



T.C. Slık Bakanlığı
T.C. Slık Bilimleri niversitesi
ANKARA Şehir Hastanesi

MAKİNE ğrenmesi Kullanılarak
Pulmoner Tromboemboli Riski Olan
Hastaların Belirlenmesi

Dr. Senem KOCA
Acil Tıp Kliniği



T.C. Sğlık Bakanlığı
T.C. Sğlık Bilimleri Üniversitesi
ANKARA Şehir Hastanesi

MAKİNE ÖğRENMESİ KULLANILARAK
PULMONER TROMBOEMBOLİ RİSKİ OLAN
HASTALARIN BELİRLENMESİ

Dr. Senem KOCA
Acil Tıp Kliniği

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ
Acil Tıp Kliniği

ANKARA / 2022

TEŞEKKÜR

Tez sürecim ve asistanlığım boyunca bilgisi, tecrübesi ile bana her zaman rehberlik eden, çalışmamız boyunca hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, tez öğrencisi olmaktan onur duyduğum değerli hocam Doç. Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ'a,

Eğitimimiz süresince tecrübe ve bilgisi ile bizlere yol gösteren klinik eğitim sorumlumuz saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hakan OĞUZTÜRK'e,

Akademik konularda ve hayata dair bizlere her zaman destek olan, her sorunumuzu sabırla dinleyen, kapısını bize hep açık tutan, klinik idari sorumlumuz değerli hocam Doç. Dr. Gülhan Kurtoğlu ÇELİK'e,

Saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ayhan ÖZHASSENEKLER, Prof. Dr. Havva Şahin KAVAKLI, Prof. Dr. Şervan GÖKHAN, Doç. Dr. Mehmet ERGİN, Doç. Dr. Nazlı GÖRMELİ KURT'a,

Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi'ndeki saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Zeynep KEKEÇ, Prof. Dr. Ahmet SEBE, Prof. Dr. Ayça AÇIKALIN AKPINAR ve Doç. Dr. Rana DİŞEL'e

Çalışmamız ve asistanlığım boyunca bana her zaman destek olan Uzm. Dr. Miray TÜMER'e

Berber çalışmaktan keyif aldığım, çalışmam süresince yanımda olan arkadaşlarım Dr. Burak Emre GİLİK, Dr. Büşra ÜNVER, Dr. Esra EKİCİ ERDEM, Dr. Gökçe YOLCU, Dr. İlksen OKUR, Dr. İrem DOĞAN, Dr. Sibel ÇARPAR'a,

Her an yanımda olan, bana cesaret ve güç veren, en büyük destekçim, biricik eşim Oğuz KOCA'ya,

Varlığıyla hayatımızı aydınlatan oğlumuz Atlas KOCA'ya,

Bugünlere gelmemi sağlayan, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim, bana her zaman güvenen, arkamda duran annem Emine ERTEKİN ve babam Mustafa ERTEKİN, kardeşim Alpay ERTEKİN, dedem Mehmet Emin COŞĞUN, anneannem Fadime COŞĞUN, teyzem Perihan COŞKUN ve dayım Bilal COŞKUN'a,

Beni kendi çocuklarından ayırmayan, ailelerinin bir ferdi yapan, tez sürecimde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her derdimize canla başla koşan babam Mehmet KOCA, annem Ayşin KOCA ve kardeşim Onur KOCA'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
TABLolar	VI
ŞEKİLLER	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Fizyopatoloji	3
2.4. Risk Faktörleri	4
2.5. Klinik	6
2.6. Tanıda Kullanılan Laboratuvar ve Görüntüleme Testleri	7
2.6.1. D-Dimer	7
2.6.2. Troponin	9
2.6.3. Kan Gazı	9
2.6.4. Elektrokardiyografi (EKG)	10
2.6.5. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA)	11
2.6.6. Pulmoner Katater Anjiyografi	12
2.6.7. Ekokardiyografi (EKO)	13
2.6.8. Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi	14
2.6.9. Manyetik Rezonans Anjiyografi	14
2.6.10. Doppler USG	15
2.7. Tanıda Kullanılan Skorlamalar	15
2.7.1. PESI	15
2.7.2. Wells Skorlaması	16
2.7.3. Modifiye Geneva Skorlaması	17
2.7.4. PTE Dışlama Kriterleri (PERC)	18
2.8. Tedavi	18
2.8.1. Sistemik Fibrinoliz	18
2.8.2. Katater Yönlendirmeli Fibrinoliz	19
2.8.3. Fraksiyone Olmayan Heparin	20

