

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PENTRAXİN-3'ÜN PULMONER TROMBOEMBOLİ
TANISINDAKİ YERİ VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Rıdvan BAYLER

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA

2022

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PENTRAXİN-3'ÜN PULMONER TROMBOEMBOLİ
TANISINDAKİ YERİ VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Rıdvan BAYLER

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA

2022

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sevinç SARINÇ ULAŞLI

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, tez danışmanının Doç. Dr. Sevinç Sarın Ulaşlı danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesi'ne göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Rıdvan Bayler

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını ve bilgisini hiç bir zaman benden esirgemeyen, tezimde yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, her daim desteğini hissettiren değerli tez danışmanım Doç. Dr. Sevinç SARINÇ ULAŞLI'ya, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Uğur DEMİR olmak üzere birlikte çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden faydalandığım, desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Lütfi Çöplü, Prof. Dr. Deniz Köksal, Prof. Dr. Z. Toros Selçuk, Prof. Dr. Ali Fuat Kalyoncu, Prof. Dr. Gül Karakaya, Doç. Dr. Ebru Damadoğlu, Doç. Dr. Elif Babaoğlu, Dr. Öğr. Gör. Oğuz Karcıoğlu'na teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışması boyunca birlikte çalıştığım Biyokimya Ana Bilim Dalından Prof. Dr. Zeliha Günnur Dikmen, Kardiyoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Ergün Barış Kaya, Biyoistatistik Ana Bilim Dalından Dr. Öğr. Üyesi Sevilay Karahan, Radyoloji Ana Bilim Dalından Öğr. Gör. Dr. Gamze Durhan, Acil Ana Bilim Dalından Öğr. Gör. Dr. Ali Batur hocalarıma; araştırma görevlisi ve uzman arkadaşlarım Fatih Tekin, Yusuf Ziya Şener, Ahmet Aksan, Merve Yılmaz'a; biyolog Yasin Kıran'a,

Bilgi ve becerilerinden faydalandığım Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Rıza Doğan, Prof. Dr. Erkan Dikmen, Doç. Dr. Serkan Akın'a,

Eğitim ve çalışma sürecimi benimle paylaşan, bölümde saygı ve sevgi içinde birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma ve klinik personelimize,

Hayatım boyunca benden sevgi ve desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi tarafınca THD-2021-19510 kodu ile hızlı destek projesi olarak desteklenmiştir.

Dr. Rıdvan BAYLER

Ankara 2022

ÖZET

Amaç: Pulmoner tromboemboli (PTE) tanısı koymada pentraxin-3 (PTX-3)'ün rolünü araştırılması, PTX-3'ün PTE tanısında kullanılan mevcut prognostik kriter ve parametrelerle kıyaslanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif vaka-kontrol çalışmasında, PTE kuşkusu ile değerlendirilen ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) çekilen hastalar BTPA sonucuna göre iki grupta değerlendirildi. Aralık 2020-Eylül 2021 arasında yürütülen bu çalışmada Grup 1'de (PTE olan) 91, grup 2'de (PTE olmayan) 77; toplam 168 hastanın demografik bilgileri, klinik özellikleri, Wells skorları, laboratuvar sonuçları; PTE olan hastaların PESI, transtorasik ekokardiyografi (TTE) bulguları, tedavileri, BTPA'da sağ ventrikül/sol ventrikül (RV/LV) oranları, Mastora ve Qanadli indeksleri, 30 ve 90 günlük mortalite verileri not edildi. Hastalardan başvuru sırasında kan alınarak serum örnekleri PTX-3 için ELISA ile analiz edildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve komorbid hastalıkların görülme sıklıkları benzerdi. İki grubun PTX-3 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. PTX-3 medyan değeri grup 1 için 2,39 (0,38); grup 2 için 2,4 (0,4) ng/ml ölçüldü (p: 0,614). PTX-3 ile PESI, RV/LV oranı, Mastora indeksi, Qanadli indeksi, B tipi natriüretik peptid (BNP), troponin, D-dimer, hastane yatış süresi arasında korelasyon görülmedi. Mastora indeksi ile Qanadli indeksi arasında çok güçlü korelasyon saptandı (r: 0,938; p <0,001). Trombüs yükü indeksleri ile hastanede yatış süresi, D-dimer ve RV/LV arasında korelasyon görüldü. Grup 1'de 30 ve 90 günlük mortalite analizlerinde; PTX-3 düzeyi mortalite ile ilişkisiz bulunurken (sırasıyla p: 0,697; p: 0,687), hipoalbumineminin mortaliteyi artırdığı görüldü (sırasıyla p: 0,036; p:0,004).

Sonuç: Çalışma sonuçları PTX-3'ün PTE tanısında tanısal ve prognostik bir belirteç olarak kullanılmasının uygun olmadığını göstermektedir. Bu çalışmanın sonuçlarını destekleyecek daha fazla sayıda hasta ve daha uzun izlem süreleri ile yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Pentraxin-3, pulmoner tromboemboli, klinik olasılık, sağ kalım, prognoz, trombüs yükü

ABSTRACT

Objective: We aimed to investigate the role of pentraxin-3 (PTX-3) during diagnostic workup of pulmonary thromboembolism (PTE) and to compare PTX-3 levels with other currently used prognostic parameters.

Material-Method: In this prospective case-control study, patients evaluated for suspected PTE and undergoing computed tomography pulmonary angiography (CTPA) were evaluated in two groups according to CTPA results. This study which was conducted between December 2020 and September 2021, with 91 patients in Group 1 (with PTE) and 77 patients in Group 2 (without PTE), a total of 168 patients. Demographic data, clinical features, Wells scores, laboratory results of both groups; pulmonary emboli severity index (PESI), transthoracic echocardiography (TTE) findings, therapies, right ventricle/left ventricle (RV/LV) ratios in CTPA, Mastora and Qanadli indices, 30 and 90-day mortality data of patients with PTE were noted. Blood was sampled from all patients at the time of admission and later analysed by ELISA for PTX-3.

Results: Age, gender, and incidence of comorbid diseases were similar between the groups. There was no significant difference between the PTX-3 levels of the two groups. The PTX-3 median value was 2.39 (0.38) ng/ml for group 1; 2.4 (0.4) ng/ml was measured for group 2 (p: 0.614). There was no correlation between PTX-3 and PESI, RV/LV ratio, Mastora index, Qanadli index, B-type natriuretic peptide (BNP), troponin-I, D-dimer, length of hospital stay. A very strong correlation was found between Mastora and Qanadli indices (r: 0.938; p <0.001). Correlation was observed between clot burden indices and length of hospital stay, D-dimer and RV/LV. In the 30 and 90-day mortality analyzes in Group 1, hypoalbuminemia was found to increase mortality (p: 0.036; p: 0.004, respectively); while PTX-3 level was found to be unrelated to mortality (p: 0.697, p: 0.687, respectively).

Conclusion: Results of recent study do not support the use of PTX-3 as a diagnostic and prognostic marker for PTE. Further studies with larger numbers of patients and longer follow-up periods are needed to confirm the results of the present study.

Keywords: pentraxin-3, pulmonary thromboemboli, clinical probability, survival, prognosis, clot burden



İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	i
TABLolar DİZİNİ	ii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Pulmoner Tromboemboli.....	3
2.1.1 PTE tanımı	3
2.1.2 Epidemiyoloji ve risk faktörleri	3
2.1.3 PTE Patofizyolojisi	6
2.2 Pulmoner Tromboemboliye Tanısal Yaklaşım	8
2.2.1 Klinik Değerlendirme.....	9
2.2.2 PTE Kuşkusunda Klinik Olasılık Değerlendirme	10
2.2.3 Görüntüleme Teknikleri	15
2.3 PTE prognostik değerlendirme.....	18
2.3.1 Risk sınıflaması	18
2.3.2 Kardiyak disfonksiyonun değerlendirilmesi	23
2.3.3 Laboratuvar incelemeleri	25
2.4 Pentraxin-3.....	26
2.4.1 PTE tanısında Pentraxin 3	27
2.5 PTE Tedavisi.....	28
2.5.1 Antikoagülan Tedaviler.....	28
2.5.2 Reperfüzyon Tedavisi	30
2.5.3 Tedavi Süresinin Belirlenmesi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1 Araştırmanın Evreni, Örneklemi, Araştırma Grubu	32
3.1.1 Araştırmaya dâhil edilme kriterleri:	32
3.1.2 Araştırmaya dâhil edilmeme kriterleri:	32
3.2 Araştırma Yöntemi ve Verilerin Toplanması	33
3.3 Biyokimyasal Analizler	33
3.4 İstatistiksel Analiz	34

4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
EKLER.....	60
7. KAYNAKLAR	63



KISALTMALAR

AF	: Atriyal fibrilasyon
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ATIII	: Antitrombin-3
BNP	: B tipi natriüretik peptid
BTPA	: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi
CRP	: C-reaktif protein
DMAH	: Düşük moleküler ağırlıklı heparin
DVT	: Derin ven trombozu
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzyme-linked immunoassay
FDP	: Fibrin yıkım ürünleri
HFABP	: Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (heart type fatty acid binding protein)
HİT	: Heparinle indüklenen trombositopeni
IL	: İnterlökin
INR	: Uluslararası normalize oran (International normalized ratio)
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KTEPH	: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

LV	: Sol ventrikül
PAOI	: Pulmoner arter obstrüksiyon indeksi
PESI	: Pulmoner emboli ağırlık indeksi
PIOPED	: The Prospective Investigation on Pulmonary Embolism Diagnosis
PTE	: Pulmoner tromboemboli
PTX-3	: Pentraxin 3
PTZ	: Protrombin zamanı
rtPA	: Rekombinant doku plazminojen aktivatörü
RV	: Sağ ventrikül
SPECT	: Tek foton (single photon) emisyonlu bilgisayarlı tomografi
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
UFH	: Anfraksiyone heparin
US	: Ultrasonografi
USAP	: Anstabil anjina pektoris
VCI	: Vena kava inferior
VKA	: Vitamin K antagonisti
V/P	: Ventilasyon-perfüzyon
VTE	: Venöz tromboemboli
YOAK	: Yeni oral antikoagülan

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Primer ve sekonder hemostaz	7
Şekil 2. YEARS algoritması	14
Şekil 3. Mastora ve Qanadli indekslerinin korelasyonu	47
Şekil 4. Qanadli indeksi ile RV/LV oranı arasındaki korelasyon.....	48
Şekil 5. Mastora indeksi ile RV/LV oranı arasındaki korelasyon	48
Şekil 6. Mastora indeksi ile D-dimer arasındaki korelasyon	49
Şekil 7. Qanadli indeksi ile D-dimer arasındaki korelasyon.....	49
Şekil 8. RV/LV oranı ile D-dimer arasındaki korelasyon.....	50
Şekil 9. PTE olan ve PTE olmayan grupların Kaplan-Meier grafiği.....	51

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. VTE için risk faktörleri (35)	5
Tablo 2. Wells Klinik Olasılık Skoru (50)	11
Tablo 3. Modifiye Cenevre ve Basitleştirilmiş Cenevre (53)	12
Tablo 4. PESI ve basitleştirilmiş PESI skoru (15, 76)	19
Tablo 5. PTE risk sınıflaması (34)	20
Tablo 6. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları (34).....	31
Tablo 7. Çalışmaya alınan tüm hastaların cinsiyet, yaş, sigara içme durumları ve komorbid hastalıkları	37
Tablo 8. PTE olan (Grup 1) ve PTE olmayan (Grup 2) gruplarda demografik verilerin ve komorbid hastalıkların karşılaştırılması.....	38
Tablo 9. Çalışma gruplarının vital bulguları	39
Tablo 10. Gruplar arasında Wells skoru karşılaştırması	40
Tablo 11. Gruplar arasında Wells klinik olasılık sınıflarının dağılımı.....	41
Tablo 12. PTE olan ve PTE olmayan gruplar arasında laboratuvar analizlerinin karşılaştırması	42
Tablo 13. PTE hastalarında DVT, intrakardiyak trombus sıklığı; yatış verileri ve aldıkları tedaviler	43
Tablo 14. PTE olan ve PTE olmayan hastaların PTX-3 düzeyleri.....	44
Tablo 15. PTE grubunda PTX-3 düzeyinin hastalık şiddetini gösteren parametreler ve tüm hasta gruplarında D-dimer/Wells ile korelasyonunu gösyteren tablo	45
Tablo 16. Pulmoner arter obstrüksiyon indekslerinin (Mastora ve Qanadlı) hastalık ağırlığının diğer ölçütleriyle ve kendi aralarında korelasyonu	46
Tablo 17. PTE hastalarında otuz günlük ve doksan günlük mortalite gruplarında PTX-3, D-dimer, troponin, BNP ve albüminin karşılaştırması.....	52

1. GİRİŞ

Pulmoner tromboemboli (PTE), pulmoner arteriyel sistemde trombüs bulunması durumudur. Bu trombüsler genellikle venöz sistemden ve çoğunlukla da alt ekstremitelerin derin venlerinden köken almaktadır. PTE tedavisiz bırakıldığında pulmoner dolaşımı ve kardiyak yükü etkileyerek mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır (1). PTE tanısında çeşitli biyobelirteçler (D dimer, troponin), akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), transtorasik ekokardiyografi (TTE) gibi tetkiklerden yararlanılmakla birlikte kesin tanı yöntemi olarak çoğunlukla bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) kullanılmaktadır (2). PTE saptanan hastalar antikoagülan ile tedavi edilmekte; kronik tromboembolik hastalık ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) açısından izlenmektedir (3).

PTE tanısında kontrastlı radyolojik tetkik gereksinimi kimi zaman klinik pratikte klinisyenleri zor durumda bırakmaktadır. Kronik böbrek hastalığı, kontrast alerjisi olan kimselerde kontrast kullanımı; gebelerdeyse hem kontrast, hem radyasyon maruziyeti önemli sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır (4, 5). Bunun yanında, tiroid dokusuna yüksek afiniteyle bağlanan yüksek doz iyotun, bazı hastalarda tiroksikoz yapma riski de vardır (6). Ayrıca tetkik için gereken iş gücü, maliyet, hasta transferinde yaşanabilecek sıkıntılar da dezavantajlar arasındadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikine ne zaman gereksinim olduğunu öngörebilmek için birçok klinik olasılık skoru üzerinde çalışılmış olup bu olasılık skorlarının oluşturulmasında temel olarak kontrastlı tetkik sayısının azaltılması hedeflenmiştir. Bu skorların yanında “D dimer” kullanışlı bir belirteç olarak pratikteki yerini almıştır (6).

Klinik olasılık skorları, PTE varlığını bir ölçüde tahmin etmemize yardımcı olmaktadır (7). Bu skorlar, D dimer ile bir arada değerlendirildiğinde PTE’yi daha doğru olasılıkla öngörmektedir (8, 9). Bu öngörüğü daha da güçlendirecek molekül arayışları kontrastlı BT çekiminde azalma sağlayarak, hasta yönetiminde klinisyenlere yardımcı olacak, zaman kazandıracak ve birçok hastayı gereksiz radyasyon ve kontrast maruziyetinden koruyacaktır.

Pentraxin-3 (PTX3), inflamatuvar hücreler ve endotel hücreleri başta olmak üzere birçok hücre tarafınca sentezlenen multimerik bir proteindir. İmmün sistemdeki düzenleyici rolünün yanında endotel hasarında ve kardiyovasküler yeniden yapılanma

(remodeling) mekanizmalarında da rol aldığı gösterilmiştir (10). Kardiyovasküler sistemi etkileyen birçok hastalıkta PTX3 düzeyinin arttığı ve aterosklerozda kırılğan plak varlığını göstermede, pulmoner arteriyel hipertansiyonu öngörmeye iyi bir belirteç olduğu literatürdeki çalışmalarda ortaya konulmuştur (11-13). Bir başka çalışmada yüksek PTX3 düzeyinin PTE’de kötü prognozla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (14).

PTE olgularında TTE, sağ ventrikül disfonksiyonunu değerlendirmede önemli bir yöntemdir. Sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ile erken mortalite ve kötü klinik seyir ilişkilidir. Güncel prognostik çalışmalarda çok detektörlü spiral bilgisayarlı tomografide, diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının $\geq 0,9-1$ bulunması, üç aylık mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (15). Ayrıca trombüs yükünü gösteren pulmoner arteriyel obstrüksiyon indeksi Mastora, Qanadli, Kirchner skorlama modelleri BTPA’da hesaplanabilmektedir (16). Qanadli ve Mastora indekslerinin de sağ ventrikül/sol ventrikül oranı ile korelasyon gösterdiği ancak bu indekslerin erken dönem mortalite ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (17).

Troponin T ve B tipi natriüretik peptid (BNP) miyokard hasarı ve kötü prognozla ilişkili belirteçlerdir. Ancak klinik skorlamada riskin yüksek saptanması, sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı veya kardiyak belirteçlerin yüksek olması gibi bulguların hiçbirisi tek başına, erken kötü prognoz riskini belirlemede yeterli değildir (15, 18-21).

PTX3 molekülünün, PTE şüphesi doğuran ve BTPA tetkikine ihtiyaç duyulan olgularda ne düzeyde arttığı, PTE varlığını hangi ölçüde tahmin edebildiği ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Bu çalışmada; klinik olasılık skorları ve mevcut belirteçlerin yanı sıra PTX3 molekülünün, PTE tanısını ve prognozunu göstermedeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu araştırmada PTX3 ile sağ ventrikül yüklenme bulguları, d-dimer, trombüs yükü (pulmoner arteriyel oklüzyon indeksleri) ve mortalite arasındaki ilişkiler değerlendirilecektir. Mortalite ve PTX3 arasında ilişki bulunması halinde erken mortalite ve klinik seyri belirlemede bu molekülün kullanılabilmesi konusunda bu çalışma klinisyenlere yol gösterici olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Pulmoner Tromboemboli

Pulmoner tromboemboli (PTE) tüm dünyada yaygın görülen ve mortalite ile sonuçlanabilen hastalıklardandır. Tedavi alanlarda bile yüksek olan mortalite oranı tedavisiz olgularda belirgin artmaktadır. Tromboemboli, trombüsün dolaşım yoluyla vücutta yer değiştirmesi, göç etmesi olayıdır (22). Sistemik dolaşımın venöz yapılarında meydana gelen trombüslerin sağ kalp yoluyla pulmoner arter yatağına geçmesine pulmoner tromboemboli denir (23). Pulmoner arter dolaşımını bozarak kardiyak disfonksiyon yaratan bu durum, çoğunlukla alt ekstremitenin ve pelvisin derin venlerindeki trombüslerden kaynaklanmaktadır (24).

2.1.1 PTE tanımı

Sistemik venöz dolaşımda oluşan trombüslerin dolaşım yoluyla sağ kalbe, oradan da pulmoner arteriyel sisteme göç etmesi olayı pulmoner tromboemboli (PTE) olarak tanımlanır. Sistemik dolaşımda, özellikle alt ekstremitelerin derin venlerinde oluşan trombüslere derin ven trombüsü (DVT) denir. Venöz tromboemboli (VTE) tabiri ise daha kapsayıcı olup DVT ve PTE için üst başlık olarak kullanılmaktadır (25).

2.1.2 Epidemiyoloji ve risk faktörleri

2.1.2.1 Epidemiyoloji

DVT ve PTE dünya genelinde yaygın olmakla birlikte epidemiyolojik çalışmalar belli başlı farklılıklar yansıtmaktadır. Genel olarak insidans 100.000'de 100'ün üzerindedir. İsveçte yapılan bir çalışmada insidans 100.000'de 167 olarak hesaplanmış; kadınlarda 180, erkeklerde 158 olduğu görülmüş olup, VTE'nin yaşlı kadınlarda daha sık olduğu sonucuna varılmıştır (26). ABD'nin Minnesota eyaletinde yapılan, 25 yıllık medikal kayıtların incelendiği retrospektif bir çalışmada VTE insidansı 100.000'de 117 (DVT, 100.000'de 48; PTE, 100.000'de 69) olarak hesaplanmış; kadınlara göre erkeklerde daha yaygın olduğu sonucuna varılmıştır (sırası ile 100.000'de 130 ve 110) (27). Çalışmaların ikisinde de, yaşlı popülasyonda

VTE olgularının görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Framingham kalp çalışmasında (Framingham Heart Study) kanser hastaları başta olmak üzere, obez ve yaşlı popülasyonda mortalitenin arttığı ortaya konmuştur (28). Kıtalararası epidemiyolojik çalışmaları inceleyen bir derlemede, kapsamlı olarak bakıldığında 45 yaşın üstündeki popülasyonda erkeklerde, 16-44 yaş arasında ise (reprodüktif dönemde) aynı yaş aralığındaki erkeklere kıyasla kadınlarda insidansın daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı derlemede yaşla birlikte insidansın arttığından söz edilmektedir (29).

2.1.2.2 Risk faktörleri

PTE ve DVT için belli başlı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerini ve hastalığa predispozisyon yaratan durumları bilmek risk altındaki popülasyonu tanıyarak önlem almamızı sağlamaktadır. Kalıtsal ve edinsel olmak üzere iki ayrı grupta sınıflandırılan bu değişkenlerden bazıları diğerlerine göre daha yüksek risk teşkil etmektedir. Majör cerrahi, aktif kanser, travma/fraktür, alt ekstremitte parezisi ile seyreden nörolojik hastalıklar, akut hastalık nedeniyle hospitalizasyon, gebelik/lohusalık süreci, oral kontraseptifler risk faktörlerinden bazılarıdır (30). Hastanede cerrahi ve/veya dahili problemler nedeniyle yatan hastalarda VTE insidansı, toplumdaki insanlara göre 100 kat artmıştır (31). Dahili sebeplerle yatan hastalarla cerrahi için yatan hastalarda ortaya çıkan VTE olgu sayısı neredeyse aynıdır. Bakımevlerinde yaşayan popülasyon da benzer bir riskle karşı karşıyadır (32). Aterosklerotik kalp hastalığı için tanımlanan arteriyel risk faktörlerinin VTE sıklığı ile ilişkisini araştıran bir çalışmada sigara içimi, dislipidemi, fiziksel hareketsizlik (sedanter yaşam tarzı) ve alkol tüketimi VTE insidansını artırmazken; obezite ve diyabetin aterosklerozun yanında VTE insidansını da artırdığı sonucuna ulaşılmıştır (33). VTE ile ilişkilendirilen risk faktörleri Tablo 2’de özetlenmiştir (34).

