

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**PULMONER TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA D-DİMER,
ELABELA VE ASPROSİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Muhammet Mustafa TÜRK**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Evrim GÜL**

**ELAZIĞ
2020**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Mustafa YILMAZ

Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi Evrim GÜL

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince başta katkılarını esirgemeyen değerli tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Evrim GÜL ve hocalarım Doç. Dr. Mustafa YILMAZ, Doç. Dr. Mehtap GÜRGER, Doç. Dr. Metin ATEŞÇELİK ve Dr. Öğr. Üyesi M. Çağrı GÖKTEKİN'e, ayrıca birlikte görev yaptığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Acil Servis Kliniği'nin hemşire ve personeline, varlıklarından devamlı güç aldığım sevgili annem ve babama teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Muhammet Mustafa TÜRK



ÖZET

Bu çalışmada, acil serviste pulmoner emboli tanısı alan hastalarda, Elabela ve Asprosin düzeylerinin diagnostik tanıya katkısı ve klinikteki olası kullanımları araştırılmıştır.

Çalışmamız, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Kliniği'nde acil servise nefes darlığı şikâyetiyle gelip, pulmoner emboli tanısı konarak, göğüs hastalıkları servisine yatışı yapılan 34 hasta ve herhangi bir hastalığı olmayan gönüllü kişilerden oluşan 33 kişilik kontrol grubu olmak üzere toplam 67 kişi üzerinde yapılmıştır. Plazma Elabela ve Asprosin düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Hasta grubunda D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılmasında, Elabela değerleri 40 yaş ve altında 694 (583,76-2219,23), 41-60 yaş grubunda 473,21 (290,07-684,93), 60 yaş üzeri grupta 529,02 olarak (178,72-2765,31) bulunmuş ve yaş gruplarına göre farklılık anlamlı çıkmıştır ($p=0,040$). Çalışma verilerine göre; yapılan ROC analizinde D-Dimer için; cutt off değeri $\geq 922,00$ olarak, duyarlılık oranı %96,3 olarak ve özgüllük oranı da %93,9 olarak bulunmuştur. Elabela için yapılan ROC analizinde; cutt off değeri $\geq 922,00$ olarak, duyarlılık oranı %82,4 olarak ve özgüllük oranı da %42,4 olarak bulunmuştur. Asprosin için yapılan ROC analizinde; cutt off değeri $\geq 38,015$ olarak, duyarlılık oranı %85,3 olarak ve özgüllük oranı da %27,3 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, pulmoner emboli tanılı olgularda 41-60 yaş grubunun Elabela değerlerinin diğer yaş gruplarına göre farkı anlamlı çıkmış olup, daha geniş çaplı bir çalışmada pulmoner emboli teşhisinde, Elabelanın yeni bir parametre olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, pulmoner emboli, Elabela, Asprosin

ABSTRACT

INVESTIGATION OF D-DIMER, ELABELA AND ASPROSIN LEVELS IN PATIENTS WITH PULMONARY THROMBOEMBOLISM

In this study, the contribution of elabela and asprosin levels to the diagnosis and their incidental clinical use in patients diagnosed with pulmonary embolism in the emergency service were investigated.

Our study was conducted on a total of 67 people, including 34 patients who came to the emergency service with the complaint of dyspnea, were diagnosed with pulmonary embolism and hospitalized in the chest diseases service, and a control group of 33 people who are volunteers without any disease, in the Department of Emergency Medicine, Firat University Faculty of Medicine. Plasma Elabela and Asprosin levels were measured by ELISA method.

In the comparison of D-Dimer, Elabela and Asprosin values by age groups in the patient group, Elabela values were found to be 694 (583,76-2219,23) in the age of 40 years and below, 473,21 (290,07-684,93) in the 41-60 age group, 529,02 (178,72-2765,31) in the group over the age of 60, and the difference was significant according to age groups ($p=0,040$). According to the findings, the cut off value for D-Dimer was $\geq 922,00$, the sensitivity rate was 96,3% and the specificity rate was 93,9% in the ROC analysis. In the ROC analysis performed for Elabela, the cut off value was found to be $\geq 922,00$, the sensitivity rate as 82,4% and the specificity rate as 42,4%. In the ROC analysis performed for Asprosin, the cut off value was found to be $\geq 38,015$, the sensitivity rate to be 85,3% and the specificity rate to be 27,3%.

In conclusion, the difference of Elabela values of the 41-60 age group compared to other age groups was found to be significant in patients with pulmonary embolism, and it is thought that Elabela may be a new parameter in the diagnosis of pulmonary embolism in a larger study.

Keywords: Emergency service, pulmonary embolism, Elabela, Asprosin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Tanım	1
1.2. Epidemiyoloji	1
1.3. Patofizyoloji	2
1.4. Risk Faktörleri ve Klinik	2
1.5. Fizik Muayene	3
1.6. Tanı Yöntemleri	5
1.6.1. Laboratuvar Testleri	5
1.6.1.1. D-Dimer	5
1.6.1.2. Arter Kan Gazı	6
1.6.1.3. Kardiyak Enzimler	7
1.6.1.4. Laktat	7
1.6.1.5. Beyin Natriüretik Peptid (BNP)	7
1.7. Görüntüleme Yöntemleri	8
1.7.1. Alt Ekstremit Venöz Sistem Ultrasonografi	8
1.7.2. Bilgisayarlı Tomografi	8
1.7.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	9
1.7.4. Elektrokardiyogram (EKG)	9
1.7.5. Göğüs Grafisi	9
1.7.6. Ventilasyon-Perfüzyon Sintigrafisi	10
1.8. Tedavi	10
1.8.1. Hemodinamik ve Solunumsal Destek Tedavisi	10

1.8.2. Antikoagölan Tedavi	11
1.8.3. Trombolitik Tedavi	11
1.8.4. Embolektomi ve Kateter Teknikleri	12
1.8.5. Vena Kava İnförior Filtreleri	12
1.9. Elabela	13
1.10. Asprosin	16
2. GEREÇ VE YÖNTEM	17
2.1. Human Elabela ve Asprosin Düzeylerinin Ölçümü	17
2.1.1. Serum Asprosin Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi	17
2.1.2. Serum Elabela Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi	17
2.2. İstatistiksel Analiz	18
3. BULGULAR	19
4. TARTIŞMA	29
5. KAYNAKLAR	35
6. ÖZGEÇMİŞ	46

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Pulmoner tromboemboli risk faktörleri	3
Tablo 2.	Wells kriterlerine göre PTE'nin klinik skorlaması	4
Tablo 3.	Pulmoner embolide semptom ve bulgular	5
Tablo 4.	Çalışma grubunun hasta, kontrol grupları ve cinsiyet bakımından dağılımı	19
Tablo 5.	Hasta grubunun cinsiyete göre yaş dağılımına ilişkin tanımlayıcı istatistik değerleri ve analiz sonuçları	19
Tablo 6.	Hasta grubunun yaş ve laboratuvar sonuçlarına ilişkin tanımlayıcı istatistik değerleri	20
Tablo 7.	Kontrol grubunun yaş ve laboratuvar sonuçlarına ilişkin tanımlayıcı istatistik değerleri	21
Tablo 8.	Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve laboratuvar sonuçları bakımından karşılaştırılması	22
Tablo 9.	Hasta ve kontrol gruplarının D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerleri bakımından karşılaştırılması	23
Tablo 10.	Hasta grubunda DVT olup olmamasına göre D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin karşılaştırılması	23
Tablo 11.	Hasta grubunda D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	24
Tablo 12.	Hasta grubunda D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması	25
Tablo 13.	Hasta grubunda hipertansiyon olup olmamasına göre D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin karşılaştırılması	26
Tablo 14.	Hasta grubunda tip 2 diyabetes mellitus olup olmamasına göre D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin karşılaştırılması	26
Tablo 15.	D-Dimer için ROC analizi sonuçları	27
Tablo 16.	Elabela için ROC analizi sonuçları	27
Tablo 17.	Asprosin için ROC analizi sonuçları	28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. D-Dimer değerleri ROC analizi diyagramı	27
Şekil 2. Elabela değerleri ROC analizi diyagramı	28
Şekil 3. Asprosin değerleri ROC analizi diyagramı	28



KISALTMALARLISTESİ

ACE	: Angiotensin Converting Enzim
ACE-2	: Angiotensin Converting Enzim-2
Ag-II	: Angiotensin-II
AgRP+	: Agouti Related Neuropeptide+
AKG	: Arteriyal Kan Gazı
AST	: Aspartat Transaminaz
ALT	: Alanin Transaminaz
AV	: Arterio-Venöz
BNP	: Brain Natriüretic Peptid
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca⁺²	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CK-MB	: Kreatin Kinaz-MB
cTn	: Kardiyak Troponin
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülopati
DVT	: Derin Ven Trombozu
EKG	: Elektrokardiyogram
ELFA	: Enzyme-Linked İmmunofluorescence Assays
ELISA	: Enzyme-Linked-İmmunosorbent Assay
EPG	: Eko-Planar Görüntüleme
FDP	: Fibrin Yıkım Ürünleri
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
INR	: International Normalized Ratio
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
Len	: Lenfosit
LV	: Sol Ventrikül
mmHg	: Milimetre Civa
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MR	: Manyetik Rezonans

MKG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Na⁺	: Sodyum
Neu	: Nötrofil
PA	: Posterior-Anterior
p(A-a)O₂	: Alveolo-Arteriyel Oksijen Gradyenti
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PAI-1	: Plazminojen Aktivasyon İnhibitörü
PaCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PaO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PA	: Posterior-Anterior
PE	: Pulmoner Emboli
PESI	: Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi
Plt	: Platelet
POMC+	: Proopiomelanokortin+
pro-BNP	: Pro- Brain Natriüretic Peptid
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
PTT	: Parsiyel Tromboplastin Time
rt-PA	: Rekombinant Doku Plasminojen Aktivatörü
RV	: Sağ Ventrikül
sPESI	: Basitleştirilmiş Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi
TAFI	: Trombin İle Aktive Edilebilir Fibrinoliz İnhibitörü
tPA	: Doku Plasminojen Aktivatörü
VKİ	: Vena Kava İnför
WBC	: White Blood Cell

1. GİRİŞ

1.1. Tanım

Pulmoner tromboemboli (PTE); pulmoner arterlerin ve dallarının bazı ürünlerin yerleşmesi sonucu tıkanmasıyla meydana gelen klinik bir olaydır. En fazla sistemik venlerden kopan bir pıhtının pulmoner arteriyel yatağı kısmen ya da tamamen tıkanmasıyla meydana gelir. Ayrıca travma nedeniyle yağ parçacıkları, doku damlacıkları, amnion sıvısı, tümör veya enfekte trombüsler ve venöz sisteme girmiş herhangi bir yabancı cisimde PTE'ye neden olabilir (1).

1.2. Epidemiyoloji

Pulmoner tromboembolizmin ortalama senelik insidansı 23-269/100.000'dir (2, 3). Buna rağmen, klinik olarak asemptomatik olan ya da tanı alamadan vefat eden hastalar dikkate alındığında, yıllık insidansın daha fazla olduğu öngörülmektedir. Pulmoner tromboembolizm riski, yaşlandıkça artar ve 80 yaşından sonra, 45-50 yaşındakilere göre yaklaşık 10 katına kadar artar (2, 4). Gebelik ve oral kontraseptif kullanımı nedeniyle doğurganlık çağındaki kadınlarda daha sık görüldüğüne dair kanıtlar mevcutken, genel olarak her iki cinsiyette oran eşit görülmektedir (5). Pulmoner tromboembolizm mevsimlere göre değişiklikler gösterir. Özellikle kış aylarında görülme insidansı daha fazladır (6). Pulmoner tromboembolizm olgularının ailelerinde de PTE insidansı daha yüksektir. Kardeşlerde ise risk yaklaşık 3 kat fazladır (7). Tedavi edilmemiş hastalarda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'lere kadar iner (8, 9). Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile doğrusal olarak ilişkilidir (10). Pulmoner tromboembolizm hastalarının %5-23'ünde tedaviye rağmen hastalarda nüks görülebilir (11). PTE tekrarlama açısından riskin en yüksek ve kritik olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki ilk 6-12 aydır (12). Sebebi bilinmeyen olgularda, kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında tekrarlama oranı daha fazladır (13). Antikoagülan tedavi sonrası hasta kontrollerinde D-Dimer seviyesi yüksek olan hastalarda PTE tekrarlama olasılığı yüksek bulunmuştur (14).

1.3. Patofizyoloji

Trombüslerin %75'i alt ekstremitte venöz sisteminden kaynaklanır. Venöz valv sinüslerin etrafındaki trombosit agregasyonu tarafından başlatılır. Pıhtılaşma aktivasyonu trombüsün oluşumuna neden olur. Virchow triadı (venöz staz, endotel hasarı, hiperkoagülabilité) trombüs oluşumuna sebep olur ve bu süreç dehidratasyonla artar. Venöz staz trombositler ve pıhtılaşma faktörlerinin birikimine neden olur. Derin bacak ven trombüslerinin %20'si embolize olur, diz üstü pıhtılarda görülme sıklığı diz altındakilere nazaran daha fazladır. Büyük trombüsler ana pulmoner arterin bifürkasyonuna yerleşerek hemodinamik instabiliteye neden olabilir. Daha küçük pıhtılar akciğer periferine yerleşerek enfarkta ve nefes almakla artan göğüs ağrısına sebep olurlar. Bunlar genelde multipldir ve kan akımının daha fazla olduğu akciğer alt loblara daha fazla yerleşir. Trombüsler miyokard infarktüsü (MI) sonrası sağ kalpte de gelişebilir. Septik emboliler; endokardite, intraventriküler septal defekte (paradoks emboli), arterio-venöz (AV) şantlara veya santral venöz kataterlere bağlı olarak ta görülebilir (15).