2.8.4. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	20
2.8.5. Faktör Xa İnhibitörleri / Antikoagülanlar	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. Kayıp Veri Problemi	22
3.2. Dengesiz Veri Seti Problemi	25
3.3. Yeniden Örnekleme Algoritmaları	27
3.4. Öznitelik Seçimi	30
3.5. Makine Öğrenmesi	30
4. BULGULAR	31
4.1. Hasta Verilerinin Analizi	31
4.2. Literatürde Sıkça Görülen Laboratuvar Testlerinin PTE ile İlişkisi	35
4.2.1. Veri Seti Özelinde Troponin ile PTE İlişkisi	35
4.2.2. Veri Seti Özelinde D-Dimer ile PTE İlişkisi	36
4.2.3. Veri Seti Özelinde D-Dimer/Troponin Oranı ile PTE İlişkisi	37
4.2.4. Veri Seti Özelinde Albümin ile PTE İlişkisi	38
4.2.5. Veri Seti Özelinde Üre ile PTE İlişkisi	38
4.2.6. Veri Seti Özelinde Üre / Albümin Oranı ile PTE İlişkisi	39
4.2.7. Veri Seti Özelinde WBC Değeri ile PTE İlişkisi	40
4.3. Kayıp Verilerin Analizi	40
4.4. Kayıp Verilerin İmputasyonu	45
4.5. Öznitelik Seçimi	46
4.6. Yeniden Örnekleme Algoritmalarının Karşılaştırılması	48
4.7. Makine Öğrenmesi Modelleri	49
4.7.1. Rastgele Orman (Random Forest) Modeli	49
4.7.2. Lojistik Regresyon (Logistic Regression) Modeli	50
4.7.3. Destek Vektör Makinesi (Support Vector Machine) Modeli	52
4.7.4. Yapay Sinir Ağı (Neural Network) Modeli	54
4.8. Makine Öğrenmesi Modellerinin Karşılaştırılması	55
4.9. Öznitelik Önem Katsayıları	56
5. TARTIŞMA	58
6. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI	62
7. SONUÇLAR	62
8. KAYNAKLAR	63
9. ÖZGEÇMİŞ	76
10. EKLER	77
EK 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu	77

KISALTMALAR

AdaBoost	: Uyarlanabilir Güçlendirme
AKG	: Arter Kan Gazı
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
Anti HCV	: Anti Hepatit C Virüsü
Anti HIV	: Anti İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUC	: Eğri Altında Kalan Alan
BASO	: Bazofil
BE(B)	: Baz Eksisi
BNP	: Beyin Natriüretik Peptit
BO ₂	: Hemoglobinin Oksijen Kapasitesi
BTPA	: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi
BUN	: Kan Üre Azotu
Ca ⁺⁺	: Kalsiyum
CK	: Kreatin Kinaz
CK-MB	: Kreatin Kinaz Myokard Bandı
Cl ⁻	: Klor
CRP	: C-Reaktif Protein
ctCO ₂	: Kandaki Toplam Karbondioksit İçeriği
ctHb	: Kandaki Toplam Hemoglobin İçeriği
ctO ₂ (a)	: Kandaki Toplam Oksijen İçeriği
DVT	: Derin Ven Trombozu
eGFR	: Tahmini Glomeruler Filtreleme Oranı
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EOS#	: Eozinofil
FCOHb	: Fraksiyonel Karboksihemoglobin
FHHb	: Fraksiyonel Deoksihemoglobin
FMetHb	: Fraksiyonel Methemoglobin
FO ₂ Hb	: Fraksiyonel Oksihemoglobin
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HCO ₃	: Bikarbonat
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
K	: Potasyum
KPR	: Kardiyopulmoner Resüsitasyon
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LOCF	: Son Bilinen Gözlemi İleri Taşıma
LR	: Lojistik Regresyon
LUC#	: Büyük Boyanmamış Hücreler
LYM#	: Lefonsit

