olur. Buna DNA polimorfizmi denir. Polimorfizmler genellikle proteini kodlamayan bölgede yer alır. Polimorfizmler DNA üzerinde hastalığa yol açmamakla birlikte, hastalık için predispozan faktörlerdir (67).

ACE genotiplerinin tayini için önce EDTA içeren tüplere alınan periferel kanın lökosit fraksiyonlarından genomik DNA izole edilir. Daha sonra bu genomik DNA'dan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile ACE gen polimorfizmi tayini yapılır (68). Plazma ACE aktivitesi bir kişide stabil olmasına rağmen, kişiler arasında oldukça değişiklik gösterir. Plazma ACE düzeylerinin düzenlenmesinde ACE geni önemli rol oynar. ACE düzeylerinde kişiler arasında görülen bu değişkenlik özellikle ACE'nin genetik polimorfizmi nedeniyle. ACE genindeki ID polimorfizmi serum ACE konsantrasyonlarındaki değişikliklerin %50'sinden sorumludur (66).

Çalışmamızın amacı pulmoner emboli tanısı alan olgular ile sağlıklı kontrol grubunda ACE gen polimorfizmi sıklığını karşılaştırarak, pulmoner emboli ile ACE gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hastalar

Çalışmamıza Temmuz 2006–Mart 2009 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD'da tetkik ve tedavisi yapılan 73 Pulmoner emboli hastası ve 73 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

Hastalarımızda pulmoner emboli tanısı klinik, laboratuvar ve/veya görüntüleme yöntemleriyle konmuş olmasına ve kontrol grubunun bilinen sistemik hastalığı olmamasına dikkat edilmiştir. Pulmoner emboli hastalarının yaşı, cinsiyeti, beden kitle indeksi, ek hastalıkları, predispozan faktörleri, semptom ve bulguları, hastaların kontrastlı toraks tomografisi, akciğer perfüzyon sintigrafisi, alt ekstremitte venöz doppler ultrason sonuçları, D–dimer ve EKO bulguları kaydedildi.

Çalışma öncesinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (etik kurul onay no: 2008-13/7) ve çalışmaya alınan hastalara ve kontrol grubuna aydınlatılmış onam belgesi imzalatıldı.

### Çalışma dışı bırakma kriterleri

ACE gen polimorfizmi renin anjiyotensin sistemi ile ilgili olan çeşitli hastalıklar ile ilişkilidir (60, 68, 69). ACE polimorfizmi ile ilişkili bu hastalıklarda ortak özellik vasküler endotel hasarının bulunmasıdır. Endotel hasarı birçok vasküler hastalığın patogeneğinde yer alır. Anjiyotensin II'de birçok yoldan endotel hasarına yol açar (70, 71). ACE polimorfizminin DD genotipinin varlığı diyabetik nefropati, arteriyel duvar kalınlığı, kardiyomiyopatiler, koroner ve karotis aterosklerozu için bir göstergedir (64, 68). Bu nedenle çalışmaya alınan hastalar değerlendirilirken diyabetik nefropati, kardiyomiyopati, koroner ve karotis aterosklerozu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta ve kontrol grubundan EDTA'lı tüplere periferik venöz kan alındı. Kan örnekleri Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na bağlı laboratuvarında işleme girinceye kadar –20°C de saklandı.

### **DNA İzolasyonu**

Hasta ve kontrol grubundan gen analizleri için EDTA'lı tüplere yaklaşık 2 cc'lik periferik venöz kan örneği alındı. DNA izolasyonu için 2 cc EDTA'lı kan steril falkon tüpüne aktarıldı ve üzerine 1:3 oranında (6 cc) "lysis buffer" ilave edildi. Tüp birkaç defa ters yüz çevrilerek iyi bir şekilde karıştırıldıktan sonra +4°C de 15 dakika bekletildi. Oluşan nükleer pelleti çöktürmek için dakikada 1500 devirde 10 dk santrifüj edildi; oluşan süpernatant döküldü. Pellet yeniden süspense edildi. İkinci bir yıkama için yine 6 ml "lysis buffer" eklendi. 10 dk 1500 rpm'de santrifüj edildi, süpernatant atıldı ve pellet tamamen süspense edildi. Bundan sonraki aşamalarda Dr. Zeydanlı DNA izolasyon kiti prosedürü uygulandı. Süspense olmuş örnek 1,5 ml'lik nükleaz içermeyen tüp içine alınarak üzerine 500 µl solüsyon B ve 20 µl solüsyon A eklendi. Karışım vortekslenerek 42°C'de 2 saat inkübe edildi. Inkübasyon sonrası üzerine 500 µl solüsyon C eklenip vortekslenerek 10.000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Oluşan 2 fazdan üstteki berrak faz alınarak temiz 1,5 ml'lik nükleaz içermeyen tüpe konuldu. Üzerine 500 µl solüsyon D konuldu. 10.000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Oluşan süpernatant atılarak üzerine 500 µl solüsyon E konulup 10.000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Süpernatant atılarak tüpler kurumaya bırakıldı. Kuruduktan sonra 100 µl distile su eklenerek çalışılma zamanına kadar – 20°C'de saklandı.

### **Polimeraz Zincir Reaksiyon Protokolü**

PCR yöntemi, genomik DNA'nın ısının etkisiyle çift zincirinin tek zincir hale gelmesi sonrasında uygun sıcaklıkta ilgili primerlerin ilgili primer bölgesine yapışması ve DNA Tag polimeraz enzimi katalizörlüğünde ortamdaki dört deoksinükleotid trifosfatın (adenin, guanin, sitozin, timin) yeni

zincire eklenmesi sonucunda ilgili gen bölgelerin çoğaltılması temeline dayanmaktadır.

Bu çalışmada izole edilen DNA'larda ACE I/D gen polimorfizmi belirlemek için PCR (Polymerase Chain Reaction) yöntemi kullanılarak genotipleme yapıldı. Bunun için PCR reaksiyonu karışımı hazırlandı. 30 µl'lik PCR karışımı 0,2 ml'lik PCR tüpünde aşağıdaki sıra ile karıştırıldı.

- dNTP (10 mM) 0,3 µL
- 10x PCR Buffer (Magnezyumlu) 2,5 µL
- 10 pmol/ml primer forward 1,0 µL
- 10 pmol/ml primer reverse 1,0 µL
- dH<sub>2</sub>O 20 µL
- Hasta DNA'sı 5,0 µL
- Taq polimeraz enzimi (5 ünite/µl) 0,1 µL

ACE I/D gen polimorfizmi için primerler kullanılarak PCR yapıldı (Tablo–5).

**Tablo–5:** ACE I/D gen polimorfizmi için PCR

	Primer (forward)	Primer (reverse)	Oluşan Ürün (Baz çifti)
ACE I/D	5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3'	5'-GCCATCACATTCGTCAGAT-3'	I aleli (490) D aleli (190)
İnseriyon spesifik Primer	5'-TGGGACCACAGCGCCCGCCGCACTA-3'	5'-TCGCCAGCCCTCCCATGCCATAA-3'	I aleli spesifik 335

Tüplerde bulunan reaksiyon karışımı PCR yapılmak üzere PCR cihazına dizildikten sonra belirlenen program uygulandı.

ACE I/D gen polimorfizmi için PCR döngü programı olarak aşağıdaki sıcaklık ve süreler kullanılarak PCR işlemi PCR cihazında gerçekleştirildi.

Kapak sıcaklığı, (cihaz tipine özel) 103 °C,

1. Başlangıç denatürasyonu 94 °C, 5 dakika
2. Denatürasyon 94 °C, 1 dakika
3. "Annealing" 57 °C, 1 dakika
4. "Extention" 72 °C, 1 dakika
5. Son "Extention" 72 °C, 10 dakika

(2,3 ve 4 işlemler sırasıyla 30 siklus)

Delesyonu doğrulama amacıyla insersiyon aleline spesifik ürün oluşturmak için PCR döngü programı olarak aşağıdaki sıcaklık ve süreler kullanılarak PCR işlemi PCR cihazında gerçekleştirildi.