1.4. Risk Faktörleri ve Klinik

Pulmoner tromboemboli ve derin ven trombozunun (DVT) risk faktörleri benzerlik gösterir. Kalıtsal veya edinsel, provakatif veya provakatif olmayan birçok risk faktörü vardır. Venöz tromboemboli görülme sıklığı yaşla belirgin olarak artar ve 40 yaşından sonra her 10 yılda bir risk iki katına çıkar (16).

Geçirilmiş venöz tromboemboli öyküsü, 3 günden fazla yatak istirahati, uzun süreli hareketsizlik ve hastanede yatış süresi fazlalığı venöz tromboemboli için yüksek risk faktörleridir (17). Hastanede yatan hastalar incelendiğinde bu riskin; dâhili bölümlerde yatan hastalar için %10-20, cerrahi bölümlerde yatan hastalarda %15-40, omurilik cerrahisi sonrası ise %60-80 civarında olduğu tespit edilmiştir (18).

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler, 1856 yılında virchow triadı olarak tanımlanmıştır. Bu faktörler aşağıdaki gibidir:

1. Damar endotel hasarı,
2. Hiperkoagülabilité,
3. Staz.

Venöz tromboemboli olgularının çoğunda bu 3 faktörden birine yol açan edinsel veya kalıtsal faktörler saptanmaktadır (19). Pulmoner tromboemboli risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir (20).

Tablo 1. Pulmoner tromboemboli risk faktörleri

Kan akımında bozulma (Venöz staz)	Venöz duvarda bozulma (Endotel hasarı)	Kan bileşenlerindeki bozukluklar (Koagülasyon bozukluğu)
• Proksimal venin eksternal kompresyonu • Solid tümörler • Arteriyel anevrizma • Beker’s kisti • Gebelik • İnternal obstrüksiyon • Önceki DVT’den kalan rezidüel trombüs • İmmobilizasyon • Respiratuar hareketlerde yetersizlik • Aşırı kilo • Konjestif kalp yetmezliği • Variköz venler	• Malign infiltrasyon • İnflamatuar infiltrasyon • Cerrahi öyküsü • Venöz ponksiyon • Diğer travmalar • Hiperhomosisteinemi • Antifosfolipid antikorlar / Lupus benzeri antikor • Heparinin indüklediği trombositopeni • Önceki DVT’den kalan rezidüel trombüs	• Dehidratasyon • Poliglobulinemi • Polisitemi • Hiperfibrinojenemi • Herediter trombofilia • Antifosfolipid antikorlar / Lupus benzeri antikor • Heparinin indüklediği trombositopeni • Tümör prokoagülanları • Gebelik, puerperium • İlaçlar • Hipofibrinolizis • Yabancı cisimler (katater, pace maker kablosu, kaval filtre)

1.5. Fizik Muayene

Prognostik değerlendirmede çok çeşitli klinik skorlamalar kullanılmaktadır. Pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI) hastaların 30 günlük mortalite tahmini için en geniş ölçüde onaylanmış prognostik skorlamalardan biridir (21). PESI 11 belirleyici parametre içerir: İki demografik değişken (yaş ve erkek cinsiyet), 3 komorbid durum (kanser, kalp yetmezliği ve kronik akciğer hastalığı) ve 6 klinik faktör (nabız >110 atım/dk, sistolik kan basıncı <100mmHg, solunum hızı >30/dakika, ateş <36°C, arteriyel oksijen saturasyonu <%90 ve mental durum değişikliği) içerir. Jimenez ve ark. PESI’nın basitleştirilmiş bir versiyonunu geliştirmiş ve basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (sPESI) olarak isimlendirilmiştir (22). sPESI sadece 6 değişken içerir (yaş >80, kanser öyküsü, kronik kardiyopulmoner hastalık, nabız >110 atım/dk, sistolik kan basıncı <100 mmHg ve arteriyel oksijen saturasyonu) ve her değişken 1 puandır. Her parametrenin farklı değeri olması ve farklı değişkenlerin skor bazlı hesaplanması nedeniyle, PESI’nın yoğun acil servislerde kullanılabilirliği düşük olabilir (23, 24).

Pulmoner embolinin (PE) en sık rastlanan bulgusu taşipnedir. Diğer bulgular; taşikardi, ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinin artışı, ateş, akciğer seslerinde kabalaşma, plevral sürtünme sesi, “wheezing”, pretibial ödem ve alt ekstremitelerde ağrı ve hassasiyettir. Bu bulgular spesifik değildir, sıklıkla diğer tip kardiyopulmoner hastalıkları (kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi) olan hastalarda görülebilir ve altta yatan hastalık veya eklenen akut PE’ye bağlı olabilir. Venöz tromboemboli için risk faktörlerine sahip hastalarda PE’nin klinik belirti ve semptomları bulunduğu zaman özellikle dikkatli olunmalıdır.

Fizik muayenede en sık görülen semptom ve bulgular takipne, taşikardi, ral, azalmış solunum sesleri, ikincil kalp sesinin artmış pulmoner komponenti ve jugüler ven dolgunluktur. Dolaşım kollapsı nadirdir. Masif PE’li hastalarda artmış jugüler venöz basınç ile birlikte olan akut sağ ventriküler (RV) yetmezlik, sağ taraflı S3 ve parasternal vuru görülebilir. Wells ve arkadaşları PTE şüphesiyle hastaneye başvuran hastalarda çeşitli risk faktörlerine, klinik ve fizik muayene bulgularına ayrı ayrı puanlar vererek düşük, orta, yüksek klinik olasılık şeklinde skorlama yöntemi geliştirmişlerdir. Wicki ve arkadaşları arteriyel kan gazı (AKG) ve posterior-anterior (PA) akciğer grafisi bulgularını detaylandırıp ve puanlar vererek Geneva skorlama yöntemi olarak bilinen klinik skorlama yöntemini geliştirmişlerdir (25).

Wells (Kanada) skorlaması da yaygın kullanılan klinik skorlama yöntemlerindendir (Tablo 2) (26).

Tablo 2. Wells kriterlerine göre PTE’nin klinik skorlaması

Kriter	Puan
DVT semptom ve bulguları	3
Alternatif tanı olasılığı düşük	3
Taşikardi (>100 atım/dk)	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon ya da geçirilmiş cerrahi	1,5
Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü	1,5
Hemoptizi	1
Kanser varlığı	1
Düşük klinik olasılık (0-1) Orta klinik olasılık (2-6) Yüksek klinik olasılık (>6)	

Pulmoner embolide semptom ve bulgular Tablo 3’te gösterilmiştir (27).

Tablo 3. Pulmoner embolide semptom ve bulgular

Semptomlar	%	Bulgular	%
Dispne	80	Taşipne (>20/dak)	92
Plöretik göğüs ağrısı	52	Taşikardi (>100/dak)	26
Öksürük	20	Nabız (>100/dak)	44
Senkop	19	DVT bulguları	15
Substernal göğüs ağrısı	12	Siyanoz	11
Hemoptizi	11	Ateş	7

DVT: Derin ven trombozu.

1.6. Tanı Yöntemleri

Pulmoner emboli tanısı koymak için öncelikle klinik olarak şüphelenmek gereklidir. Belirtiler varsa hastalık şüphesi; risk faktörleri, muayene bulguları, elektrokardiyogram, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme bulgularına dayandırılmalıdır (15).

1.6.1. Laboratuvar Testleri

1.6.1.1. D-Dimer

Koagülasyon kaskadında sekonder hemostaz sonucunda sağlam fibrin polimerleri meydana gelir. Oluşan fibrin plazmin aracılığı ile önce fibrin monomerlerine dönüşür. Sonrasında fibrin yıkım ürünü olan D-Dimer ve fibrin yıkım ürünlerine (fibrin degradation products =FDP) dönüşür. Bu olay fibrinoliz olarak adlandırılır. İnaktif plazminojenin fibrinolize aracılık edebilmesi için aktif form olan plazmine dönüşmesi gerekmektedir. Bu dönüşümü doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz arttırırken, plazminojen aktivasyon inhibitörü (PAI-1) ve trombin ile aktive edilebilir fibrinoliz inhibitörü (TAFI) azaltır ve vücutta doğal bir denge sağlanır (28). D-Dimer fibrinolizden yaklaşık iki saat sonra kanda tespit edilebilir (29). D-Dimer ölçümü farklı yollar ile yapılabilir. Bunlar enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA), enzyme-linked immunofluorescence assays (ELFA), latex ile geliştirilmiş immuno-turbidimetrik veya nefelometrik ölçüm olarak sayılabilirler (30). Pulmoner emboli tanısında bu metodların sensitiviteleri ELFA için %97, ELISA için %95 ve latexli yöntem için %95 olarak saptanmıştır (31). Yüksek sensitiviteleri nedeniyle Welss ve revise Geneva gibi klinik olasılık skorlamalarından düşük puan

alan hastalarda D-Dimer düzeyi normale pulmoner emboliyi büyük oranda dışlayabiliriz. D-Dimer ve klinik olasılık skorlamaları ile PE dışlanan olgularda 3 aylık venöz tromboemboli riski $<1\%$ olarak saptanmıştır (32). Carrier ve ark.'nın 2009 yılında yaptığı meta-analizde ise klinik olasılık skorlamaları ve düşük D-Dimer düzeyleri ile PE dışlanan 2166 olguda 3 aylık venöz tromboemboli riski, $0,14\%$ olarak tespit edilmiştir (33).

D-Dimer ölçümleri yüksek sensitif olmalarına rağmen başka hastalıklarda da artabileceği için spesifiteleri düşüktür. Bu nedenle D-Dimerin yüksek olması tanı koydurmaz, ileri görüntüleme ve ekokardiyografik tetkikler yapmak gerekir. Pulmoner emboli dışında D-Dimer düzeyini arttıran hastalıklar; ileri yaş, akut miyokard infarktüsü, aort diseksiyonu, dissemine intravasküler koagülopati (DIC), akut hemorajiler, gebelik, preeklampsi, infeksiyon, travma, cerrahi, siroz ve hemoliz yapan hastalıklar olarak sayılabilir. İlerleyen yaşta D-Dimer düzeyleri arttığı için pulmoner emboli için duyarlılıkları azalmaktadır. Beşinci dekat sonrası hastalar için yaş x 10 cut-off düzeyinin kullanılmasının sensitivitesi (97%) yüksektir (34).

1.6.1.2. Arter Kan Gazı

Arter kan gazı (AKG) ölçümü PE hastalarında tanı koydurmaz, ancak klinik şüpheyi arttırır. Akut PE'li hastalarda arter kan gazı analizinde ortalama parsiyel oksijen basıncı (PaO_2) daha düşüktür. Alveollerde öngörülen parsiyel oksijen basıncı ile ölçülen parsiyel oksijen basıncı arasında fark ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti (p[A-a]O_2) artmıştır. Normalde alveolo-arteriyel oksijen gradienti 5 milimetre civadır (mmHg), ancak yaşla birlikte artar, 20 yaşından sonra her 10 yıl için 4 mmHg'lik artış olur (35). Kan gazında genellikle taşipneye bağlı hipoksi, hipokapni ve metabolik alkaloz görülür. Kanada'da yapılan bir çalışmada akut PE hastalarının $57,9\%$ unda hipoksi ($\text{PaO}_2 < 80$ mmHg), $44,4\%$ ünde hipokapni ($\text{PaCO}_2 < 36$ mmHg) saptanmıştır. Hastaların yarısına yakınında kan gazı değerleri normal referans aralığında olabilir. İlerleyen dönemlerde hipovolemik şoka bağlı solunumsal veya metabolik asidoz izlenebilir. Kan gazında hipoksi olan hastalarda mortalite daha yüksektir (36).

1.6.1.3. Kardiyak Enzimler

Sağ ventrikül dilatasyonu ve yetmezliği sonucunda kalbin kas tabakasının oksijen ihtiyacı karşılanamazsa kalp kasında gerilme ve infarktüs gelişir; troponin I, troponin T ve pro-beyin natriüretik peptid (pro-BNP) salınımı artar. Yapılan bir çalışmada 1998-2006 yılları arasını kapsayan 1985 hastalık meta-analizde; 618 olguda (%31) troponin düzeyi yüksekliği saptanmış ve troponin yüksekliği olan vakalarda mortalitenin daha çok olduğu tespit edilmiştir (37). Sağ ventrikül dilatasyonu sonrasında gerilim ile ilişkili olarak beyin natriüretik peptid (BNP) düzeyleri artar (38). Pruszczyk ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada BNP düzeyi bakılan 661 olgunun 207'sinde (%31) BNP yüksekliği saptanırken, aynı çalışmada troponin düzeyi bakılan 1287 olgudan 424 olguda troponin yüksekliği saptanmıştır. Kardiyak troponin ve BNP artışı yapılan klinik çalışmalarda mortalite ile ilişkili bulunmuştur (39).