MAR	: Rastgele Kayıp
MCAR	: Tamamen Rastgele Kayıp
MCH	: Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MDI	: Safsızlıkta Ortalama Azalma
Mg	: Magnezyum
MICE	: Zincirleme Denklemlerle Çok Değişkenli Atama
MLP	: Çok Katmanlı Algılayıcı
MNAR	: Rastgele Olmayan Kayıplar
MONO#	: Monosit
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Na	: Sodyum
NEU#	: Nötrofil
NN	: Yapay Sinir Ağları
P	: Fosfor
PAAG	: Posteroanterior Akciğer Grafisi
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
pCO2	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PCT	: Tam Kan Sayımında Prokalsitonin
PDW	: Trombosit Dağılım Genişliği
PERC	: Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri
PESI	: Pulmoner Emboli Şiddet Endeksi
pH	: Hidrojen Gücü
PLT	: Platelet
PO2	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PTE	: pulmoner tromboemboli
PTT	: Protrombin Zamanı
RBC	: Eritrosit
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
RF	: Rastgele Orman
RFECV	: Çapraz Doğrulama ile Yinelemeli Öznitelik Eleme
RPART	: Özyinelemeli Bölümleme ve Regresyon Ağaçları
SelectKBest	: Tek Değişkenli Öznitelik Seçimi
SMOTE	: Sentetik Azınlık Aşırı Örnekleme Tekniği
sO2	: Oksijen Saturasyonu
sPESI	: Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet Endeksi
SVM	: Destek Vektör Makinesi
SVO	: Serebrovasküler Olay
tHB	: Total Hemoglobin
Tn	: Troponin
USG	: Ultrasonografi
V/Q	: Ventilasyon/Perfüzyon
VTE	: Venöz Tromboemboli
WBC	: Beyaz Kan Hücresi