Kapak sıcaklığı (cihaz tipine özel) 103 °C,

1. Başlangıç denatürasyonu 94 °C, 5 dakika

2. Denatürasyon 94 °C, 1 dakika

3. "Annealing" 67 °C, 1 dakika

4. "Extention" 72 °C, 1 dakika

5. Son "Extention" 72 °C, 10 dakika

(2, 3 ve 4 işlemler sırasıyla 35 siklus)

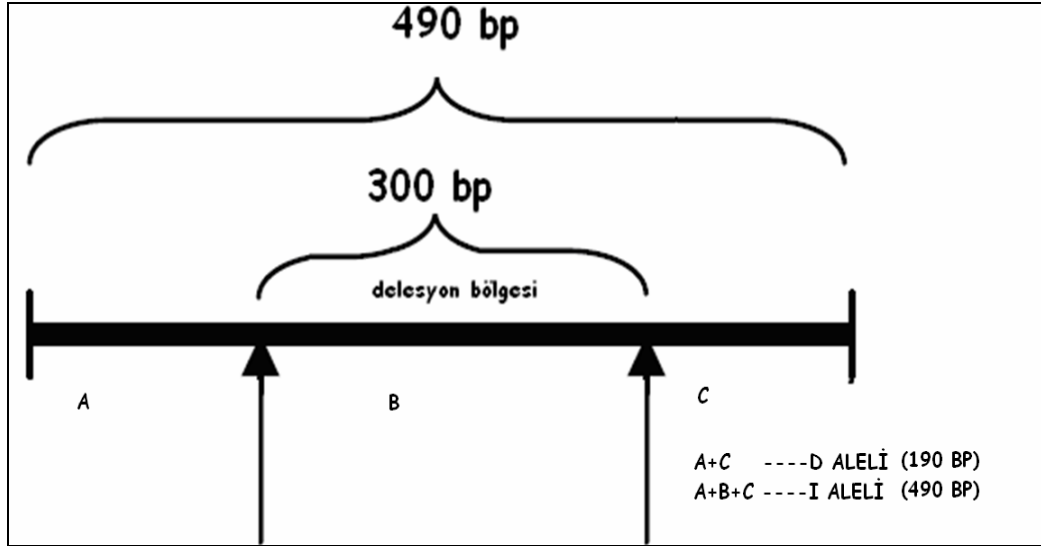
### **Jel Elektroforez Protokolü**

Agaroz Jel Elektroforezi, DNA ve PCR ürünlerinin ayrılması ve tanımlanması için kullanılan standart bir metodlardan biridir. Bu çalışmada PCR ile çoğaltılmış ürünlerin tanımlanması için %2'lik agaroz jel elektroforezi uygulandı. %2'lik jel hazırlanması için 5 mL 10xTris–Borik Asit–EDTA (TBE) solüsyonu 45 ml dH<sub>2</sub>O ile beher içinde karıştırıldı. Karışımın içine 1 gr agaroz eklendi. Çözelti mikrodalga fırında "medium–high" ayarında agaroz çözününceye kadar ısıtıldı. Eriyen jel içine 5 µL etidyum bromid eklenerek karıştırıldı. Jel elektroforez aparatına dökülerek soğumaya bırakıldı. Elektroforez tankı 1xTBE ile doldurularak jel yürütme işlemine hazır hale getirildi. PCR ürünleri brom–fenol mavisi ile muamele edilerek agaroz jele yüklendi. 90–100V akımda 15 dk kadar yürütüldü.

## Genotiplerin Belirlenmesi

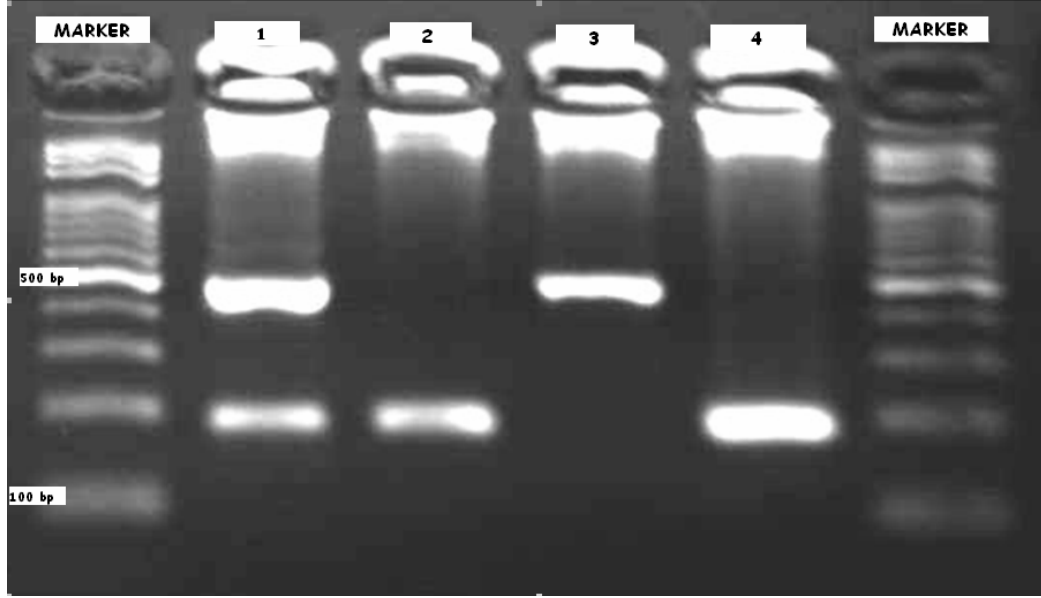
Yürütülen ürünler ultraviyole ışıkta bakılarak DD genotipine sahip olgularda 190 bç'lik, ID genotipine olgularda 490 ve 190 bç'lik ve II genotipine sahip olgularda 490 bç'lik amplifikasyon bandı gözlemlendi (Şekil-2).

Her iki aleli delesyon çıkan olgularda, doğrulama için insersiyon spesifik primerlerle yapılan PCR reaksiyonu yapıldı. Agaroz jel görüntüsünde ise 335 bp ürün gözlenmediğinde olguların genotipi D/D olarak belirlendi (Şekil-3, 4).

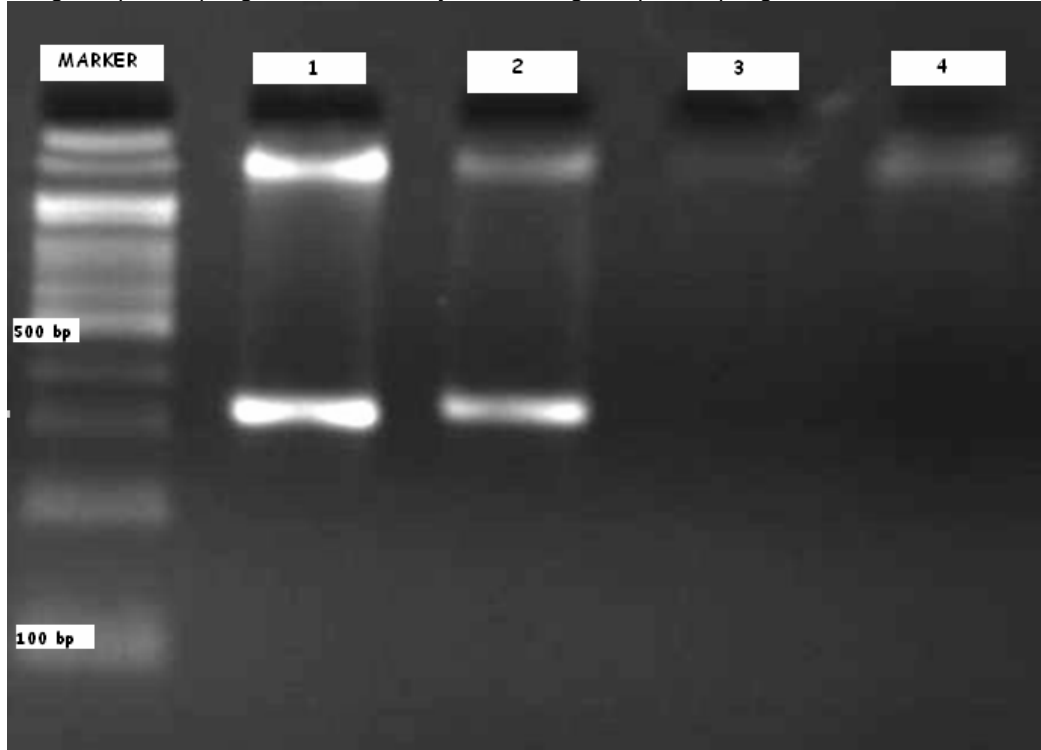


**Şekil-2:** ACE (I/D) polimorfizminin şematik gösterimi. Oklar arası delesyon bölgesini göstermektedir.





**Şekil-3:** ACE primerleri ile yapılan PCR ürünlerinin agaroz jel görüntüsü İlk ve son kuyucuk 100 bp DNA ladder (Marker), 1 nolu kuyucuk ID genotipe sahip olgu, 2 ve 4 nolu kuyucuklar DD genotipe sahip olgular ve 3 nolu kuyucuk ise II genotipe sahip olgu.