1.6.1.4. Laktat

Laktat seviyesi hipoksi ve oksijensiz solunum varlığında artar. Organ yetmezliği, sepsis, travmada da artar (40). Güncel literatür bilgileri pulmoner embolide laktat düzeyinin arttığını ve bu artışın mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Vanni ve ark. 2013 yılında 270 hasta ile yaptıkları bir çalışmada 81 olguda (%30) laktat düzeyini yüksek saptamıştır. Laktat düzeyi yüksek hasta grubunda tüm nedenlere bağlı mortalite %17,3 iken, laktat düzeyi normal olan hasta grubunda %1,6, pulmoner emboliye bağlı mortalitede ise laktat yüksek grupta %13,6, laktat normal grupta %0,5 olarak bulunmuştur (41).

1.6.1.5. Beyin Natriüretik Peptid (BNP)

Beyin natriüretik peptid (BNP) seviyeleri akut PE'li hastalarda sağ ventriküler fonksiyonu değerlendirmek için kullanılabilir. BNP kalpten dolaşıma salınan; diüretik, potent natriüretik ve düz kas gevşetici etkisi olan bir hormondur. Konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard infarktüsünde BNP düzeyleri yükselir. Akut pulmoner embolide de sağ ventrikül disfonksiyonu için bir belirteçtir. Yüksek BNP düzeylerinin komplike klinik seyir ve ölüm riskini arttırdığı daha önce gösterilmiştir (42). Luis ve ark.'nın çalışmasında pro-BNP'nin pulmoner emboli yükünü ve ölümle sonuçlanmasını tahmin edebileceği belirtilmiştir (43). Ancak kesin yararlılığı halâ araştırılmaktadır.

1.7. Görüntüleme Yöntemleri

1.7.1. Alt Ekstremitte Venöz Sistem Ultrasonografi

Pulmoner emboli hastalarının %30-50'sinde eşlik eden derin ven trombozu (DVT) varlığı tespit edilmiştir (44). DVT'li hastalarda, ultrasonografi (USG)'deki akım kısıtlanması ve lümenin kompresyona yanıt vermemesi ve akım alınmaması anlamlıdır. DVT kliniği olan hastalarda, kompresyon ultrasonografisinin sensitivite ve spesifitesi %95'in üzerindedir (45). Kolay uygulanması, nefrotoksikite ve radyasyon riski olmaması nedeniyle DVT bulgusu olan her hastaya yapılmalıdır. Ultrasonografide tromboz saptanması, PE tanısı konulmasa bile, antikoagülan tedavi endikasyonudur (44, 45).

1.7.2. Bilgisayarlı Tomografi

PE kesin tanısında %96 özgüllük oranı ile multislice bilgisayarlı tomografi (BT) ile pulmoner anjiyografi yöntemi kullanılmaktadır (46). Pulmoner BT anjiyo pulmoner arter ve dallarındaki trombüsü gösterme gücünün yanında dikkatli incelendiğinde sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren bir takım bulgular da sunar. Bunlar; artmış sağ ventrikül/sol ventrikül (RV/LV) çap ve hacim oranı, interventriküler septal şift ve inferior vena kavaya kontrast reflüsüdür (33). BT anjiyografide RV/LV oranının 0,9 ve üzerinde olması, RV genişlemesinin var olduğunu gösterir ve bu durum ekokardiyografideki RV disfonksiyonu ile de koreledir. Bir çalışmada doktorların akut PE tanısı koymada en sık %86,7 oranında BT görüntüleme yöntemini diğer yöntemlerden daha çok tercih ettikleri gösterilmiştir (47). BT'nin çok fazla kullanılması hastaların radyasyona maruz kalmasına ve maliyet yüksekliğine neden olur (48). BT sırasında kullanılan kontrast maddeden dolayı kreatinin değerlerine dikkat edilmeli, böbrek yetmezliği olan ve kreatinin klirensi 50 ml/dakika altındaki tüm hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir (49).

1.7.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Radyasyon içermemesiyle akciğer görüntülemesinde BT'ye alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır (50). Böbrek yetmezliği ve iyotlu kontrast madde alerjisi olanlarda Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir (51). Difüzyon ağırlıklı MRG incelemesi tek bir nefes tutma süresinde elde edilebilen, kontrast madde kullanımına gerek olmayan bir teknik olup, ilk kez nöroradyolojide inmenin erken teşhisinde uygulanmaya başlanmıştır (52, 53). Bu tekniğin kullanımı ilk zamanlarda kardiyak, solunumsal ve peristaltik hareketlere çok duyarlı olması nedeniyle beyin incelemeleriyle sınırlı kalmış ancak eko-planar görüntüleme (EPG) gibi hızlı MR görüntüleme sekanslarının geliştirilmesi ile diğer vücut bölümlerinde de uygulama alanı bulmaya başlamıştır (54). Toraksın difüzyon ağırlıklı MR görüntülemesi, solunum ve kardiyak hareketlerden oluşan artefaktların en aza indirilmesinden dolayı yapılabilmektedir (50).

Toraksın difüzyon ağırlıklı MRG'si; kontrast madde gerektirmemesi, radyasyon içermemesi ve hızlı bir görüntüleme sağlaması kontrastlı tomografinin çekilemediği durumlarda alternatif bir görüntüleme tekniği olarak kullanılmaktadır (50).

1.7.5. Elektrokardiyogram (EKG)

Elektrokardiyogram miyokard infarktüsü gibi alternatif tanıların ekartasyonunda etkili olabilir. EKG'de inkomplet veya komplet sağ dal bloğu, anterior perikardiyumda T dalgası inversiyonu, DI'de S dalgası, DIII'te T dalgası inversiyonu ve DIII'te patolojik Q dalgası (S1Q3T3 paterni) gibi sağ ventrikül dilatasyon bulguları PE hastalarında görülebilir. Öncesinde sağlıklı olan ve genç hastalarda EKG tamamen normal olabilir. Pulmoner emboli seyrinde görülen sinüs taşikardisi ve EKG anormallikleri nonspesifik bulgulardır ve tanıdan ziyade ayırıcı tanıda daha faydalıdır. EKG'de V1 derivasyonunda QR paterni PE hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonun önemli bir göstergesidir ve kötü prognozu gösterir (55, 56).

1.7.6. Göğüs Grafisi

Göğüs grafisi sıklıkla normaldir. Fokal oligemi (Westermak bulgusu), periferik kama biçiminde opasite (Hampton bulgusu) ya da sağ desendan pulmoner arterin

genişlemesi (Palla bulgusu) gibi bulgular nadirdir (55). Lineer atelektazi, plevral effüzyon, hemidiafragmanın elevasyonu, Hampton hörgücü (pulmoner infarktı gösterir), Westermak bulgusu (massif emboliyi gösterir), Fleischer işareti (ana pulmoner arterin genişlemesi) PE’de görülebilen göğüs grafisi bulgularıdır. Bu bulguların hiçbiri PE için özgün değildir (56).

1.7.7. Ventilasyon-Perfüzyon Sintigrafisi

Şüpheli PE tanısında önceleri ilk görüntüleme ventilasyon-perfüzyon sintigrafisiydi. Radyoaktif tarayıcı makinenin özelliği, akciğer alanlarının ventilasyon ve perfüzyonda tutma yeteneğinin rapor edilmesi buna bağlı olarak normal, normale yakın, düşük, orta veya yüksek PE olasılığını vermesiydi. Yüksek ihtimalli ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi PE tedavisinin başlanması için kanıt olarak kabul ediliyordu. Günümüzde V/Q sintigrafisi, renal yetmezlik, intravenöz kontrast madeye karşı allerji ve gebelik varlığında uygulanabilmektedir (55).

1.8. Tedavi

Heparin tedavisi tanı konulana kadar beklenmemeli, klinik şüphe varsa kesin tanı konulana kadar erkenden başlanmalıdır. Tedavi yaklaşımı;

- 1- Hemodinamik ve solunumsal destek tedavisi,
- 2- Antikoagülan tedavi,
- 3- Trombolitik tedavi
- 4- Embolektomi ve katater teknikleri,
- 5- Vena kava inferior filtreleri,

olmak üzere beş başlık altında toplanabilir. Aşağıda bu tedavi yaklaşımlarına yer verilmiştir.

1.8.1. Hemodinamik ve Solunumsal Destek Tedavisi

Sağ ventrikül disfonksiyonu olan PE’li hastalarda sıvı tedavisi çok dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Ön yükün yetersiz olduğu durumlarda sağ ventrikül diyastol sonu volümünü artırmak faydalı olur, ancak sağ ventrikül diyastol sonu hacminin artması sağ ventrikül iskemisine, interventriküler şifin daha da artmasına neden olarak sol ventrikülün dolmasını azaltabilir. Unstabil PE olan hastalarda, sıvı replasmanına

yanıt vermeyen durumlarda, noradrenalin, dopamin ve adrenalin gibi vazopressör tedavilerine başlamak gerekir (57).

1.8.2. Antikoagölan Tedavi

İlk gün içinde istenilen düzeyde antikoagölasyonun uygulanmaması rekürren venöz trombus riskini 15 kat arttırmaktadır (58). Heparinin gebe hastalarda plasentadan geçişi olmadığı için güvenle kullanılabilir. İntrakranial kanama, kanamaya yatkın intrakranial lezyonlar ve aktif internal kanama heparin için kontrendikasyon oluşturan hastalıklardır. Primer veya metastatik beyin tümörü olan hastalarda heparin tedavisi ile oluşabilecek kanama riski, filtre uygulanmasında bu hastalarda görülebilecek rekürren pulmoner emboli riskine eşittir (59, 60). Heparin serbest veya pıhtıya bağlı trombinin etkisiz hale getirerek etkisini göstermektedir. Ülkemizde kullanılmayan fakat pulmoner emboli tedavisinde olan trombin inhibitörleri (argotroban), antikoagölan karışımları (danaproid) gibi ajanlar da heparin yerine kullanılabilir. Heparin infüzyon dozu, parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) değerinin normalin 1,5 veya 2 katı olacak şekilde ayarlanır. İnfüzyon sırasında hastaya oral antikoagölan tedavisi başlanmalıdır. Birçok hastada heparin tedavisi yerine düşük molekül ağırlıklı heparin subkütan yolla uygulanmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı fraksiyone olmamış heparin türevlerinden biri olan enoksiparinin akut derin ven trombüsü ve pulmoner emboli olgularında, evde subkütan uygulama ile hastanede intravenöz heparin uygulaması arasında bir fark olmadığı kabul edilmektedir. Ancak bu ajanların yarı ömrünün renal yetmezliği olan hastalarda uzadığı unutulmamalıdır. Heparin ile trombolitik ajanların kullanımı arasında belirgin bir fark görülememesine rağmen, hastalar alt gruplara ayrıldıkları zaman pulmoner emboli ve şokta olan hastalarda trombolitik tedavinin sonuçları, heparin tedavisinden daha iyidir. Bir çalışmada, ekokardiyografi sonucunda sağ kalp boşluk basınçları ve sağ ventrikül fonksiyonları normal olan hastalarda trombolitik kullanımının heparin kullanımından daha iyi sonuç verdiği bulunmuştur (60).

1.8.3. Trombolitik Tedavi

Tam bir pıhtı erimesine neden olmaz. Bunun nedeni pulmoner embolide oluşan trombüsün eski bir trombüs olmasıdır. İntrapulmoner trombolitik ajanlar, transvenöz olarak embolinin çıkartılması diğer tedavi yöntemleri arasındadır. Bütün bu

yöntemlere rağmen acil serviste pulmoner emboli tanısının temel taşı hekimin klinik şüphesi ve geniş bir ayırıcı tanı yelpazesinin olmasıdır. Semptomların spesifik olmaması ve tarama testlerinin kesin tanı koyduruculuğunun olmaması nedeni ile pulmoner emboli acil serviste sık atılan hastalıkların başında olmaya devam edecektir. Bununla beraber gecikmiş antikoagülasyonun mortalite riskini arttırdığı düşünülürse, bu hastalığın acil servisteki değerlendirilmesi ve zamanında tedavisinin önemi, bir kat daha artmaktadır (60). Şokta ya da hipotansiyonu olan yüksek riskli PTE vakalarında trombolitik tedavi önerilmektedir (61). Trombolitik tedaviyi başladıktan sonra erken dönemde sağ ventrikül fonksiyon bozuklukları dramatik bir şekilde düzelterek erken mortalite azalır. Ancak uzun dönemde PTE nüksü azalmaz. Bu nedenle trombolitik ilaçların uzun dönem prognoz ve mortalite üzerine etkisi netlik kazanmamıştır (62). Trombolitik tedavi ilk 48 saat içinde uygulandığı zaman daha etkilidir. Semptomların başlangıcından itibaren 14 gün geçtikten sonra trombolitik tedavi uygulanması önerilmemektedir (63). Rekombinant doku plasminojen aktivatörü (rt-PA), PTE'de en sık kullanılan trombolitik ajanlardandır. İlk iki saat içinde 100 mg şeklinde uygulanmaktadır. Bu dozun serebral hemoraji başta olmak üzere major hemorajik birçok komplikasyona neden olduğu bilinmektedir (64).

1.8.4. Embolektomi ve Kateter Teknikleri

Yüksek riskli PTE ve orta-yüksek riskli PE hastalarında özellikle de trombolizis kontrendike ya da başarılı olmamışsa; cerrahi embolektomi ya da perkütan girişimsel kateter teknikleri uygulanmalıdır. Sağ kalpte trombüsü olup, patent foramen ovale nedeniyle meydana gelen paradoksal emboli için cerrahi embolektomi ilk tedavi seçeneğidir (65).