Tablo 1. VTE için risk faktörleri (34)

Güçlü risk faktörleri (OR > 10)	Orta risk faktörleri (OR 2-9)	Zayıf risk faktörleri (OR < 2)
Alt ekstremitte kırıkları	Artroskopik diz cerrahisi	Diabetes mellitus
Son 3 ay içinde, Atrial fibrilasyon/flutter veya kalp yetmezliği ile hastaneye yatma	Enfeksiyonlar (pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu ve HIV)	3 günden uzun yatağa bağımlılık hali
Kalça ve diz replasmanı	Santral venöz kateterler	Sistemik hipertansiyon
Majör travma	İntravenöz kateterler	İleri yaş
Son 3 ay içinde miyokard enfarktüsü	Konjestif kalp yetmezliği veya solunum yetmezliği	Oturma suretiyle uzun süre hareketsiz kalma (uzamış yolculuk)
VTE öyküsü	İn vitro fertilizasyon	Obezite
Spinal kord hasarı	Oral kontraseptifler	Gebelik
	Bazı hormon replasman tedavileri	Laparoskopik cerrahi (örn.: kolesistektomi)
	Otoimmün hastalıklar	
	İnflamatuvar barsak hastalıkları	
	Post-partum periyod	
	Kanser (özellikle metastatik hastalık)	
	Trombofililer	
	Kan transfüzyonu	
	Kemoterapi	
	Paralitik inme	
	Yüzeyel ven trombozu	
	Eritropoez indükleyici ilaçlar	

VTE: Venöz tromboemboli, HIV: Human immunodeficiency virüs, OR: Odds ratio

2.1.3 PTE Patofizyolojisi

2.1.3.1 Trombüs formasyonu ve yıkımı

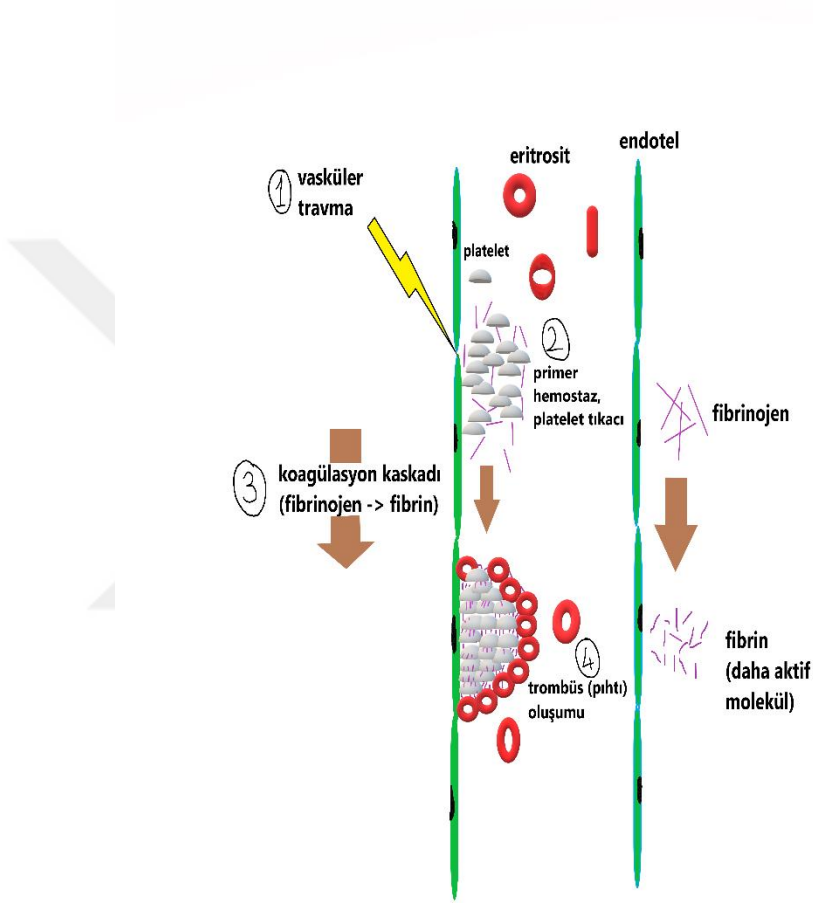
Hemostaz, vasküler yapılarda meydana gelen travmalara karşı, kan kaybını minimuma indirmek için devreye giren enzimatik ve non-enzimatik reaksiyonlar bütünüdür. Bir dizi reaksiyon sonunda oluşan trombüs ile vasküler bütünlük korunmuş olur, onarım için uygun zemin hazırlanır ve sürecin sonunda fibrinolizis ile trombüs parçalanır (35). Fizyolojik şartlarda oluşan primer hemostaz ve sekonder hemostaz şekil 2.1-1’de gösterilmiştir. Patolojik tromboz ise fizyolojik olayların haricinde meydana gelen, aşırı trombüs oluşumu ile karakterizedir (36).

19. yüzyılda Alman bilim adamı Rudolf Virchow, kendi ismiyle anılan bir triad tanımlamıştır. Bu triad; hiperkoagulabilite, staz ve endotel hasarını içermektedir. Virchow’a göre bu triad vasküler sistemde trombüs oluşumunu tetikleyen 3 ana unsur temsil etmektedir (37). Santral venöz kateterler, akut enfeksiyonlar, bazı kemoterapiler endotel hasarı yaparak trombüs oluşumunu hızlandırmaktadır. Uzun süre immobil izlenen, spinal kord hasarı sonrası plejik kalan ve post-operatif hastalarda patofizyolojide venöz staz esas rolü oynamaktadır. Hiperkoagulabilite, kalıtsal olabileceği gibi (örn. protein C eksikliği, protein S eksikliği, Faktör V Leiden mutasyonu, ATIII eksikliği) edinsel sebeplerle sonradan da ortaya çıkabilmektedir (örn. kanser, gebelik, lohusalık, oral kontraseptif kullanımı). Virchow tiradındaki bu etmenlerden en az birinin varlığı durumunda hemostatik denge trombogenez tarafına doğru bozulmaya başlar. Trombüs oluşumunda trombotik faktörlerin artmasının yanında antitrombotik mekanizmaların yeterli fonksiyon görmemesi, fibrinolitik sistemin aktivasyonundaki aksama da benzer önem arz etmektedir (38).

Primer hemostaz sonrasında oluşan trombosit yumağı, koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile birlikte yapısal olarak daha sağlam olan trombüse dönüşür. Bu dönüşüm sırasında yapıya eritrositler ve lökositler de dahil olur. Yapısal sağlamlığı kazandıran molekül, fibrinojenin aktif hali olan fibrindir.

Vasküler onarım tamamlandığında trombüs, plasmin tarafınca yıkılır ve fibrin yıkım ürünleri meydana gelir (FDPs; fibrin degradation products). Bu yıkım ürünlerinden biri de D-dimer molekülüdür. D-dimer trombüs yükünün ve plasmin aktivitesinin göstergesi olarak çeşitli hastalıklarda biyobelirteç olarak

kullanılmaktadır. Plazmin, zimojen bir enzim olan plazminojenin ürünüdür. Plazminojen – plazmin dönüşümünü ise doku plazminojen aktivatörü sağlar (tPA) (39).



Şekil 1. Primer ve sekonder hemostaz

2.1.3.2 Hemodinamik etkilenim

Sistemik venöz dolaşımda meydana gelen trombüslerin, orijin yerlerinden koparak sağ ventriküle, buradan da pulmoner arter yatağına geçmesi kardiyak fonksiyonlar üzerinde bir dizi etki yapmaktadır.

PTE hem obstrüktif etkisiyle hem nörohümorale mediyatörler aracılığıyla pulmoner vasküler direncin (PVR) artışına neden olmaktadır. Gaz değişimindeki bozulmanın yarattığı hipoksik vazokonstriksiyon da süreci hızlandırır. Bu direnç artışı pulmoner arterde basıncı artırarak sağ ventrikülün iş yükünü artırır. Belli bir noktaya kadar kontraktilite artışı ile bu iş yükünü yenmeye çalışan sağ ventrikül, kompensasyon kapasitesi aşıldığında genişlemeye başlar. Frank-Starling mekanizmasından dolayı, genişleyen miyositler yeterli fonksiyon gösteremez. Bunun yanında kontraksiyon zamanı uzamaya başlar. Sağ ventrikül kontraksiyon zamanının uzaması, erken diyastolde interventriküler septumun sola devriye olmasına sebep olur. Bu desenkronize kontraksiyonlar, sol ventrikülün diyastol sırasındaki dolumunu etkiler. Neticede kardiyak output azalır ve sistemik hipotansiyon gelişir (40, 41).

Kardiyopulmoner hastalığı olmayan kimselerde sağ ventrikülün kontraktilitesinin etkilenmesi için çok sayıda büyük trombus gerekebilir. Ancak altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olan hastalarda daha küçük trombuslar bile sağ ventrikül kompensasyon sınırının aşılmasına ve sistemik hipotansiyona yol açabilir.

Artan iş yükü dolayısıyla oksijen talebi artan miyokard hücrelerinde bu talep karşılanamadığı için miyokard iskemisi gelişmeye başlar. Bunun sonucunda kontraktilite daha da etkilenir. Plazma troponin seviyelerinin artması miyokard hasarının göstergesidir (42).

Solunum yetmezliği (hipoksemi) genellikle hemodinamik etkilenim nedeniyle gelişir. Obstüksiyon nedeniyle gaz değişiminin sağlanamaması ventilasyon-perfüzyon dengesizliği yaratarak hipoksemiye derinleştirebilir (43).

Küçük trombuslar pulmoner arterlerin distal dallarını tıkayarak hemoptizi, plörit ve plevral efüzyona sebep olabilir. Bu duruma pulmoner enfarkt denir. Pulmoner arterlerin distal dalları etkilendiğinde hemodinamik tablo daha hafif olur (44).

2.2 Pulmoner Tromboemboliye Tanısal Yaklaşım

Pulmoner tromboembolide tanısal süreç klinik şüphe ile başlamaktadır. Ani gelişen dispne ve takipnenin ayırıcı tanısında PTE akla gelmelidir. Ancak görüntüleme kararı alınmadan önce semptomlar sorgulanmalı, klinik bulguların yol

göstericiliğinden faydalanılmalıdır. Böylece ileri görüntüleme tekniklerinin kullanımı, hastaların sağlığını olumsuz etkilemeyecek şekilde azaltılmış olur.

2.2.1 Klinik Değerlendirme

Hemodinamisi stabil olgularda öncelikle temel tetkikler planlanmalı, ayırıcı tanı konusunda belli bir yol alınmalıdır. Geçerlilik kazanmış bir standardizasyonu olmamakla birlikte PTE için olasılık gücünü değerlendirmek için klinik karar verme metodu kullanılabilir. Klinik karar verebilmek için semptom ve bulguların derlenmesinin yanında elektrokardiyografi (EKG), akciğer grafisi, arter kan gazı gibi temel tetkiklerden yararlanılmalıdır.

2.2.1.1 *Semptom ve Bulgular*

Pulmoner embolinin prezentasyon spektrumu oldukça geniştir. Ani kardiyak arrest, şok, senkop ile karşımıza çıkabileceği gibi asemptomatik bazı olgularda rastlantısal olarak da saptanabilir. Semptomatik olgularda semptomlar genellikle spesifik değildir. Ani gelişen dispne ve takipne en sık semptomlardır. Bunun haricinde göğüs ağrısı (plöretik veya substernal), hemoptizi, çarpıntı, senkop, öksürük ve ateş olabilir (45). Hemodinamik instabilite olmayan bazı hastalarda da senkop semptom olarak tarif edilmiştir (46). DVT'nin eşlik ettiği olgularda bacaklarda ödem, baldırda ağrı, çap farkı ve çap artışı görülebilir. Dispne, anjina, senkop ve takipne sıklıkla santral yerleşimli büyük trombüslerde görülürken, distal dalları etkileyen küçük embolilerde plöretik göğüs ağrısı ve hemoptizi daha sıktır (47). Hemoptizi pulmoner enfarktın, plöretik ağrı ise plevral iritasyonun göstergesidir.

2.2.1.2 *EKG*

EKG'de en sık görülen bulgu sinüs taşikardisidir. V1-4 derivasyonlarında ters T dalgası, V1'de QR dalgası, S1Q3T3 gibi sağ ventrikül dilatasyon bulgularının yanında inkomplet veya komplet sağ dal bloğu görülebilir. Bazı hastalarda atrial fibrilasyon meydana gelebilir.

2.2.1.3 *Akciğer grafisi*

PTE hastalarının %20-30'unda tamamen normaldir. Normal sınırlarda akciğer grafisi pulmoner emboli tanısını dışlamaz. Akciğer grafisi, ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken birçok hastalık hakkında fikir vermenin yanında PTE için belli ipuçları taşıyabilir. Subsegmental atelektazi, plevral efüzyon, diyafram

yükselmesi ve pulmoner arter genişlemesi PTE'yi düşündürebilir. Hampton hörgücü (plevra tabanlı opasite), Westermark bulgusu (oligemi) daha spesifik bulgulardır; ancak vakaların pek azında görülür.

2.2.1.4 Kan gazı

Arteriyel kan gazında hipoksemi, hipokapni, respiratuar alkaloz sık rastlanır. Ancak bulgular PTE'ye spesifik değildir. Pnömoni, pulmoner ödem gibi durumlarda da hipoksemi ve/veya hipokapni görülebilir.

2.2.2 PTE Kuşkusunda Klinik Olasılık Değerlendirme

PTE'de kullanılan kesin tanı yöntemlerinin (Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi, akciğer sintigrafisi gibi) pozitif prediktif değeri farklı hasta grupları arasında değişkenlik göstermektedir. Pre-test olasılık hesaplamak, görüntülemeye aday olacak hastaların seçiminde kolaylık sağladığı gibi, bu görüntüleme metodlarının sonuçlarını değerlendirmede de katkı sağlamaktadır. Bu sebeple geliştirilmiş, üzerinde çalışılmış birçok klinik skorlama sistemi ve algoritma mevcuttur. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanlar Cenevre ve Wells klinik olasılık skorlarıdır (48). Geçerliliği doğrulanmış, standardize edilmiş bu klinik olasılık skorları, serum D-dimer düzeyi ile birlikte değerlendirildiğinde, PTE'den kuşkulanan olguların azımsanmayacak bir kesiminde, ek tetkik gerektirmeden tanıyı dışlamaktadır.

2.2.2.1 Wells

Wells (Kanada) skorlaması 7 farklı değişkenin kullanıldığı, skorların toplamında üç basamaklı ve iki basamaklı çıkarım yapma olanağı sağlayan bir sistemdir (Tablo 2). Üç basamaklı çıkarımda düşük, orta ve yüksek olasılık grupları tanımlanmıştır. İki basamaklı çıkarımda ise 'PTE olası' ve 'PTE olası değil' grupları oluşturulmuştur. Klinik pratikte kullanımını kolaylaştırmak amacıyla sadeleştirilmiş versiyonu türetilmiştir (49, 50). Düşük ve orta olasılıklı gruplarda D-dimer negatifliği tanıyı dışlamaktadır. Bu yöntemle PTE kuşkulu hastaların %30'unda ileri inceleme yapılmadan tanı dışlanabilmektedir. Tanının bu şekilde dışlandığı bir grup hastada 3 aylık süreçte VTE insidansı %0,14 olarak hesaplanmıştır (51).

Tablo 2. Wells Klinik Olasılık Skoru (49)

Bulgu	Skor	Sadeleştirilmiş
DVT semptom ve/veya bulgusu var	3	1
Alternatif tanı olasılığı düşük	3	1
Taşikardi (nabız> 100 atım/dakika)	1,5	1
Son 4 hafta içinde immobilizasyon ve/veya cerrahi öyküsü	1,5	1
Daha önce VTE öyküsü	1,5	1
Hemoptizi	1	1
Malignite/kanser varlığı	1	1
Üç basamaklı değerlendirme	<2 düşük olasılık 2-6 orta olasılık ≥6 yüksek olasılık	
İki basamaklı değerlendirme	≤4 PTE olası değil >4 PTE olası	0-1 PTE olası değil ≥ 2 PTE olası

DVT: Derin ven trombozu; PTE: pulmoner tromboemboli

2.2.2.2 Modifiye Cenevre (Geneva)

Modifiye Cenevre skorlaması 8 değişkenin skorlandığı, üç basamaklı ve iki basamaklı çıkarım seçeneği sunan bir sistemdir. Olasılık sınıfları Wells ile benzerdir. Cenevre skorlama sistemi de zamanla sadeleştirilmiştir. Sadeleştirilmiş modifiye Cenevre ile sadeleştirilmiş Wells skorlarının birbirine üstünlükleri gösterilememiştir. Modifiye Cenevre ve sadeleştirilmiş hali Tablo 3'te sunulmuştur (52).

Tablo 3. Modifiye Cenevre ve Basitleştirilmiş Cenevre (52)

Bulgu	Skor	Sadeleştirilmiş
Yaş > 65	1	1
VTE öyküsü	3	1
Son bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2	1
Aktif malignite	2	1
Tek taraflı alt ekstremitte ağrısı	3	1
Hemoptizi	2	1
Kalp atım hızı: 75-94 / dakika	3	1
Kalp atım hızı: ≥ 95 / dakika	5	2
Bacakta tek taraflı şişlik/ödem veya palpasyonla hassasiyet	4	1
Düşük olasılık	0-3 puan	0-1 puan
Orta olasılık	4-10 puan	2-4 puan
Yüksek olasılık	≥ 11 puan	≥ 5 puan
PTE olası değil	0-5 puan	0-2 puan
PTE olası	> 6 puan	≥ 3 puan

DVT: Derin ven trombozu; PTE: pulmoner tromboemboli; VTE: venöz tromboemboli

2.2.2.3 D-dimer

Tromboz ve fibrinoliz aynı sürecin farklı bileşenleridir. Artmış trombüs oluşumu fibrinoliz mekanizmalarını hızlandırır. Fibrinoliz trombüsün yapısal bütünlüğünü sağlayan fibrinin yıkılmasını sağlar. Fibrinin yıkılmasıyla fibrin yıkım ürünleri meydana gelir. Bir fibrin yıkım ürünü olan D-dimer trombotik süreçlerin hızlandığı durumlarda dolaşıma daha fazla miktarlarda salınmaya başlar. VTE vakalarında serum D-dimer düzeyi artmış olarak bulunur (53).

Tanısal yaklaşımda klinik olasılık skorları ile kombine edilerek kullanılması ayaktan başvuran ve PTE'den kuşku edilen hastalarda izlenecek yol haritasına katkı

sağlar. PTE tanısını öngörmeye sensitivitesi yüksek olmakla birlikte spesifitesi düşüktür. Düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda D-dimer düzeyinin negatif prediktif değeri yüksektir. Bu gruplarda normal D-dimer düzeyi tanıyı dışlatır. Yüksek klinik olasılık durumunda negatif prediktif değeri düşüktür. Bu yüzden yüksek klinik olasılık durumunda D-dimer testi yeterli tanısal değer taşımaz (54).

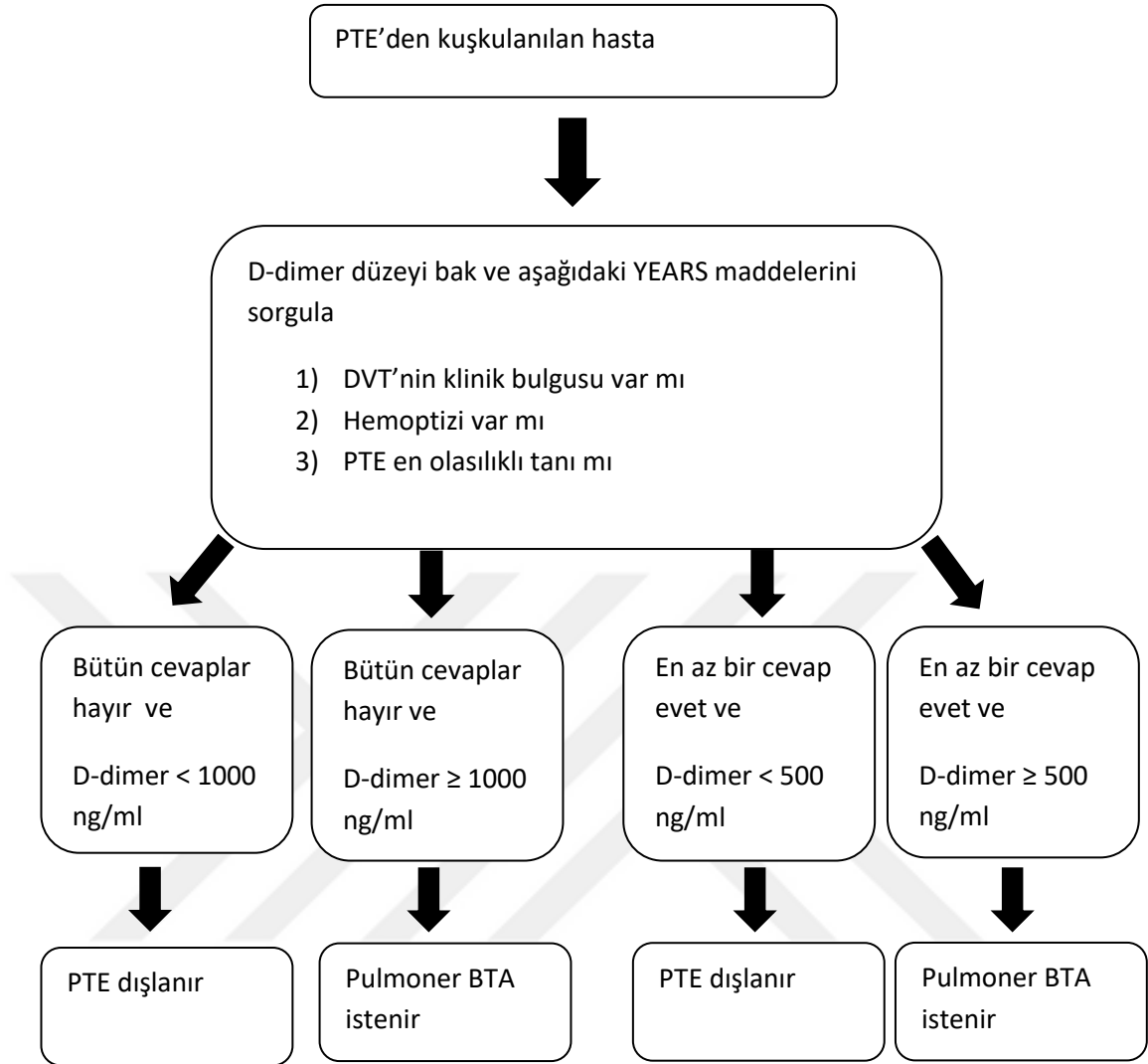
Serum D-dimer düzeyi PTE harici birçok durumda arttığından spesifitesi düşüktür. İmmobilizasyon, hospitalizasyon, ileri yaş, gebelik, travma, akut enfeksiyonlar ve post-operatif süreçlerde non-spesifik olarak artmaktadır (55).