TABLÖLAR

Tablo 1. VTE için Risk Faktörleri	5
Tablo 2. PTE’de Görülen Semptom Klinik Bulgular ve Semptomlar	7
Tablo 3. D-Dimer Testini Yanlış Negatif ve Yanlış Pozitif Yapan Durumlar	8
Tablo 4. Pulmoner Tromboemboli Hastalarında Görülebilen EKG Bulguları	10
Tablo 5. EKO’da Saptanabilecek Bulgular	13
Tablo 6. Orjinal ve Basitleştirilmiş Pulmoneremboli Şiddet İndeksi (PESI)	16
Tablo 7. Orijinal Wells Pulmoner Emboli Skoru	16
Tablo 8. Wells Risk Skoru Yorumlaması	17
Tablo 9. Modifiye Geneva (Cenevre) Skorlaması	17
Tablo 10. PTE Dışlama Kriterleri (PERC) (95)	18
Tablo 11. Antitrombotik Tedavi Çeşitleri	20
Tablo 12. Hastaların PTE dağılımlarının incelenmesi	31
Tablo 13. Hastaların Cinsiyet Dağılımlarının İncelenmesi	32
Tablo 14. Hastaların PTE Tanısı ile Cinsiyet Dağılımlarının Birlikte İncelenmesi	33
Tablo 15. Hastaların Yaş Bulgularının İncelenmesi	33
Tablo 16. PTE Tanısı Alan Hastaların Yaş Bulgularının İncelenmesi	34
Tablo 17. Hastaların Troponin I ng/mL Değeri ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi	35
Tablo 18. Hastaların D-Dimer Değeri ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi	36
Tablo 19. Hastaların D-Dimer/Troponin Oranı ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi	37
Tablo 20. Hastaların Albümin Değeri ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi	38
Tablo 21. Hastaların Üre Değeri ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi	39
Tablo 22. Hastaların Üre / Albümin Oranı ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi	40
Tablo 23. Başlangıçta Toplanan Veriseti Öznitelikleri	41
Tablo 24. <i>sklearn.impute.IterativeImputer</i> Kütüphanesi Parametreleri	46
Tablo 25. %90 Üzerinde Korelasyon Gösteren Öznitelikler	46
Tablo 26. Makine Öğrenmesi Modellerinde Kullanılmak Üzere Seçilen Öznitelikler	47
Tablo 27. Yeniden Örneklem Algoritmalarının Karşılaştırılması	48
Tablo 28. Random Forest (RF) Modeli Hiperparametreleri	49
Tablo 29. Random Forest Modeli Sonuçları	50
Tablo 30. Lojistik Regresyon (RF) Modeli Hiperparametreleri	51
Tablo 31. Lojistik Regresyon Modeli Sonuçları	52
Tablo 32. Destek Vektör Makinesi (SVM) Modeli Hiperparametreleri	52
Tablo 33. SVM Modeli Sonuçları	53
Tablo 34. Yapay Sinir Ağı (NN) Modeli Hiperparametreleri	54
Tablo 35. Yapay Sinir Ağı Modeli Sonuçları	55
Tablo 36. Makine Öğrenmesi Modellerinin Karşılaştırılması	56
Tablo 37. En Yüksek Önem Katsayısına Sahip 15 Öznitelik	57

ŞEKİLLER

Şekil 1. Risk Değerlendirmesine Göre Önerilen Tedavi Stratejisi	19
Şekil 2. Kayıp Veri ile Mücadelede Geleneksel (Ad Hoc) Yöntemler	23
Şekil 3. Doğruluk, Kesinlik ve Duyarlılık Değerlerinin Hesaplanması	26
Şekil 4. Yaygın Kullanılan Yeniden Örnekleme Algoritmaları	28
Şekil 5. Hastaların PTE Dağılımlarının İncelenmesi	31
Şekil 6. Hastaların Cinsiyet Dağılımlarının İncelenmesi	32
Şekil 7. Hastaların PTE Tanısı ve Cinsiyet Dağılımlarının Birlikte İncelenmesi	32
Şekil 8. Hastaların Yaş Dağılımlarının İncelenmesi	33
Şekil 9. PTE Tanısı Alan Hastaların Yaş Dağılımlarının İncelenmesi	34
Şekil 10. Hastaların Troponin I ng/mL Değeri ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi	35
Şekil 11. Hastaların D-Dimer Değeri ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi	36
Şekil 12. Hastaların Troponin / D-Dimer Oranı ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi	37
Şekil 13. Hastaların Albümin Değeri ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi	38
Şekil 14. Hastaların Üre Değeri ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi	39
Şekil 15. Hastaların Üre / Albümin Oranı ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi	40
Şekil 16. Laboratuvar Sonuçlarının Kayıp Veri Oranları	42
Şekil 17. Laboratuvar Sonuçlarındaki Kayıp Verilerin Hasta Bazında Gösterimi	43
Şekil 18. Kayıp Verilerinin Birbirleriyle Korelasyonu	44
Şekil 19. Kayıp Verilerinin Hiyerarşik İlişkisi (Dendrogram)	45
Şekil 20. Yeniden Örnekleme Algoritmalarının Karşılaştırılması	48
Şekil 21. Random Forest Modeli için Karışıklık Matrisi	49
Şekil 22. Random Forest Modeli için ROC Eğrisi	50
Şekil 23. Lojistik Regresyon Modeli için Karışıklık Matrisi	51
Şekil 24. Lojistik Regresyon Modeli için ROC Eğrisi	51
Şekil 25. SVM Modeli için Karışıklık Matrisi	53
Şekil 26. SVM Modeli için ROC Eğrisi	53
Şekil 27. Yapay Sinir Ağı Modeli için Karışıklık Matrisi	54
Şekil 28. Yapay Sinir Ağı Modeli için ROC Eğrisi	55
Şekil 29. Makine Öğrenmesi Modellerinin ROC Eğrilerinin Karşılaştırılması	56
Şekil 30. Öznitelik Önem Katsayıları ve Standart Sapmaları	57