**Şekil-4:** ACE insersiyon spesifik primerleri ile yapılan PCR ürünlerinin agaroz jel görüntüsü. İlk 100 bp DNA ladder (Marker), 1 nolu kuyucuk; II genotipine sahip pozitif kontrol olgunun PCR ürünü (335 bp), 2 nolu kuyucuk; ID genotipine sahip pozitif kontrol olgunun PCR ürünü (335 bp) ve 3 ve 4 nolu kuyucuk ise insersiyon spesifik primerlerle insersiyon alelinin olmadığını ispatlamak için yapılmış DD genotipe sahip olguların PCR ürün görüntüsü(insersiyon aleli olmadığı için ürün oluşmamış).

## **İstatiksel analiz**

Verilerin istatiksel analizleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından yapıldı. Çalışmanın analizinde SPSS for Windows 13.0 (Chicago, IL) paket programı kullanılmıştır. Çalışmada sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart sapma, değişim aralığı (range), min–max değerleriyle birlikte verilmiştir.

Sürekli değişkenlerden normal dağılım göstermeyenler değişkenlerin üç grup karşılaştırmasında Kruskal–Wallis testi kullanılmıştır. Anlamlı farklılık bulunan değişkenler iki grup arası karşılaştırmaları Mann–Whitney U testiyle karşılaştırılmıştır.

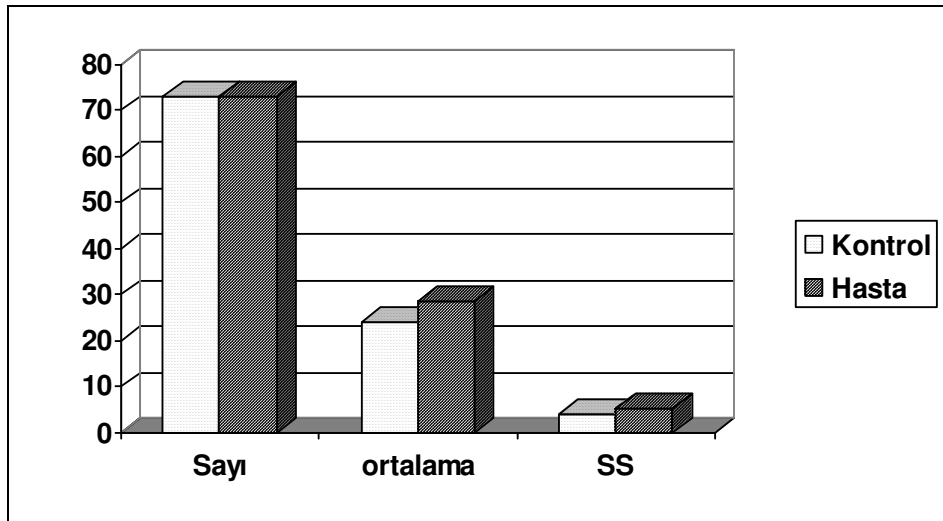
Kategorik değişkenlerin gruplar arasında dağılımını test etmek için ise, Pearson  $X^2$  ve Fisher Exart testlerinden yararlanıldı. Çalışmada  $p<0,05$  anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya 38 erkek (%52,1), 35 kadın (%47,9) toplam 73 PE olgusu ile 31 erkek (%42,5), 42 kadın (%57,5) toplam 73 sağlıklı gönüllü dahil edildi (Tablo-6). Cinsiyet ( $P=0,246$ ), sigara kullanımı ( $p=0,159$ ) açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-6, Tablo-7). PE grubunun yaş ortalaması ( $54,8\pm16,5$ ), kontrol grubuna göre ( $34,6\pm10,9$ ) anlamlı düzeyde ( $p<0,001$ ) yüksek, beden kitle indeksi (BKİ) ise PE grubu ( $28,43\pm5,49$ ) kontrol grubuna göre ( $24,06\pm4,23$ ) anlamlı derecede fazlaydı (Şekil-5).

**Tablo-6:**Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyetlerinin karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		
	sayı	%	sayı	%	
Kadın	35	47,9	42	57,5	p=0,246
Erkek	38	52,1	31	42,5	
Toplam	73	100	73	100	
Yaş ortalaması (aralık)	54,8±16,5		34,6±10,9		p<0,001



**Şekil-5:** Hasta ve kontrol grubunun BKİ'nin karşılaştırılması

**Tablo-7:** Hasta ve kontrol grubunun sigara kullanımının karşılaştırılması

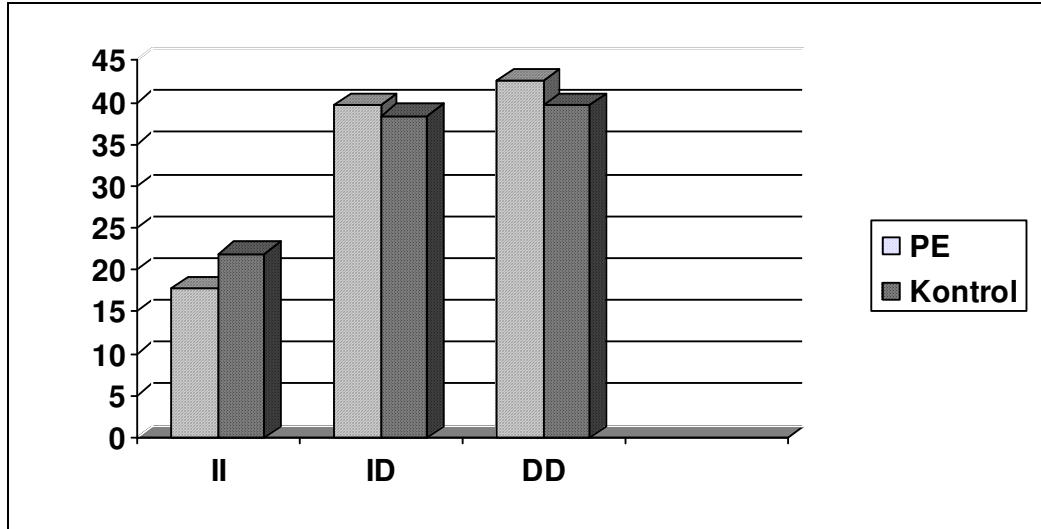
Sigara	Hasta		Kontrol		p=0,159
	sayı	%	sayı	%	
Yok	45	61,6	53	72,6	
Var	28	38,4	20	27,4	
Toplam	73	100	73	100	

Çalışma grubundaki hastaların 13'ünde (%17,8) II genotipi, 29'unda (%39,7) ID, 31'inde (%42,5) DD genotipi saptandı. Kontrol grubunda ise 16 kişide (%21,9) II genotipi, 28 kişide (%38,4) ID genotipi, 29 kişide (%39,7) DD genotipi saptandı (Tablo-8).

II, ID, DD genotipleri açısından karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p=0,821) (Tablo-8).

**Tablo-8:** Hasta ve kontrol grubunun ACE genotipinin karşılaştırılması

ACE genotip	PE		Kontrol		Toplam	p=0,821
	sayı	%	sayı	%		
II	13	17,8	16	21,9	29	
ID	29	39,7	28	38,4	57	
DD	31	42,5	29	39,7	60	
Toplam	73	100	73	100	146	



**Şekil-6:** Hasta ve kontrol gruplarında genotiplerin % değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamızda kadın ve erkeklerde ACE I/D genotipi değerlendirildi. Hastalarla kontrol grubunda cinsiyete göre de genotipler arasında fark saptanmadı ( $P>0,05$ ). Genotiplerin dağılımı Tablo-9'da gösterilmiştir.