2.2.2.4 Yaşa uyarlanmış D-dimer

İleri yaşla birlikte D-dimer düzeyinin PTE tanısındaki pozitif prediktif değeri azalmaktadır. Yaşa uyarlanmış D-dimer eşiğinin (>50 yaş için “yaş x 10 $\mu\text{g/L}$ ”) kullanımı standart kullanıma göre belirgin avantaj sağlamaktadır. 3346 hasta ile yapılan çok uluslu prospektif bir çalışmada, 75 yaş üzeri olup, yüksek olasılıklı PTE sınıfında olmayan 673 hastada, standart D-dimer eşiği yerine yaşa uyarlanmış D-dimer kullanımı, yanlış-negatif sonuçları artırmadan, PTE dışlanma yüzdesini artırmıştır (%30; %6,4 sırasıyla) (56).

2.2.2.5 YEARS algoritması

Klinik olasılık skorları ve D-dimer kullanımının birincil amaçlarından biri PTE’den şüphelenilen hasta gruplarında bilgisayarlı tomografi (BT) çekimini azaltmaktır. Bu skorların kullanımına rağmen PTE şüphesiyle çekilen BT’lerin çoğunda PTE saptanmamaktadır. PTE kuşkusu ile değerlendirilen 3465 hastanın yer aldığı prospektif bir çalışmada yeni bir modelleme kullanılmıştır (57). Buna göre sabit D-dimer eşiği yerine klinik olasılığa uyarlanmış D-dimer eşik seviyesi kullanılmıştır. YEARS çalışmasında, üç klinik bulgu ve D-dimer seviyesini içeren yeni bir klinik tahmin modeli tasarlanmıştır. Hastalar 3 ay süreyle takip edilmiştir. YEARS algoritmasının kullanımı durumunda, tüm hasta gruplarında BT çekilme sayısının %14 oranında azaldığı gösterilmiştir. Üstelik, klasik iki basamaklı Wells skoru ve sabit D-dimer eşiği kullanılan hasta gruplarına kıyasla bu algoritmada tedavi verilmeyen hastalardaki 3 aylık VTE insidansı benzer bulunmuştur (57). YEARS algoritması Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. YEARS algoritması

BTA: Bilgisayarlı tomografi anjiyografi; DVT: Derin ven trombozu; PTE: pulmoner tromboemboli

2.2.2.6 Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PERC)

D-dimer PTE için düşük spesifiteye sahip bir test olmakla birlikte PTE kuşkusu durumunda sıklıkla istenmektedir. Yanlış pozitif sonuçlar, azımsanmayacak bir hasta popülasyonunun ileri radyolojik görüntülemeye ihtiyaç duymasına neden olmaktadır. Acil servise başvuran 3148 hastanın verilerini analiz eden bir çalışmada, düşük ve çok düşük riskli hasta gruplarında D-dimer testi dahi istenmeden PTE'nin dışlanmasını sağlayacak kriterler tanımlanmıştır (58). Bu kriterler sekiz değişken içermektedir; yaş

< 50 yıl, nabız hızı < 100 atım/dakika, saO_2 > 94%, tek taraflı bacak şişliğinin olmaması, hemoptizi olmaması, yakın zamanda travma ve/veya cerrahi geçirmemiş olması, VTE öyküsünün olmaması ve oral hormon kullanmaması olarak sıralanmaktadır. Bu kriterlerin hepsini taşıyan düşük riskli hasta gruplarında D-dimer testi dahi istenmeden tanının dışlanabileceği belirtilmiştir (58).

2.2.3 Görüntüleme Teknikleri

2.2.3.1 BT Pulmoner anjiyografi (BTPA)

İntravenöz yoldan verilen iyotlu kontrastın pulmoner artere geçişi sonrasında alınan kesitlerle elde olunan bu tetkik, PTE tanısını doğrulamak veya dışlamak için en sık kullanılan görüntüleme metodu haline gelmiştir. Çok detektörlü bilgisayarlı tomografiler ile pulmoner arterler subsegmental düzeylere kadar görüntülenebilmektedir (59).

PIOPED II (The Prospective Investigation on Pulmonary Embolism Diagnosis) çalışmasında BTPA'nın PTE için pozitif ve negatif prediktif değerinin klinik olasılık sınıfları arasında farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur (60). Düşük olasılık grubunda %96, orta olasılık grubunda %89 olan negatif prediktif değer, yüksek olasılık grubunda %60 civarındadır. Yani düşük ve orta olasılıklı gruplarda BTPA ile tanı dışlanabilirken, PTE'nin yüksek olasılıklı olduğu durumlarda BTPA'da PTE saptanmaması klinisyeni şüphelendirmelidir. Ancak bu gibi durumlarda ek tetkik gerekliliği konusu halen tartışmalıdır. BTPA'nın pozitif prediktif değeri ise orta ve yüksek olasılıklı hasta gruplarında yüksekken, düşük olasılıklı hasta grubunda ise %58 olarak bulunmuştur (60).

BTPA sağlık merkezlerinde oldukça yaygınlaşmış olup, birçok merkezde kolaylıkla ulaşılabilir bir tetkik halini almıştır. Alternatif tanımlar konusunda fikir sağlaması da onu daha kullanışlı hale getirmektedir. Ancak bu tetkikin fazlaca kullanılması beraberinde ek sorunlar yaratmaktadır. İyotlu kontrastın sebep olduğu hipertiroidi, akut böbrek hasarı en sık rastlanan yan etkiler arasındadır. Duyarlı kimselerde anafilaksiye neden olabilmektedir. Tetkik sırasında kullanılan iyonizan radyasyon özellikle kadınlarda meme dokusuna nüfuz etmektedir. İyonizan radyasyonun ve iyotlu kontrastın fetotoksik özelliğinden dolayı gebelerde kullanımı sınırlıdır (61, 62).

2.2.3.2 Sintigrafi

Planar sintigrafi PTE kuşkusunda kullanılabilen tetkiklerdendir. İyotlu kontrast kullanımı gerekmediğinden ve radyasyon dozu az olduğundan, akciğer grafisi normal olan genç kadın hastalarda tercih edilmektedir.

Görüntüleme bulgular PIOPED çalışmasındaki kriterlere göre sınıflandırılmaktadır. Perfüzyon sintigrafisinde “normal”, “yüksek olasılıklı PTE” ve “non-diagnostik” olarak üç sonuç kategorisi tanımlanmışken, ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisinde “normal”, “çok düşük olasılık”, “yüksek olasılık” ve “non-diagnostik” olmak üzere dört kategori belirlenmiştir (63). Sonuçların klinik olasılığa göre yorumlanması gerekmektedir. Düşük ve orta olasılıklı hasta grubunda, “normal” veya “düşük olasılık” olarak sonuçlanan V/P sintigrafi, PTE tanısını dışlamaktadır (64). Tanısal olmayan sonuçların sık olması testin başlıca kısıtlılığıdır. V/P sintigrafinin SPECT (single photon emission-computed tomography) ile kombine edilmesi durumunda tanısal olmayan sonuçların oldukça azaldığını gösteren yayınlar mevcuttur (65).

2.2.3.3 Venöz Ultrasonografi

DVT bulguları olan hastalarda kompresyon ultrasonografi ile alt ekstremitte venöz yapılarında tam kompresyon yanıtının alınamaması DVT için tanısaldir. PTE kuşkulu hastalarda ultrasonografi ile DVT'nin tespit edilmesi, ileri inceleme gerektirmeden PTE tanısını doğrular. Bu hasta gruplarında antikoagulan tedavi başlanmalı, PTE şiddetini değerlendirmek için prognostik değeri olan tetkikler planlanmalıdır. Bu hasta grubunda kompresyon ultrasonografisinin pozitif prediktif değeri %99 iken, negatif prediktif değeri %39 olarak hesaplanmıştır (66). Acile şok tablosu ile başvuran PTE kuşkulu hastaların dahil edildiği bir çalışmada, kompresyon ultrasonografisinde DVT saptanmaması ve transtorasik ekokardiyografi ile sağ kalp disfonksiyonu olmadığının gösterilmesinin PTE için yüksek negatif prediktif değer taşıdığı ortaya konmuştur (%96) (67).

2.2.3.4 Ekokardiyografi

PTE tanısı için sensitivitesi düşük olmakla birlikte transtorasik ekokardiyografi (TTE), hem tanısal süreçte hem prognostik değerlendirme sürecinde önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle proksimal arterlerin tutulumuyla seyreden PTE olgularında sağ ventrikülün ejeksiyon paterni değişmektedir. Bu durumda başlıca görülebilecek

bulgular; sağ ventrikül dilatasyonu, triküspid jet regürjitasyon hızında artış (triküspit kapak pik sistolik gradiyentinde artma), sağ ventrikül serbest duvarının apeksine göre rölatif hipokinezi (McConnel bulgusu), septumda paradoksik kasılma, pulmoner ejeksiyon akselerasyon zamanında kısalma, interventriküler septumun sola kayması ve sol ventrikülün D şeklini almasıdır. Bazı olgularda sağ boşluklar içinde trombüs saptanabilir. PTE ile ilişkisiz olarak, daha önce tanı konulmamış kalp ve kapak hastalıkları da bu tetkikle insidental olarak saptanabilmektedir. Hemodinamisi instabil, şok tablosunda başvuran hastalarda yatak başı TTE ile sağ ventrikül disfonksiyonu ve/veya dilatasyonunun saptanmaması, PTE tanısını tamamen dışlamamakla birlikte mevcut klinik instabilitenin PTE'den farklı bir etiyolojiden kaynaklandığını gösterir (21, 68, 69). Bu yüzden, başvuruda hipotansif olduğu görülen ve PTE'den şüphelenilen olgularda yatak başı TTE ilk basamak tetkik olarak önerilmektedir (34).

2.2.3.5 Manyetik Rezonans Anjiyografi

Manyetik rezonans anjiyografisinin (MRA) PTE tanısında sensitivitesi düşüktür. Kolay uygulanabilir bir tetkik olmaması ve tanısal sonuç verme gücünün zayıf olması nedeniyle pratik kullanımı önerilmemektedir (70).

2.2.3.6 Pulmoner Anjiyografi

İnvaziv bir tetkik olan pulmoner anjiyografi, femoral venden Seldinger yöntemi ile girilip kateter aracılığıyla pulmoner arterlere iyotlu kontrast enjeksiyonu sonrasında skopi altında seri görüntüler alınması ile elde olunmaktadır. Altın standart tetkik olarak bilinse de işlemin komplikasyonları ve mortalitesi nedeniyle günümüzde yerini BTPA tetkikine bırakmıştır (71).

2.2.3.7 Dual Enerji Bilgisayarlı Tomografi

BTPA ile pulmoner arterin büyük dallarındaki dolum defekti saptanabilmektedir. Ancak daha küçük vasküler yapıların içindeki trombüsleri ayırt etmek oldukça zordur. Bunun da ötesinde BTPA, vasküler obstrüksiyondan kaynaklı perfüzyon defektleri hususunda fikir vermemektedir. Dual-enerji BT ile hem daha az iyotlu kontrast kullanılarak hem de maruz kalınan radyasyon dozu artmadan, perfüzyon kısıtlılıkları analiz edilebilmektedir. Perfüzyon defektlerini göstermenin yanında pulmoner arteriyel sistemin büyük dallarındaki endolüminal obstrüksiyonlar da görüntülenebilmektedir. Altta yatan solunumsal hastalığı olan kimselerde perfüzyon kaybının analiz edilmesi büyük önem taşımaktadır. Dual enerji BT bu

özelliğiyle hem akut PTE hem de KTEPH (kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon) tanısında ve prognostik değerlendirmesinde özellikli bir yer edinebilir (72-74).

2.3 PTE prognostik değerlendirme

PTE hastalarında prognostik değerlendirme süreci tanı koyma süreciyle eş zamanlı başlar. Prognozu belirlemek hem tedavi seçiminde, hem de hastanın yatarak veya ayaktan izlenme kararını vermede fayda sağlamaktadır. Klinik bulguların değerlendirilmesi bu süreçte atılacak ilk adımdır. Hemodinamik durumun gözden geçirilmesi, yüksek riskli PTE hastalarının tanınmasını ve tedavilerinin en erken dönemde başlanmasını sağlar. Nitekim hemodinamik olarak stabil olmayan hastada izlenen tanısız algoritma da farklıdır.

2.3.1 Risk sınıflaması

PTE için farklı risk sınıflama modelleri oluşturulmuştur. Bunlardan en yaygın kullanılanı PESI (pulmonary emboli severity index) skorudur (Tablo 4). Bu skora sisteminde hastaların klinik bulguları ve komorbiditeleri göz önüne alınmaktadır. PESI sınıf 1 ve 2 düşük riskli, 3-5 yüksek riskli hasta grubunu temsil etmektedir (15). Klinik pratikte kullanımını kolaylaştırmak için 2010 yılında, basitleştirilmiş versiyonu türetilmiştir (75).

PESI skora sisteminde laboratuvar incelemeleri ve kardiyak görüntüleme sonuçları değerlendirmeye alınmamaktadır. Bu bulguların da dahil edildiği kompozit bir sınıflama ile hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere üç farklı prognostik kategoriye ayrılmıştır (Tablo 5). Orta risk kategorisi kendi içinde orta-yüksek ve orta-düşük olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (34).

Tablo 4. PESI ve basitleştirilmiş PESI skoru (15, 75)

PARAMETRE	Skor (Orijinal PESI)	Skor (Basitleştirilmiş PESI; sPESI)	
Yaş	Yıl cinsinden yazılır	>80 yaş	+1 puan
Cinsiyet	Erkekse → +10	-	
Kanser varlığı	+30	+1 puan	
Konjestif kalp yetmezliği	+10	Herhangi biri varsa	+1 puan
Kronik solunumsal hastalık	+10		
Arter kan gazında oksijen saturasyonu (saO2) < 90%	+20	+1 puan	
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	+30	+1 puan	
Kalp atım hızı ≥ 110 / dk	+20	+1 puan	
Solunum sayısı > 30 / dk	+20	-	
Vücut sıcaklığı < 36 °C	+20	-	
Bilinç değişikliği	+60	-	
SINIFLAMA	≤ 65 Sınıf 1 → 30 günlük mortalite çok düşük 66-85 Sınıf 2 → düşük mortalite riski 86-105 Sınıf 3 → mortalite riski orta 106-125 Sınıf 4 → mortalite riski yüksek >125 Sınıf 5 → mortalite riski çok yüksek	0 puan → düşük mortalite riskli ≥ 1 puan → yüksek mortalite riski	

Tablo 5. PTE risk sınıflaması (34)

RİSK SINIFI (Mortalite riski)		Hemodinamik instabilite	Sağ ventrikül disfonksiyonu	Kardiyak troponinler	PESI skoru
Yüksek		VAR	VAR	YÜKSEK	3-5
Orta	Orta- yüksek	YOK	VAR	YÜKSEK	3-5
	Orta- düşük	YOK	İki parametreden en fazla biri etkilenmiş		Değişken*
Düşük		YOK	YOK	NORMAL	1-2

*Kardiyak troponin yüksekliği veya sağ ventrikül disfonksiyonundan biri varsa PESI 1-2 olsa dahi orta-düşük risk grubunda kabul edilir. Bu parametrelerin ikisi de normalse ama PESI 3-5 arasındaysa orta-düşük risk grubunda kabul edilir.

Hastaların mortalite risklerinin bilinmesi verilecek tedaviyi ve hospitalizasyon kararını etkilemektedir. Bu sebeple her PTE hastası prognostik açıdan değerlendirilmelidir.

2.3.1.1 Yüksek riskli hastalarda tanısal yaklaşım ve tedavi

Hemodinamik instabilitesi olan PTE kuşkulu hastalarda tanısal çalışmalar yapılırken, hastanın kanama diyatezi ve hemoraji riski de göz önünde bulundurularak parenteral bir antikoagulan ile ilk tedavi başlanmalıdır. Unfraksiyone heparin (UFH) ve düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) bu durumda kullanılabilecek antikoagulan ilaçlardır. Bu hasta grubunda D-dimer testi yapmanın anlamı yoktur. Çünkü D-dimer ve klinik olasılık değerlendirmeleri yüksek riskli olmayan, kliniği stabil hasta gruplarında çalışılmıştır (76). Yüksek riskli hastalarda klinik tahmin skorları hesaplanmadan ve pre-test olasılık değerlendirilmeden tanıya yönelik görüntülemeler doğruca uygulanmalıdır.

Hastaneye hipotansiyon, hemodinamik kollaps, şok veya kardiyak arrest ile başvuran hastalarda PTE kuşkusu olması halinde tercih edilecek ilk tetkik yatak başı TTE olmalıdır. Bu klinik koşullarda TTE’de sağ ventrikül disfonksiyonu bulgusuna rastlanmaması, hemodinamik instabilitenin PTE kaynaklı olmadığına işaret eder. Bu

durumda hipotansiyona neden olabilecek başka sebepler aranmalıdır. TTE hipotansiyon ve hemodinamik kollaps etiyolojilerinin birçoğunu aydınlatılabildiğinden, bu tetkikle hastanın yönetiminde de önemli bir aşama hızlıca kat edilmiş olur. TTE ile sağ ventrikül disfonksiyon bulguları ve özellikle de McConnel gibi PTE için daha spesifik olan bir bulguya rastlandığında veya sağ kalp boşluklarında trombüs saptanması durumunda yüksek riskli PTE olarak kabul edilmelidir. BT uygulanması için yeterli zaman var ve hastanın klinik durumu uygunsa BTPA tetkiki yapılmalıdır. Ancak hastanın klinik durumu BT çekimi için zaman kaybedilemeyecek kadar ağırsa, kontrendikasyonlar gözden geçirildikten sonra trombolitik tedavi verilmelidir (34).

Yüksek riskli hastalarda tercih edilen reperfüzyon stratejisi olgudan olguya değişmekle birlikte en sık kullanılan yöntem medikal reperfüzyon, yani trombolitik ilaçlardır. PTE için kullanılan trombolitik ilaçlar streptokinaz, ürokinaz ve alteplazdır. Alteplaz rekombinant-doku plazminojen aktivatörü olup streptokinaz ve ürokinaza tercih edilir. Doku plazminojen aktivatörü olan alteplaz 100 mg 2 saatlik infüzyonla verilmektedir (77).

2.3.1.2 *Stabil olgularda tanısal yaklaşım ve tedavi*

Yukarda bahsi geçen tanısal yaklaşımın normotansif, genel durumu iyi olan hastalarda uygulanması önerilmemektedir. Hem hastalara gereksiz yere fazla tetkik yapılmasına sebep olur, hem de maliyet etkin değildir (78). Klinik tahmin skoru ve D-dimer testi ile şüpheli olguların %30'unda tanı güvenli bir şekilde dışlanabilmektedir (51). Klinik olasılığı yüksek olan hastalarda D-dimer testi istenmemelidir; çünkü bu hasta grubunda D-dimer testinin negatif prediktif değeri düşüktür.

Klinik olasılık değerlendirildikten ve D-dimer testi sonuçlandıktan sonra ileri inceleme gerektiği takdirde, sağlık kuruluşunun imkanlarına ve hastanın özelliklerine göre iki farklı yol izlenebilir. BTPA en yaygın kullanılan tetkiktir ve pulmoner arterlerde dolum defekti saptanmasıyla tanı koydurmaktadır. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda negatif prediktif değeri düşmekle birlikte bu durum nadirdir. Klinik olasılık (iki basamaklı Wells), D-dimer ve BTPA'nın kullanıldığı tanısal algoritmanın etkinliğinin analiz edildiği, katılımcıların %82'sinin ayaktan başvuran olgulardan oluştuğu 12 merkezli prospektif bir kohort çalışmasında bu algoritma ile vakaların %97,9'unda klinik yönetimin kararlaştırılabildiği sonucuna varılmıştır (51). 3306

hastanın 3 ay süreyle izlendiği bu çalışmada BTPA çekilmeden PTE tanısı dışlanan hasta grubunda 3 aylık VTE insidansı %0,5 olarak bulunmuştur ve ölümcül VTE'ye rastlanmamıştır. BT çekildikten sonra PTE tanısı dışlanan hasta grubunda ise 3 aylık VTE insidansı %1,3, VTE kaynaklı olduğu düşünülen ölüm oranı ise %1.3 (n=7) olarak bulunmuştur (51).

BTPA daha kolaylıkla ulaşılabilen bir tetkiktir. Ancak iyotlu kontrast ve radyasyon maruziyeti barındırması dezavantajlarıdır. İyotlu kontrast böbreklerde akut hasar, tiroid fonksiyon bozukluğu ve anafilaksiye neden olabilmektedir. Gebelerde kullanımı kısıtlıdır. Bunun haricinde özellikle genç kadın hastalarda, meme dokusunun iyonizan radyasyondan etkilenimi daha fazladır ve genetik olarak yatkın hastalarda meme kanseri riski artmaktadır (79).