ÖZET

Makine Öğrenmesi Kullanılarak Pulmoner Tromboemboli Riski Olan Hastaların Belirlenmesi

Amaç: Pulmoner Tromboemboli (PTE) hastalığı hayatı tehdit eden bir problem olup Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA) tanıda altın standart olarak kullanılmaktadır. Bu durum son yirmi yılda artan görüntüleme miktarına ve azalan tespit oranına sebep olmaktadır. PTE risk skorlamalarına alternatif bir çözüm üretmek ve bu süreci hastane bilgi sistemleri ile bütünleşmiş karar destek yazılımlarına devretmek ihtiyacı gelişen teknolojinin bir sonucu olarak öngörülmektedir. Bu çalışmada acil servise başvuran hastaların laboratuvar sonuçlarından makine öğrenmesi yaklaşımları kullanılarak PTE risk tespiti yapılması ve hastaların BTPA görüntülemesine yönlendirilmesi için hekimlere karar desteği sağlanması amaçlandı

Materyal ve Metod: Bu retrospektif ve kesitsel klinik çalışmaya 1 Şubat 2019- 1 Şubat 2020 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı, dispne, çarpıntı, senkop semptomlarının bir veya birden fazlası ile başvuran ve yaşları 18'den büyük hastalar arasından ilk muayene sonrası rutin laboratuvar testleri ve BTPA yapılan hastalar dahil edildi. Hastaların cinsiyeti, yaşı ve laboratuvar sonuçları ile BTPA görüntülemesi sonuçları çalışma verisi olarak kullanıldı. Eksik laboratuvar verileri için Zincirleme Denklemlerle Çoklu Atama (MICE) metodu kullanılarak, özniteliklerinin seçimi için Tek Değişkenli Öznitelik Seçimi (SelectKBest) ve Çapraz Doğrulama ile Özyinelemeli Öznitelik Eleme (RFECV) yöntemlerinden faydalandı. Hastaların cinsiyeti, yaşı ve laboratuvar sonuçları ile PTE'leri olup olmadıkları makine öğrenmesi modellerinden Rastgele Orman (RF), Lojistik Regresyon (LF), Destek Vektör Makinesi (SVM) ve Yapay Sinir Ağları (NN) modellerine öğretildi. Test grubu hastalarında eğitilen modeller tarafından yapılan PTE prediksyonu gerçek durum ile karşılaştırılarak en başarılı modeller belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya 554'ü PTE tanılı olmak üzere toplam 4487 hasta alındı. Hastaların 2283'ü erkekti (%50,9). Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları $66,70 \pm 17,09$ yıl, %23'ünün (1034 hasta) 70 ila 79 yaş arasında olduğu belirlendi. Öznitelik seçimi aşamasında SelectKBest metodu 43, RFECV metodu 35 özniteliğin seçilmesini önerdi. Yeniden örnekleme metodları arasında SMOTE-TOMEK metodu doğruluk, duyarlılık, kesinlik ve AUC skorları dikkate alınarak yapılan karşılaştırmada en iyi sonucu verdi. Makine öğrenmesi modellerinden, Rastgele Orman (RF) modelinin sensitivitesi %86,08, spesifitesi %77,83, doğruluğu %78,86 ve AUC %81,95 olarak ölçüldü. Lojistik Regresyon (LR) modelinde ise sensitivite %76,80, spesifite %73,23, doğruluk %73,67 ve AUC %75,01 sonuçları görüldü. Destek Vektör Makinesi (SVM) modeli, sensitivite %89,69, spesifite %86,32, doğruluk %86,74 ve AUC %88,00 ile en iyi sonuç veren ikinci model oldu. En başarılı sonuçlar ise sensitivite %95,88, spesifite %84,13, doğruluk %85,59 ve AUC %90 sonuçları ile Yapay Sinir Ağları (NN) modeli ile elde edildi. En ayırt edici 5 öznitelik D-Dimer, troponin, cinsiyet, CRP ve RDW değerleri olarak bulundu.