**Tablo-9:** ACE I/D genotipinin cinsiyetlere göre dağılımının karşılaştırılması

ACE genotip	Kadın		Erkek		p>0,05
	PE	Kontrol	PE	Kontrol	
II	4 (11,4)	6 (%14,3)	9 (%23,7)	10 (%32,3)	
ID	14 (%40)	16 (%38,1)	15 (%39,5)	12 (%38,7)	
DD	17 (%48,6)	20 (%47,6)	14 (36,8)	9 (%29)	
Toplam	35	42	38	31	

Çalışmamızda pulmoner emboli hastaları nonmasif, masif, submasif olarak 3 grup olarak ayrılmıştır. Bu gruplar hemodinami, EKO bulguları, radyolojik bulgular, sintigrafik bulgular değerlendirilerek belirlenmiştir. Hastanın hipotansiyonu yok ve EKO'da sağ ventrikül yüklenme bulguları yoksa nonmasif olarak sınıflandırıldı. EKO bulguları mevcut ancak hemodinami normal, hipotansiyon yoksa submasif, EKO bulgusu olsun veya

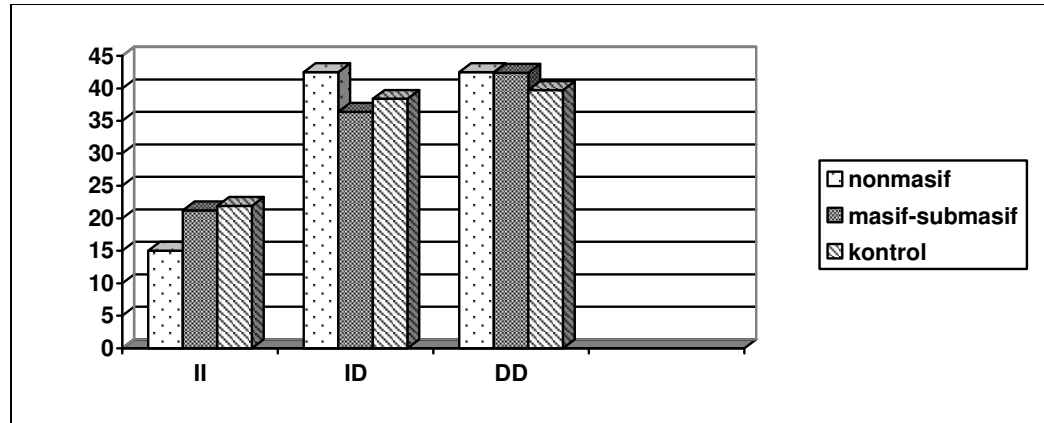
olmasının hemodinamik instabilite, hipotansiyon mevcutsa masif olarak sınıflandırıldı.

Bu sınıflamaya göre nonmasif, masif-submasif, kontrol grupları arasında II, ID, DD genotipleri karşılaştırıldığında nonmasif olanlardan 6 kişide (%15) II, 17 kişide (%42,5) ID, 17 kişide (%42,5) DD genotipi saptandı. Masif-submasif olanlardan 7 kişide (%21,2) II, 12 kişide (%36,4) ID, 14 kişide (%42,4) DD genotipi saptandı. Kontrol grubundan 16 kişide (%21,9) II, 28 kişide (%38,4) ID, 29 kişide (%39,7) DD genotipi saptandı (Tablo-10).

Pulmoner emboli tiplendirildiğinde de kontrol grubuyla aralarında II, ID, DD genotipleri açısından fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-10).

**Tablo-10:** ACE genotiplerinin emboli tipine göre karşılaştırılması

ACE genotipi	emboli tipi				
	nonmasif	masif+submasif	kontrol	toplam	
II	6 (%15)	7 (%21,2)	16 (%21,9)	29 (%19,9)	p>0,05
ID	17 (%42,5)	12 (%36,4)	28 (%38,4)	57 (%39)	
DD	17 (%42,5)	14 (%42,4)	29 (%39,7)	60 (%41,1)	
Toplam	40 (%100)	33 (%100)	73 (%100)	146 (%100)	



**Şekil-7:** Emboli tiplerine göre genotiplerin %' lik dağılımı

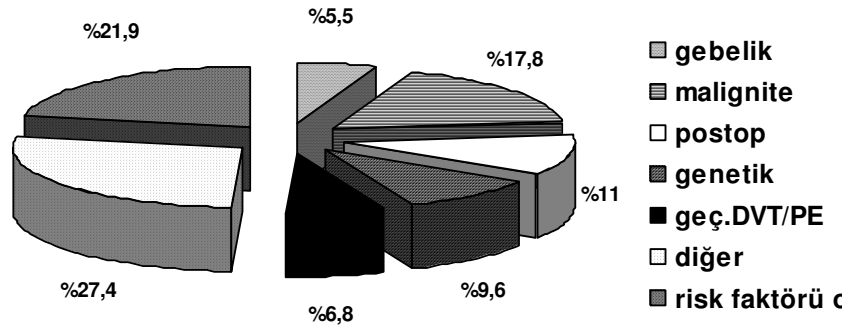
II, ID, DD genotipleri ile pulmoner emboli gelişimindeki risk faktörlerinin varlığı karşılaştırıldı. Çalışmamızda 73 pulmoner emboli hastasında risk faktörleri değerlendirildiğinde 4 hastada (%5,5) gebelik, 13 hastada (%17,8)

malignite, 8 hastada (%11) postoperatif, 7 hastada (%9,6) genetik faktörler, 5 hastada (%6,8) geçirilmiş DVT ve/veya PE öyküsü, 20 hastada (%27,4) diğer risk faktörleri tespit edilmiştir. 16 hastada (%21,9) herhangi bir risk faktörü bulunamamıştır (Şekil-8). Risk varlığı olan hasta grubunda 11 kişide (%19,3) II, 21 kişide (%36,8) ID, 25 kişide (%43,9) DD genotipi saptandı. Risk olmayan hasta grubunda 2 kişide (%12,5) II, 8 kişide (%50) ID, 6 kişide (%37,5) DD genotipi saptandı. Kontrol grubunda 16 kişide (%21,9) II, 28 kişide (%38,4) ID, 29 kişide (%39,7) DD genotipi saptandı (Tablo-11).

Risk varlığı olan ve olmayan grupla kontrol grubu arasında II, ID, DD genotipleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-11).

**Tablo-11:** ACE genotiplerinin risk varlığına göre karşılaştırılması

ACE genotipi	PE riski			toplam	p=0,851
	yok	var	kontrol		
II	2 (%12,5)	11 (%19,3)	16 (%21,9)	29	
ID	8 (%50)	21 (%36,8)	28 (38,4)	57	
DD	6 (%37,5)	25 (%43,9)	29 (%39,7)	60	
Toplam	16	57	73	146	



**Şekil-8:** Risk faktörlerinin %'lik dağılımı

## TARTIŞMA VE SONUÇ

VTE'nin önlenmesi ve tedavisinde önemli aşamalar kaydedilmesine rağmen, pulmoner emboli hala erken hastane ölümleri arasında çok sık rastlanılan ölüm sebeplerindedir. Gerek edinsel gerekse konjenital nedenlerden dolayı risk altındaki hastaların tam olarak belirlenememesi VTE'nin hala yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmesine neden olmaktadır. VTE ile ilişkili olan genetik mutasyonlar ve polimorfizmlerin çoğu koagülan ve antikoagülan proteinlerde bulunmaktadır. Renin anjiotensin sistemindeki genetik değişikliklerin günümüzde VTE oluşumunda rol oynayabileceği yapılan çalışmalarla ileri sürülmektedir. Çalışmamızda ACE gen polimorfizm varlığının pulmoner emboli tanısıyla takip ettiğimiz hastalarda araştırılması ve bunun kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre ACE I/D gen polimorfizmi açısından pulmoner emboli hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Pulmoner emboli hastaları nonmasif, masif–submasif olarak gruplandırıldığında ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda pulmoner emboli gelişimi açısından risk faktörleri olan ve risk faktörü olmayan hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

VTE saptanan olgular edinsel ve kalıtsal risk faktörleri yönünden geniş bir çerçevede değerlendirilmelidir. Aile öyküsü, kullanılan ilaçlar sorgulanarak anamnezde etiyoloji araştırılmalıdır. Kalıtsal faktörler pulmoner emboli olgularının %20'sinden sorumludur. Kalıtsal risk faktörleri için test örnekleri uygun zaman ve şekilde alınmalı ve sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir. Kalıtsal risk faktörlerinin belirlenmesi, henüz VTE geçirmemiş aile üyelerinin tanınmasına ve riskin yüksek olduğu durumlarda profilaksinin yeterli süre yapılmasına olanak tanıyacaktır. Bu faktörlere sahip kişilerde tromboz gelişiminde bazı edinsel faktörlerinde katkısı olabileceği unutulmamalıdır. Hastanın yaşı genç ise, tekrarlayan VTE'ler varsa, ailede pulmoner emboli



hikayesi mevcut olup kişide genç yaşta ilk defa pulmoner emboli oluşmuş ve kazanılmış risk faktörü tesbit edilmemiş ise mutlaka genetik faktörler araştırılmalıdır.