BTPA'nın kullanılamadığı bazı durumlarda ventilasyon perfüzyon sintigrafisi (V/P) tanısal süreçte önemli rol oynar. Klinik olasılığı düşük ve orta olan hastalarda V/P sintigrafisinin “normal” ve “düşük olasılıklı PTE” sonuçları tanıyı dışlamaktadır (80). V/P sintigrafisi “non-diagnostik” sonuçlanan düşük klinik olasılıklı hastalarda alt ekstremité venöz ultrasonografisinde DVT saptanmaması, V/P sintigrafisi tetkikinin negatif prediktif değerini artırmaktadır (81). Akciğer filmi normal olan bireylerde V/P sintigrafisinin tanısal sonuç verme ihtimali de yine artmaktadır.

Stabil hastalarda PTE tanısı doğrulandıktan sonra antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Hastaların böbrek fonksiyonları, komorbid hastalıkları (protez kapak vs.), gebelik/laktasyon durumları ve vücut ağırlıkları göz önünde bulundurularak seçim yapılmalıdır. Başlangıç tedavisinde heparin (UFH veya DMAH), yeni kuşak oral antikoagülanlar (YOAK) veya fondaparinux seçilebilir. Heparinin kanama riski ve heparin ilişkili immün trombositopeni yapma ihtimali daha fazladır; ancak gebelerde, böbrek fonksiyon bozukluğunda en uygun tercihtir. Antifosfolipid sendromu, protez kalp kapağı olan hastalarda YOAK uygun değildir. Glomerüler filtrasyon hızı 30'un altında olan ileri evre böbrek yetmezliğinde YOAK kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır. Varfarin gibi vitamin K antagonistleri (VKA) tek başına başlangıç tedavisi olarak verilmemeli, mutlaka başka bir antikoagülan tedaviyle birlikte başlanmalıdır. Prognostik olarak orta-yüksek riskli grubun trombolitik

gereksiniminin her an doğabileceği göz önünde bulundurulmalı, bu açıdan hazırlıklı olunmalıdır (77).

2.3.2 Kardiyak disfonksiyonun değerlendirilmesi

2.3.2.1 Ekokardiyografi

Pulmoner arterlerde akımı kısıtlayan oklüzif ve non-oklüzif patolojiler pulmonar vasküler direnci artırarak sağ ventrikülün iş yükünde artışa sebebiyet verir. Buna ilk olarak dilatasyonla yanıt veren sağ ventrikülde miyosit geriminin artması ve nörohümorale mekanizmalarla devreye giren inotropik ve kronotropik stimülasyon sağ ventrikülün kontraktilitesinin artmasını sağlar. Ancak miyositlerin aşırı gerimi, miyokarda inflamasyon ve hipoksi sebebiyle miyokardın artan oksijen talebinin karşılanmaması kardiyak kontraktileti olumsuz etkiler. Sağ ventrikülün kontraksiyonunun uzaması sol ventrikülün diyastol başındaki dolumu engelleyerek, bu yolla kardiyak debinin düşmesine sebep olur. Sistemik hipotansiyon ve hemodinamik etkilenme bu yolla ortaya çıkmaktadır (82). Hemodinamik kötüleşme ise arteriyel hipoksemiye daha da derinleştirmektedir (83).

TTE ile hastaların sağ kalp boşluklarının, kapak fonksiyonlarının, triküspit jet regürgitasyon velositesinin, sağ ventrikül duvarlarındaki diskinezinin değerlendirilmesi prognostik öneme sahiptir. Ayrıca inferior vena kavanın genişlemesi ve inspiyumla yeteri kadar kollabe olmaması da sistemik konjesyonu ve pulmoner embolinin ağırlığını gösterir. Sağ boşluklarda trombüs bulunması yine kötü prognoz göstergesidir. Sağ ventrikül serbest duvarının apekse göre diskordant hipokinezisine McConnel bulgusu denir ve erken mortalite ile ilişkilidir. Dört kalp boşluğunu da gören açıda ölçülen sağ ventrikül/sol ventrikül oranının $> 0,9$ olması da kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (20, 84, 85).

PTE ilişkili değişikliklerin yanı sıra perikardiyal efüzyon, sol kalp yetmezliği, önceden tanı konulmamış kapak hastalıkları gibi eşlik edebilecek diğer patolojileri de gözler önüne serdiğinden TTE, PTE hastalarında önemli bir tanısal araçtır (86).

2.3.2.2 Bilgisayarlı Tomografide kardiyak disfonksiyon bulguları

BTPA ile hem PTE tanısı konulabilirken hem de sağ ventrikül disfonksiyonunu işaret eden bulgular saptanabilir. Sağ ventrikül/sol ventrikül (RV/LV) oranının $0,9$

veya 1’den büyük olması 3 aylık mortalite riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (87). İnterventriküler septumun sola deviasyonu da başka bir çalışmada artmış ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (19). BTPA ile trombüs yükü de kantitatif olarak skorlanabilmektedir. Bu sebeple geliştirilmiş birçok skorlama sistemi mevcut olup en sık kullanılanları Mastora ve Qanadlı skorlarıdır. Mastora skoru pratikteki kullanımını kolaylaştırmak için sonradan sadeleştirilmiştir. Bunların haricinde süperior vena kava (SVC) ve azygos çapındaki artışın da pulmoner emboli ağırlığı ve mortalite ile pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur (18).

Trombüs yükünü değerlendirmek için hesaplanan pulmoner arteriyel obstrüksiyon indeksi için farklı skorlama modelleri tanımlanmıştır. Mastora, Qanadlı, Kirchner skorları birbirleriyle korelasyon gösteren skorlama yöntemlerindendir (16).

Qanadlı skorunda her akciğer 10 segmente ayrılmaktadır (üst loblar için üçer, orta lob ve lingula için ikişer, alt loblar için beşer segment) (88). Embolinin etkilemediği segment puanlanmamaktadır. Bir segmentin parsiyel obstrüksiyonu 1 puan, total obstrüksiyonu 2 puan almaktadır. Trombüs daha proksimal seviyedeysen (interlober, lobar, ana pulmoner arterler), trombüsün bulunduğu arterden köken alan segmentlerin sayısı ağırlığınca puanlanır. Maksimum skor 40 olarak hesaplanabilir. İzole subsegmental trombüs 1 puan kabul edilmektedir (88).

Mastora skorunda, mediasten bölgesinde 5 vasküler yapı (ana pulmoner arter, sağ ana pulmoner arter, sol ana pulmoner arter, sağ ve sol interlober arter), biraz distalinde 6 adet lobar arter (üst lobar arterler, orta lobar, linguler, alt lobar arterler), en distalde 20 segmental arter olmak üzere toplam 31 vasküler yatak ayrı ayrı değerlendirilir (89). Bu skorlamada 31 vasküler yatağın her biri 0’den 5’e kadar birer birer skorlanır. Trombüs yoksa puan verilmez. Obstrüksiyon derecesine göre %0-24 arasında 1 puan, %25-49 arasında 2 puan, %50-74 arasında 3 puan, %75-%99 arasında 4 puan, total obstrüksiyonda 5 puan verilir. Hesaplanabilecek maksimum skor 155’tir. Skorlama sistemi daha kompleks olup daha çok zaman almaktadır. Bu sebeple 3 basamaklı sadeleştirilmiş versiyonu da kullanılmaktadır. 3 basamaklı skorlamada %0-49 arasında 1 puan, %50-99 arasında 2 puan, total obstrüksiyonda 3 puan verilir. Bu hesaplama modelinde bir hastanın alabileceği maksimum skor 93’tür. Her bir skorlama sisteminde hasta için hesaplanan skorun, o skorlama sisteminde alınabilecek

maksimum skora oranı yüzdelik olarak hesaplanır. Hesaplanan bu oran vasküler obstrüksiyon indeksi (VOI) veya pulmoner arter obstrüksiyon indeksi (PAOI) olarak tanımlanır (16, 89).

2.3.3 Laboratuvar incelemeleri

2.3.3.1 Natriüretik peptidler

Pulmoner embolide sağ kalbin duvarlarındaki gerim artışı B-tip natriüretik peptid (BNP) salınımında artışa neden olmaktadır. N-terminal (NT) proBNP ve BNP seviyelerindeki artışın pulmoner embolide kötü gidişat ve artmış mortalite ile ilişkisini ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır (90, 91). Natriüretik peptidlerin yüksek düzeylerinin PTE'de mortaliteyi ön görmedeki gücü (pozitif prediktif değer) düşükken; normal düzeylerinin negatif prediktif değerinin yüksek olduğu görülmüştür (92, 93). Bir metaanaliz çalışmasında NT-proBNP ve BNP düzeylerindeki artış erken dönem mortalite ile ilişkili bulunmuştur (93).

2.3.3.2 Kardiyak troponinler

Troponin T (TnT) ve troponin I (TnI) miyokard hasarının göstergelerinden olup pulmoner embolinin ağırlığı ile korelasyon göstermektedir. Troponin düzeylerinin eşik değerin üzerinde olması pulmoner embolide artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (94). Artmış troponin seviyelerinin spesifitesi ve kötü gidişat/mortalite ile ilgili pozitif prediktif değeri düşükken, normal troponin seviyelerinin sensitivitesi ve negatif prediktif değeri yüksek bulunmuştur (95). Hs-TnT (high sensitive troponin T) yaşa uyarlanmış eşik değerler ile yorumlandığında ise negatif prediktif değer daha da güçlenmektedir (96).

2.3.3.3 Prognostik değeri gösterilmiş diğer biyobelirteçler

Literatüre bakıldığında kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein-HFABP (heart type fatty acid binding protein) düzeyindeki artış artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (97). Bunun haricinde hiponatremi, hiperlaktatemi, serum kreatinin düzeyindeki artış ve glomerüler filtrasyon hızındaki düşüş pulmoner embolide kötü gidişatın göstergeleri olarak yorumlanmıştır (98-100).

2.4 Pentraxin-3

Pentraxinler vücutta doğal immüniteyi düzenleyen bir protein grubudur. İçinde kısa ve uzun pentaxinleri barındıran bu proteinler siklik multimerik yapıdadırlar. C-reaktif protein (CRP), serum amiloid P (SAP) kısa pentraxinlerdendir. Pentraxin-3 (PTX-3) ise uzun pentraxin olarak kabul edilmektedir. Sentezini indükleyen stimuluslar, bağlandığı ligandlar ve kromozomal lokasyonu CRP'den farklıdır. CRP karaciğerde sentezlenen ve interlökin 6 (IL-6) başta olmak üzere inflamatuvar sitokinler tarafınca salınımı indüklenen bir akut faz proteinidir. PTX-3 ise interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörü – α (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinlerin sinyali ile birçok farklı hücre (mononükleer fagositler, dendritik hücreler, nötrofiller, endotel hücreleri, düz kas hücresi, fibroblastlar, adipositler) tarafınca sentezlenebilmektedir. CRP'nin aksine, sentez ve salınımı IL-6 ile indüklenmemektedir. TNF- α ile indüklenbilmesinden ötürü “TNF ile stimüle edilen gen 14 (TSG14)” olarak da adlandırılmaktadır (101, 102).

Rolph ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aterosklerotik lezyonlarda PTX-3 ekspresyonu gösterilmiş, PTX-3'ün ateroskleroz, aterotromboz patogenezinde rol alabileceği ortaya konmuştur (103). Böylece PTX-3'ün vasküler inflamatuvar olaylarda tanısal bir gereç olarak kullanılmasının önü açılmıştır. Akut koroner sendrom bulgularıyla koroner bakım ünitesine yatan 37 hasta ile yapılan bir çalışmada, katılımcıların plazma PTX-3 konsantrasyonları yaşları uyarlanmış kontrol grubuna göre (2.01 ng/ml) daha yüksek bulunmuştur (104). Bu çalışmayla PTX-3'ün akut miyokard enfarktüsünde (AMI) bir belirteç olarak kullanılabileceği fikri öne sürülmüştür. Japonya'da yapılan başka bir çalışmada daha sensitif bir analiz yöntemi geliştirilmiş ve anstabil anjina pektoris (USAP) hastalarında PTX-3 düzeylerinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (105). Üstelik bu çalışmada USAP hastaları, hem koroner girişim yapılan efor anjinalı hasta grubuyla; hem koroner arter hastalığı ile takip edilen ancak girişim yapılmayan hastalarla; hem de koroner arter hastalığı riski taşıyan hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet gibi hastalıkları olan hasta grubuyla kıyaslanmıştır. Bu çalışma ile PTX-3 plazma düzeylerinin, koroner girişim gerekliliği konusunda fikir verebileceği kanısına ulaşılmıştır (105).

2.4.1 PTE tanısında Pentraxin 3

Pulmoner emboli ile PTX-3 düzeyini inceleyen araştırmalar kısıtlıdır. Japonya'da pulmoner hipertansiyon tanısı alan 50 hasta, bağ doku hastalığı olup pulmoner hipertansiyonu olmayan 34 hasta ve 100 sağlıklı kişinin dahil olduğu bir çalışmada PTX-3 düzeyinin pulmoner hipertansiyon tanısını öngörebileceği ve bağ doku hastalığı olan hastalarda BNP'den daha iyi bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır (13). Bundan sonra yapılan başka bir çalışmada kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) hastaları ile stabil PTE hastalarında PTX-3, BNP ve CRP düzeyleri karşılaştırılmış, PTX-3'ün KTEPH tanısını öngörmede BNP'den daha sensitif bir belirteç olabileceği ortaya konmuştur (106).

PTX-3'ün akut PTE'deki tanısal rolünü inceleyen bir çalışmada, PTE tanısı alan 22 hasta ve 20 sağlıklı katılımcı PTX-3 düzeyleri açısından kıyaslanmıştır. Hasta grubunda PTX-3 düzeyi yüksek bulunmuştur (107). Hasta grubundan 1 ay sonra yeniden örnekleme yapılmış ve PTX-3 düzeyinin zamanla azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada hasta ve kontrol grubunun yaş olarak eşleşmediği, hasta grubunun daha ileri yaşta olduğu göze çarpmaktadır (108). PTE tanısı alan 50 olgu ve 24 kişilik kontrol grubunun yer aldığı başka bir çalışmada da PTX-3 seviyelerinin PTE grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır (109). Ancak bu çalışmada da kullanılan kontrol grubu sağlıklı gönüllülerden oluşturulmuş olup hasta grubuyla yaş olarak eşleşmemektedir. Hasta grubunda PTX-3 düzeyi ile prognostik diğer parametreler (PESI skoru, mortalite, PTE risk grubu) arasında istatistiksel anlamlı bir sonuca erişilmediği görülmüştür (108). PTX-3 düzeyinin PTE hastalarında prognostik önemini araştırmayı amaçlayan bir başka çalışmada 117 PTE hastası PTX-3 düzeyine göre iki gruba ayrılarak incelenmiştir (14). PTX-3 düzeyi 3 ng/ml üstünde olan hasta grubunda prognoz daha kötü olduğu, kardiyak ölümlerin ve rekürren PTE ihtimalinin arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada PTX-3 düzeyi ile Wells klinik olasılık sınıfları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (14).

2.5 PTE Tedavisi

PTE hastalarında destek tedavisinin yanında hastalığın ağırlığına göre parenteral ve oral bazı tedaviler kullanılmaktadır. En sık kullanılan medikal tedavi antikoagülanlardır. Antikoagülanlar yeni trombüs oluşumunu engelleyerek nüks ve mortaliteyi azaltmaktadır. Klinik olasılık skoru orta ve yüksek olan hastalarda antikoagülan tedavi, hastanın kanama riski de göz önüne alınarak, henüz tanısal süreç devam ederken başlanabilir (34). Hemodinamisi instabil hastalarda trombolitik tedavi gündeme gelir. Yüksek kanama riski sebebiyle bu tedaviler başlanmadan önce kontrendikasyon oluşturabilecek durumlar gözden geçirilmelidir. Orta-yüksek riskli hastalarda hasta bazlı değerlendirme önerilmektedir. Bu hasta grubunda antikoagülasyon ile tedaviye başlanması, yakın hemodinamik izlem yapılması ve hemodinamik kötüleşme veya kardiyak arrest durumunda trombolitik tedavi uygulanması önerilmektedir (109).

2.5.1 Antikoagülan Tedaviler

2.5.1.1 Unfraksiyone heparin (UFH)

Standart heparin olarak bilinir. Subkütan veya intravenöz (IV) yolla uygulanır. Antikoagülan etkisini antitrombine bağlanarak trombin inhibisyonu yaparak ve kısmen faktör Xa'yı inhibe ederek sağlamaktadır. Bu yolaklar dışında endotel ve trombositler üzerine de etki ederek kanama riskini artırır. Etkinliği kanda aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile takip edilmektedir (110). IV yoldan uygulandığında 80 IU/kg bolus dozunu takiben 18 IU/kg/saat dozunda uygulanması ve aralıklı olarak aPTT takibi yapılması önerilmektedir. Hedef aPTT düzeyi bazal aPTT düzeyinin 1.5-2 katı olarak belirlenmektedir (111, 112).

2.5.1.2 Düşük molekül ağırlıklı heparin

Unfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilen düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) faktör Xa'yı standart heparine göre 1000 kat daha spesifik olarak inhibe etmektedir. Plazma yarılanma ömürleri dozdan bağımsız olduğu için standart heparinin aksine rutin etkinlik takibi gerektirmezler. PTE'de kullanılabilecek parenteral antikoagülanlardan olup, dozu kiloya göre ayarlanmaktadır. Renal yol ile atıldığı için ileri evre böbrek yetmezliği hastalarında (glomerüler filtrasyon hızı < 15) kullanılması uygun bulunmamaktadır. Enoksaparin,

dalteparin, tinzaparin ve bemiparin DMAH grubunda yer alan belli başlı ilaçlardır (113). Majör kanama ve nüks açısından standart heparine üstün olduğunu bildiren bir metaanaliz mevcuttur (114). Gebelerde ve emzirenlerde güvenle kullanılabilir (115, 116)

2.5.1.3 Fondaparinux

Faktör Xa'yı inhibe eden sentetik bir antikoagülandır. Parenteral yolla uygulanmaktadır. PTE'de IV UFH kadar etkin ve güvenli olduğu gösterilmiştir (117). Platelet faktör 4'e (PF-4) bağlanarak trombositopeni yapmasıyla bilinen UFH'nın aksine PF-4 ile etkileşime girmez. Bu sebeple heparin ilişkili trombositopeni (HİT) durumunda fondaparinux tercih edilmektedir (118). VTE'nin hem tedavisinde hem de primer profilaksisinde kullanımı uygun görülmüştür. Tedavi dozu 50 kg altındaki hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arasındaki hastalarda 7.5 mg/gün, 100 kg üstündeki hastalarda 10 mg/gün olarak belirlemiştir (119, 120).

2.5.1.4 Varfarin

Vitamin K antagonisti olarak en sık kullanılan ilaç olup, sentezi K vitamini bağımlı olan faktör II, faktör VII, faktör IX ve faktör X'u inhibe ederek antikoagülan etki gösterir. Etkinliği PTZ-INR (protrombin zamanı, international normalized ratio) ile takip edilmektedir. Sentezi K vitamini bağımlı olan protein C ve protein S inhibisyonu da yaptığından tek başına başlanmamalıdır. PTZ-INR hedef aralığa gelene kadar (2-3x) köprü tedavisi olarak başka bir antikoagülan ilaçla en az 3-5 gün kullanılması gerekmektedir (121). Teratojen etkisinden dolayı gebelerde kullanılmaz (122). Yaygın ilaç etkileşimleri nedeniyle varfarin başlanmadan önce hastanın kullandığı diğer ilaçlar sorgulanmalıdır (123).

2.5.1.5 Yeni oral antikoagülanlar

Yeni oral antikoagülan ilaçlar (YOAK), aktive olmuş bir koagülasyon faktörünü doğrudan hedef alarak antikoagülasyon sağlamaktadır. Bu hedef molekül rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban için faktör Xa iken, dabigatran için trombindir. Vitamin K antagonistlerine kıyasla daha az ilaç etkileşimi olduğundan son tedavi kılavuzlarında VKA'ya tercih edilmesi önerilmektedir. Rivaroksaban için önerilen doz ilk 3 hafta için 2x15 mg, sonrasında 1x20 mg'dır. Apiksaban 2x10 mg 1 hafta süreyle verildikten sonra idame sürecinde 2x5 mg olarak kullanılmaktadır. Dabigatran ve edoksaban PTE tedavisinde ilk ajan olarak başlanmamaktadır. Edoksaban 7 günlük

parenteral tedavi sonrasında 60 mg/gün , dabigatran ise 5-10 günlük parenteral tedavi sonrasında 2x150 mg dozunda idame edilmektedir. YOAK grubu ilaçlarda tedavi monitörizasyonu gerekmemekle birlikte ileri evre böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (glomerüler filtrasyon hızı < 30 ml/dk). Antifosfolipid antikor sendromunda ve mekanik kalp kapak protezi olan hastalarda kullanım onayı olmadığından bu hasta gruplarında kullanılmamaktadır (34, 124).

2.5.2 Reperfüzyon Tedavisi

Yüksek mortalite riski olan, hemodinamik olarak stabil olmayan olgularda reperfüzyon tedavileri önerilmektedir. Bu maksatla en sık kullanılan reperfüzyon stratejisi sistemik trombolitik tedavilerdir. Sistemik trombolitik tedavinin kontrendike olduğu veya trombolitik tedaviye yanıt alınamayan durumlarda perkütan kateter girişim ve cerrahi embolektomi de alternatif seçenekler arasındadır. Sağ kalp boşluklarında trombus olan olgularda cerrahi embolektomi tercih edilmelidir (34).