Tartışma ve Sonuç: Hastaların radyasyona maruziyetini azaltmak, kontrast nefropatisini önlemek ve BTPA görüntülemesi sayısını azaltmak amacıyla, makine öğrenmesi yaklaşımlarının başarılı sonuçlar vereceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi; Makine öğrenmesi; Tromboembolizm, akciğer; Yapay zeka.



ABSTRACT

Determination of Patients with Pulmonary Thromboembolism Risk Using Machine Learning

Purpose: Pulmonary Thromboembolism (PTE) is a life-threatening disease and the gold standard for diagnosis is Computed Tomography Pulmonary Angiography (CTPA). This has led to the overutilization of imaging in the past 20 years with a decreasing yield. To produce an alternative to the existing PTE risk scores and to transfer risk evaluation process to decision support software integrated with hospital information systems is necessary in the wake of the technological developments. We aimed to determine the patients with PTE risk among those admitted to the emergency department by using their laboratory test results and machine learning approaches and thus provide decision support to the medical doctors to direct the patients to CTA.

Materials and Methods: This retrospective and cross-sectional clinical study was conducted in the Emergency Department of Ankara City Hospital between February 1, 2019 and February 1, 2020 with patients over 18 years of age, who arrived to the Emergency Department with either one or more symptoms of dyspnea, hemoptysis, chest pain and cough, and have been referred for various laboratory tests and CTA) for diagnosis after initial medical examination. Patient dataset includes sex, age and results of routine laboratory tests and CTA imaging. Missing values in the dataset are imputed using Multivariate Imputation by Chained Equation (MICE) method, and for feature selection Univariate Feature Selection (SelectKBest) and Recursive Feature Elimination Cross-Validation (RFECV) methods are applied. Machine learning models of Random Forest (RF), Logistic Regression (LR), Support Vector Machines (SVM) and Neural Networks (NN) are trained with patient dataset so that they can determine the patients with PTE in the test group. Finally, a comprehensive performance comparison of models are provided.

Findings: A total of 4487 patients, 554 of whom were diagnosed with PTE, were included in the study. 2283 (50.9%) of the patients were males. The mean age of the patients was 66.80 ± 17.09 years, 23% of whom (n=1034) were between 70 and 79 years old. During feature selection, SelectKBest algorithm returned 43 and RFECV returned 35 features. Among resampling methods, SMOTE-TOMEK provided best results in terms of accuracy, recall, precision and AUC. Random Forest (RF) model provided a sensitivity of 86.08%, specificity of 77.83%, accuracy of 78.86% and AUC of 81.95%. Logistic Regression (LR) model had a sensitivity of 76.80%, specificity of 73.23%, accuracy of 73.67% and AUC of 75.01%. The runnerup model was Support Machines Vector (SVM) with a sensitivity of 89.69%, specificity of 86.32%, accuracy of 86.74% and AUC of 88.00%. The best performing model was Neural Network (NN) Model with a sensitivity of 95.88%, specificity of 84.13%, accuracy of 85.59% and AUC of 90.00%. 5 features with highest importance coefficients were D-Dimer, Troponin, Gender, CRP and RDW.