G20210A mutasyonunun rekürrens tromboembolik olaylarla ilişkili olduğu düşünülebilir. Ancak bu görüş tartışmalıdır. Lindmark ve arkadaşları (72) bu görüşü desteklememektedir. Bu araştırmacılar 534 olguyu ilk VTE ataklarından sonra 48 ay izlemişlerdir. Taşıyıcıların rekürren olay riskinin taşımayanlardan farksız olduğunu ortaya koymuşlardır. Benzer şekilde Stefano ve arkadaşlarının (73) çalışmasında da bu mutasyonu taşıyan ve taşımayanlar arasında rekürrens riski benzer bulunmuştur.

Hacıevliyagil ve arkadaşlarının (74) 63 pulmoner emboli hastasının retrospektif taramasında 45 (%71,4) hastada risk faktörü saptanmış. Bunların 5 (%7,9)'inde genetik risk faktörü tesbit edilmiş. Bunlar; üç olguda antifosfolipid sendromu, bir olguda protein C eksikliği ve bir olguda protein S eksikliği şeklinde bulunmuş. Onsekiz hastada (%28,6) herhangi bir risk faktörü saptanmamış.

Kıral ve arkadaşları (75) takip ettikleri 27 olgunun %37'sinde ileri yaş, %18.5'inde cerrahi girişim ve yine %18.5'inde kalp hastalığı saptamışlar. Çakmak ve Kadakal (76, 77) yayınladıkları PE serilerinde ise risk faktörü olarak, en sık geçirilmiş DVT, alt ekstremitte fraktürü ve cerrahi girişimi saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda 4 hastada (%5,5) gebelik, 13 hastada (%17,8) malignite, 8 hastada (%11) postoperatif, 7 hastada (%9,6) genetik faktörler, 5 hastada (%6,8) geçirilmiş DVT ve/veya PE öyküsü, 20 hastada (%27,4) diğer risk faktörleri tespit edilmiştir. 16 hastada (%21,9) herhangi bir risk faktörü bulunamamıştır.

1998'den bu yana, VTE hastalarında ACE I/D polimorfizminin rolünü araştıran 13 vaka/ kontrol çalışması değerlendirildi. Bu çalışmaların detayları ve sonuçları Tablo 12'de özetlenmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, VTE ilişkisinin olmadığını gösteren altı araştırmanın (65, 71, 78-81) sonuçlarıyla aynı doğrultudadır, ancak polimorfizm ile VTE ilişkisinin rapor edildiği diğer yedi çalışma (82-88) ile ters düşmektedir. Bu yedi çalışma; VTE

ile ilişkili olduğu bulunan ACE genotipi dikkate alındığında, tutarsızdır. Dört çalışmada (82–85, 88), DD genotipi VTE için yüksekçe veya ortalama düzeyde artmış risk ile ilişkili gösterilirken; iki çalışma (86, 87), VTE için azalmış risk belirtmiştir. Bir diğer çalışmada (89); kadınlarla sınırlı bir grupta DD genotipinin koruyucu etkisi olduğu bildirilmiş. Çalışmamızda cinsiyet açısından bakıldığında her iki grupta da ACE genotipleri ile ilişki bulamadık. Tablo 12’de gösterildiği üzere, yayınlanmış çalışmalardaki hasta seçimi çok değişkendir. Kabul kriteri göz önüne alındığında; travma, cerrahi, gebelik, kanser veya çeşitli etnik kökenler gibi predispozan durumlara bağlı VTE’ler gibi önemli farklılıklar görülmüştür.

**Tablo-12:**ACE I/D polimorfizmi ve VTE riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların özeti

	Ülke	Örnek boyutları (vakalar /kontroller)	VTE için OO* (%95 CI)	Yorumlar
Dilley ve ark. 1998	ABD	93/185	1.5 (0.9–2.6)	Tetikleyici durumlar bilinmiyor, Afrika kökenli Amerikanlar
Phillip ve ark. 1998	ABD	30/55	11.7 (2.3–84.5)	Sadece postoperatif VTE (total kalça artroplastisi)
Jackson ve ark. 2000	BK	517/478	0.97 (0.81–1.16)	Tüm VTE hastaları
Gonzales ve ark. 2000	İspanya	148/240	0.64 (0.42–0.99)	Özellikle erkeklerde azalmış risk
Dilley ve ark. 2000	ABD	41/76	2.7 (1.2– 6.3)	Gebelik sırasında venöz tromboz
Lu ve ark. 2001	Çin	72/72	2.5, p<0.05	Tetiklenmiş olaylar dahil, sadece PE
Della Valle ve ark. 2001	ABD	38/241	1.2 (0.5–2.5)	Sadece postoperatif VTE (kalça veya diz artroplastisi)
Von Depka ve ark. 2003	Almanya	931/432	1.4 (1.1–1.9)	Tetiklenmiş olaylar dahil
Wells ve ark. 2003	Kanada	290/290	0.66 (0.433–0.997)	Özellikle erkeklerde azalmış risk, provoke edilmemiş VTE
Fatini ve ark. 2003	İtalya	336/378	3.29 (2.17–4.98)	Tetiklenmiş olaylar dahil
Köppel ve ark. 2004	Avusturya	330/354	1.24 (0.90–1.80)	Sadece DVT, DVT için tetikleyici olaylar bilinmiyor
Ekim ve ark. 2004	Türkiye	51/95	0.69 (0.41–1.17)	Sadece PE, tetikleyici olaylar dahil
Buddingh ve ark., 2005	Hollanda	471/472	0.7 (0.5–1.0)	Özellikle kadınlarda azalmış risk, sadece DVT (tetiklenmiş DVT dahil)

\*ACE polimorfizmlerinden DD genotipinin VTE için Olasılık Oranı (OO)

Köppel ve arkadaşlarının (80) çalışmasında 330 derin ven trombozu (DVT) olan hasta ve 354 kontrol grubu karşılaştırılmış. DVT grubunda %31,8 DD, %43,3 ID, %24,8 II, kontrol grubunda ise % 26,6 DD, %50,6 ID, %22,9 II

saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiş. DVT için risk faktörü olmadığı düşünülmüş.

Philipp ve arkadaşları (82) kalçaya yönelik artroplasti yapılan olgularda yaptığı araştırmada trombotik olayların ACE DD genotipine sahip olgularda II genotipine sahip olanlara göre 11,7 kat; ID genotipine sahip olanlarda II genotipine göre 5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Böylece ACE gen polimorfizminin cerrahiye giden olgularda potansiyel bir risk olabileceğini bildirmiştir. VTE öyküsü olan hastalarda hem ACE serum düzeylerini hem de ACE I/D genotipini analiz eden bu çalışmada 30 postoperatif VTE hastası ile 30 kontrol hastasının serum ACE düzeyleri ölçülmüştür. ACE düzeyleri, ACE genotipleriyle belirgin olarak ilişkilidir ancak ACE serum düzeylerinin VTE ile ilişkisi henüz bulunamamıştır.