Sistemik trombolitik tedaviler pulmoner arter yatağını tıkayan trombüste fibrinolizis yoluyla yıkım yaparak hemodinamide, pulmoner perfüzyonda ve sağ ventrikül fonksiyonlarında hızlı bir iyileşme sağlamaktadır. Semptom başladıktan sonraki ilk 48 saat içerisinde verildiğinde tedavi etkinliği daha belirgindir. İlk 14 gün içerisinde verildiğinde de etkinlik sağladığı görülmüştür (125). Trombolitik tedaviler arasında rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rtPA; alteplaz), streptokinaz ve ürokinaza tercih edilmektedir. Alteplaz iv yoldan 2 saatlik infüzyonla 100 mg dozda verilmektedir. Yüksek kanama riski nedeniyle hastalar tedavi öncesi kontrendikasyonlar açısından araştırılmalıdır. Trombolitik tedaviye kontrendikasyon oluşturan durumlar Tablo 6'da listelenmiştir (34).

Tablo 6. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları (34)

Mutlak kontrendikasyonlar	Rölatif kontrendikasyonlar
Hemorajik inme veya kaynağı bilinmeyen inme öyküsü	Son 6 ay içinde geçici iskemik atak öyküsü
Son 6 ay içinde iskemik inme öyküsü	Oral antikoagülasyon
Santral sinir sistemi (SSS) neoplazmı	Gebelik ve post-partum 1.hafta
Son 3 hafta içinde majör travma, cerrahi veya kafa travması öyküsü	Kompresyon yapılamayacak ponksiyonların mevcut olması
Kanama diyatezi	Travmatik resüsitasyon
Aktif kanama	Refrakter hipertansiyon (SKB > 180 mmHg)
	İleri evre karaciğer yetmezliği
	Enfektif endokardit
	Aktif peptik ülser

2.5.3 Tedavi Süresinin Belirlenmesi

PTE’de antikoagülan tedavi hem akut süreci iyileştirmek hem de rekürrensi önlemek için kullanılmaktadır. Nüksün önlenmesi için her hastada en az 3 ay antikoagülan tedaviye devam edilmelidir. Hastanın tedavi süresinin uzatılması kararı ise, kanama ve nüks riski göz önünde bulundurularak verilmelidir. Majör cerrahi geçirme, fraktürün eşlik ettiği travma öyküsü ve 3 günden uzun süre yatak istirahati gibi yüksek risk faktörü sonrasında gelişen PTE olgularında tedavi 3 ay ile tamamlanabilir. Minör risk faktörü sonrasında gelişen veya risk durumunun devam ettiği (aktif malignensi gibi) olgularda ise uzatılmış tedavi önerilmektedir. Herhangi bir risk faktörü olmadan tekrarlayan (>1) VTE geçiren hastalarda süresiz tedavi önerilmektedir. Antifosfolipid antikor sendromu olan hastalarda da vitamin K antagonisti (varfarin) ile süresiz antikoagülasyon önerilmektedir. Hastalar tedavi süresince belirli periyotlarla klinik olarak değerlendirilmeli, ilaç uyumu, böbrek/karaciğer fonksiyonları, nüks ve kanama riskleri gözden geçirilmelidir (34).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesinde (Göğüs Hastalıkları, Acil Tıp Anabilim Dalı) 23.12.2020-22.09.2021 tarihleri arasında yürütülmüş olup, çalışma dizaynı prospektif vaka kontrol şeklindedir. Çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje No: GO 20/1047, 03.11.2020 tarih, 2020/18-14 no'lu karar). COVID-19 pandemisinin yarattığı aksaklık nedeniyle hedeflenen hasta sayısına istenilen sürede ulaşılamamış, bu nedenle ek süre talep edilmiştir. Etik kurulun 30.03.2021 tarihli kararıyla çalışma sonlandırılma tarihi 22.09.2021 olarak güncellenmiştir. Etik kurul onayından sonra, çalışmaya dahil edilecek hastalardan ve/veya hasta yakınlarından yazılı onamları (EK-1) alınmak kaydıyla kan örnekleri alınmıştır. Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeler Birimi tarafınca desteklenmiştir (Proje ID: 19510, proje kodu: THD-2021-19510). Serumdan PTX-3 düzeyini analiz eden ELISA kitleri bu destek sayesinde alınmıştır.

3.1 Araştırmanın Evreni, Örneklemi, Araştırma Grubu

Araştırmanın evreni acil veya poliklinik başvurularında PTE'den şüphelenilen ve bu nedenle BT çekilmesi gereken hastalardır. Araştırmanın örneklemi 23.12.2020-22.09.2021 tarihleri arasında Hacettepe acil servis veya Göğüs Hastalıkları poliklinik başvurularında veya Göğüs Hastalıkları konsültasyonu ile değerlendirilen ve PTE kuşkusuyla BTPA çekilen hastalar oluşturmaktadır. Hiçbir hastaya araştırma amaçlı BTPA çekilmemiştir.

3.1.1 Araştırmaya dâhil edilme kriterleri:

- 1) Erişkin yaş grubunda olmak (>18 yaş)
- 2) PTE kuşkusu nedeniyle BTPA çekilmiş olmak

3.1.2 Araştırmaya dâhil edilmeme kriterleri:

- 1) Herhangi bir kontrendikasyon nedeniyle (kontrast alerjisi, KBH gibi) kontrastlı tetkik yapılamamış olması
- 2) Gebe olmak
- 3) Çocuk hastalar

- 4) BT tetkiki pulmoner emboli tanısı koyabilmek veya ekarte etmek için suboptimal olan hastalar
- 5) Hastaneye herhangi bir sebeple yatırılmış ve yatırıldıktan sonra 72 saatten uzun süre geçmişse
- 6) KTEPH tanısı olan veya BT tetkikinde sadece kronik trombüs bulguları olan hastalar
- 7) Çalışmaya katılmaya rızası ve onamı olmayan hastalar

3.2 Araştırma Yöntemi ve Verilerin Toplanması

Araştırma için 174 hastadan, BTPA çekiminden önce veya çekimden sonraki 24 saat içinde kan örneği alındı. Hastaların öykü, vital ve muayene bulguları not edildi. Tüm hastaların Wells klinik olasılık skorları ve PTE olan hastaların PESI skorları hesaplandı. Radyolojik görüntülemeler Radyoloji Anabilim Dalı ile birlikte değerlendirildi. PTE tanısı alan hastaların trombüs yükü indeksleri (Mastora ve Qanadli) hesaplandı; sağ ventrikül/sol ventrikül (RV/LV) oranları ve pulmoner arter çapları ölçüldü. Üç hastanın BT tetkiki pulmoner emboli tanısı için suboptimal olduğundan çalışma dışı bırakıldı. BT tetkikinde sadece kronik trombüs bulguları olan, akut emboli izlenmeyen 3 hasta yine çalışma dışında kaldı. İki hastaya BT tetkiki ile PTE tanısı konuldu ancak belli kesitlerin görüntüsü eksik olduğundan Mastora ve Qanadli indeksleri hesaplanmadı. Hastalardan tanı ve tedavi sürecinde rutin alınan biyokimyasal kan tetkikleri, diğer radyolojik görüntülemeler (Doppler ultrason gibi) ve TTE raporları hastanenin bilgi işletim sistemi üzerinden kaydedildi. Çalışma protokolüne uymayan 6 hastanın çalışma dışı kalması sonrası, kalan 168 hastanın serum örnekleri PTX-3 analizi için -80 °C derin dondurucuda saklandı. Çalışma için tüm örnekler aynı gün ELISA kit ile PTX-3 düzeyi için analiz edildi. İki hastanın serum örneği analize uygun olmadığından PTX-3 düzeyi ölçülemedi. Bütün bu veriler daha önce hazırlanmış veri toplama formuna işlendi (EK-2).

3.3 Biyokimyasal Analizler

Hastalardan alınan kan örnekleri Hacettepe Hastanesi Acil Laboratuvarında 4000 devir/dakika ile 5 dk santrifüj edildikten sonra -80 °C'de muhafaza edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalardan serum örnekleri ayrıldıktan sonra laboratuvar analizleri topluca yapıldı. Serumlar, analiz için bir gün önce oda sıcaklığına alındı.

PTX-3 analizleri Andy-gene™ tarafınca üretilen ELISA kitler ile yapıldı (Human PTX3/Pentraxin 3 ELISA Kit; Fangtai District, Beijing, China). ELISA (enzim bağlantılı immünsorbant analiz – enzyme linked immunsorbent assay) antijen-antikor kompleksi oluşturmak yoluyla, enzim aktivitesini veya protein miktarını tayin etmek için kullanılan kantitatif bir tetkik yöntemidir.

Analiz için kullanılan ELISA kit sandviç ELISA metoduna göre tasarlanmıştı. Her bir ELISA kit, içinde antikor barındıran 96 kuyucuklu plate ve tetkik için uygun solüsyonları içermekteydi. Standartlar ve örnekler kitin kullanım kılavuzuna göre uygun şekilde hazırlandı. Örneklerin dilüsyonu 1/11 oranında yapıldı. Hacettepe Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarındaki ELISA cihazında ölçümler yapıldı.

Ölçüm aralığı: 0-2,7 ng/ml

Sensitivite: 15 pg/ml

İntraassay değişkenlik: CV <%8

İnterassay değişkenlik: CV <%10

3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 23.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya median [25.-75.yüzdelik] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi veya Fisher kesin test ile araştırıldı. Gruplar sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılmadan önce parametrik test varsayımları (normallik ve varyansların homojenliği) kontrol edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki bağımsız grup arası farklılıklar; parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile incelendi. Parametrik test varsayımlarının sağlanmaması durumunda ise iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. PTX3'ün PE tanısı koymadaki katkısı

lojistik regresyon analizi ile belirlendi. Oluřturulan modelin tanı ayırıcılığındaki gücü ROC eğrisi analizi ile belirlendi. PE tanısından sonraki ölüm olasılıkları Kaplan Meier çarpım limit kestirim yöntemi ile belirlendi. PE olan ve olmayan grubun sağkalım eğrisi log rank testi ile karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

3.5 Etik Kurul Onayı

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03.11.2020 tarih, 2020/18-14 no'lu kararla onay verilmiştir (EK-1).



4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 23.12.2020-22.09.2021 tarihleri arasında başvuran ve PTE şüphesiyle BTPA çekilen hastalardan BTPA sonucu tanısal olan 168 hastanın demografik verileri, klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri değerlendirilmiştir.

Hastalar BTPA sonucuna göre iki gruba ayrılmıştır; Grup 1: PTE saptanan grup, Grup 2: PTE saptanmayan grup. İstatistiksel analizi yapılan 168 hastanın 91'i (%54,2) PTE saptanan grupta (Grup 1), 77'si (%45,8) PTE saptanmayan grupta yer almaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 91'i erkek (%54,2), 77'si (%45,8) kadındır. Yaş ortalaması tüm gruplar için $61,51 \pm 16,78$ yıl; erkekler için $59,84 \pm 16,97$ yıl; kadınlar için $63,49 \pm 16,44$ yıl olarak saptandı. Hastaların 92'si (%54,8) hiç sigara içmemiş; 21'i (%12,5) aktif olarak sigara içmekteydi. Daha önce sigara içmiş; ancak sigara içmeyi bırakmış hastaların sayısı ise 55'ti (%32,7).

Komorbid hastalıklar içerisinde en sık rastlananlar sırasıyla hipertansiyon ($n = 78$; %46,4); malignite ($n = 61$; %36,3); diabetes mellitus ($n = 45$; %26,8); koroner arter hastalığı ($n = 27$; %16,1); konjestif kalp yetmezliği ($n = 15$; %8,9); kronik obstrüktif akciğer hastalığı ($n = 14$; %8,3); astım ($n = 12$; %7,1); serebrovasküler hastalık ($n = 11$; %6,5); atriyal fibrilasyon ($n = 10$; %6); demans ($n = 6$; %3,6); kronik böbrek hastalığı ($n = 5$; %3); kronik karaciğer hastalığı ($n = 4$; %2,4) şeklindeydi. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri ve komorbid hastalıkları **Tablo 7**'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Çalışmaya alınan tüm hastaların cinsiyet, yaş, sigara içme durumları ve komorbid hastalıkları

	Hasta sayısı n = 168	Yüzde (%)
PTE olan (Grup 1)	91	54,2
PTE olmayan (Grup 2)	77	45,8
Erkek	91	54,2
Kadın	77	45,8
Yaş (yıl)	61,51 ± 16,78	
Erkek-Yaş	59,84 ± 16,97	
Kadın-Yaş	63,49 ± 16,44	
Sigara içme durumu		
Hiç içmemiş	92	54,8
Aktif içici	21	12,5
Exsmoker	55	32,7
Diabetes mellitus	45	26,8
Hipertansiyon	78	46,4
KOAH	14	8,3
KAH	27	16,1
Konjestif kalp yetmezliği	15	8,9
Astım	12	7,1
Malignite	61	36,3
Serebrovasküler hastalık	11	6,5
Demans	6	3,6
Kronik böbrek hastalığı	5	3,0
Kronik karaciğer hastalığı	4	2,4
AF	10	6,0

PTE: pulmoner tromboemboli; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KAH: koroner arter hastalığı; AF: atriyal fibrilasyon

PTE olan ve PTE olmayan gruplarda yaş ortalaması, cinsiyet, sigara içme durumları ve komorbid hastalıkların oranları ve karşılaştırmaları **Tablo 8**'de gösterilmiştir. İki grubun yaş ortalaması, cinsiyet oranları arasında anlamlı fark yoktu (p değerleri sırasıyla 0,356 ve 0,826). Sigara içme durumları ve sigara içenlerin kullanmış olduğu sigara kümülatif dozu (paket x yıl olarak) iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla p = 0,259 ve p = 0,575).

Tablo 8. PTE olan (Grup 1) ve PTE olmayan (Grup 2) gruplarda demografik verilerin ve komorbid hastalıkların karşılaştırılması

N=168	PTE olan (Grup 1) (n=91)	PTE olmayan (Grup 2) (n=77)	p
Yaş (yıl)	62,62 ± 14,88	60,21 ± 18,80	0,356
Cinsiyet Erkek (n= 91) Kadın (n=77)	50 (%54,,9) 41 (%45,1)	41 (%53,2) 36 (%46,8)	0,826
Sigara Hiç içmemiş Aktif içici Exsmoker	45 (%49,5) 14 (%15,4) 32 (%35,2)	47 (%61) 7 (%9,1) 23 (%29,9)	0,259
Sigara içmiş olanlarda kümülatif doz (paket x yıl)	30 ± 22,63	35 ± 20,27	0,575
Diabetes mellitus	24 (%26,4)	21 (%27,3)	1,000
Hipertansiyon	47 (%51,6)	31 (%40,3)	0,140
KOAH	4 (%4,4)	10 (%13,0)	0,084
KAH	11 (%12,1)	16 (%20,8)	0,188
Konjestif kalp yetmezliği	7 (%7,7)	8 (%10,4)	0,734
Astım	7 (%7,7)	5 (%6,5)	1,000
Malignite	37 (%40,7)	24 (%31,2)	0,202
Serebrovasküler hastalık	7 (%7,7)	4 (%5,2)	0,735
Demans	2 (%2,2)	4 (%5,2)	0,414
Kronik böbrek hastalığı	1 (%1,1)	4 (%5,2)	0,180
Kronik karaciğer hastalığı	2 (%2,2)	2 (%2,6)	1,000
AF	1 (%1,1)	9 (%11,7)	0,006*

PTE: pulmoner tromboemboli; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KAH: koroner arter hastalığı; AF: atriyal fibrilasyon

İki grup arasında diabetes mellitus, hipertansiyon, KOAH, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, astım, malignite, serebrovasküler hastalık, demans, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı sıklıkları benzerdi. Atriyal

fibrilasyon (AF) sıklığı PTE olan grupta %1,1 iken ($n = 1$); PTE olmayan grupta %11,7 ($n = 9$) olarak görüldü. PTE olmayan grupta AF daha sık görülmüş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,006$).

Hastaların vital bulgularının karşılaştırmalı verileri **Tablo 9**'da gösterilmiştir. İki grup arasında solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve vücut sıcaklığının medyan değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Diyastolik kan basıncı ortalaması iki grup arasında benzerdi. Sistolik kan basıncı ortalaması PTE grubunda $119,42 \pm 17,42$ iken, PTE olmayan grupta $126,92 \pm 28,59$ olarak görüldü. PTE grubunun sistolik kan basıncı ortalaması PTE olmayan gruba göre daha düşüktü ($p = 0,047$).

Tablo 9. Çalışma gruplarının vital bulguları

	Grup 1 PTE	Grup 2 PTE olmayan	p
Sistolik kan basıncı (mmHg) $\bar{x} \pm s$ *	$119,42 \pm 17,41$	$126,92 \pm 28,59$	0,047
Diyastolik kan basıncı (mmHg) $\bar{x} \pm s$	$74,91 \pm 12,49$	$73,65 \pm 12,47$	0,514
Nabız (atım/dakika) $\bar{x} \pm s$	$94,20 \pm 18,36$	$99,53 \pm 19,86$	0,072
Solunum sayısı (/dakika) M (IQR) **	22 (7)	22 (7)	0,936
Oksijen saturasyonu (%) M (IQR)	93 (8)	94 (8,5)	0,229
Vücut sıcaklığı (°C) M (IQR)	36,6 (0,9)	36,6 (0,85)	0,168

PTE: pulmoner tromboemboli

* $\bar{x}$: ortalama (mean); s: standart sapma;

*M: medyan; IQR: çeyrekler açıklığı (interquartile range)

PTE olan ve PTE olmayan gruplar arasında Wells klinik olasılık skoru düzeyleri **Tablo 10**'da gösterilmiştir. PTE olan grupta Wells skoru medyan değeri 4,5 (3); PTE olmayan grupta 3,0 (2,75) olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Tablo 10. Gruplar arasında Wells skoru karşılaştırması

	Grup 1	Grup 2	p
	PTE olan	PTE olmayan	
Wells klinik olasılık skoru	4,5 (3)	3,0 (2,75)	<0,001
M (IQR)*			

*M: medyan; IQR: çeyrekler açıklığı (interquartile range)

Gruplar arasında Wells klinik olasılık sınıfı dağılımına bakıldığında (**Tablo 11**); PTE olan grubun %11'inin düşük, %68,1'inin orta, %20,9'unun yüksek olasılık sınıfında olduğu görülmüştür. PTE olmayan grubun %46,8'i düşük, %49,4'ü orta, %3,9'u yüksek olasılık sınıfında yer almaktadır. Dağılım istatistiksel olarak anlamlı olup PTE olan hastalarda, PTE olmayan hastalara göre yüksek olasılık (c) ve orta olasılık (b) grubu düşük olasılık grubundan (a) anlamlı olarak daha fazladır ($p<0,001$).

Tablo 11. Gruplar arasında Wells klinik olasılık sınıflarının dağılımı

n (%)	Grup 1 PTE olan	Grup 2 PTE olmayan	P*
Düşük olasılık (a)	10 (%11,0)	36 (%46,8)	<0,001*
Orta olasılık (b)	62 (%68,1)	38 (%49,4)	
Yüksek olasılık (c)	19 (%20,9)	3 (%3,9)	
TOPLAM	91 (%100)	77 (%100)	

*Grup 2'ye kıyasla grup 1'de; c > a ; b > a.

Klinik değerlendirme ve tanısal süreçte hastalardan rutin alınan kanların laboratuvar analizleri iki grup arasında (Grup 1- PTE olan; Grup 2- PTE olmayan) karşılaştırıldı. PTE grubunda albümin düzeyinin ($3,41 \pm 0,52$), PTE olmayan grubun albümin düzeyinden ($3,59 \pm 0,67$) düşük olduğu görüldü (p: 0,049). PTE olmayan gruba kıyasla PTE grubunda ALT, GGT düzeyleri daha yüksek, aPTT düzeyi daha düşük görüldü (sırayla p değerleri 0,007; <0,001; 0,011). PTE grubunda D-dimer 5,65 (13,02) iken, PTE olmayan grupta 1,93 (4,52) olarak hesaplandı; fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p < 0,001). İki grubun laboratuvar tetkiklerinin karşılaştırmalı analizi **Tablo 12**'de gösterilmiştir.

Tablo 12. PTE olan ve PTE olmayan gruplar arasında laboratuvar analizlerinin karşılaştırması

	Grup 1 (PTE)	Grup 2 (PTE olmayan)	p
Hemoglobin (gr/dL)	12,03 ± 2,22	11,96 ± 2,42	0,833
Albümin (gr/dL)	3,41 ± 0,52	3,59 ± 0,67	0,049*
Fibrinojen (mg/dL)	429,8 ± 179	439,2 ± 226,8	0,804
$\bar{x} \pm s$ (ortalama + standart sapma)			
Lökosit (/ μ L)	9000 (5200)	9100 (5600)	0,815
Nötrofil (/ μ L)	6600 (5170)	6230 (5355)	0,564
Trombosit (/ μ L)	202000 (102000)	217000 (91500)	0,607
Kreatinin (mg/dL)	0,86 (0,32)	0,79 (0,36)	0,359
BUN (mg/dL)	17,4 (13,47)	16,86 (9,31)	0,377
ALT (IU/L)	23,5 (21,75)	19 (14,25)	0,007*
AST (IU/L)	28 (18,75)	24 (16)	0,111
ALP (IU/L)	103 (75,25)	87 (49)	0,294
GGT (IU/L)	48,5 (70)	34 (35)	<0,001*
Bilirubin (mg/dL)	0,64 (0,38)	0,61 (0,55)	0,670
aPTT (saniye)	22,9 (5)	24 (7,3)	0,011*
INR (PTZ)	1,09 (0,17)	1,09 (0,3)	0,455
D-dimer (mg/L)	5,65 (13,02)	1,93 (4,52)	<0,001*
Troponin-I (ng/L)	8,2 (44)	7,9 (17,6)	0,244
BNP (pg/mL)	59,5 (150,5)	114,2 (256,4)	0,053
CRP (mg/dL)	7,0 (13,72)	5,04 (13,88)	0,482
ESR (mm/saat)	23,5 (37,5)	24 (41)	0,876
NLR	5,71 (6,39)	5,82 (11,03)	0,501
M (IQR) → medyan (çeyrekler açıklığı)			

PTE: pulmoner tromboemboli; BUN: kan üre azotu; ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; ALP: alkalen fosfataz; GGT: gama-glutamil transferaz; aPTT: aktive parsiyet tromboplastin zamanı; INR: international normalized ratio; PTZ: protrombin zamanı; BNP: B tipi natriüretik peptid; CRP: C-reaktif protein; ESR: eritrosit sedimentasyon hızı; NLR: nötrofil/lenfosit oranı

PTE grubunda DVT, intrakardiyak trombüs sıklıkları, yoğun bakım yatış oranı, ayaktan tedavi oranı ve verilen tedaviler **Tablo 13'**de gösterilmiştir.