1.8.5. Vena Kava İnferior Filtreleri

Akut proksimal alt ekstremité DVT veya PTE'li olgularda antikoagülan tedavi kontrendike ise tedavide kanama komplikasyonu ile karşılaşılması ya da antikoagülan tedavi altında nüks gelişmesi durumlarında vena kava inferior (VKİ) filtreleri kullanılabilir (66).

1.9. Elabela

Apelin, G-proteinine bağılı olan APJ reseptörünün (Aplnr olarak da bilinir) endojen bir ligandır (67). Apelin ile APJ reseptörü için yeni bir endojen ligand olan Elabela apeline çok az benzemektedir (68). Elabela, AK092578 geni tarafından kodlanır. Elabela 54 aminoasit içeren başlangıçta bir sekretuar sinyal peptidine dönüştürülür. Bununla birlikte, olgun formu sadece 32 amino asit içerir. Elabela/Aplnr eksenini esas olarak farklı fizyolojik ve patolojik süreçlerde bol biyolojik işlevlere sahip olan apelin/APJ sistemi ile karşılaştırıldığında embriyonik gelişimde etkilidir (69). Elabela kaybı, rudimenter kalpten, olgun kalbe dönüşemeyen ciddi kardiyak displaziye neden olur ve bu kalp yapısında kan dolaşımı olmaz (68). Elabela/Aplnr yolu iskelet gelişimi, kemik oluşumu ve kemik homeostasisine katkıda bulunur. Elabela, zebra balığı embriyolarında da vaskülojenezi indükleyebilir (70).

Endotelial prekürsörlerin ve anjiyoblastların gelecekteki damarların konumuna göçü, embriyonik vaskülaritenin oluşumunda önemli bir adım olarak görev yapar (71, 72). Son zamanlarda, bir dizi araştırma Elabela'nın yetişkin hücreler ve organizmalarda da işlev gördüğünü ortaya koymuştur (73). Elabela/APJ ekseninin memeli sisteminde önemli rol oynadığını göstermiştir. İlk olarak, Elabela'nın HEK293 hücrelerinde GFP-APJ füzyon proteininin hızlı içselleştirilmesi ile ilişkisi açıklanmıştır. İkincisi, Elabela siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimini bastırır, ERK1/2 fosforilasyonunu uyarır ve APJ aşırı eksprese eden Çin hamster yumurtalık hücrelerinde, hücre içi kalsiyum mobilizasyonunu zayıf bir şekilde indükler. Son olarak, Elabela/APJ eksenini, insan umbilikal vasküler endotel hücrelerinde anjiyogenezi indükleyebilir ve daha az endotele bağımlı bir şekilde fare aortik kan damarını genişletebilir; bu, apelin/APJ sistemininkilerden (endotele bağımlı) oldukça farklıdır (73).

Elabela, dolaşım sistemi ve yetişkin organizmaların merkezi sinir sistemi için de çok önemlidir (73, 74).

Elabela, yetişkin sıçanlarda kardiyak kontraktiletiyi arttırmak ve koroner vazodilatasyonu uyarmaktan sorumludur. Elabela'nın bu iki fizyolojik cevabı, özellikle apelininkilere benzer olan ERK-bağımlıdır. Elabela ve APJ'nin her ikisi de infarktüs geçirmiş fare kalplerinde artmıştır ve sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile ilişkilidir. Bu nedenle, Elabela aktivasyonunun akut ve kronik kalp yetmezliği olan

hastalarda yararlı ve koruyucu etkileri olabilir. Ek olarak, APJ'ye bağlanan ve apelin-13 ve Elabela'ninkine benzeyen çeşitli biyolojik işlevlere sahip olan, Elabela'nın önemli ölçüde daha küçük bir biyoaktif parçası tanımlanmıştır (75). Olgun Elabela (ve onun aktif fragmanı Elabela) güçlü hipotansif etkiler oluşturabilir ve sol ventrikül kontraktilitesini artırabilir (74). Ayrıca, idrar osmolalitesindeki azalmaya sebep olur ve yetişkin sıçanlarda elektrolit atılımının eşlik ettiği idrar çıkışını da uyarırlar. Yetişkin sıçanların böbreğinde ifade edilen apelin ile karşılaştırıldığında Elabela seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir (76). Ayrıca, Elabela, apelininden daha güçlü olan sıvı homeostazisini düzenlemek için diürez ve su alımını artırabilir. Ek olarak, Elabela antagonisti apela-PA, idrar akış hızını ve su alımını engelleyebilir. Bu nedenle, apela-PA, APJ için antagonist olarak hizmet edebilir. Ayrıca Elabela, merkezi sinir sisteminde de işlev görür (74). İntraserebroventriküler Elabela enjeksiyonunun, paraventriküler nükleusta aktive edici arginin, vazopressin ve kortikotropin salgılatıcı hormon nöronları yoluyla gıda alımını azalttığı gösterilmiştir. Elabela bu nedenle yetişkin fare beyinde anoreksijenik bir hormon olarak işlev görür. Toplu olarak, sadece Elabela/APJ sistemi dolaşım sisteminde işlev görmez, aynı zamanda merkezi sinir sisteminde de önemli etkilere sahiptir.

Elabela/APJ eksenini hem embriyolarda hem de yetişkin organizmalarda düzenleyici bir rol oynar. Elabela/APJ eksenini, embriyonik gelişim sırasında kardiyogenez, vaskülojenez ve kemik oluşumuna katkıda bulunur. Yetişkin organizmalarda Elabela/APJ eksenini güçlü kardiyoprotektif ve vazodilatatör özelliklerle donatılmıştır. Sıvı homeostazisine aracılık etmekten ve gıda alımının azaltılmasından da sorumludur. Bütün bu sonuçlar Elabela'nın, kardiyak onarım/rejenerasyon, kan basıncı kontrolü ve böbrek hastalıkları için potansiyel bir terapötik peptit olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Mekanik gerilmeye APJ, apelin bağımsız bir tepkide yer alır. Özellikle, APJ genetik kaybı, kronik basınca direnç kazandırır ve miyokard hipertrofisini belirgin şekilde azaltarak aşırı yüklenme ve kalp krizi riskini azaltır (77). İnsanlarda Elabela transkriptleri embriyonik kök hücrelerde, uyarılmış pluripotent kök hücreleri, böbrek, kalp ve kan damarlarında tespit edilir. APJ vasıtasıyla Elabela in vitro anjiogenezi kolaylaştırır. İn vivo, farelerdeki kan damarlarını gevşetir ve yüksek tansiyonu düşürür. Endojen Elabela, özellikle de böbrek toplayıcı kanal hücrelerinde olmak üzere

böbrekten salgılanır (78). Elabela kalp gelişimi ile bağlantılı yeni bir hormonal peptittir. Elabela'nın sürekli infüzyonu, basınç artışına sekonder gelişen kardiyak hipertrofiyi baskılamakta etkilidir. Bu etkiler Elabela'nın kardioprotektif reseptörünün varlığına bağlıdır, çünkü Elabela'nın kardioprotektif etkileri APJ- knockout farelerde azalır. Mekanik olarak Elabela, stres altındaki kalpte anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ekspresyonunu inhibe ederken, anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) salınımı üzerinde çok az etki gösterir. Ayrıca Elabela'nın, Anjiotensin-2 (Ag-II) ile indüklenen kardiyovasküler disfonksiyon üzerinde etkileri de vardır. Ag-II'nin sürekli infüzyonu farelerde kan basıncını yükseltir. Elabela ve Ag-II ile birlikte eş tedavi, Ag-II'nin indüklediği kardiyak hipertrofi ve fibrozisi önemli ölçüde azaltır.

Elabela APJ'nin şiddetini azaltan endojen bir agonistidir. Deng ve ark. (76) pulmoner arteriyel hipertansiyonda (PAH) kardiyopulmoner remodeling ve fonksiyonunda ve PAH'ın terapötik kullanımında Elabela'nın olabileceğine dair ek kanıt sağlamıştır. Çalışmalarında, başlangıçta Elabela'nın güvenilir bir şekilde demirlemiş olabileceği bir reseptör şablonu yaratmak için, apelin reseptörünün modellerinin homolojisine dayanan moleküler dinamik simülasyon kullanılmıştır. Elabela ile dizi benzerliği belirgin olmamasına rağmen, ela 11 (Elabelanın varsayımsal endojen formlarından biri), apelin-13 tarafından işgal edilen bağlayıcı cebin içine kilitlenerek, tercihen G-proteini sinyali aktive eder. Ayrıca, Elabela'nın kardiyak kontraktiliteyi, ejeksiyon fraksiyonunu ve kardiyak outputu artırdığını da belirtmişler ve in vivo olarak sıçanda vazodilatasyon yaptığını ortaya çıkarmışlardır. Elabela, artan stroke hacminden dolayı kardiyak debiyi artırabilir ve muhtemelen kalp atış hızını artırır. Elabela zayıflatılması, pulmoner vaskülerite artışına ve yeniden biçimlenmesine ve sağ ventrikül hipertrofisini sağlayan kardiyomiyositleri uyararak, monokrotalin ile indüklenen, RV hipertrofisine sebep olur. Bu sıçan modelinde PAH gelişir. Elabela, PAH'da kardiyopulmoner remodeling ve fonksiyonunda, APJ'nin şiddetini azaltan endojen bir agonistidir (76).

Elabela-APJ ekseninin, Ag-II'nin kalpteki etkilerini antagonize ederek, aşırı basınç kaynaklı kalp yetmezliğine karşı koruyabilir olduğu ortaya koyulmuştur. Benzer şekilde Elabela da kalp yetmezliğinde yararlı rol oynar ancak farklı bir yapısal düzenlemeye sahiptir ve Elabela peptidinin terapötik bir bileşik olarak kullanılması, kardiyovasküler hastalıklarda, APJ'yi aktive etmek için başka bir seçenek olabilir (76).

1.10. Asprosin

Asprosin, hepatik glukoz üretimini destekleyen, yeni belirlenen, açlıkla uyarılan bir hormondur. Dolaşımdaki Asprosin'in kan-beyin bariyerini geçip ve cAMP'ye bağlı bir yolla oreksijenik Agouti Related Neuropeptide+ (AgRP+) nöronlarını doğrudan aktive ettiği gösterilmiştir. Bu sinyalizasyon, gama amino bütirik asite (GABA) bağımlı bir şekilde alt anoreksijenik proopiomelanokortin+ (POMC+) nöronların inhibisyonu ile sonuçlanır, bu da iştah uyarımına, adiposite ve vücut ağırlığının birikmesine yol açar. İnsanlarda, Asprosin'in genetik olarak eksikliği, düşük iştah ve aşırı yağ kaybı ile karakterize bir sendroma neden olur. Bu, benzer mutasyon taşıyan farelerde görülür ve tamamen Asprosin ile kurtarılabilir. Ayrıca, obez insan ve farelerin, dolaşımdaki Asprosin konsantrasyonlarının patolojik olarak yükseldiği, obez farelerde iştahı ve vücut ağırlığını azaltan bir monoklonal antikora, kandaki Asprosin'in nötralize edilebileceği bilinmektedir. Bu nedenle, glukojenik bir işlevin yanı sıra, Asprosin, hem obezite hem de diyabetin tedavisinde, potansiyel bir terapötik hedef konumunda, merkezi olarak hareket eden bir oreksijenik hormondur.

Pulmoner emboli tedavi edilmez ise mortal seyredebilir (79). Dolaşımdaki bir protein hormonu olan Asprosin, karaciğer glukoz depolarının salınımını tetikleyerek, salınımına yol açar. Düşük diyet glukozu ve Asprosin'in azalması metabolik sendrom ile hiperinsülinemiye karşı korur. Asprosin, beyaz yağ dokusunda zengin bulunan yeni bir hormon olarak tanımlanmıştır. İnsulin dirençli farelerde ve tip 2 diyabetes mellitus olan yetişkinlerde patolojik olarak artmıştır. Şu anki çalışmalar, Asprosin'in tip 2 diyabetes mellitus patogenezi ile ilişkili bir risk faktörü olarak kullanılabileceğini de düşündürmektedir (80).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Anabilim Dalı tarafından etik kurul onayı (Toplantı Tarihi: 10.01.2019, Toplantı Sayısı: 01, Karar No:08) alınarak başlandı. Çalışmaya acil kliniğine, göğüs ağrısı solunum sıkıntısı ile başvuran ve PE tanısı konulan hastalar dâhil edildi. Ardışık 34 pulmoner tromboemboli tanısı konulan hasta ile 33 gönüllü sağlıklı kontrol grubundan oluşan toplam 67 birey alındı. PE tanısı konulan 34 hastanın detaylı öyküleri ve kan örnekleri alındı. Her katılımcıdan 3 cc kan örneği aprotininli tüpe (kan pretolizi korumak için 500 KIU aprotinin içeren tüp) Elabela ve Asprosin düzeyi çalışılmak üzere alındı. Çalışmaya eş zamanlı akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık, diyabetik ketoasidoz, akciğer ödemi, akut batın, sepsis, travma gibi klinik durumu olan hastalar ve travma hastaları dahil edilmedi.

Alınan kan örnekleri 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek, plazmaları ayrılarak eppendorf tüplere konup, çalışma gününe kadar -80°C’ de saklandı. Elabela ve Asprosin düzeyleri enzyme linked-immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle ölçüldü.