Ay ve arkadaşlarının (90) çalışmasında 100 hasta, 125 kontrol grubu karşılaştırılmış. Hasta grubunda %26 DD, %52 ID, %22 II, kontrol grubunda ise %29 DD, %44 ID, %25 II genetik polimorfizm saptanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamış. Aynı çalışmada ayrıca serum ACE düzeyinin yüksekliği de karşılaştırılmış ve iki grup arasında fark saptanmamış. VTE riski için hem genetik hemde serum ACE düzeyi yüksekliğinin risk oluşturmadığı belirtilmiştir.

ACE serum düzeyleri, PE'nin akut fazında düşük bulunmuştur ve bu düzeyler altı ay içinde normale dönmektedir (91). Diğer bir araştırmada, ACE serum düzeyleri, istirahat durumunda ve venöz staz ile uyarılma sonrasında, endotelial anormalliğin bir belirteci olarak ölçülmüş; kontrol vakalarıyla karşılaştırıldığında rekürren DVT'li hastalarda daha düşük bazal ACE serum düzeyleri ve venöz staza daha zayıf ACE serum aktivite cevabı bulunmuştur (92).

ACE gen polimorfizmi renin anjiyotensin sistemi ile ilgili olan çeşitli hastalıklar ile ilişkilidir (60, 68, 69). ACE polimorfizmi ile ilişkili bu hastalıklarda ortak özellik vasküler endotel hasarının bulunmasıdır. Endotel hasarı birçok vasküler hastalığın patogenezinde yer alır. Anjiyotensin II birçok yoldan endotel hasarına yol açar (70, 71). Plazma ACE düzeyleri DD genotipine sahip hastalarda II genotipine sahip olanların yaklaşık iki katı

kadardır (64). Bu nedenle DD genotipinde daha fazla Anjiotensin II oluşur. Bu da anjiotensin II'ye bağlı doku hasarını artırır. ACE geninin ID polimorfizmi ise yapısal arteriyel değişiklikler ile ilişkilidir (93).

Yapılan çalışmalarda, ACE DD genotipli hastalarda miyokard infarktüsü sonrası ventrikül remodelingi ve sol ventrikül hipertrofisi riskinde artış olduğu gösterilmiştir (94, 95). ACE DD genotipinde, ACE aktivitesi daha fazla olması nedeniyle, diyastolik fonksiyonlarda daha belirgin bir bozukluk gelişmesi muhtemeldir.

Ledru ve arkadaşlarının (96) yapmış olduğu bir çalışmada, MI hastalarında D aleline sahip olanların, I aleline sahip olanlara göre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları daha düşük bulunmuştur. Bunun olası nedeninin DD genotipli olgulardaki yüksek ACE aktivitesi olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

İşbir ve arkadaşları (97) ile Akar ve arkadaşlarının (98) yapmış oldukları farklı iki çalışmada, Türk popülasyonunda, koroner arter hastalığı olan hastalarda D alel sıklığının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır.

Tokgözoğlu ve arkadaşlarının (99) yapmış oldukları bir çalışmada, anjiyografik olarak değerlendirilen Türk popülasyonunda ACE DD genotipi ile koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü arasında bir ilişki saptanmamış. Ancak, ACE DD genotipli hastalarda koroner ateroskleroz yaygınlığı anlamlı şekilde daha fazla bulunmuş.

Renin anjiotensin sisteminin fizyopatolojik etkileri hakkındaki çoğu çalışmanın arteriyel vasküler patoloji ile sınırlı olmasına rağmen, günümüzde venöz sisteminde etkilenebileceğini gösteren çalışmaların sayısı artmaktadır. VTE'ye fibrinolizdeki bozuklukların yanı sıra, renin anjiotensin sistemindeki değişikliklerin fibrinoliz sistemini inhibe etmesi de yol açar. Çalışmalarda anjiotensin II'nin plazminojen aktivatör–inhibitör I düzeylerini arttırdığı ve doku plazminojen aktivatöründe (tPA) azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Plazminojen aktivatör–inhibitör I düzeyindeki artış ve fibrinolizdeki bozukluk da DD genotipi ile ilişkilidir (57, 87).

ACE kuvvetli vazokonstrüktif etkileri, fibrinolizin azalması, trombosit aktivasyonu ve agregasyonundaki etkileri neticesi tromboembolizme yol açar (100). ACE gen polimorfizmde vasküler tonüste artış, fibrinolizide azalma ve trombosit agregasyonunda artış ile ilişkilidir. Hiperkoagülabil durumlar artmış semptomatik tromboembolik olaylar ile ilişkilidir. Şimdiye kadar bilinen hiperkoagülabil durumlar venöz trombozlu hastaların sadece küçük bir yüzdesini oluşturan, koagülasyon kaskadı ile ilgili birkaç genetik bozukluktan oluşmaktaydı. Bunlar antitrombin III, protein C ve protein S eksikliği gibi durumlarıdır. ACE polimorfizmlerinin de hiperkoagülabil durum ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (85).

ACE I/D polimorfizminin tromboz patogenezinde değişik mekanizmalar vasıtasıyla rol oynadığının ileri sürülmesine rağmen, VTE patogenezinde ACE I/D polimorfizminin rolü hakkında çelişkili görüşler mevcuttur. VTE'de polimorfizm ile ilgili yapılan çalışmalarda ACE DD genotipi ile VTE arasında farklı sonuçlar bulunmuştur. ACE DD genotipinin belirgin bir şekilde trombofilik değişikliklere ve predispozan faktörlere sahip olmayan kişilerde trombozun hassas bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür. Özellikle belirgin bir risk faktörü olmayan idiyopatik VTE olarak düşünülen hastalarda farklı genetik polimorfizmler araştırılarak etiyoloji aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

Wells ve arkadaşlarının (86) idiyopatik VTE'leri olan hastalar ile yaş, cinsiyet ve etnik yapı olarak hastalara tam karşılık gelen kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada ACE DD genotipinin, hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük oranda bulunduğu için idiyopatik VTE'ye karşı koruyucu etkisi olduğu yargısına varmıştır.

Cídl ve arkadaşlarının (101) yaptığı farklı bir çalışmada ACE aktivitesi ile ABO kan grupları arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Ay ve arkadaşlarının (90) çalışmasında da ABO kan grupları ile ACE serum düzeylerinin ilişkisi incelenmiş ve B kan grubuna sahip olgularda belirgin biçimde yüksek ACE serum düzeyleri ve A kan grubuna sahiplerde ise daha düşük düzeyler görülmüştür. Dolaşımdaki ACE moleküllerinin; A, B veya O kan gruplarının antijenik determinantlarının taşıyıcıları olup olmadıkları tartışılmaktadır. Vücutta yaygın olarak bulunan ve eritrositik ABH antijenik

sisteminin üretiminde önemli bir role sahip olan H, A ve B transferazlar; serum ACE düzeylerini etkileyebilecek ACE molekül glikolizasyonunda yer alabilir (101, 102).

Çalışmamızda; olgu sayısının diğer çalışmalara göre az olması, araştırmamızdaki olguların yaş özellikleri ile birebir eşleşmiş kontrol grubunun oluşturulmamış olması ve bazı çalışmalarda genetik incelemeyle birlikte bakılan serum ACE düzeyinin çalışılmamış olması çalışmamızın bazı kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak; ACE gen polimorfizmi ile PE arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak özellikle belirgin risk faktörü olmayan PE olgularında değişik gen polimorfizmleri üzerinde yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Topson VF. Pulmonary Embolism. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds). *Hurst's The Heart*. 10th edition. Vol. 2. New York: McGraw-Hill Co; 2001. 1625-43.
2. Moser MK. Venous Thromboembolism. State of the art. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:235-49.
3. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326:1240-5.
4. Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall C. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest* 2000; 118:1680-4.
5. Anderson FA, Wheeler WB, Goldberg RJ, et al. Population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arc Intern Med* 1991; 151:933-8.
6. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute Pulmonary Embolism. Clinical Outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353:1386-9.
7. Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary Thromboembolic Disease. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: Mcgraw-Hill; 1998. 1297-329.
8. Guintini C, Ricco GD, Mairini C, Melillo E, Palla A. Epidemiology. *Chest* 1995; 107:3-9.
9. Riedel M. Venous Tromboembolitic Disease, Acute Pulmonary Embolism; Pathophysiology Clinical Presentation and Diagnosis. *Heart* 2001; 85:229-40.
10. Dalen JE. Pulmonary Embolism; Naturel History, Pathophysiology and Diagnosis. *Chest* 2002; 122:1440-56.
11. Gökırmak M, Gürkan Ö, Çobanlı B. Pulmoner Embolili 66 olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks* 1997; 45:254-61.
12. Kelley MA, Abduhl S. Massive Pulmonary Embolism. *Clin Chest Med* 1994; 15:547-60.
13. Lilienfeld DE. Decreasing Mortality From Pulmonary Embolism in the United States 1979-1996. *Int J Epidemiol* 2000; 29:465-9.
14. 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.
15. Cohen AT, Edmondson RA, Philips MJ, Ward VP, Kakar VV. The Changing Pattern of Venous Thromboembolic Disease. *Haemostatis* 1996; 26:65-71.
16. 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.