Tablo 13. PTE hastalarında DVT, intrakardiyak trombüs sıklığı; yatış verileri ve aldıkları tedaviler

	PTE Hasta Sayısı n = 91	Yüzde (%)
DVT		
Var	26	28,6
Yok	44	48,4
Bilinmiyor	21	23,1
İntrakardiyak trombüs	3	3,7
Yatış durumu		
Ayaktan takip	25	27,5
Yatarak izlem	66	72,5
Yoğun bakım yatışı	45	49,5
Trombolitik	6	6,6
VCI filtresi	1	1,1
İlk tedavi		
Standart heparin	19	20,9
DMAH	69	75,8
YOAK	1	1,1
Fondaparinux	1	1,1
Tedavi alamadı	1	1,1
İdame/uzun dönem tedavi (n = 85)*		
DMAH	47	55,3*
YOAK	34	40,0*
Varfarin	2	2,4*
Fondaparinux	2	2,4*

DVT: Derin ven trombozu; VCI: vena kava inferior; DMAH: düşük moleküler ağırlıklı heparin; YOAK: yeni oral antikoagülanlar;

*Hastaların 6'sı erken dönem mortalite nedeniyle uzun dönem tedavi analizine dahil edilmemiştir. % verileri 85 hasta üzerinden hesaplanmıştır.

PTE tanısı konulan hastaların 70'i (%76,9) DVT açısından en az bir tetkikle (Kompresyon ultrasonografisi, doppler ultrasonografisi ve/veya BT venografi) değerlendirildi. PTE grubunda DVT saptanan hasta oranı %28,6 (n=26); DVT saptanmayan hasta oranı %48,4 (n=44) olarak görüldü. Hastaların %23,1'i DVT açısından araştırılmadı. Hastaların 3'ünde (%3,7) TTE veya BTPA ile intrakardiyak trombüs saptandı. Hastaların 66'sı (%72,5) hospitalize edildi; bunların 45'i (%49,5) yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Trombolitik uygulanan hasta sayısı 6'ydı (%6,6); bir hastaya VCI filtresi takıldı. Hastaların 19'una (%20,9) standart heparin; 69'una (%75,8) DMAH, birine (%1,1) fondaparinux olmak üzere toplamda %97,8'ine ilk tedaviye parenteral bir ajanla başlandı. Bir hasta trombositopeni nedeniyle tedavi

alamadı. Erken dönem tedavilerinden sonra 47 hastaya (%55,3) DMAH; 34 hastaya (%40) YOAK; 2 hastaya varfarin, 2 hastaya fondaparinux tedavisi verildi. PTE olan grubun DVT ve intrakardiyak trombüs sıklığı, yatış verileri, tedavi modaliteleri **Tablo 13**'de verilmiştir.

PTX-3 düzeylerinin PTE olan ve olmayan gruplar arasındaki karşılaştırması **Tablo14**'te verilmiştir. PTE olan grupta medyan PTX-3 düzeyi 2,387 (0,3753) iken; PTE olmayan grubun medyan PTX-3 düzeyi 2,400'dür (0,400). Grupların PTX-3 düzeyleri istatistiksel anlamlı fark göstermemektedir ($p=0,614$).

Tablo 14. PTE olan ve PTE olmayan hastaların PTX-3 düzeyleri

	PTX-3 düzeyi (ng/ml) M (IQR)*	PTX-3 düzeyi (ng/ml) $\bar{x} \pm s^{**}$	Min-max	p***
Grup 1 (PTE olan)	2,387 (0,3753)	2,507 $\pm$ 0,640	0,531-5,563	p=0,614*
Grup 2 (PTE olmayan)	2,400 (0,400)	2,577 $\pm$ 0,816	1,271-7,157	

PTE: pulmoner tromboemboli; PTX3: pentraxin-3

*M: medyan; IQR: çeyrekler açıklığı

** $\bar{x}$: ortalama (mean); s: standart sapma

***PTX3 normal dağılım göstermediğinden istatistiksel analiz non-parametrik testlerle yapılmıştır (Mann-Whitney U Test)

Koroner arter hastalığı ve AF'si olan hastalar analiz dışında bırakıldığında PTE olan grubun PTX-3 medyan düzeyi 2,39 (IQR: 0,39) iken PTE olmayan grubun PTX-3 medyan düzeyi 2,44 (0,42) olarak görüldü. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p: 0,228$).

Pulmoner emboli grubunda (Grup 1) PTX-3 düzeyleri, hastalığın ağırlığını yansıtan değişkenlerle korelasyon açısından analiz edilmiştir. PTX-3 düzeyi ile Mastora indeksi, Qanadli indeksi, RV/LV oranı, yoğun bakım yatış süresi, hastanedeki toplam yatış süresi, PESI, sPESI, TTE ile bakılan tahmini sistolik PAB, BNP ve troponin arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (**Tablo 15**). Aynı tabloda PTE grubunda PTX-3 ile Wells skoru arasındaki korelasyon ve her iki grupta PTX-3 düzeyi

ile Wells, D-dimer arasındaki korelasyon gösterilmiştir. Bu değişkenler arasında da anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 15. PTE grubunda PTX-3 düzeyinin hastalık şiddetini gösteren parametreler ve tüm hasta gruplarında D-dimer/Wells ile korelasyonunu gösyteren tablo

	n	PTX-3	
		R*	p
Pulmoner arter obstrüksiyon indeksleri (trombüs yükü indeksleri)	88	-0,21	0,845
Mastora indeksi	88	-0,12	0,913
Qanadli indeksi	90	0,003	0,976
RV/LV oranı	90	-0,028	0,791
Pulmoner arter çapı	90	-0,003	0,975
Toplam yatış süresi	90	-0,054	0,611
Yoğun bakım ünitesi yatış süresi	90	0,010	0,929
PESI skoru	90	0,062	0,562
sPESI	53	0,105	0,455
PAB (TTE)	87	-0,023	0,835
BNP	89	-0,094	0,376
Troponin	90	-0,175	0,099
Wells skoru (Grup 1)	166	-0,102	0,191
Wells skoru**	138	-0,106	0,214
D-dimer**			

PTE: pulmoner tromboemboli; PTX-3: pentraxin 3; RV: sağ ventrikül; LV: sol ventrikül; PESI: pulmoner emboli ağırlık indeksi; PAB: pulmoner arter basıncı; TTE: transtorasik ekokardiyografi; BNP: B tipi natriüretik peptid;

*R: korelasyon katsayısı

****PTX-3 ile Wells ve D-dimer arasında, tüm hasta grupları içerisindeki korelasyon değerlendirilmiştir.**

BTPA görüntülerinin trombüs yükü açısından Mastora ve Qanadli metodları ile ölçülen skorlarının; RV/LV oranı, D-dimer, troponin, PTX-3, PESI skoru, yoğun bakım yatış süresi, hastanedeki toplam yatış süresi ile korelasyonu analiz edildi (**Tablo 16**). Mastora indeksi, D-dimer ve toplam yatış süresi ile zayıf; troponin ile orta; RV/LV oranı ile yüksek pozitif korelasyon göstermiştir (korelasyon katsayıları, sırasıyla 0,236; 0,306; 0,476; 0,643). Qanadli indeksi, D-dimer, yoğun bakım yatış süresi ve toplam yatış süresi ile zayıf; troponin ile orta; RV/LV oranı ile yüksek pozitif korelasyon göstermiştir (korelasyon katsayıları, sırasıyla 0,238; 0,248; 0,353; 0,449; 0,621) (**Tablo 16**).

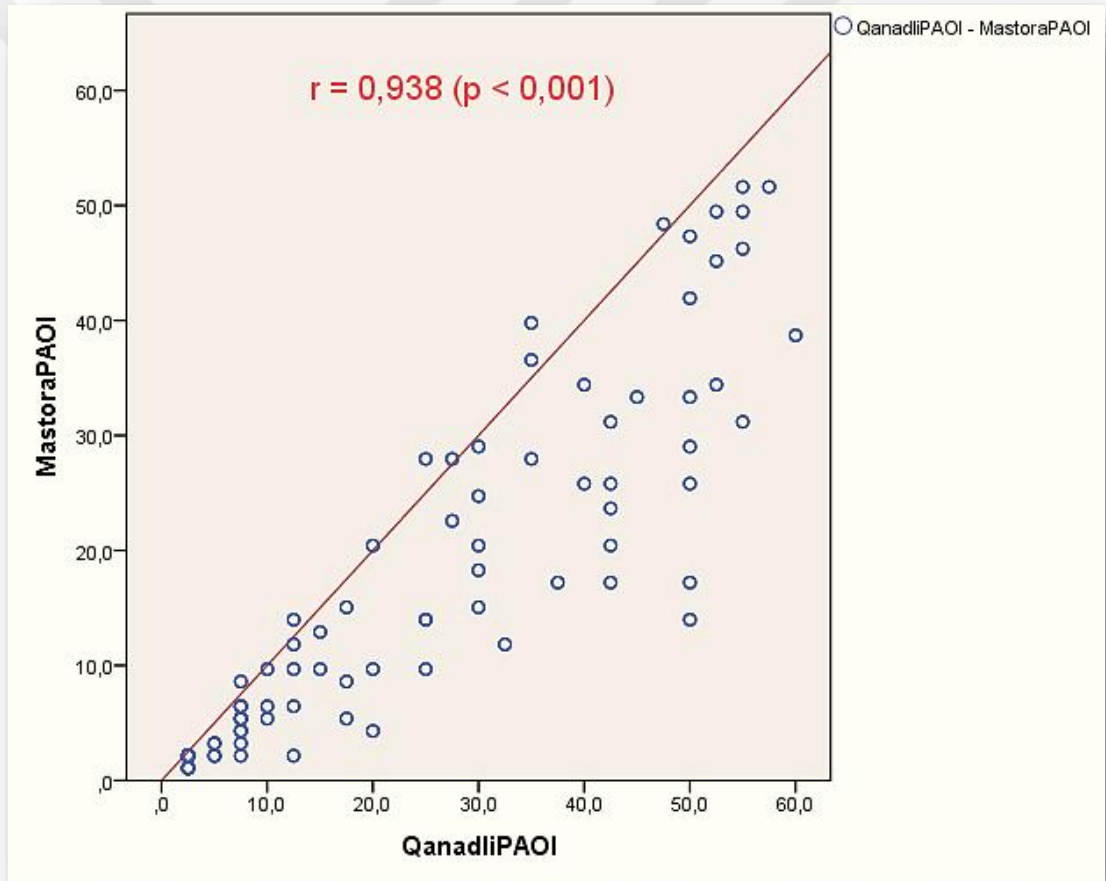
Tablo 16. Pulmoner arter obstrüksiyon indekslerinin (Mastora ve Qanadli) hastalık ağırlığının diğer ölçütleriyle ve kendi aralarında korelasyonu

	Mastora skoru		Qanadli skoru	
	r	p	r	p
RV/LV oranı	0,643	<0,001	0,621	<0,001
BNP	0,090	0,450	0,148	0,214
D-dimer	0,274	0,017	0,276	0,016
Troponin	0,476	<0,001	0,449	<0,001
PESI	0,105	0,380	0,127	0,289
YBÜ yatış süresi	0,227	0,055	0,248	0,036
Toplam yatış süresi	0,306	0,009	0,353	0,002
PTX-3	-0,028	0,817	-0,003	0,977
Mastora skoru	1,000	-	0,938	<0,001
Qanadli skoru	0,938	<0,001	1,000	-

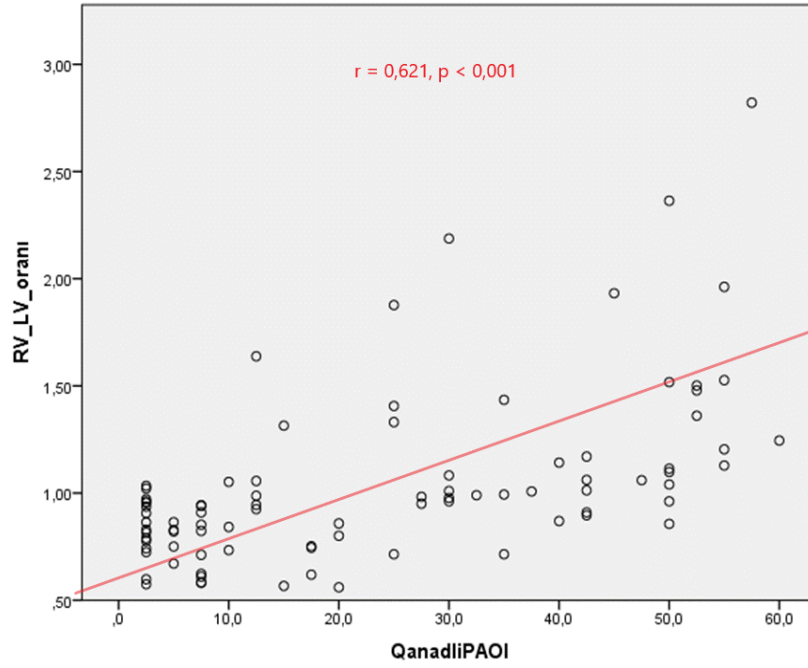
RV: Sağ ventrikül; LV: sol ventrikül; BNP: B tipi natriüretik peptid; PESI: pulmoner emboli ağırlık indeksi; YBÜ: yoğun bakım ünitesi; PTX-3: pentraxin-3

*r: korelasyon katsayısı

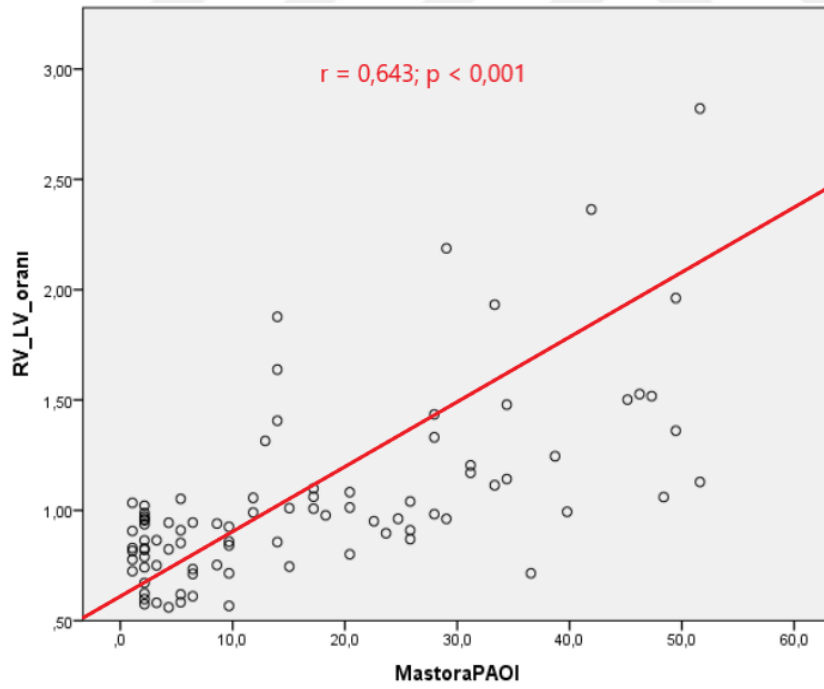
Mastora ve Qanadli indekslerinin korelasyon analizinde aralarında yüksek korelasyon saptandı ($p < 0,001$; $r = 0,938$) (**Tablo 15**). Mastora ve Qanadli indekslerinin korelasyon grafiği **şekil 3**'te gösterilmiştir. Mastora ve Qanadli indekslerinin RV/LV oranı ve D-dimer ile olan korelasyon grafikleri **şekil 4**, **şekil 5**, **şekil 6** ve **şekil 7**'de gösterilmiştir. D-dimer ile RV/LV oranı arasında da anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur ($r = 0,301$; $p = 0,008$). D-dimer ile RV/LV arasındaki korelasyon **şekil 8**'de gösterilmiştir.



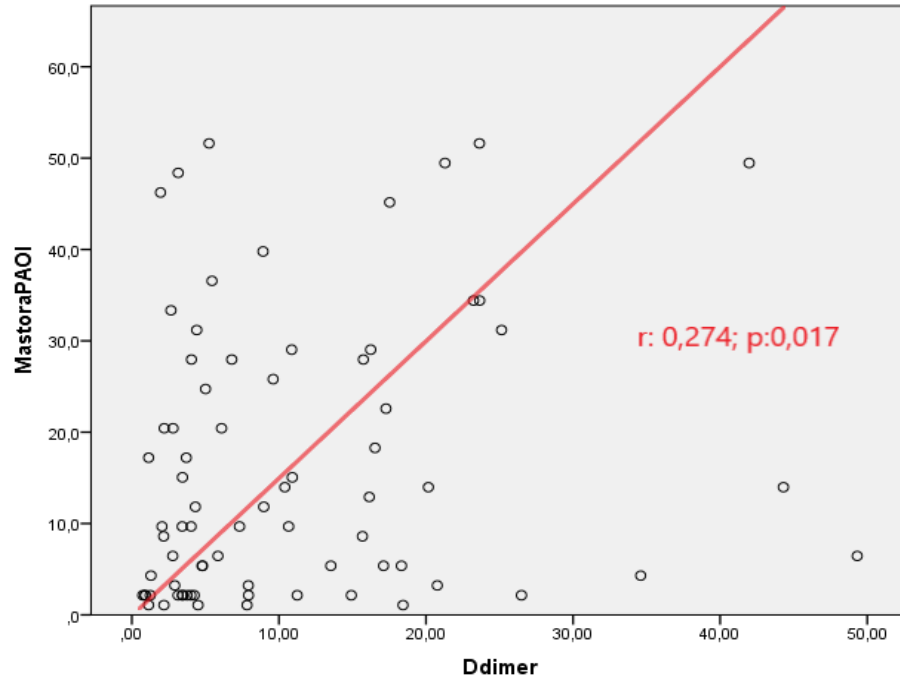
Şekil 3. Mastora ve Qanadli indekslerinin korelasyonu



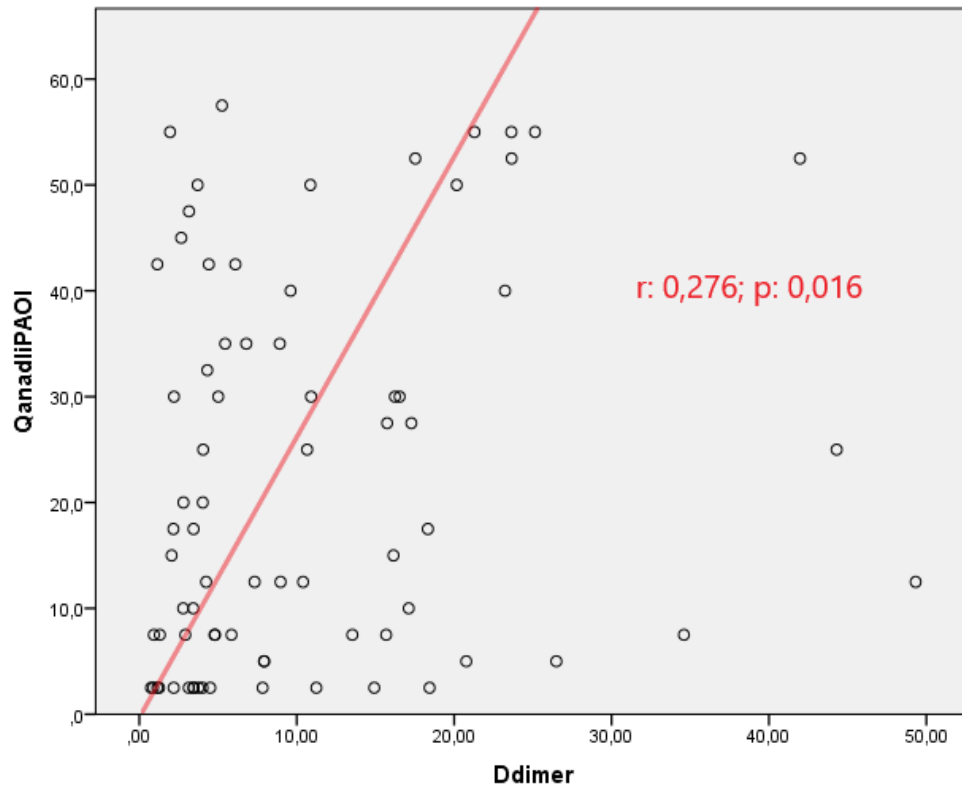
Şekil 4. Qanadli indeksi ile RV/LV oranı arasındaki korelasyon