2.1. Human Elabela ve Asprosin Düzeylerinin Ölçümü

2.1.1. Plazma Asprosin Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi

Plazma Asprosin düzeyleri, Human ELISA kiti (Sunred Biotechnology Company, katalog no; 201-12-7691) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar EPOCH 2 (BioTek Instrument, Inc, USA) mikro plate okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm’de okutuldu. Plazma Asprosin düzeyleri ng/ml olarak ifade edildi. Kitin ölçüm aralığı 1-300 ng/ml ve sensitivitesi 0,756 ng/ml idi. Intra-Assay’i CV <10%; Inter Assay’i CV <12 idi.

2.1.2. Plazma Elabela Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi

Plazma Elabela düzeyleri, Human ELISA kiti (Sunred Biotechnology Company, katalog no; 201-12-7693) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar EPOCH 2 (BioTek Instrument, Inc, USA) mikro plate okuyucusunda

spektrofotometrik olarak 450 nm’de okutuldu. Plazma Elabela düzeyleri pg/ml olarak ifade edildi. Kitin ölçüm aralığı 15-4000 pg/ml ve sensitivitesi 13,703 pg/ml idi.

2.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi, SPSS 21,0 paket programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma ve normal dağılmayan veriler median (minimum-maksimum) olarak, nitel veriler yüzde olarak ifade edildi. Veri analizinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri ile sürekli değişkenlerin dağılımı tespit edildi. Normal dağılım özelliği gösteren ikili grupların karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem t-Testi, normal dağılım özelliği göstermeyen ikili grupların karşılaştırılmasında ise Man-Wityney-U testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan bağımsız ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi ve Connover ikili karşılaştırma testi kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında Pearson chi-square analizinden yararlanıldı. Receiver Operating Characteristic (ROC) analiz sonuçları ise cutt off (kesme noktası) değeri, sensivity (duyarlılık), specivicity (özgüllük), AUC (area under curve-eğri altında kalan alan), %95, Confidence interval ve p değeri olarak verildi; $p<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışma grubunun, kontrol ve hasta grupları ve bunların cinsiyet bakımından dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir. Araştırmamız kapsamında bulunan çalışma grubu, 34'ü pulmoner tromboemboli hastası ve 33'ü de sağlıklı kişilerden (kontrol grubu) olmak üzere 67 kişiden oluşmaktadır. Çalışma grubunda 28 kadın, 39 erkek bulunmaktadır. Hasta grubunun %47,1'i kadınlardan (n=16), %52,9'u ise erkeklerden (n=18) oluşmaktadır. Kontrol grubunun ise %36,4'ü kadınlardan (n=12), %63,6'sı erkeklerden (n=21) oluşmaktadır.

Tablo 4. Çalışma grubunun hasta, kontrol grupları ve cinsiyet bakımından dağılımı

Cinsiyet	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		Pearson chi-square	p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		
Kadın	16	47,1	12	36,4	0,787	0,375
Erkek	18	52,9	21	63,6		
Toplam	34	100,0	33	100,0		

Yapılan ki-kare analizinden, hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet bakımından farklılık göstermediği anlaşılmıştır (p=0,375).

Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre yaş dağılımlarına ilişkin tanımlayıcı istatistik değerleri ve cinsiyete göre yaş ortalamasının farklılık gösterip göstermediğine dair analiz sonuçları Tablo 5'de verilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması 67,35 olarak hesaplanmıştır. Bu gruptaki kadınların yaş ortalaması 70,81 ve erkeklerin yaş ortalaması ise 64,28 olarak bulunmuştur.

Tablo 5. Hasta grubunun cinsiyete göre yaş dağılımına ilişkin tanımlayıcı istatistik değerleri ve analiz sonuçları

Cinsiyet	Min	Maks	Yaş Ortalaması ± Standart Sapma	p
Kadın	32	100	70,81 ± 19,06	0,33
Erkek	22	88	64,28 ± 19,45	

Hasta grubunun yaş ve laboratuvar sonuçlarına ilişkin tanımlayıcı istatistik değerleri Tablo 6'da verilmiştir. Bu grupta bulunan pulmoner tromboemboli hastaları

yaş bakımından, 22 ile 100 yaş aralığında bulunmakta ve yaş ortalamasının da $67,35 \pm 19,26$ olduğu görülmektedir.

Tablo 6. Hasta grubunun yaş ve laboratuvar sonuçlarına ilişkin tanımlayıcı istatistik değerleri

Risk Faktör	n	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	34	22	100		67,35	19,26
WBC	34	4,56	29,95		10,08	4,73
Hb	34	8,20	15,90		12,29	2,18
Hct	34	26,90	48,20		38,38	6,09
Plt	34	99,00	432,00		252,44	91,68
Neu	34	3,01	23,70		7,46	4,27
Len	34	0,54	5,71		1,71	1,06
Kreatinin	34	0,39	1,54		0,94	0,29
Ca ⁺²	33	7,25	10,51		8,60	0,68
ALT	34	4,00	59,00		25,74	14,08
troponin	32	0,01	0,41	0,013		
Üre	34	13,00	185,00	42,00		
Na ⁺	34	131,00	144,00	138,50		
LDH	33	199,00	909,00	302,00		
AST	34	10,00	111,00	26,50		

Sağlıklı kişiler (kontrol) grubunun yaş ve laboratuvar sonuçlarına ilişkin tanımlayıcı istatistik değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir. Kontrol grubunda bulunan sağlıklı kişilerin yaş bakımından, 18 ile 89 yaş aralığında dağıldığı ve yaş ortalamasının da $44,70 \pm 20,52$ olduğu tablodan görülmektedir.

Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen laboratuvar sonuçlarına ilişkin verilerin dağılımının, normal dağılım gösterip göstermediği tek örneklem Kolmogorov-Simirnov testi ile incelenmiştir. Buna göre hasta grubunda; yaş, WBC, Hb, Hct, Plt, Neu, Len, Kreatin, Ca⁺² ve ALT değerlerine ilişkin verilerin dağılımının normal dağılım özelliği gösterdiği; troponin, üre, Na⁺, LDH ve AST değerlerine ilişkin verilerin dağılımının normal dağılım özelliği göstermediği belirlenmiştir. Sağlıklı kişiler grubunda ise troponin, LDH ve AST değerlerinin normal dağılım özelliği göstermediği, diğer değerlerin normal dağılım gösterdiği belirlenmiştir.

Tablo 7. Kontrol grubunun yaş ve laboratuvar sonuçlarına ilişkin tanımlayıcı istatistik değerleri

Risk Faktör	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Ortanca	Standart Sapma
Yaş	33	18,00	89,00		44,70	20,52
WBC	33	3,57	12,37		8,09	2,02
Hb	33	10,10	17,80		14,30	1,87
Hct	33	31,80	54,00		42,95	5,24
Plt	33	94,00	355,00		233,09	67,26
Neu	33	2,29	10,95		4,80	1,85
Len	33	0,57	4,86		2,35	0,94
Üre	33	14,00	72,00		34,03	14,27
Kreatin	33	0,48	1,36		0,78	0,20
Na ⁺	33	129,00	142,00		138,24	2,93
Ca ⁺²	33	8,17	10,36		9,38	0,54
ALT	33	7,00	112,00		26,06	18,35
troponin	33	0,01	0,88	0,01		
LDH	33	149,00	1494,00	249,00		
AST	33	0,00	133,00	24,00		

Tablo 8 incelendiğinde, pulmoner tromboemboli hastaları ile sağlıklı kişilerin yaşları bakımından aralarında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir.

Çalışma grubunun kan değerlerinin analizi sonucunda elde edilen verilere göre, WBC değerleri hasta grubunda daha yüksek düzeydedir ve bu farklılık 0,05 düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Hasta grubunda Hb ve Hct değerlerinin daha düşük düzeyde olduğu ve 0,001 düzeyinde farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir. Hasta grubunda Plt değeri yüksek çıkmasına rağmen, fark anlamlı bulunmamıştır. Hasta grubunun Neu değerleri yüksek, Len değerleri ise düşük düzeydedir ve her ikisindeki farklılık da anlamlı bulunmuştur.

Troponin, D-Dimer, üre ve kreatinin değerleri hasta grubunda daha yüksek düzeydedir. Bu değerler bakımından hasta ve kontrol grupları arasındaki farklılık; troponin ve D-Dimer’de 0,001 düzeyinde, ürede 0,01 düzeyinde ve kreatininde 0,05 düzeyinde anlamlı bulunmuştur.

Hasta grubunda Na⁺ değeri bir miktar yüksek çıkmasına rağmen, fark anlamlı bulunmamıştır. Ca⁺² değeri hasta grubunda daha düşük düzeyde bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarındaki Ca⁺² değerleri bakımından farklılık 0,001 düzeyinde anlamlı bulunmuştur.

Hasta grubunda LDH değeri daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarının LDH değerleri arasındaki farklılık 0,05 düzeyinde anlamlı bir farklılık olarak tespit edilmiştir.

Hasta kişiler grubunda AST değeri daha yüksek çıkmasına rağmen fark anlamlı bulunmamıştır. ALT değeri hasta grubunda daha düşük düzeyde çıkmış ama iki grup arasında, bu değer bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve laboratuvar sonuçları bakımından karşılaştırılması

Risk Faktör	Hasta Grubu (Deney)		Kontrol Grubu (Sağlıklı)		(p)
	Ortalama±St.Sapma	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama ± St.Sapma	Ortanca (Min-Maks)	
Yaş	67,35 ± 19,26		44,70 ± 0,52		0,000
WBC	10,08 ± 4,73		8,09 ± 2,02		0,029
Hb	12,29 ± 2,18		14,30 ± 1,87		0,000
Hct	38,38 ± 6,09		42,95 ± 5,24		0,002
Plt	252,44 ± 91,68		233,09 ± 67,26		0,329
Neu	7,46 ± 4,27		4,80 ± 1,85		0,002
Len	1,71 ± 1,06		2,35 ± 0,94		0,011
Kreatin	0,94 ± 0,29		0,78 ± 0,20		0,012
Ca ⁺²	8,60 ± 0,68		9,38 ± 0,54		0,000
ALT	25,74 ± 14,07		26,06 ± 18,35		0,935
troponin		0,013 (0,01-0,41)		0,01 (0,01-0,88)	0,000
Üre		42,00 (13,00-185,00)		31,00 (14,00-72,00)	0,008
Na ⁺		138,50 (131,00-144,00)		139 (129,00-142,00)	0,658
LDH		302,00 (199,00-909,00)		249,00 (149,00-1494,00)	0,013
AST		26,50 (10,00-111,00)		24,00 (0,00-113,00)	0,248

D-Dimer ve Elabela değerlerinin hasta ve sağlıklı kişiler grubundaki dağılımının normal dağılım özelliği göstermediği; Aspirosin değerlerinin sağlıklı kişiler grubunda normal dağılım gösterdiği, hasta grubunda ise normal dağılım göstermediği belirlenmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarının D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin karşılaştırması Mann–Whitney U Testi ile yapılmış ve sonuçları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerleri bakımından karşılaştırılması

Risk Faktör	Hasta Grubu (Deney) Ortanca (Min-Maks)	Sağlıklı Grubu (Kontrol) Ortanca (Min-Maks)	(p)
D-Dimer	7060,00 (765,00-75000,00)	202,00 (50,00-6970)	0,0001
Elabela	534,10 (178,72-2765,31)	470,00 (131,93-3077,03)	0,556
Asprosin	46,97 (2,50-230,25)	76,55 (2,50-238,73)	0,103

Hasta ve kontrol gruplarının D-Dimer değerleri arasında 0,001 düzeyinde anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir. Elabela değerleri bakımından hasta ve kontrol grupları arasında, $p = 0,556$ olduğundan dolayı, anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur. Benzer şekilde, Asprosin değerleri bakımından da iki grup arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0,103$).

Pulmoner tromboemboli tanısı alan hastaların 6'sında (%17,65) DVT bulunduğu belirlenmiştir. Hasta grubunda DVT olup olmamasına göre, D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin karşılaştırılması Mann-Whitney U Testi ile araştırılmış ve sonuçları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hasta grubunda DVT olup olmamasına göre D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin karşılaştırılması

Risk Faktör	DVT	n	Ortanca (Min-Maks)	p
D-Dimer	Yok	21	7060,00 (765-75000)	0,907
	Var	6	5615,00 (1900,00-28700,00)	
Elabela	Yok	28	531,23 (178,72-2765,31)	0,588
	Var	6	588,00 (290,07-781,53)	
Asprosin	Yok	28	46,50 (2,50-230,25)	0,527
	Var	6	57,99 (37,26-219,94)	

Yapılan analiz sonucunda, farklılığa ilişkin anlamlılık düzeyleri D-Dimer için $p=0,907$, Elabela için $p=0,588$ ve Asprosin için $p=0,527$ bulunmuştur. Bulunan bu sonuçlar, aradaki farklılığın 0,05 düzeyinde anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir.

Hasta grubunun D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin cinsiyete göre dağılımında anlamlı bir farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile incelenmiş ve analiz sonuçları Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Hasta grubunda D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Risk Faktör	Cinsiyet	n	Ortanca (Min-Maks)	p
D-Dimer	Kadın	13	5990,00 (923,00-28700,00)	0,382
	Erkek	14	8120,00 (765,00-75000,00)	
Elabela	Kadın	16	586,31 (178,72-2765,31)	0,214
	Erkek	18	485,20 (290,07-2219,23)	
Asprosin	Kadın	16	46,40 (2,50-230,25)	0,904
	Erkek	18	47,13 (2,50-219,94)	

Yapılan analiz sonunda, D-Dimer değerleri için $p=0,382$, Elabela değerleri için $p=0,214$ ve Asprosin değerleri için $p=0,904$ bulunmuştur. Bu sonuçlar D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin cinsiyete göre dağılımında anlamlı bir farklılığın olmadığını göstermektedir.