Discussion and Conclusion: In order to reduce the radiation exposure of the patients, to prevent contrast nephropathy and to reduce the number of CTA, machine learning approaches proves to be a potential area of study.

Keywords: Artificial Intelligence; Computed Tomography Angiography; Machine Learning; Thromboembolism, Pulmonary.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner Tromboemboli, Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA) ile tanı konan, kardiyovasküler nedenler kaynaklı ölüm sebeplerinden en sık görülen hastalıklar arasında üçüncü sıradadır (1,2).

Aseptomatikten, sağ kalp yetmezliği, şok ve ölüme kadar değişen geniş bir klinik yelpazededir. Malignite ve kardiyopulmoner komorbiditeler ile birliktelik gösterir (3,4).

Pulmoner Tromboemboli (PTE), hayatı tehdit eden bir problem olup BTPA tanıda altın standart olarak kullanılmaktadır. Bu durum son yirmi yılda artan görüntüleme miktarına ve azalan tespit oranına sebep olmaktadır. BTPA'nın PTE tanısındaki duyarlılığı %83-90, özgüllüğü %96 bulunmuştur (5). Bir BTPA incelemesi sırasında 10 mSv radyasyon yayılmaktadır. BTPA çekilmeden önce hastaların glomerüler filtrasyon hızlarına (GFR) ve çekimden sonra ortaya çıkabilecek kontrast nefropatisine mutlaka dikkat edilmelidir. Bu nedenlerden dolayı gereksiz BTPA çekiminden kaçınmak gerekir (6).

Skorlamalar tek başına PTE öngörüsünde yetersiz kalmaktadır ve D-Dimer ile korele edildiklerinde negatif prediktiflik değerleri oldukça yükselmektedir (7). D-Dimer'in ise tek başına tanısal sensitivitesi %94-98, spesifitesi ise %50-60 arasında değişmektedir (8). 70 yaş ve üzeri hastalarda, gebelerde, aktif malignitesi olanlarda, bir hafta önce cerrahi operasyon geçirmişlerde, karaciğer hastalığı bulunanlarda, altta yatan enfeksiyonu olanlarda, travma ve romatoid artrit hastalarında düzeyi yükselebilir ve yanlış pozitifliğe sebebiyet verebilir (9).

PTE risk skorlamalarına alternatif bir çözüm üretmek ve bu süreci hastane bilgi sistemleri ile bütünleşmiş karar destek yazılımlarına devretmek ihtiyacı gelişen teknolojinin bir sonucu olarak öngörülmüştür.

Retrospektif hasta laboratuvar verilerinden makine öğrenme modelleri eğitilebilir ve bu eğitilen modellerin PTE riski öngürebilir.

Çalışmamızda 1 Şubat 2019-1 Şubat 2020 tarihleri arasında acil servisimize başvuran ve PTE ön tanısıyla BTPA çekilmiş hastaların laboratuvar sonuçları makine öğrenmesi yaklaşımlarına öğretilerek, PTE tespitinde öngörü oluşturmaya yarayacak yazılım oluşturma ve bu yazılım ile hastaların BTPA'ya yönlendirilmesi için hekimlere karar desteği sağlanması amaçlandı. Hastalarda radyasyon ve kontrast madde maruziyetini azaltmaya yönelik BTPA tetkiklerinin sayısını azaltmak için PTE ön tanısında yazılım desteği sağlamak hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Pulmoner emboli fibrin üretiminin yıkımını aştığı durumlarda oluşan trombüs pulmoner arteriyel dolaşıma girdiğinde pulmoner arter ya da dallarının tam veya kısmi olarak tıkanması sonrası oluşur. Juguler ven, vena cava inferior, üst ekstremité, pelvis ve özellikle alt ekstremité derin venlerindeki trombozdan (DVT) kaynaklanmaktadır. Venöz tromboemboli terimi pulmoner emboli ve derin ven trombozunu içerir. Bu sebeple tanımlarken VTE terimi de kullanılabilir (10-13).