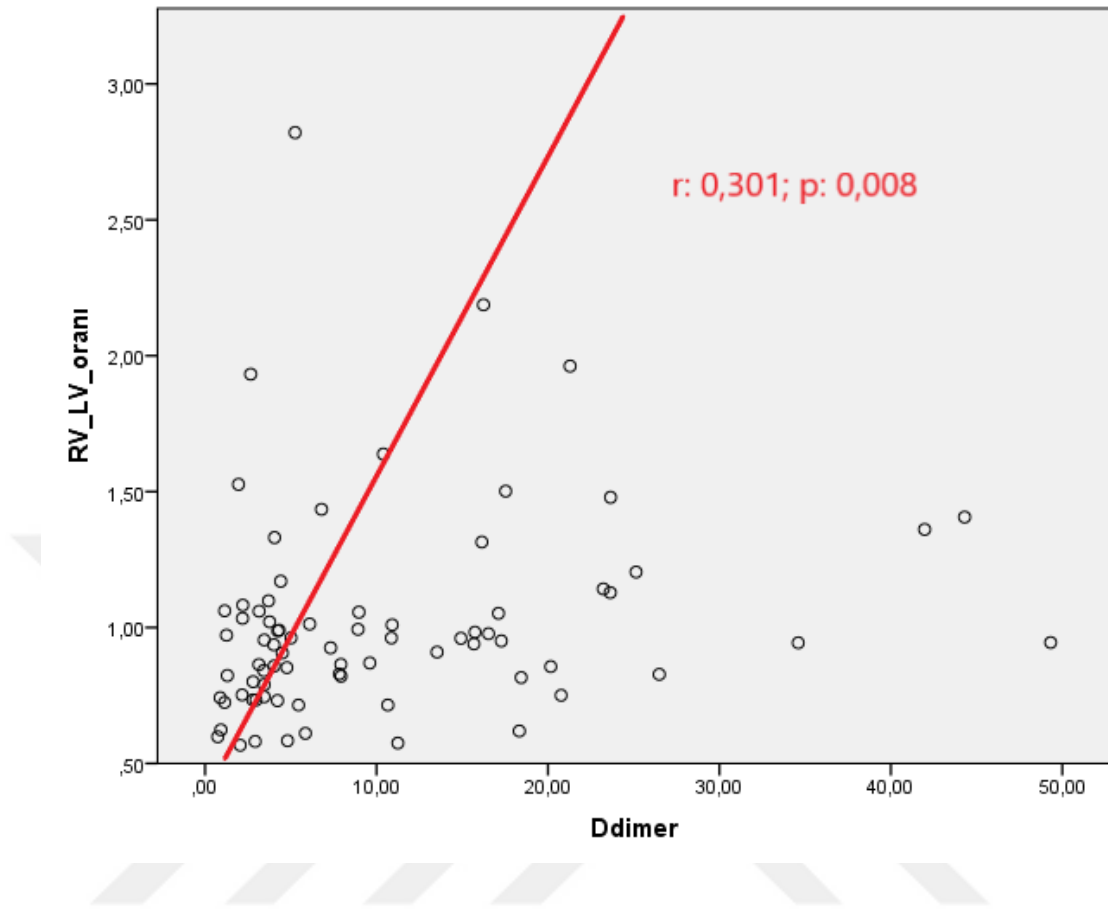
Şekil 5. Mastora indeksi ile RV/LV oranı arasındaki korelasyon



Şekil 6. Mastora indeksi ile D-dimer arasındaki korelasyon



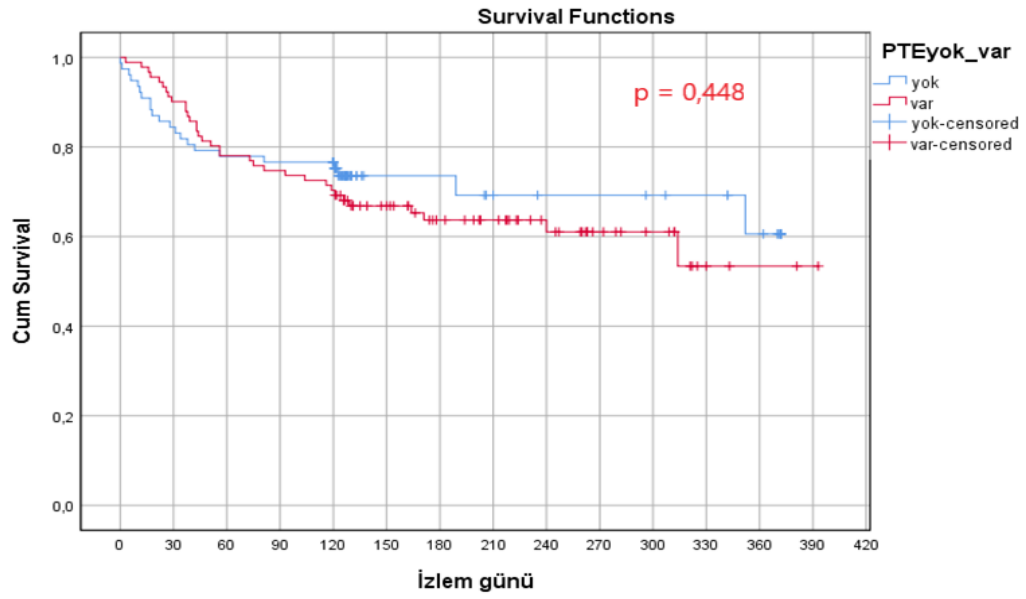
Şekil 7. Qanadli indeksi ile D-dimer arasındaki korelasyon



Şekil 8. RV/LV oranı ile D-dimer arasındaki korelasyon

Wells skorunun kendi başına ve PTX-3 ile birlikte kullanıldığında PTE tanısını ayırt etmedeki tanısal gücüne logistik regresyon analizi ile bakıldı. Wells skoru tek başına %67 sensitivite, %62,3 spesifite ve %64,9 doğruluk ile PTE tanısını öngörmekteyken; PTX-3 ile birlikte kullanıldığında %66,7 sensitivite, %63,2 spesifite ve %65,1 doğrulukla öngörmektedir. PTX-3 testi Wells skorunun PTE tanısını öngörü gücüne anlamlı katkı sağlamamaktadır.

PTE olan ve PTE olmayan gruplar arasında mortalite analizi yapıldığında otuz günlük ve doksan günlük mortalitelerin benzer olduğu görüldü. Kaplan Meier analizinde hastaların iki grup arasında sağkalım açısından fark görülmedi ($p = 0,448$) (Şekil 9).



Şekil 9. PTE olan ve PTE olmayan grupların Kaplan-Meier grafiği

PTE olan grupta otuz günlük ve doksan günlük mortalitesi olan hastalar içerisinde PTX-3, D-dimer, troponin, BNP ve albüminin düzeyleri analiz edildiğinde; otuz günlük mortalitesi olan grupta BNP düzeyinin yüksek, albümin düzeyinin düşük; doksan günlük mortalitesi olan grupta ise D-dimer seviyesinin yüksek, albümin seviyesinin düşük olduğu görüldü (**Tablo 17**). PTX-3 düzeyinin medyan değeri gruplar arasında benzerdi. Hipoalbüminemisi (albümin < 3,5 gr/dL) olan hastalarda otuz günlük ve doksan günlük mortalite oranları sırasıyla %13,5 ve %32,7 iken; hipoalbüminemisi olmayan hastalarda bu oranlar sırasıyla %5,3 ve %15,8 olarak hesaplandı.

Tablo 17. PTE hastalarında otuz günlük ve doksan günlük mortalite gruplarında PTX-3, D-dimer, troponin, BNP ve albüminin karşılaştırması

Değişken	Otuz günlük mortalite			Doksan günlük mortalite		
	VAR	YOK	p	VAR	YOK	p
PTX-3	2,38 (0,74)	2,39 (0,39)	0,697	2,38 (0,47)	2,41 (0,35)	0,687
D-dimer	7,92 (18,0)	5,85 (12,88)	0,159	10,87 (12,96)	4,24 (10,17)	0.004*
Troponin	16,9 (103,9)	7,95 (64,5)	0,296	16,6 (61,22)	6,65 (63,82)	0,068
BNP	162,1 (283,1)	48,1 (133,15)	0,045*	73,6 (178,55)	49,2 (149,3)	0,207
Albümin	3,06 ± 0,51	3,44 ± 0,51	0,036*	3,15 ± 0,4	3,5 ± 0,52	0,004*

PTX-3: pentraxin-3; BNP: B tipi natriüretik peptid.

PTX-3, D-dimer, troponin, BNP için değerler medyan(IQR), albümin için mean ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

*İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

RV/LV oranı ile 30 ve 90 günlük mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı. RV/LV oranı > 1 olan hastalarda 30 ve 90 günlük mortalite %2,9 ve %23,5 iken RV/LV oranı ≤1 olan hastalarda bu oranlar sırasıyla %23,5 ve %26,8 görüldü. RV/LV oranı >1 olan ve ≤ 1 olan hasta grupları arasında 30 günlük ve 90 günlük mortalite arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p değerleri; 0,082 ve 0,731). Ancak RV/LV oranı ile yoğun bakım yatış günü (p:0,017; r:0,251) ve total yatış günü (p:0,006; r: 0,286) sayıları arasında zayıf pozitif korelasyon saptandı.

5. TARTIŞMA

Pulmoner tromboemboli, koroner sendrom ve inmeden sonra mortalitenin kardiyovasküler sebepleri arasında üçüncü sıradadır (126). Tedavi edilmediğinde yüksek mortalite ile seyretmekte, hatta tedavi edildiğinde dahi 3 ay içinde %15-30 arasında mortal olmaktadır (127, 128). Kötü seyirli olgular, tanı sonrası prognostik değerlendirmeyle ayırt edilmekte; tedavi yöntemi (antikoagülan seçimi, trombolitik gereksinimi, girişimsel işlem gereksinimi, hospitalizasyon ve yoğun bakım kararı) bu prognostik değerlendirme sonrası şekillenmektedir (129). Günümüzde tanısal metod olarak en sık kullanılan tetkik BTPA'dır. Tanısal algoritmalar, hemodinamisi stabil hastalarda, BTPA tetkiki kararlaştırılmadan önce klinik olasılık skorunun D-dimer ile değerlendirilmesini işaret etmektedir (130). Ancak klinik olasılık skorlarının ve D-dimer testinin kullanımına rağmen BTPA ile tetkik edilmesi gereken hasta sayısı oldukça fazladır. Kontrastlı BT çekilen hastaların yarısından fazlasında PTE'nin olmadığı doğrulanmaktadır (131). PTE tanısında, tanıyı öngörececek veya mevcut tahmin kurallarına katkı sağlayabilecek biyobelirteç kullanımı BTPA tetkik sayısını önemli ölçüde azaltacaktır. Çalışmamızda, bir vasküler inflamatuvar mediyatör olan PTX3'ün, PTE kuşkusu ile araştırılması gereken hastalarda PTE tanısını öngörüp göremeyeceğini, prognostik değerlendirmede yerinin olup olmayacağını araştırdık.

Çalışmaya 91'i erkek, 77'si kadın, toplam 168 hasta dahil edildi. Hastaların PTE olan ve PTE olmayan gruplar arasında yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımı ve komorbid hastalıkların görülme sıklığı benzerdi. PTE grubunda en sık eşlik eden komorbid hastalıklar hipertansiyon (%51,6), malignite (%40,7) ve diyabetti (%26,4). *Pollack ve ark.*, tarafından yürütülen, tanısı doğrulanmış 1880 PTE hastasının dahil edildiği EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry) çalışmasının ilk raporunda, PTE'ye eşlik eden komorbid hastalıklar içerisinde hipertansiyon ilk sırayı almıştı (%45,6) (45). Yine aynı araştırmada PTE hastalarının %22,3'ü aktif malignite tanısı varken, %5,7'sinin remisyonda malign hastalık ile izlendiği görülmektedir (45). Bizim çalışmamızda da malign hastalıklar PTE grubunda %40,7 sıklığında görülmüş olup önemli bir yer

tutmuştur. Çalışmadaki hastaların sadece %3'ünün kronik böbrek hastalığı (KBH) mevcuttu. Hastanemizde KBH olan hastalarda tanısız süreçte iyotlu kontrasttan kaçınılmakta, BTPA yerine çoğunlukla V/P sintigrafisi tercih edilmektedir. Genel popülasyona kıyasla çalışmaya dahil edilen hastalarda KBH sıklığının az olmasının nedeni BTPA tetkiki yapılan hastaların çalışmaya dahil edilmesidir. Çalışmamızda AF sıklığının PTE olan grupta (%1,1), PTE olmayan gruba (%11,7) kıyasla anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür. Bu durum AF tanısı olan hastaların antikoagülan tedavi alıyor olmalarına ve bu sebeple daha az sıklıkla venöz tromboemboli geçirmelerine bağlanmıştır.

Hastaların vücut sıcaklığı, solunum sayısı, nabız hızı ve oksijen saturasyonu iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir. İki grup arasında farklılık bulunmamasının PTE olmayan grubu, acile dispne ve hipoksemi ile başvuran ancak tetkikler sonrasında PTE harici etiyoloji (KOAHA alevlenme, astım atağı, pulmoner ödem, pnömoni gibi) saptanan hastaların oluşturması nedeni ile olduğunu düşünmekteyiz. Ancak sistolik kan basıncı; PTE grubunda ($119,42 \pm 17,41$ mmHg), PTE olmayan gruba ($126,92 \pm 28,59$ mmHg) kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü. Diğer ayırıcı tanıların bir çoğunun aksine PTE, alveollerdeki gaz değişiminin haricinde kardiyak debiyi ve kontraktileti doğrudan etkilemektedir (132). Sistolik kan basınçları arasındaki fark, bu hemodinamik etkilenimden kaynaklanmış olabilir.

PTE'nin tanısız algoritması için daha önceden geliştirilen Wells klinik olasılık skoru ve klinik olasılık skoruyla birlikte kullanılan D-dimer, daha önceki çalışmaların da kaydettiği üzere PTE tanısını öngörmede etkin bulunmuştur. *Jun-Hua Shen* ve ark., 11 farklı çalışmayı dahil ettikleri bir meta-analizde, Wells skorunun PTE tanısı için sensitivitesinin %63,8-79,3; spesifitesinin %48,8-90,0 aralığında değişmekte olduğunu göstermişlerdi (133). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak Wells skorunun logistik regresyon analizinde PTE tanısı için sensitivitesi %67,0; spesifitesi %62,3 bulunmuştur.

Ceriani ve ark., tarafından yapılan klinik tahmin kurallarını kıyasladığı bir meta-analizde Wells skoru düşük olasılıklı olan hastaların %6'sı, orta olasılıklı olanların %23'ü, yüksek olasılıklı olanların %49'unun ileri incelemeler sonrasında PTE tanısı aldığı belirtilmiş (8). Bizim çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla %21

(10/46), %62 (62/100) , %86 (19/22) olarak bulunmuştur (**Tablo 11**). Bu oranların yüksek olmasının sebebi, çalışmamızın dizaynından kaynaklanmaktadır. Çünkü BTPA tetkiki çekilerek “PTE tanısı dışlanan” (grup 2) her hastayı çalışmaya almak yerine, çalışmanın primer sonlanım noktasına ulaşabileceğimiz yeter sayıda hastayı dahil ettik. Ayrıca PTE hastaları içerisinde prognostik analizlerin yapılması da planlandığından, “PTE olan” hasta grubu daha geniş tutuldu. Tablo 12 başka bir açıdan değerlendirildiğinde, *Wells ve ark., tarafından yapılan 2001 yılında 930 hastanın dahil edildiği çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir (51).* *Wells ve ark., klinik olasılık skoru ve D-dimeri içeren bir tanısıl algoritmayı dört farklı sağlık merkezinde çalışmıştır.* PTE tanısı alan 81 hastanın %7,4’ü düşük olasılık, %64,2’si orta olasılık, %28,4’ü yüksek olasılıklı grupta yer alıyordu (51). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde PTE tanısı alanların %11’i düşük olasılık, %68,1’i orta olasılık, %20,9’u yüksek olasılık kategorisinde yer almaktadır.

Çalışmamızda “PTE olan” ve “PTE olmayan” grupların rutin laboratuvar sonuçları kıyaslandığında PTE grubunda albümin ve aPTT düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Cushing sendromunda tromboemboli riskini artıran faktörleri araştıran *Zilio ve ark., 20’si VTE geçiren 176 Cushing sendromu hastasının özelliklerini değerlendirdiler (137).* VTE geçiren hastalarda aPTT düzeylerinin düşük olduğunu saptadılar. Bu durum intrinsik koagülasyon kaskadının hızlanması ve defektif fibrinolizise bağlandı (134). Bizim çalışmada da -alt grup analizleri yapılamamakla birlikte- aPTT düzeyinin PTE hastalarında düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Hipoalbümineminin yoğun bakım hastalarında venöz tromboz riskini artırdığına dair yayınlar mevcuttur. *Chi ve ark., hastanede yatan 7266 hasta ile yaptıkları çalışma ve 77 günlük izlem sonrası vardıkları sonuçlara göre albümin düzeyi 35 gr/L’nin altında olan hasta grubunda VTE riski, albümin düzeyi 42 gr/L üstünde olan gruba göre 2 kattan fazla artmıştır (OR = 2.119 [95% CI, 1.592-2.820]; adjusted OR = 2.079 [1.485-2.911]) (135).* Çalışmamızda PTE hastalarında anlamlı düzeyde albümin düşüklüğü bulunması da literatür ile uyumlu olarak hipoalbümineminin PTE riskini arttırdığını desteklemektedir.

Yakın zamanda yapılan akut PTE nedeni ile başvuran 1032 hastanın albümin düzeylerinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada hipoalbüminemi (<35 g/L) %

15,5 hastada tespit edilmiş (139) ve hipoalbüminemisi olan hastaların olmayanlara göre 30 günlük (%16,3; %3,6) ve 90 günlük (%26,3; 6.2%) mortalite oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (136). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hipoalbüminemisi olan hastaların olmayanlara göre 30 günlük (sırasıyla %13,5; %5,3) ve 90 günlük (sırasıyla %32,7; %15,8) mortalite oranları daha yüksek saptandı.

Çalışmamızda PTE olan ve PTE olmayan gruplar arasında PTX-3 düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalarda PTX-3 düzeyinin PTE hastalarında daha yüksek seyrettiği ve bu sebeple biyobelirteç olarak tanısal süreçte kullanılabileceği belirten çalışmalar mevcuttur (108, 109). Ancak bu çalışmalarda kontrol grupları sağlıklı gönüllülerden oluşmaktaydı. PTE grubunun yaş ortalaması kontrol gruplarına kıyasla daha yüksekti. Albayrak ve ark. tarafınca yapılan çalışmaya 22 hasta (yaş ortalaması: 66,22 ±10,55) ve 20 sağlıklı gönüllü (yaş ortalaması 31,2±9,66) dahil edilmişti (108). Çimen ve ark. ise çalışmalarına 50 PTE hastası (yaş ortalaması: 60,7±17,17), 24 sağlıklı gönüllü (yaş ortalaması: 45,88±10,9) dahil etmişti (109). Sağlıklı gönüllülerde PTX-3 düzeyinin PTE hastalarına kıyasla düşük çıktığı her iki çalışmada da gösterilmekle beraber PTX-3'ün PTE için tanısal süreçte rol alabilmesi için PTE kuşkusu uyandıran klinikle başvuran hastalar değerlendirilmelidir. Çalışmamızda PTX-3 düzeyini iki grup arasında benzer bulmamızın nedeni, daha önceki çalışmaların aksine kontrol grubunu komorbid hastalıkları olan ve yaş ortalaması PTE grubuyla aynı olan hastalardan oluşturmamız olabilir. PTE tanısı almayan gruptaki hastalar içerisinde COVID enfeksiyonu, pnömoni, pulmoner ödem, akut koroner sendrom, serebrovasküler olay, intraabdominal kanama, mezenterik vasküler oklüzyon, portal ven trombozu gibi tanıları alanlar olmuştur. Bu hastalıkların büyük bir kısmı da yine vasküler inflamasyonla seyretmektedir. Dolayısıyla PTE tanısı almayan ancak vasküler hasarla seyreden başka hastalıklara sahip olan bu grupta da PTX-3 düzeyinin tamamen sağlıklı popülasyona göre artmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

PTE'de klinik prognostik belirteçlerin (PESI) yanı sıra trombüs yükünü değerlendirmek için geliştirilen Mastora, Qanadli, Kirchner ve Ghanima gibi radyolojik skorlama metodları, hastanın prognostik değerlendirmesine katkıda bulunmaktadır (16). Meyer ve ark. tarafınca yapılan ve trombüs yükünü değerlendiren skorların karşılaştırıldığı bir çalışmada bu skorların birbirleriyle korelasyon gösterdiği

ortaya konulmuştur (16). Çalışmamızda hastaların BTPA görüntülerini trombus yükü için Mastora ve Qanadli skorları ile değerlendirip, indeksler arasında korelasyon analizi yaptık. Mastora ve Qanadli skorları arasında literatürle uyumlu olarak korelasyon saptadık ($r: 0,938$; $p < 0,001$). PTE hastalarında trombus yükünü değerlendirmek için her ikisinin de kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Yingkun Ji ve ark., 69 hastanın dahil edildiği çalışmalarında Mastora indeksiyle RV/LV oranı ve D-dimer düzeyi, RV/LV oranı ile D-dimer düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptamıştı (137). *Apfaltrer ve ark.* tarafınca yürütülen başka bir çalışmada ise 50 hastada Mastora, Qanadli indeksleri, RV/LV oranları analiz edilmiş; bu indeksler ve RV/LV oranları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (138). Yine Furlan ve ark., yaptıkları diğer bir çalışmada da Qanadli ve Mastora indekslerinin de RV/LV oranı ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (17).

Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak Mastora, Qanadli indeksleri ile RV/LV oranı, D-dimer arasında; D-dimer ile RV/LV oranı arasında pozitif korelasyon saptadık. *Apfaltrer ve ark.* yaptığı çalışmada mortal seyreden olgularda, yaşayan olgulara kıyasla Mastora ve Qanadli indekslerinin ortalaması benzer bulunmuş. Ancak bu çalışmada sadece üç hastanın hayatını kaybettiği görülmektedir (138). Furlan ve ark., çalışmasında da bu indekslerin erken dönem mortalite (30 günlük) ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (17). Çalışmamızda PTE grubunda, 30 günlük mortalitede 9 hasta, 90 günlük mortalitede ise 23 hastanın vefat ettiği görülmüştür. Literatürde bulunan bu çalışmalar ile benzer şekilde mortalite ile seyreden hastalarda, yaşayan hastalara kıyasla trombus yükü indekslerinde anlamlı farklılık saptamadık; ancak Qanadli skoru ile toplam yatış süresi ve yoğun bakım yatış süresi arasında ve Mastora skoru ile total yatış süresi arasında pozitif korelasyon saptadık. Trombus yükü fazla olan olgularda görülen sağ kalp dilatasyonu yatış süresini arttırmaktadır. Bu bağlamda uygun olarak çalışmamızda RV/LV oranı ile yatış günü sayıları arasında da korelasyon saptadık. Ancak RV/LV oranı 1'den büyük olan ve 1'den küçük olan hastalar arasında otuz günlük ve doksan günlük mortalitenin değişmediğini gördük.