17. Yenerman M. Genel patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1994. 526–34.
18. Fedullo PF. Pulmonary Thromboembolism. In: Murray JF, Nadel JA (eds). Textbook of Respiratory Medicine. 3th edition. Philadelphia: Saunders Company; 2000. 1503–30.
19. Schoenfeld CN. Pulmonary Embolism. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). Emergency Medicine: A comprehensive study guide. 5th edition. New York: McGraw–Hill Co; 2000. 396–401.
20. Öngen G. Akciğer Embolisi. Erk M (ed). Göğüs Hastalıkları (1.cilt) İstanbul: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 2001; 551–79.
21. Meral M. Spiral BT Anjiyografinin Pulmoner Tromboemboli Tanısındaki Yeri (Uzmanlık Tezi). Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2002.
22. Çöplü L. Pulmoner Tromboembolizm. Barış İ (ed.) Solunum Hastalıkları Temel Yaklaşım. Ankara: Atlas Kitapçılık Ltd Şti; 1998. 399–408.
23. Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism. Lancet 2004; 363:295–305.
24. Goldhaber SZ, Eliot GC. Acute Pulmonary Embolism; part I: epidemiology, pathophysiology and diagnosis. Circulation 2003; 108:2726–9.
25. Layish DT, DeLong DM, Tapson VF. Relationship between obesity and pulmonary embolism. A review of the PIOPED Data. Chest 1996; 110:53.
26. Seaton D, Seaton A. Pulmonary Embolism. Crafton and Douglas's Respiratory Diseases 2nd ed. Blackwell Scientific Publications 2000; 718–47.
27. Togliola MR, Weg JG. Current concepts: Venous thromboembolism during pregnancy. N Engl J Med 1996; 335:108–14.
28. Vandembroucke J, Rosing J, Bleomenkamp K, et al. Oral Contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis. N Engl J Med 2001; 344:1527–33.
29. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of Venous Thromboembolism in users of hormone replacement therapy. Lancet 1996; 348:977–80.
30. Hansson P, Sorbo J, Erikson H. Recurrent venous Thromboembolism After Deep Vein Thrombosis. Arch Intern Med 2000; 160:769–74.
31. Jeffrey LC, Kelley AM, Duff A, et al. The Clinical Course of Pulmonary Embolism. N Engl J Med 1992; 326:1240–5.
32. Falanga A, Rickles FR. Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient. Semin Thromb Hemostas 1999; 25:173–82.
33. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk Faktor for Venous Thromboembolism. Circulation 2003; 107:1–16.
34. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, et al. Vascular complications of inflammatory bowel disease. Mayo Clin Proc 1986; 61:140.
35. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population–based cohort study. Thromb Haemost 2001; 85:430–4.
36. Herold CJ, Bankier AA, Burghuber OC, et al. Pulmonary embolism: Pulmoner vasculary disorders, vasculitides and hemorrhage. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (eds). Comprehensive Respiratory Medicine. Philadelphia: Mosby; 1999. 1–12.

37. Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21:1301–36.
38. Geerts W, Jay MR, Code IK, et al. Comparison of low Dose Heparin With Low Molecular Weight heparin as Prophylaxis Against Venous Thromboembolism After Major Trauma. *N Engl J Med* 1996; 335:701–7.
39. Shackford RS, Davis WJ, Hollingsworth–Fridlund P, et al. Venous thromboembolism in patients with major trauma. *Am J Surg* 1990; 159: 365–9.
40. Haire WD. Arm vein thrombosis. *Clin Chest Med* 1995; 16:341.
41. Price TD, Ridker MP. Factor V Leiden Mutation and the Risks for Thromboembolic Disease. *Ann Intern Med.* 1997; 127:895–903.
42. Lane D, Olds RR, Thein SL. Antitrombin and its deficiency states. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3:315.
43. Bick RL, Kaplan H. Syndromes of thrombosis and Hypercoagulability. Congenital and acquired causes of thrombosis. *Med Clin North Am.* 1998; 82:409–58.
44. De Stefano V, Finazzi G, Manucci G. Inherited Thrombophilia: Pathogenesis. *Clinical Syndromes and Management.* *Blood* 1996; 87: 3531–44.
45. Nguyen A. Prothrombin G20210A polymorphism and thrombophilia. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:595–604.
46. 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 an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88:3698–703.
47. KA Bauer, JI Zwicker. Natural anticoagulants and prethrombotic state: *Blood Principles and practice of haemathology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. 1303–25.
48. Hyers T. Diagnosis of pulmonary embolism. *Thorax* 1995; 50:930–2.
49. Stein PD, Afzal A, Henry JW. Fever in acute pulmonary embolism. *Chest* 2000; 117:39–42.
50. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000; 118:33–8.
51. Miniati M, Monti S, Pratali L, et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med* 2001; 110: 528–35.
52. 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.
53. Olin JW. Pulmonary embolism. *Rev Cardiovasc Med* 2002;3:68–75.
54. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, et al. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1994; 193:103-7.
55. The PIOPED Investigators. Value of the Ventilation/Perfusion Scan in Acute Pulmonary Embolism. *JAMA* 1990; 263:2753–9.

56. Muller M et al. Angiotensin Converting Enzyme in the Regular Pulmonary Vasculature. *Pathology* 2004; 25:141–6.
57. Hooper WC, Dowling NF, Wenger NK, Dilley A, et al. Relationship of venous thromboembolism and myocardial infarction with renin–angiotensin system in African–Americans. *Am J Hematol* 2002; 70:1–8.
58. Baudin B. New aspects on angiotensin–converting enzyme: from gene to disease. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:256–65.
59. Plati M, Cicoira M, Zanolla L, Nicoletti I, et al. The role of angiotensin–converting enzyme polymorphism in congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 2004; 10:87–93.
60. Muller BR. Analysis of serum angiotensin–converting enzyme. *Ann Clin Biochem* 2002; 39:436–43.
61. Hurst PL, Lowell–Smith CJ. Optimized assay for serum angiotensin converting enzyme activity. *Clin Chem* 1981; 27:2048–52.
62. Beneteau–Burnat B, Baudin B, Morgant G, Baumann FC, Giboudeau J. Serum angiotensin–converting enzyme in healthy and sarcoidotic children: comparison with the reference interval for adults. *Clin Chem* 1990; 36:344–6.
63. Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Miki T. An interaction between systolic blood pressure and angiotensin–converting enzyme gene polymorphism on carotid atherosclerosis. *Hypertens* 2002; 25:875–80.
64. Tseng CH, Tseng CP. Lack of association between angiotensin–converting enzyme gene polymorphism and peripheral vascular disease in type 2 diabetic patients Taiwan. *Circ J* 2002; 66:1014–18.
65. Della Valle CJ, Issack PS, Baitner A, Steiger DJ, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation or the deletion–deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme to postoperative thromboembolic events following total joint arthroplasty. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2001; 2: 142–8.
66. Hessner MJ, Dinauer DM, Kwiatowski R, Neri B, et al. Age depended prevalence of vascular disease associated polymorphism among 2689 volunteer blood donors. *Clin Chem* 2001; 47:1879–84.
67. Strachan T, Read AP. *Human molecular Genetic*, Bios scientific Publishers. Lusted USA 1996, 1 th edition. pp:241–72.
68. Daimod M, Oizumi T, Kameda W, Hirata A, et al. The D allele of the angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is a risk factor for type 2 diabetes in a population–based Japanese sample. *Endoc J* 2003; 50:393–8.
69. Okumus G, Arseven O. Insertion/Deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene: really a risk factor venous thromboembolism? *Thromb Haemost* 2003; 90:766–7.
70. Molner GA, Wagner Z, Melegh B, Koszegi T, et al. Effect of ACE gene polymorphism on carbohydrate metabolism, on oxidative stress and on end–organ damage in type–II diabetes mellitus. *Orv Hetil* 2004; 145:855–9.
71. Ekim N, Oguzulgen IK, Demir N, Altinok B, Akar N. The role of angiotensin–converting enzyme gene polymorphism in pulmonary thromboembolism. *Thromb haemost* 2004; 92:432–3.

72. Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. *Thromb Haemost* 1999; 81:684-9.
73. Martinelli I, Bucciarelli P, Margaglione M, et al. The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both. *Br J Haematol* 2000; 111:1223-9.
74. Hacıevliyagil SS, Mutlu LC, Kızıgın Ö, Günen H, et al. Altmışüç Pulmoner Emboli Olgusunun Retrospektif Değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2004; 15:15-21.
75. Kırıl N, Salepçi B, Özdoğan S ve ark. Klinik olarak yüksek olasılıklı pulmoner emboli olgularımızın retrospektif analizi. *Solunum Hastalıkları* 2002; 13:172-6.
76. Çakmak F, Işık C, Gündoędu C. 1987-1990 yılları arasında Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi'nde akciğer embolisi tanısı konan hastaların retrospektif incelenmesi. *Solunum Hastalıkları* 1992; 3:53-62.
77. Kadakal F, Çetinkaya E, Yıldız P ve ark. Klinik olarak yüksek olasılıklı pulmoner emboli olgularında tanı. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11:140-3.
78. Jackson A, Brown K, Langdown J, et al. Effect of The angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism on the risk of venous thromboembolism. *BrJ Haematol* 2000; 111:562-4.
79. Buddingh EP, Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. The angiotensin-converting enzyme gene insertion deletion polymorphism: insufficient evidence for a role in deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3:403-4.
80. Koppel H, Renner W, Gugl A, et al. The angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism is not related to venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2004; 91:76-9.
81. Dilley A, Austin H, Hooper WC, et al. Relation of three genetic traits to venous thrombosis in an African- American population. *Am J Epidemiol* 1998; 147:30-35.
82. Philipp CS, Dilley A, Saidi P, et al. Deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene as a thrombophilic risk factor after hip arthroplasty. *Thromb Haemost*. 1998; 80:869-73.
83. von Depka M, Czwalinna A, Wermes C, et al. The deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene is a moderate risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2003; 89:847-52.
84. Lu Y, Hui R, Zhao Y. Insertion/deletion polymorphsim of the angiotensin I converting enzyme gene and pulmonary thromboembolism in Chinese population. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2001; 24:265-8.
85. Fatini C, Gensini F, Stichi E, Battaglini B, et al. ACE DD genotype: an independent predisposition factor to thromboembolism. *Eur J Clin Invest* 2003; 33:642-7.
86. Wells PS, Rodger MA, Forgie MA, Langlois NJ, et al. The ACE D/D genotype is protective aganist the development of idiopathic deep vein

- thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Hemost* 2003; 90(5):829–34.
87. Gonzales Ordonez AJ, Fernandez Carreira JM, Medina Rodriguez MSL, et al. Risk of venous thromboembolism associated with the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin–converting enzyme gene. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11:485–90.
  88. Dilley A, Austin H, El–Jamil M, et al. Genetic factors associated with thrombosis in pregnancy in a United States population. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1271–7.
  89. Buddingh EP, Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. The angiotensin–converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism: Insufficient evidence for a role in deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3:403–4.
  90. Ay C, Bencur P, Vormittag R, Sailer T, Jungbauer C, et al. The angiotensin–converting enzyme insertion/deletion polymorphism and serum levels of angiotensin–converting enzyme in venous thromboembolism. Data from a case control study. *Thromb Haemost* 2007; 98:777–82.
  91. Munoz Mendez J, Alfajeme Michavila I, Hernandez Borge J, et al. Angiotensin–converting enzyme in pulmonary thromboembolism as a marker of vascular lesion. *Rev Clin Esp* 1997; 197:84–91.
  92. Drouet L, Baudin B, Baumann FC, et al. Serum angiotensin– converting enzyme: an endothelial cell marker. Application to thromboembolic pathology. *J Lab Clin Med* 1988; 112:450–7.
  93. Cambien F, Poirer O, Lecerf L, Evans A, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359:641–4.
  94. Zee RYL, Solomon SD, Ajani UA, Pfeffer MA, et al. A prospective evaluation of the angiotensin–converting enzyme D/I polymorphism and left ventricular remodeling in the ‘Healing and Early Afterload Reducing Therapy’ Study. *Clin Genet* 2002; 61:21–5.
  95. Wang JG, Staessen JA. Genetic polymorphisms in the renin–angiotensin system: relevance for susceptibility to cardiovascular disease. *Eur J Pharmacology* 2000; 410:289–302.
  96. Ledru F, Blanchard D, Battaglia S, et al. Relation Between Severity of Coronary Artery Disease, Left Ventricular Function and Myocardial Infarction and Influence of the ACE I/D Gene Polymorphism. *Am J Cardiol* 1998; 82:160–5.
  97. Isbir T, Yilmaz H, Agachan B, Aydin M, Isbir CS. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and coronary artery disease. *IUBMB Life* 1999; 48:205–7.
  98. Akar N, Aras O, Omurlu K, Cin S. Deletion polymorphism at the angiotensin converting enzyme gene in Turkish patients with coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58:491–5.
  99. Tokgozoglul SL, Alikasifoglu M, Atalar E, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the risk and extent of ischemic heart disease among Turkish patients. *Coron Artery Dis* 1997; 8:137–41.

100. Wiwanitkit W. Angiotensin–converting enzyme gene polymorphism: I and I from different countries. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; 10:179–82.
101. Cidl K, Strelcova L, Znojil V, et al. Angiotensin I–converting enzyme (ACE) polymorphism and ABO blood groups as factors codetermining plasma ACE activity. *Exp Hematol* 1996; 24:790–4.
102. King MJ. Blood group antigens on human erythrocytes– distribution, structure and possible functions. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1197:15–44.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, desteklerini her zaman hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Ercüment Ege, Prof. Dr. Oktay Gözü, Prof. Dr. Mehmet Karadağ, Prof. Dr. Esra Uzaslan ve Doç. Dr. Dane Ediger'e çok teşekkür ediyorum. Eğitimim ve tezimin her aşamasında sınırsız desteğini esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Ahmet Ursavaş'a çok teşekkür ederim. Asistanlığım süresince her konuda bilgisinden faydalanıp yardım ve desteğini hissettiğim Uzman Dr. Funda Coşkun'a çok teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında ilgilerini esirgemeyen Uludağ Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanı sayın Doç. Dr. Tahsin Yakut ve değerli asistan arkadaşım Dr. Mutlu Karakucak'a; tezimin istatistiksel hesaplamalarında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Ender Çarkungöz'e; tezimde kullandığım kitlerin temininde maddi desteği sağlayan Bursa Ataevler Verem Savaş Derneği yönetim kurulu başkanı sayın Necdet Erece ve dernek üyelerine teşekkür ederim.

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım, desteklerinden faydalanıp dostluklarından onur duyduğum değerli arkadaşlarıma; çalışmalarımdayardımlarını esirgemeyen tüm Göğüs Hastalıkları hemşireleri ve personeline teşekkür ederim.

Beni yetiştirip bu günlere gelmemi sağlayan kıymetli anne ve babama; sevgileriyle yanımda olan kardeşlerime; uzmanlık eğitimim süresince her türlü fedakarlığı ve desteği gösteren sevgili eşime; sevgisiyle bana güç veren canım kızım Sena'ya teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

18.12.1975 tarihinde Çorum'un Osmancık ilçesinde doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Osmancık'ta tamamladıktan sonra 1994 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesine girdi. Öğrenimini yatay geçiş yaptığı 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladı. 2000 yılında mezun olduktan sonra 2 yıl Çorum'un Alaca ilçesinde, 2 yıl Çorum Merkezde pratisyen hekim olarak görev yaptı. 2004 yılında Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalına araştırma görevlisi olarak girdi. Evli ve bir çocuk annesi.