Hasta grubunda D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı Kruskal Wallis varyans analizi ve Connover ikili karşılaştırma testi ile incelenmiş ve analiz sonuçları Tablo 12’de verilmiştir. Bu değerlerin, hastaların yaş grupları dikkate alınarak karşılaştırma yapıldığında; D-Dimer değerlerinin 60 yaş ve üzeri olan grupta daha yüksek, Elabela ve Asprosin değerlerinin ise 40 yaş ve altı grupta daha yüksek olduğu görülmektedir.

Hasta grubunun yaş ortalaması yüksek (67,35) olduğu için hasta grubu, 40 yaş ve altı, 40- 60 yaş arası ve 60 yaş üzeri olmak üzere üç gruba ayrılarak değerlendirme yapılmıştır. D-Dimer değerleri için $p=0,277$, Elabela değerleri için $p=0,040$ ve Asprosin değerleri için $p=0,184$ bulunmuştur. Elde edilen bu sonuçlara göre, D-Dimer ve Asprosin değerleri yaş gruplarına göre anlamlı bir farklılık göstermezken, Elabela değerleri hastaların yaş gruplarına göre anlamlı bir farklılık göstermektedir. Elabela değerlerindeki yaş gruplarına göre farklılığın kaynağı Connover ikili karşılaştırma testi ile araştırılmış ve 40 yaş ve altı grup ile 41 ve 60 yaş arası grup arasındaki, 41 ve 60

yaş grup ile 60 yaş ve üzeri grup arasındaki farklılığın anlamlı olduğu ($p<0,05$) belirlenmiştir.

Tablo 12. Hasta grubunda D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Risk Faktör	Yaş Grupları	n	Ortanca (Min-Maks)	p
D-Dimer	40 yaş ve altı	5	7070,00 (1690,00-28300,00)	0,277
	41-60 arası	4	2325,00 (1060,00-9170,00)	
	60 yaş ve üzeri	18	7510,00 (765,00-75000,00)	
Elabela	40 yaş ve altı	5	694,70 (583,76-2219,23)	0,040
	41-60 arası	6	473,21 (290,07-684,93)	
	60 yaş ve üzeri	23	529,02 (178,72-2765,31)	
Asprosin	40 yaş ve altı	5	69,11 (45,25-219,94)	0,184
	41-60 arası	6	45,28 (36,05-80,73)	
	60 yaş ve üzeri	23	46,87 (2,50-230,25)	

Hasta grubu, 40 yaş ve altı - 40 yaş üzeri olarak ikili gruplama yapıldığında, D-Dimer için $p=0,803$, Elabela için $p=0,014$ ve Asprosin için ise $p=0,068$ değerleri elde edilmektedir. Buradan da Elabela değerlerinin 40 yaş ve altı hastalar ile 40 yaş üzeri hastalar arasında anlamlılık düzeyinde farklılık gösterdiği, Asprosin ve D-Dimer değerleri bakımından anlamlı bir farklılığın bulunmadığı anlaşılmaktadır. Burada ortaya çıkan diğer bir durum da hasta grubunda, incelenen değerler bakımından 40 yaşın bir sınır değer olarak görülmesidir.

Hasta grubundaki 34 kişinin 15'inde (%44,12) hipertansiyon bulunmaktadır. Hasta grubunda hipertansiyon olup olmamasına göre D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin dağılımına ilişkin anlamlı bir farklılık olup olmadığının analizi Mann-Whitney U testi ile yapılmış ve sonuçları Tablo 13'te gösterilmiştir.

Yapılan analiz sonucunda, D-Dimer değerleri için $p=0,622$, Elabela değerleri için $p=0,716$ ve Asprosin değerleri için $p=0,115$ bulunmuştur. Elde edilen bu sonuçlara göre, D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin hastalarda hipertansiyon olup olmamasına göre anlamlı bir farklılık göstermediği görülmektedir.

Tablo 13. Hasta grubunda hipertansiyon olup olmamasına göre D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin karşılaştırılması

Risk Faktör	Hipertansiyon	n	Ortanca (Min-Maks)	p
D-Dimer	Yok	16	6530,00 (765,00-75000)	0,622
	Var	11	7060,00 (1060,00-28700,00)	
Elabela	Yok	19	533,44 (178,72-2219,23)	0,716
	Var	15	537,74 (196,33-2765,31)	
Asprosin	Yok	19	44,63 (2,50-219,94)	0,115
	Var	15	47,25 (16,32-230,25)	

Pulmoner tromboemboli tanısı alınan 34 kişinin 5'inde (%14,71) tip 2 diyabetes mellitus vardır. Hasta grubunda tip 2 diyabetes mellitus olup olmamasına göre D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin dağılımında görülen farklılığın, anlamlı bir farklılık olup olmadığının analizi, Mann-Whitney U testi ile yapılmış ve sonuçları Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Hasta grubunda tip 2 diyabetes mellitus olup olmamasına göre D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin karşılaştırılması

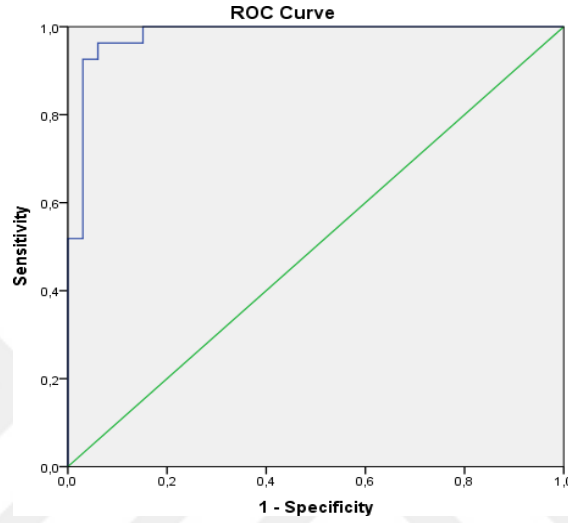
Risk Faktör	Diyabet	n	Ortanca (Min-Maks)	p
D-Dimer	Yok	22	7490,00 (923,00-75000,00)	0,318
	Var	5	5480 (765,00-28700,00)	
Elabela	Yok	29	529,02 (178,72-2219,23)	0,234
	Var	5	588,86 (488,36-2765,31)	
Asprosin	Yok	29	45,25 (2,50-219,94)	0,151
	Var	5	53,27 (46,87-230,25)	

Yapılan analiz sonucunda, D-Dimer değerleri için $p=0,318$, Elabela değerleri için $p=0,234$ ve Asprosin değerleri için $p=0,151$ bulunmuştur. Elde edilen bu sonuçlara göre, D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin dağılımında, hastalarda tip 2 diyabetes mellitus olup olmamasına göre bir farklılığın olmadığı görülmektedir.

Yapılan ROC analizinde D-Dimer için; cutt off değeri $\geq 922,00$ olarak, duyarlılık oranı %96,3 olarak ve özgüllük oranı da %93,9 olarak bulunmuştur.

Tablo 15: D-Dimer için ROC analizi sonuçları

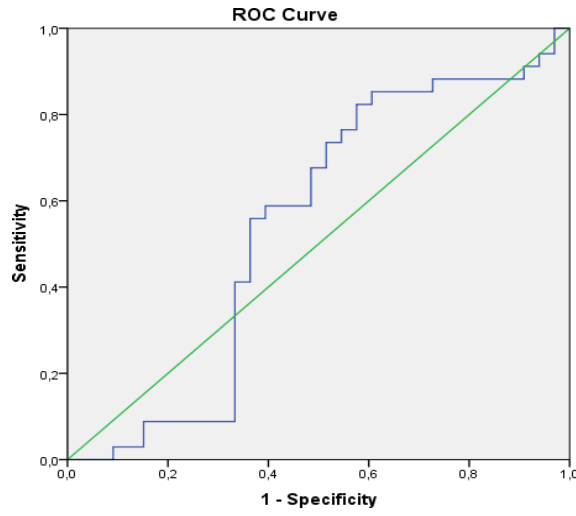
Risk Faktor	AUC (%95)	Cutt off	p	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
D-Dimer	0,98 (0,948–1,000)	922,00	0,0001	96,3	93,9
AUC: Eğri altında kalan alan			Cutt off: Kesme noktası		

**Şekil 1.** D-Dimer değerleri ROC analizi diyagramı

Elabela için yapılan ROC analizinde; cutt off değeri $\geq 427,35$ olarak, duyarlılık oranı %82,4 olarak ve özgüllük oranı da %42,4 olarak bulunmuştur.

Tablo 16. Elabela için ROC analizi sonuçları

Risk Faktor	AUC (Eğri Altında Kalan Alan) (%95)	Cutt off (Kesme Noktası)	p	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Elabela	0,54 (0,396-0,688)	427,35	0,556	82,4	42,4
AUC: Eğri altında kalan alan			Cutt off: Kesme noktası		



Şekil 2. Elabela değerleri ROC analizi diyagramı

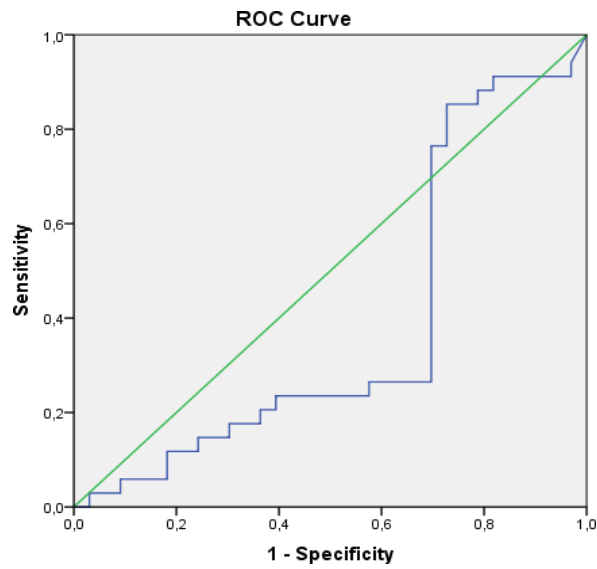
Asprosin için yapılan ROC analizinde; cutt off değeri $\geq 38,02$ olarak, duyarlılık oranı %85,3 olarak ve özgüllük oranı da %27,3 olarak bulunmuştur.

Tablo 17. Asprosin için ROC analizi sonuçları

Risk Faktör	AUC (%95)	Cutt off	p	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Asprosin	0,38 (0,242-0,527)	38,02	0,103	85,3	27,3

AUC: Eğri altında kalan alan

Cutt off: Kesme noktası



Şekil 3. Asprosin değerleri ROC analizi diyagramı

4. TARTIŞMA

Pulmoner emboli, acil servise başvuran hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken önemli bir hastalıktır. Bu hastaların yönetimi, tanı ve tedavi açısından çok önemli bir süreç olup, ciddi ve hayatı tehdit eden nedenlerin dışlanıp mortaliteyi azaltmak, ilk yaklaşımda en önemli noktadır. Pulmoner embolide yanlış ve geç tanı mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Bu da ek komplikasyonlara ve hastanede uzun süreli yatışa neden olmaktadır. Bu nedenledir ki acil servis hekimleri hızlı ve doğru bir yaklaşımla ölümcül tanıları koymak, ayırıcı tanıları yapmak zorundadır.

Pulmoner emboli, elektrokardiyografik, klinik, radyolojik görüntüleme, biyokimyasal ve patolojik özellikleri birlikte değerlendirildiğinde tanımlanabilinen klinik bir durumdur. Doğru ve erken tanı konulmasıyla morbidite ve mortalite olumlu etkilenecek ve hastalığın takibi esnasında oluşacak komplikasyonlar daha kolay kontrol altına alınabilecektir.

Çalışmamız, acil servise nefes darlığıyla başvuran ve pulmoner emboli tanısı alan hastalarda, Elabela ve Asprosinin tanısal değerlerini ve klinikteki kullanımlarını ortaya koyma amacıyla yapılmıştır. Çalışmamızda nefes darlığıyla başvuran ve ardışık olarak alınan hastaların 16'sı kadın (%47,1), 18'i erkek (%52,9) hastalardan oluşmaktaydı. Hasta grubunda bulunan pulmoner tromboemboli hastaları yaş bakımından, 22 ile 100 yaş aralığında bulunmakta ve yaş ortalamasının da $67,35 \pm 19,26$ olduğu görülmektedir. Pulmoner emboli tanısı, yaşlı hastalarda daha fazla görülmekteydi.

Schoenfeld ve ark. (81) tarafından yapılan bir çalışmada, pulmoner tromboemboli insidansının 50 yaş altında erkeklerde daha çok görüldüğüne ancak, ileri yaşlarda cinsiyette farklılığın olmadığına dair bulgular elde edilmiştir. Gül ve ark. (82) tarafından yapılan çalışmada, pulmoner tromboembolinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kadınlarda daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda, tromboemboli tanısı alan hasta grubunda bulunan kadınların 32 ile 100 yaş aralığında bulunduğu ve yaş ortalamasının $70,81 \pm 19,05$ olduğu ve aynı gruptaki erkeklerin yaş ortalamasından ($64,27$) yüksek olduğu, tromboemboli tanısının yaşlı kadınlarda daha çok görülmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamsız tespit edilmiştir ($p=0,33$).