Yang ve ark. 117 PTE hastasını PTX-3 düzeyine göre iki gruba ayırarak ($PTX-3 \geq 3$ ng/ml; $PTX-3 < 3$ ng/ml) mortalite açısından grupları karşılaştırmış ve $PTX-3$ düzeyi ≥ 3 ng/ml olan grupta kardiyak ölümlerin arttığı sonucuna varmışlardır (14). Aynı çalışmada Wells klinik olasılık kategorileri ile $PTX-3$ düzeyi arasında anlamlı

ilişki bulunmuştur. Bu çalışmadaki hasta seçim kriterlerine bakıldığında malign tümörü, majör organ disfonksiyonu olanlar ve ağır enfeksiyon geçirenlerin çalışma dışında bırakıldığı görülmektedir. Çalışmanın örnekleminin gerçek yaşam verilerini temsil etmediği görülmektedir çünkü PTE hastalarının yaklaşık üçte birinde malign hastalık görülmektedir. Yine bu çalışmada katılımcıların komorbid hastalıklarına bakıldığında yüksek PTX-3 grubunda olan hastalarda AF ve sigara içme sıklığının diğer gruba göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızda PTX-3 düzeyi ile mortalite arasında ve prognostik belirteçler arasında anlamlı farklılık saptamadık. Koroner arter hastalığı ve AF hastalarını da analiz dışı bıraktığımızda PTE olan ve PTE olmayan gruplar arasında yine anlamlı farklılık göremedik. *Yang ve ark.* tarafınca yapılan çalışmadan farklı sonuçlar elde etmemiz hasta gruplarını seçerken herhangi bir komorbid durumu dışlama kriteri olarak kullanmadığımızdan kaynaklanıyor olabilir. Mevcut çalışma sayısı yeterli olmadığından bu konu ile ilgili klinik öneri oluşturabilmek için daha fazla katılımcının yer aldığı gerçek yaşam verilerini gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PTE toplum içerisinde sık görülen, ölümcül bir hastalıktır. Spesifik bir semptom göstermemesi nedeniyle tanı için daima ileri bir radyolojik görüntüleme gerekmektedir. PTE kuşkusu uyandıran olgularda, klinik olasılık skorları kullanılarak BTPA gereksinimi gözden geçirilir. Bunun yanında D-dimer, ayaktan başvuran hastaların tanısallık sürecinde önemli bir belirteçtir. Ancak klinik olasılık skorları ve D-dimer kullanımına rağmen BTPA ile tetkik edilen hastaların çoğunda PTE'ye rastlanmamaktadır. Bu sebeple, tanısallık sürecinde rol alabilecek ve klinisyenin tahmin gücünü artıracak yeni biyobelirteç arayışı önemini korumaktadır. Bu çalışmada PTX-3'ün tanısallık rolü araştırılmış ancak PTE tanısı konulan hastalarla, PTE'nin dışlandığı hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Daha önceki çalışmaların aksine kontrol grubu sağlıklı gönüllülerden değil, PTE kuşkusuyla araştırılıp tanı ekartasyonu yapılan hastalardan oluşturulmuştur. Kontrol grubunu PTE kuşkulu hastaların oluşturduğu çalışmamız, bu şekilde planlanan ilk klinik çalışmadır.

PTE hastalarında prognostik değerlendirme, tedavi seçimini ve izlem metodunu değiştirmektedir. TTE veya BTPA ile değerlendirilen sağ ventrikül disfonksiyon bulguları, klinik olarak hastalık ağırlığını ölçen PESI, laboratuvar analizleri (BNP, troponin, albümin), trombüs yükü (Mastora ve Qanadli indeksleri) prognostik öneme sahiptir. Çalışmamızda PTX-3 ile trombüs yükü indeksleri, RV/LV oranı, D-dimer, BNP, troponin, PESI, hastane yatış süresi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Ayrıca PTX-3 ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak Mastora indeksi, Qanadli indeksi, RV/LV oranının uzamış hospitalizasyon ile; BNP yüksekliği ve hipoalbumineminin ise artmış mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna vardık.

Bu çalışmadan çıkarımla PTX-3'ün PTE hastalarında tanısallık sürecinde rol alabilmesi için gerçek yaşam verileri ile bağdaşacak kontrol gruplarıyla çalışılması, prognostik önemini anlayabilmek içinse alt grup analizlerin yapılabileceği yeterlilikte hasta sayısı ile çalışılması gerekmektedir.

EKLER

EK-1: HASTA ONAM FORMU

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Sayın hasta;

Pulmoner Tromboemboli adını verdiğimiz hastalıkta yeni bir biyolojik molekül üzerinde araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi **“Pentraxin-3’ün pulmoner tromboemboli tanısındaki yeri ve prognoz ile ilişkisi”** dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak belirtmek isteriz ki, bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Kalpten akciğerlere kan taşıyan damarlara pıhtı atması olayına PTE (pulmoner tromboemboli) adını veriyoruz. Hayatı tehdit edebilen bu durum kontrastlı/ilaçlı tomografi ile anlaşılmaktadır. Size de tomografi çekilmesinin sebebi bu hastalıktan şüphelenilmiş olmasıdır. Bu hastalık hususunda hekimin şüphesini uyandıran belli durumlar vardır. Laboratuvar tetkikleri, muayene bulguları ve düz akciğer filmi ile PTE’yi kesin olarak tanımak mümkün olmamakla birlikte bazı bulgular bize yol göstermekte, şüphe uyandırmaktadır; ancak tomografi çekilmesini gerektiren bu şüpheli bulgulara rağmen çekilen bir çok tomografide bu hastalığa rastlamamaktayız. Bu hastalığı ilaçlı tomografi çekmeden, sadece kan testi ile yüksek doğrulukla tahmin edebilmek, çekilecek tomografi sayısını azaltmış olacak ve toplumun büyük kısmını radyasyonun, ilacın yan etkilerinden korunmuş olacaktır. Biz bu çalışmada, PTE’yi yüksek doğrulukla tahmin edebilecek bir molekül aramaktayız. Sözünü ettiğimiz bu molekül PTX3’tür.

Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıklarında gerçekleştirilecek olan çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Bu araştırmayı yapabilmek için size hastalığınız için rutin olarak yapılması gereken tetkik ve tedaviler dışında hiçbir ek işlem yapılmayacaktır. Sizden istediğimiz sadece tanısal ve tedavi amaçlı sizden alınacak kandan 5 ml kadarını bahsettiğimiz **“PTX3”** isimli biyolojik maddenin ölçümü için kullanmaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Herhangi bir durumda 7/24 saat ulaşabileceğiniz araştırmacılar Dr. Rıdvan Bayler (05 [REDACTED]) ve Dr. Sevinç Sarıncı Ulaşlı (05 [REDACTED]) dir.

Katılımcının/Hastanın Beyanı:

Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları/ Göğüs Cerrahisi/ Radyoloji Anabilim Dalı’nda gerçekleştirilecek olan araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağını konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımuma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararımı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

EK-2: ÇALIŞMA FORMU**ÇALIŞMA FORMU**

Hasta no: Yaş: Cinsiyet: Sigara:

Ek komorbid hastalıkları:

Vital bulguları:

Wells klinik olasılık skoru:

BT çekim tarihi:

Sonuç: PTE ☐ Non-PTE ☐

PTE SAPTANAN HASTALAR İÇİN:

sPESI skoru:

Doppler USG (varsa):

TTE bulguları: PAB: PA çapı: RV çapı:
TY: RV/LV oranı: Diskinezi:

BT bulguları: PAOI: RV/LV oranı:

Yatış durumu: (Ayaktan takip) (Yatarak izlem) (Yoğun bakım yatışı)

Toplam yatış süresi: Yoğun bakım yatış süresi:

Sağkalım durumu: (yaşıyor) (exitus) Exitus tarihi:

Hb		D dimer	
Trombosit		Troponin / BNP	
Lökosit/nötrofil		Fibrinojen	
Kre/BUN		CRP	
ALT/AST		ESR	
aPTT/INR		NLR	
PTX3 düzeyi:			

7. KAYNAKLAR

1. Ho WK, Hankey GJ, Eikelboom JW. The incidence of venous thromboembolism: a prospective, community-based study in Perth, Western Australia. *Med J Aust.* 2008;189(3):144-7.
2. Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman LR, Gefter WB, Gottschalk A, Mayo JR, et al. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: a statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2007;245(2):315-29.
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603.
4. Spinazzi A, Pozzi Mucelli R. [Administration of iodinated contrast in patients with pre-existing renal failure: a review]. *Radiol Med.* 2004;107(1-2):88-97.
5. Mole RH. Radiation effects on pre-natal development and their radiological significance. *Br J Radiol.* 1979;52(614):89-101.
6. Leung AM, Braverman LE. Iodine-induced thyroid dysfunction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(5):414-9.
7. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, Schuur JD, et al. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2015;163(9):701-11.
8. 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. *J Thromb Haemost.* 2010;8(5):957-70.
9. Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, Hirsch A, et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med.* 2019;381(22):2125-34.
10. Gewurz H, Zhang XH, Lint TF. Structure and function of the pentraxins. *Curr Opin Immunol.* 1995;7(1):54-64.
11. Norata GD, Garlanda C, Catapano AL. The long pentraxin PTX3: a modulator of the immunoinflammatory response in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Trends Cardiovasc Med.* 2010;20(2):35-40.
12. Soeki T, Niki T, Kusunose K, Bando S, Hirata Y, Tomita N, et al. Elevated concentrations of pentraxin 3 are associated with coronary plaque vulnerability. *J Cardiol.* 2011;58(2):151-7.
13. Tamura Y, Ono T, Kuwana M, Inoue K, Takei M, Yamamoto T, et al. Human pentraxin 3 (PTX3) as a novel biomarker for the diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *PLoS One.* 2012;7(9):e45834.
14. Yang H, Zhang J, Huan Y, Xu Y, Guo R. Pentraxin-3 Levels Relate to the Wells Score and Prognosis in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Dis Markers.* 2019;2019:2324515.
15. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky DS, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2006;27(4):476-81.

16. Meyer HJ, Bailis N, Surov A. Time efficiency and reliability of established computed tomographic obstruction scores in patients with acute pulmonary embolism. *PLoS One*. 2021;16(12):e0260802.
17. Furlan A, Aghayev A, Chang CC, Patil A, Jeon KN, Park B, et al. Short-term mortality in acute pulmonary embolism: clot burden and signs of right heart dysfunction at CT pulmonary angiography. *Radiology*. 2012;265(1):283-93.
18. Ghaye B, Ghuysen A, Bruyere PJ, D'Orio V, Dondelinger RF. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know. *Radiographics*. 2006;26(1):23-39; discussion -40.
19. Araoz PA, Gotway MB, Harrington JR, Harmsen WS, Mandrekar JN. Pulmonary embolism: prognostic CT findings. *Radiology*. 2007;242(3):889-97.
20. Cho JH, Kutti Sridharan G, Kim SH, Kaw R, Abburi T, Irfan A, et al. Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:64.
21. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin-Smith J, Bibi S, et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2014;63(1):16-24.
22. Abad Rico JI, Llau Pitarch JV, Rocha E. Overview of venous thromboembolism. *Drugs*. 2010;70 Suppl 2:3-10.
23. Phillippe HM. Overview of venous thromboembolism. *Am J Manag Care*. 2017;23(20 Suppl):S376-s82.
24. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation*. 2006;114(2):e28-32.
25. Di Nisio M, van Es N, Buller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*. 2016;388(10063):3060-73.
26. Johansson M, Johansson L, Lind M. Incidence of venous thromboembolism in northern Sweden (VEINS): a population-based study. *Thromb J*. 2014;12(1):6.
27. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-93.
28. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res*. 2016;145:27-33.
29. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8):464-74.
30. Barsoum MK, Heit JA, Ashrani AA, Leibson CL, Petterson TM, Bailey KR. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thromb Res*. 2010;126(5):373-8.
31. Heit JA, Melton LJ, 3rd, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(11):1102-10.
32. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14.
33. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002;162(10):1182-9.
34. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis

and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54(3).

35. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2015;50(4):326-36.

36. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008;451(7181):914-8.

37. Kushner A, West WP, Pillarisetty LS. Virchow Triad. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.

38. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, Machlus KR. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesth Analg*. 2012;114(2):275-85.

39. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*. 2015;29(1):17-24.

40. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM, Marcus JT, Postmus PE, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(4):H1731-7.

41. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Gotte MJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):750-7.

42. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*. 2011;124(24):2716-24.

43. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ*. 2011;1(3):365-76.

44. Kaptein FHJ, Kroft LJM, Hammerschlag G, Ninaber MK, Bauer MP, Huisman MV, et al. Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2021;202:162-9.

45. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):700-6.

46. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA*. 1977;238(23):2509-11.

47. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*. 1997;112(4):974-9.

48. Perrier A, Bounameaux H. Cost-effective diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2001;86(1):475-87.

49. 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 models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83(3):416-20.

50. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;99(1):229-34.

51. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med*. 2001;135(2):98-107.

52. 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):165-71.
53. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol.* 2019;94(7):833-9.
54. Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ.* 2004;329(7470):821.
55. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2002;162(7):747-56.
56. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, 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:f2492.
57. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet.* 2017;390(10091):289-97.
58. Kline JA, Mitchell AM, Kabrheil C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2004;2(8):1247-55.
59. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology.* 2003;227(2):455-60.
60. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317-27.
61. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2277-84.
62. Wu YW, Leow KS, Zhu Y, Tan CH. Prevention and Management of Adverse Reactions Induced by Iodinated Contrast Media. *Ann Acad Med Singap.* 2016;45(4):157-64.
63. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PLOPED II study. *Radiology.* 2008;246(3):941-6.
64. 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.
65. Bajc M, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Ventilation/Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med.* 2008;264(4):379-87.
66. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost.* 2006;95(6):963-6.
67. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Lamorte A, Grifoni S, Vanni S. Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med.* 2018;13(4):567-74.
68. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2002;90(5):507-11.
69. Torbicki A, Tramarin R, Morpurgo M. Role of echo/Doppler in the diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Cardiol.* 1992;15(11):805-10.

70. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010;152(7):434-43, W142-3.
71. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992;85(2):462-8.
72. Pontana F, Faivre JB, Remy-Jardin M, Flohr T, Schmidt B, Tacelli N, et al. Lung perfusion with dual-energy multidetector-row CT (MDCT): feasibility for the evaluation of acute pulmonary embolism in 117 consecutive patients. *Acad Radiol*. 2008;15(12):1494-504.
73. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
74. Elster AD. Introduction to Dual-Energy Computed Tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2018;42(6):823.
75. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1383-9.
76. Harringa JB, Bracken RL, Nagle SK, Schiebler ML, Pulia MS, Svenson JE, et al. Negative D-dimer testing excludes pulmonary embolism in non-high risk patients in the emergency department. *Emerg Radiol*. 2017;24(3):273-80.
77. Piazza G. Advanced Management of Intermediate- and High-Risk Pulmonary Embolism: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(18):2117-27.
78. Robin ED. Overdiagnosis and overtreatment of pulmonary embolism: the emperor may have no clothes. *Ann Intern Med*. 1977;87(6):775-81.
79. Olver IN. Prevention of breast cancer. *Med J Aust*. 2016;205(10):475-9.
80. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*. 2005;331(7511):259.
81. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med*. 2000;160(4):512-6.
82. Pich H, Heller AR. [Obstructive shock]. *Anaesthesist*. 2015;64(5):403-19.
83. Jardin F, Gurdjian F, Desfonds P, Fouilladieu JL, Margairaz A. Hemodynamic factors influencing arterial hypoxemia in massive pulmonary embolism with circulatory failure. *Circulation*. 1979;59(5):909-12.
84. Dabbouseh NM, Patel JJ, Bergl PA. Role of echocardiography in managing acute pulmonary embolism. *Heart*. 2019;105(23):1785-92.
85. Khemasuwan D, Yingchoncharoen T, Tunsupon P, Kusunose K, Moghekar A, Klein A, et al. Right ventricular echocardiographic parameters are associated with mortality after acute pulmonary embolism. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(3):355-62.
86. Fields JM, Davis J, Girson L, Au A, Potts J, Morgan CJ, et al. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(7):714-23 e4.
87. van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ, Putter H, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology*. 2005;235(3):798-803.
88. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(6):1415-20.

89. Mastora I, Remy-Jardin M, Masson P, Galland E, Delannoy V, Bauchart JJ, et al. Severity of acute pulmonary embolism: evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data. *Eur Radiol.* 2003;13(1):29-35.
90. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2006;97(9):1386-90.
91. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2019;40(11):902-10.
92. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003;108(18):2191-4.
93. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15(2):R103.
94. Jimenez D, Aujesky D, Yusen RD. Risk stratification of normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Br J Haematol.* 2010;151(5):415-24.
95. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1836-44.
96. Kaeberich A, Seeber V, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, et al. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1323-31.
97. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Shetty A, Kabak B, Hosur S. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: A meta-analysis. *J Crit Care.* 2015;30(5):1151 e1-7.
98. 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 Emerg Med.* 2013;61(3):330-8.
99. Kostrubiec M, Plywaczewska M, Jimenez D, Lankeit M, Ciurzynski M, Konstantinides S, et al. The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism-A Multi-Centre Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2019;119(1):140-8.
100. Zhou XY, Chen HL, Ni SS. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;227:251-6.
101. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity. *Vaccine.* 2003;21 Suppl 2:S43-7.
102. Savchenko A, Imamura M, Ohashi R, Jiang S, Kawasaki T, Hasegawa G, et al. Expression of pentraxin 3 (PTX3) in human atherosclerotic lesions. *J Pathol.* 2008;215(1):48-55.
103. Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A, Hansson GK. Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(5):e10-4.
104. Peri G, Introna M, Corradi D, Iacuitti G, Signorini S, Avanzini F, et al. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation.* 2000;102(6):636-41.
105. Inoue K, Sugiyama A, Reid PC, Ito Y, Miyauchi K, Mukai S, et al. Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(1):161-7.

106. Naito A, Tanabe N, Jujo T, Shigeta A, Sugiura T, Sakao S, et al. Pentraxin3 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a new biomarker for screening from remitted pulmonary thromboembolism. *PLoS One*. 2014;9(11):e113086.
107. Albayrak, Levent & Yolcu, Sadiye. (2019). Pentraxin 3: a new biomarker for determining the probability of acute pulmonary embolism. *Annals of Clinical and Analytical Medicine*. 10. 10.4328/ACAM.6011.
108. *European Respiratory Journal* 2021; 58: Suppl. 65, PA510.
109. Igneri LA, Hammer JM. Systemic Thrombolytic Therapy for Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *J Pharm Pract*. 2020;33(1):74-89.
110. Onishi A, St Ange K, Dordick JS, Linhardt RJ. Heparin and anticoagulation. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016;21:1372-92.
111. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med*. 1993;119(2):104-9.
112. Baluwala I, Favaloro EJ, Pasalic L. Therapeutic monitoring of unfractionated heparin - trials and tribulations. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(7):595-605.
113. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):64S-94S.
114. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):176S-93S.
115. Jacobson B, Rambiritch V, Paek D, Sayre T, Naidoo P, Shan J, et al. Safety and Efficacy of Enoxaparin in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2020;37(1):27-40.
116. Greer IA, Thomson AJ. Management of venous thromboembolism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001;15(4):583-603.
117. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349(18):1695-702.
118. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med*. 2020;25(2):160-73.
119. Morris TA. New synthetic antithrombotic agents for venous thromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. *Clin Chest Med*. 2010;31(4):707-18.
120. Zhang Y, Zhang M, Tan L, Pan N, Zhang L. The clinical use of Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;163:41-53.
121. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):187-205.
122. Donaldson CJ, Harrington DJ. Therapeutic warfarin use and the extrahepatic functions of vitamin K-dependent proteins. *Br J Biomed Sci*. 2017;74(4):163-9.
123. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med*. 1994;121(9):676-83.
124. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):206-32.
125. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1997;80(2):184-8.
126. Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. *Med Clin North Am*. 2019;103(3):549-64.

127. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med*. 1999;159(5):445-53.
128. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-9.
129. Chodakowski JD, Courtney DM. Pulmonary embolism critical care update: prognosis, treatment, and research gaps. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(6):540-6.
130. Righini M, Robert-Ebadi H. Diagnosis of acute Pulmonary Embolism. *Hamostaseologie*. 2018;38(1):11-21.
131. Ghaye B, Dondelinger RF. When to perform CTA in patients suspected of PE? *Eur Radiol*. 2008;18(3):500-9.
132. Feihl F. [Hemodynamics and gas exchange in pulmonary embolism: physiopathology and treatment]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1991;121(45):1645-53.
133. Shen JH, Chen HL, Chen JR, Xing JL, Gu P, Zhu BF. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(3):482-92.
134. Zilio M, Mazzai L, Sartori MT, Barbot M, Ceccato F, Daidone V, et al. A venous thromboembolism risk assessment model for patients with Cushing's syndrome. *Endocrine*. 2016;52(2):322-32.
135. Chi G, Gibson CM, Liu Y, Hernandez AF, Hull RD, Cohen AT, et al. Inverse relationship of serum albumin to the risk of venous thromboembolism among acutely ill hospitalized patients: Analysis from the APEX trial. *Am J Hematol*. 2019;94(1):21-8.
136. Hoskin S, Chow V, Kritharides L, Ng ACC. Incidence and Impact of Hypoalbuminaemia on Outcomes Following Acute Pulmonary Embolism. *Heart Lung Circ*. 2020;29(2):280-7.
137. Ji Y, Sun B, Juggessur-Mungur KS, Li Z, Zhang Z. Correlation of D-dimer level with the radiological severity indexes of pulmonary embolism on computed tomography pulmonary angiography. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(11):2025-9.
138. Apfalter P, Henzler T, Meyer M, Roeger S, Haghi D, Gruettner J, et al. Correlation of CT angiographic pulmonary artery obstruction scores with right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol*. 2012;81(10):2867-71.