Yaptığımız çalışmada PE ve kontrol grupları arasında WBC, Hb ve Hct değerleri PE grubunda daha yüksek bulunmuştur (sırası ile $p=0,029$, $p=0,0001$, $p=0,002$). Plt değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,329$). Hasta grubunun Neu değerleri yüksek ($p=0,002$), Len değerleri ise düşük düzeydedir ($p=0,011$) ve her ikisindeki farklılık da anlamlı bulunmuştur. Bu bulgularımız literatürle uyumlu olarak görülmüştür (83-86). İnflamatuvar parametrelerindeki artışın, emboli zemininde inflamasyonun tetiklenmesi nedeni ile olduğu kanaatindeyiz.

Yapılan analiz sonucunda; troponin, D-Dimer, üre ve kreatinin değerleri hasta grubunda daha yüksek düzeydedir. Na^+ değerleri hasta grubunda biraz yüksek çıkmasına rağmen, iki grubun değerleri birbirine çok yakın çıkmış ve fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0,658$). Ca^{+2} değerleri sağlıklı kişiler grubunda anlamlı bir şekilde ($p=0,0001$) yüksek çıkarken, LDH değerleri hasta grubunda anlamlı bir şekilde yüksek çıkmıştır ($p=0,013$). AST değerleri hasta grubunda, ALT değerleri de kontrol grubunda yüksek çıkmıştır, ancak her ikisi için de fark anlamlı bulunmamıştır (sırası ile $p=0,248$, $p=0,935$). Kardiyak troponinler (cTn) aktin ve miyozinin kalsiyuma bağlı etkileşimini düzenleyerek miyokard kontraksiyonunda görev alan ve cTn-T, cT-I ve c-Tn-C olmak üzere üç alt formu bulunan düzenleyici proteinlerdir. Bu proteinlerin dokuya özgül birçok izoformu bulunmaktadır. cTn-C düz kasta bulunan troponin izoformu ile aynı olduğundan, cTn-C'nin kardiyak özgüllüğü yoktur. Oysa cTn-T ve I farklı genlerce kodlandıkları için iskelet kasındaki troponinlerden tamamıyla farklıdır. c-Tn duyarlılığının kreatinin kinaz-MB'den (CK-MB) daha fazla olmasını ve 1 gram altındaki miyokard doku hasarında (iskemi, infarkt, travma, toksik hasar veya inflamasyon nedeniyle), periferik kanda CK-MB düzeyleri normalken dahi cTn'nin neden yüksek bulunduğunu açıklar (87, 88). Emboli sonrası damar düz kas hasarı ve inflamasyon zemininde troponin değerlerinin artışının nedenini açıklayabiliriz.

Huang ve ark. (89) da yaşlı hastalarda AST ve üre-kreatininin yüksekliğinin iskemik lezyonlarda kötü prognostik gösterge olduğunu ifade etmektedirler. Emboli sonrası kan dolaşımı bozulması sonucu iskemi gelişeceği ve literatürle uyumlu olarak üre yüksekliği olduğunu düşünmekteyiz.

Pulmoner tromboemboli tanısı koymada dikkate alınan D-Dimer ve INR gibi laboratuvar parametreleri için, özellikle INR pulmoner tromboemboli tanısı koymada

yönlendirme yapabileceği konusunda ve pulmoner tromboembolinin laboratuvar bulgularının değişkenlik göstermesine rağmen, Acil Servisler için en yararlı laboratuvar parametresinin D-Dimer düzeyi olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (82, 90). Ho ve Tan (91) tarafından yapılan bir çalışmada, koagülopatinin gerek pulmoner tromboemboli varlığında ve yokluğunda tanı koymada veya ekarte etmede yeterli olamayacağı belirtilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada, pulmoner tromboemboli tanısı alan kişiler ile sağlıklı kişiler grubunun D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin karşılaştırması yapılmış ve D-Dimer değerlerinin literatürde yer alan çalışmalara uygun şekilde hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek çıktığı görülmüştür ($p=0,0001$). Elabela değerlerinin sağlıklı kişiler (kontrol) grubunda daha yüksek düzeyde olduğu, ancak farklılığın 0,05 düzeyinde anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0,556$). Asprosin değerlerinin de sağlıklı kişiler grubunda daha yüksek düzeyde olduğu bulunmuş olmakla birlikte, farklılığın burada da anlamlı olmadığı görülmüştür ($p=0,103$).

DVT ve pulmoner tromboemboli farklı klinik başlıklar olarak değerlendirilse de pulmoner tromboembolili hastaların çoğunda DVT bulunması, DVT'li olguların yaklaşık yarısında pulmoner tromboemboli tanısı alınması ve aralarında kuvvetli ilişki bulunması nedeniyle birlikte araştırılması önerilmektedir (92). Pulmoner tromboemboli tanısı alan kişilerin %70'inde DVT bulunduğu dair literatürde çalışma bulunmaktadır (93). Bizim çalışmamızda, hasta grubundaki 34 kişinin 6'sında (%17,65) DVT bulunmuştur. Çalışmamızda, hasta grubunda DVT olup olmamasına göre D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin dağılımı incelenmiş, D-Dimer değerlerinin DVT olmayanlarda daha yüksek olduğu, ancak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0,907$). Elabela ve Asprosin değerleri DVT olanlarda daha yüksek düzeyde bulunmuş, ancak, her ikisi için de anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Elabela değerleri için $p=0,588$ Asprosin değerleri için $p=0,527$).

Çalışmamızda D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin cinsiyete göre dağılımı incelenmiş D-Dimer ve Asprosin değerlerinin erkeklerde, Elabela değerlerinin de kadınlarda daha yüksek olduğu görülmüş, ancak istatistiksel olarak 0,05 düzeyinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,382$, $p=0,214$, $p=0,904$).

Çalışmada, hasta grubunun yaş ortalaması yüksek (67,3529) olduğu için, bu grup, 40 yaş ve altı, 41- 60 yaş arası ve 60 yaş üzeri olmak üzere üç gruba ayrılarak,

D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımında anlamlı bir farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. D-Dimer değerlerinin 60 yaş ve üzeri olan grupta daha yüksek, Elabela ve Asprosin değerlerinin ise 40 yaş ve altı grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir. D-Dimer değerleri için $p=0,277$ Elabela değerleri için $p=0,040$ ve Asprosin değerleri için $p=0,184$ bulunmuştur. Elde edilen bu sonuçlara göre, D-Dimer ve Asprosin değerleri yaş gruplarına göre anlamlı bir farklılık göstermezken, Elabela değerleri hastaların yaş gruplarına göre anlamlı bir farklılık göstermektedir. Elabela değerleri bakımından gruplar arası ikili karşılaştırmalar yapıldığında; 40 yaş ve altı grup ile 60 yaş ve üzeri grup karşılaştırıldığında, 41–60 yaş grubu Elabela değerlerinde anlamlı farklılıklar olduğu grlmştir.

Hasta grubu için, 40 yaş ve altı - 40 yaş üzeri olarak ikili gruplama yapılarak analiz yapıldığında; D-Dimer için $p=0,803$, Elabela için $p=0,014$ ve Asprosin için ise $p=0,068$ değerleri elde edilmektedir. Buradan da Elabela değerlerinin 40 yaş ve altı hastalar ile 40 yaş üzeri hastalar arasında 0,05 anlamlılık düzeyinde farklılık gösterdiği, Asprosin değerleri için bu farklılığın 0,10 düzeyinde anlamlı olduğu, D-Dimer değerleri bakımından ise anlamlı bir farklılığın bulunmadığı anlaşılmaktadır. Burada ortaya çıkan diğer bir durum da hasta grubunda, incelenen değerler bakımından 40 yaşın bir sınır değer olarak görülmesidir.

Hipertansiyon, pulmoner tromboemboli için önlenebilir bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Acil servisteki aktif solunum şikyeti olan her hastada anksiyete bağlı olarak ortaya çıkabilecek olsa da, pulmoner tromboemboli varlığında vücut kontrol mekanizmaların bir sonucu olarak beslemeyen alana kan gönderme çabası da hipertansiyon gelişimini doğurmaktadır (94, 95). Pulmoner tromboembolinin de damar endotel anomalilerinden köken aldığı göz önünde bulundurularak, hipertansiyon ile pulmoner tromboemboli arasında bir bağ kurulmaktadır (96, 97). Yaptığımız çalışmada, hasta grubundaki 34 kişinin 15'inde (%44,12) hipertansiyon bulunduğu belirlenmiştir. Pulmoner tromboemboli tanısı alan kişilerde hipertansiyon olup olmama durumuna göre, D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin dağılımı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin, hastaların hipertansiyon olup olmamasına göre dağılımında farklılıklar olduğunu göstermiştir. Ancak, yapılan analiz sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,062$, $p=0,0716$, $p=0,115$).

Romere ve ark. (80) tarafından yapılan bir çalışmada; yeni tanımlanmış bir hormon olan Asprosin'in yağ dokusunda zengin olarak bulunduğu, insüline dirençli farelerde ve insanlarda patolojik olarak arttığı, tip 2 diyabetes mellituslu yetişkinlerde Asprosin konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir. Diğer taraftan, Zhang ve ark. (98) tarafından yapılan bir çalışmada, Asprosin konsantrasyonlarının yeni tanımlı tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda arttığı ve Asprosin'in tip 2 diyabetes mellitus gelişiminde bir risk faktörü olarak yer alabileceğini ama tip 2 diyabetes mellitusu tahmin etmede ideal bir biyomarker olmadığı belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda, hasta grubunda tip 2 diyabetes mellitus olup olmama durumuna göre, D-Dimer, Elabela ve Asprosin değerlerinin dağılımı incelenmiş ve D-Dimer değerlerinin tip 2 diyabetes mellitus olmayanlarda daha yüksek düzeyde, Elabela değerlerinin diyabet olanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Asprosin değerlerinin ise literatürde yer alan çalışmalarla uyumlu şekilde, tip 2 diyabetes mellitus olanlarda daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Yapılan ROC analizinde D-Dimer için; cutt off değeri $\geq 922,00$ olarak, duyarlılık oranı %96,3 olarak ve özgüllük oranı da %93,9 olarak bulunmuştur. Elabela için yapılan ROC analizinde; cutt off değeri $\geq 427,347$ olarak, duyarlılık oranı %82,4 olarak ve özgüllük oranı da %42,4 olarak bulunmuştur. Asprosin için yapılan ROC analizinde; cutt off değeri $\geq 38,015$ olarak, duyarlılık oranı %85,3 olarak ve özgüllük oranı da %27,3 olarak bulunmuştur. Yaptığımız literatür taramasında emboli ile Asprosin ve Elabela ile ilgili bir çalışma bulunamadı. Fakat iskemi ile ilişkili artış göstermesi literatürde mevcut olup, duyarlılığın daha fazla çıkmasının beklenen bir durum olduğu vaskülogenez ve inflamasyon zemininde artışa bağlı Asprosin ve Elabela düzey artışı yorumlanmıştır (76, 99-101). Liu ve ark. (102) yapmış olduğu bir çalışmada da Elabela düzeyleri ile iskemi arasında ilişki belirlemişlerdir. Asprosin ile diyabet arasındaki ilişki gösterilmiş olup diyabetli hastalarda inflamasyona yatkınlık olduğu bilinmektedir (83, 103).

Sonuç olarak; acil servise başvuran akut PE hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre plazma Elabela ve Asprosin düzeyinde anlamlı bir fark bulunmamış ve bu markerların PE tanısı koymada duyarlılık ve özgüllüğü D-Dimer'e göre oldukça düşük bulunmuştur.

Bununla birlikte acil serviste pulmoner tromboemboli tanısı konan olgularda Elabela düzeyi, genç hastalarda anlamlı bir şekilde daha yüksek düzeyde çıkmakta olup, tanıda daha geniş çalışmalarda yeni bir parametre olabileceği düşünülmektedir.



5. KAYNAKLAR

1. Yardan T. Pulmoner Embolide Sağ Ventrikül Fonksiyonunun Değerlendirilmesinde B Tipi Natriüretik Peptid'in Yeri. Uzmanlık tezi. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, 2005.
2. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; A 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998; 158: 585-93.
3. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed George , et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. J Thromb Thrombolysis 2009; 28: 401-409.
4. Lee CH, Cheng CL, Lin LJ, Tsai LM, Yang YH. Epidemiology and predictors of short-term mortality in symptomatic venous thromboembolism-A nationwide population based study. Circ J 2011; 75: 1998-2004.
5. Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P. Gender and the risk of venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost 2011; 37: 193-198.
6. Dentali F, Manfredi R, Ageno W. Seasonal variability of venous thromboembolism. Curr Opin in Pulm Med 2009; 15: 403-407.
7. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age and gender specific familial risks for venous thromboembolism: A nationwide epidemiological study based on hospitalization in Sweden. Circulation 2011; 124: 1012-1020.
8. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 1975; 17: 259-270.
9. Barritt DW, Jordan SC. Clinical features of pulmonary embolism. Lancet 1961; 1: 729-32.
10. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, Kamphuisen PW, Kramer MHH, Laterveer L, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. Chest 2007; 131: 517-523.

11. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117: 19-25.
12. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Varfarin optimal duration Italian trial investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-9.
13. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007; 44: 62-69.
14. Shrivastava S, Ridker PM, Glynn RJ, Goldhaber SZ, Moll S, Bounameaux H, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity varfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1208-1214.
15. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the model utility with the SimpliRED d-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 418.
16. Stein PD, Patel KC, Kalra NK, El Baage TY, Savarapu P, Silbergleit A, et al. Deep venous thrombosis in a general hospital. *Chest*. 2002; 122(3): 960-962.
17. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008; 133(6): 381-453.
18. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122(10):1712-1723.
19. Arseven O, Ekim N, Müsellim B, Oğuzülgen İK, Okumuş NG, Öngen G, et al. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Derneği*, 2015.
20. Patan T. İskemi Modifiye Albüminin Akut Pulmoner Emboli ve Derin Ven Trombozu Tanısındaki Yeri, Uzmanlık Tezi. Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.

21. Kilic T, Gunen H, Gulbas G, Hacievliyagil SS, Ozer A. Prognostic role of simplified Pulmonary Embolism Severity Index and the European Society of Cardiology Prognostic Model in short-and long-term risk stratification in pulmonary embolism. *Pakistan journal of medical sciences*. 2014; 30(6): 1259.
22. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Int Med* 2010; 170(15): 1383-1389.
23. Stuck AK, Stone RA, Pugh N, Righini M, Yealy DM, Aujesky D. Comparison of the Pulmonary Embolism Severity Index to a Simplified Version: Classification and Clinical Outcomes. *Thrombosis Res* 2014; 133(3): 515-516.
24. Righini M, ROY PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2011; 9(10): 2115-2117.
25. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the Revised Geneva Score. *Ann Intern Med* 2006; 144(3):165-171.
26. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 8(5): 957-970.
27. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100: 598-603.
28. Kruip MJ, Slob M, Schijen JH. Use of a clinical decision rule in combination with d-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: A prospective management study. *Ann Emer Med* 2003; 41(6): 894-895.
29. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. *Thrombosis and Haemostasis* 2009;102(05): 886-892.

30. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *Journal Thrombosis Haemostasis* 2008; 6(7): 1059-1071.
31. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, De Moerloose P. TAFI antigen and Ddimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001; 115(1):150-152.
32. Hager K, Platt D. Fibrin degeneration product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology* 1995; 41(3): 159-165.
33. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *The Am J Med* 2000; 109(5): 357-361.
34. Schouten HJ, Geersing G, Koek H, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: 2492.
35. David A. Kaufman. <http://www.thoracic.org/clinical/critical-care/clinical-education/abgs.php>. Interpretation of Arterial Blood Gases (ABGs).
36. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Res Crit Care Med* 2000; 162(6): 2105-2108.
37. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116(4): 427-433.
38. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf U, Nance J, Haghi D, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respiratory J* 2012; 39(4): 919-926.
39. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, et al. Cardiac Troponin T Monitoring Identifies High-Risk Group of Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Chest* 2003; 123(6): 1947-1952.
40. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ

dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37(1): 96-104.

41. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emergency Med* 2013; 61(3): 330-338.
42. Klok FA, Mos ICM, Huisman MV. Brain-Type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. A systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 425-430.
43. Alonso-Martinez JL, Urbieto-Echezarreta M, Annicchero-Sánchez FJ, Abínzano-Guillén ML, Garcia-Sanchotena JL. N-Terminall Pro-B-Type Natriuretic Peptide predicts the burden of pulmonary embolism. *Am J Med Sci* 2009; 337(2): 88-92.
44. Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *Med J* 2005; 182(9): 476-481.
45. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Int Med* 1998; 129(12): 1044-1049.
46. Perrier A. Noninvasive Diagnosis of pulmonary embolism. *Haematologica* 1997; 82: 328-331.
47. Weiss CR, Scatarige JC, Diette GB, Haponik EF, Merriman B, Fishman EK. CT Pulmonary Angiography is The First-Line İmaging Test for Acute Pulmonary Embolism: a Survey of US Clinicians. *Acad Radiol* 2006; 13(4): 434-446.
48. Coco AS, O'Gurek DT. Increased Emergency Department Computed Tomography Use for Common Chest Symptoms without Clear Patient Benefits. *J Am Board Fam Med* 2012; 25(1): 33-41.
49. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N. PTE'de Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. *Türk Torax Dergisi* 2009; 10(11): 7-47.
50. Henzler T, Schmid-Bindert G, Schoenberg SO, Fink C. Diffusion and Perfusion MRI of The Lung and Mediastinum. *Eur J Radiol* 2010; 76(3): 329-336.

51. Savaş İ, Pulmoner Tromboemboli, Savaş İ, Acıcan T, Atasoy Ç, Azap A, Bavbek S, Beder B (eds). Göğüs Hastalıkları. Ankara: Poyraz Yayıncılık, 2009: 369-376.
52. Warach S, Chien D, Li W, Ronthal M, Edelman RR. Fast magnetic resonance diffusionweighted imaging of acute human stroke. *Neurology* 1992; 42(9): 1717-1723.
53. Lutsep HL, Albers GW, DeCrespigny A, Kamat GN, Marks MP, Moseley ME. Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol* 1997; 41(5): 574-580.
54. Muller MF, Prasad P, Siewert B, Nissenbaum MA, Raptopoulos V, Edelman RR. Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system. *Radiology* 1994; 190(2): 475-483.
55. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism. Part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: 28-32.
56. Okyay K, Cemri M, Cengel A. Acute pulmonary embolism. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5: 221-226.
57. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112(2): 28-32.
58. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *New Engl J Med* 1986; 315: 1109-1114.
59. Olin JW, Young JR, Graor RA, Ruschhaupt WF, Beven EG, Bay JW, et al. Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary emboli in patients with primary and metastatic brain tumors. *Arch Int Med* 1987; 147: 2177-2179.
60. Ünlüer EE, Denizbaşı A. Pulmoner emboli olgularında tedavi ve yaklaşım. *Solunum Hastalıkları* 2002; 13: 67-72.
61. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal* 2012; 141(2): 419-494.

62. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006; 113(4): 577-582.
63. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *The Am J Cardiol* 1997; 80(2): 184-188.
64. Zhang Z, Zhai ZG, Liang LR, Liu FF, Yang YH, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Res* 2014; 133(3): 357-63.
65. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *CHEST J* 2010; 137(1): 164-170.
66. Rajasekhar A, Streiff MB. Vena cava filters for management of venous thromboembolism: a clinical review. *Blood Rev* 2013; 27(5): 225-241.
67. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 471-476.
68. Chng SC, Ho L, Tian J, Reversade B. Elabela: A hormone essential for heart development signals via the apelin receptor. *Cell* 2013; 27: 672–680.
69. Chapman NA, Dupre DJ, Rainey JK. The apelin receptor: physiology, pathology, cell signalling, and ligand modulation of a peptide-activated class A GPCR. *Biochem Cell Biol* 2014; 92: 431-440.
70. Helker CSM, Schuermann A, Pollmann C, Chng SC, Kiefer F, Reversade B, Herzog W. The hormonal peptide Elabela guides angioblasts to the midline during vasculogenesis. *Elife* 2015; 4: e06726.
71. Gore AV, Monzo K, Cha YR, Pan W, Weinstein BM. Vascular development in the zebrafish. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(5): a006684.

72. Li M, Gou H, Tripathi BK, Huang J, Jiang S, Dubois W, et al. An Apela RNA-Containing Negative Feedback Loop Regulates p53-Mediated Apoptosis in Embryonic Stem Cells. *Cell Stem Cell* 2015; 16: 669–683.
73. Wang Z, Yu D, Wang M, Wang M, Wang Q, Kouznetsova J, et al. Elabela-apelin receptor signaling pathway is functional in mammalian systems. *Sci Rep* 2015; 5: 8170.
74. Santoso P, Maejima Y, Kumamoto K, Takenoshita S, Shimomura K. Central action of ELABELA reduces food intake and activates arginine vasopressin and corticotropin-releasing hormone neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Neuroreport* 2015; 26: 820–826.
75. Murza A, Sainsily X, Coquerel D, Cote J, Marx P, Besserer-Offroy E, et al. Discovery and Structure-Activity Relationship of a Bioactive Fragment of ELABELA that Modulates Vascular and Cardiac Functions. *J Med Chem* 2016; 59: 2962-3229.
76. Deng C, Chen H, Yang N, Feng Y, Hsueh AJ. Apela Regulates Fluid Homeostasis by Binding to the APJ Receptor to Activate Gi Signaling. *J Biol Chem* 2015; 290: 18261–18268.
77. Cannon C. Evidence-based risk stratification to target therapies in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 1588–1691.
78. Schreiber CA, Holditch SJ, Generous A, Ikeda Y. Sustained Elabela Gene Therapy in High-salt Diet-induced Hypertensive Rats. *Curr Gene Ther* 2017; 16(5): 349-360.
79. Kadakal F. Klinik olarak yüksek olasılıklı pulmoner emboli olgularında tanı." *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 140-143.
80. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell* 2016; 165(3): 566-579.
81. Schoenfeld CN. Pulmonary Embolism. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds.), *Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide* (5th ed). New York: McGraw-Hill Co, 2000; 396-401.
82. Gül E. Acil Servise Başvuran Pulmoner Tromboemboli Şüpheli Olgularda Kan D-Dimer, Kardiak Troponin, Brain Natriüretik Peptit ve Adiponektin Düzeylerinin

Tanıdaki Yeri, Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Elazığ, 2010; 36.

83. Sen HS, Abakay O, Tanrikulu AC, Sezgi C, Taylan M, Abakay A, et al. Is a complete blood cell count useful in determining the prognosis of pulmonary embolism? *Wien Klin Wochenschr* 2014; 126(11-12): 347-354.
84. Abd El-Ghany EAEH, Abdelaziz AO, Abd El-Fatah RAER, Magdy MEH, Abdelaziz MO, Elghany HSA, Othman AM. Role of hemogram parameters in diagnosis and assessing severity of pulmonary embolism. *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2019; 68(2): 194-202.
85. Ozsu S, Abul Y, Gunaydin S, Orem A, Ozlu T. Prognostic value of red cell distribution width in patients with pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014; 20: 365–370.
86. Gülen ŞT, Yazıcı O, Ömürlü İK. The Prognostic Value of Hematological Parameters in Patients with Pulmonary Embolism. *J Clin Anal Med* 2017; 8(3): 207-210.
87. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-969.
88. Kavsak PA, MacRae AR, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, et al. The impact of the ESC/ACC redefinition of myocardial infarction and new sensitive troponin assays on the frequency of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 152: 118-125.
89. Huang HH, Chang YC, Yen DHT, Kao WF, Chen JD, Wang LM, et al. Clinical Factors and Outcomes in Patients with Acute Mesenteric Ischemia in the Emergency Department. *J Chin Med Assoc*, 2005; 68: 299-306.
90. Bilgehan D. Pulmoner Embolide Risk Faktörleri ve Çoklu Risk Faktörü Varlığında Pulmoner Emboli Gelişme Riskinin Belirlenmesi, Uzmanlık Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, 2015; 48.

91. Ho KM, Tan JA. Can the presence of significant coagulopathy be useful to exclude symptomatic acute pulmonary embolism? *Anaesth Intensive Care* 2013; 41(3): 322-327.
92. Ghanima W, Abdelnoor M. The association between the proximal extension of the clot and the severity of pulmonary embolism (PE): A proposal for a new radiological score for PE. *J Int Med* 2007; 261: 74-81.
93. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129(12): 997-1005.
94. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F, Arseven O, Coşkun AŞ, Çilli A, et al. Türk toraks derneği erişkinlerde toplumda gelişen pnömoni tani ve tedavi uzlaşi raporu 2009. *Turkish thoracic journal*. 2009; 10(9): 3-16.
95. Torun E, Bayram F. Endothelium as an endocrine organ and role of endothelin in hypertension. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 2004; 26 (3): 126-131.
96. Virchow R. W Untersuchungen über die verstopfung der Lungenarterien und ihre Folge, *Beiträge exp Path u Physiol*. 1846; 2: 21-43.
97. Wood KE. Major pulmonary embolism. *Chest*. 2002; 121: 877-905.
98. Zhang X, Jiang H, Ma X, Wu H. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of Asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2019.
99. Yan J, Wang A, Cao J, Chen L. Apelin/APJ system: an emerging therapeutic target for respiratory diseases. *Cell Mol Life Sci* 2020; 77(15): 2919-2930.
100. Tian Y, Chen R, Jiang Y, Bai B, Yang T, Liu H. The Protective Effects and Mechanisms of Apelin/APJ System on Ischemic Stroke: A Promising Therapeutic Target. *Front Neurol* 2020; 11: 75.
101. Mughal A, O'Rourke ST. Vascular effects of apelin: Mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacol Ther* 2018; 190: 139-147.

- 102.** LIU, Yuanyuan; WANG, Liquan; SHI, Hongjun. The biological function of ELABELA and APJ signaling in the cardiovascular system and pre-eclampsia. Hypertension Research 2019; 42(7): 928-934.
- 103.** Kılıçlı MF, Acıbuca F. Kronik İnflamasyon, insülin direnci ve diyabet. Türkiye Klinikleri Farmakoloji, Özel Konular 2015; 3(3): 30-35.



6. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Malatya’da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Malatya’da, Lise öğrenimimi Elazığ Kaya Karakaya Fen Lisesi’nde tamamladım. 2014 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. 2016 yılı Eylül ayına kadar Arapgir Ali Özge Devlet Hastanesi’nde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2016 yılı Ekim ayında Fırat Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalında uzmanlık eğitimine başladım ve halen devam etmekteyim.