2.2. Epidemiyoloji

Birleşik Devletler’de her yıl yaklaşık 200000 kişiye PTE tanısı konmakta iken yaklaşık 400000 kişiye de PTE’si olup olmadığı belirlenmeksizin DVT tanısı konmaktadır (10).

VTE tanılı hastaların bir kısmı ayaktan tedavi edilse de çoğu en az altı gün süre boyunca hastanede yatırılarak tedavi edilmektedir ve bu hastaların yaklaşık %27’sinin işe dönmesi bir yılı bulmaktadır (14,15).

Yapılan çalışmalarda VTE insidansı artarken mortalitede azalma görülmektedir. Yaş ilerledikçe VTE görülme oranı daha artmakta ve olguların yarısından fazlası 65 yaş üzerindeki hastalarda görülmektedir (1,15-20). Daha yaşlı hastaların başvuru yaptığı hastanelerde daha fazla tanı konmakta olup komorbid hastalıklar nedeniyle semptomlar maskelenebilir veya gecikebilir (21). VTE riski her on yıllık yaş artışında 1,8 ile 2,8 kat arasında artmaktadır (22).

PTE’de komorbid hastalıkların oluşuna, yaşa ve şok tablosunun şiddetine göre mortalite oranı artar (21). PTE hastalarının %4-5’inde şok görülür ve şok görülen bu hastaların %45’i mortal seyreder (21). VTE insidansı 80 yaşındaki hastalarda %1’dir ve en çok bu yaş grubunda görülür (13). PTE ayaktan başvuran hastalarda ani, beklenmedik, non travmatik ölümlerin ikinci en sık sebebidir (13). Hastaların yaklaşık %25’inde dispne, egzersiz intoleransı, pulmoner hipertansiyon (hastaların %3’ünde görülür), DVT’den kaynaklı kronik bacak şişmesi (hastaların %20’sinde görülür), kronik yorgunlukla prezente olan “PTE Sonrası Sendromu” oluşabilir (21).

Kadın ve erkek cinsiyet arasında VTE görülme oranı, nüks ve mortalitede belirgin bir fark olmasa da gebelik ve oral kontraseptif kullanımı gibi durumlarda kadınlarda VTE görülme riskinde artış gözlenir (15,17,18,23,24).

VTE'nin görülme oranında kış mevsiminde artış olduğunu bildiren çalışmalar vardır (25,26).

Yapılan bir çalışmada PTE'ye bağlı özellikle ilk yedi gündeki mortalite riski yüksektir ve %1,1 olarak saptanmıştır. Bu oran otuz günde %1,8'e ulaşmaktadır (20). Yeterli tedavi alamayan olgularda mortalite daha da artmaktadır. Tedavi başlanan ama tedavisini 90 güne tamamlamayan olgularda mortalite oranı %3,3 olup herhangi bir antikoagülan tedavi görmemiş hastalarda mortalite %53'e kadar çıkmaktadır (27).

2.3. Fizyopatoloji

PTE kardiyovasküler mortalitenin sık görülen nedenlerinden biridir (28).

Pıhtılaşma, fibrin üretiminin fibrinoliz ile önlenemediği pıhtılaşma-fibrinoliz dengesinin pıhtılaşma yönünde bozulduğu durumlarda oluşur (29). 1856 yılında, Virchow tarafından belirlenmiş, intravasküler emboliye yol açan faktörler damar endotel hasarı, staz, hiperkoagülabilite olarak tanımlanmıştır. VTE'si mevcut hastaların %75'inde, bu üç faktörden birine sebep olan genetik ya da edinsel nedenlerden biri saptanmıştır (30). VTE'ler tetiklenmiş veya tetiklenmemiş (idiyopatik) olarak sınıflandırılır. Enfeksiyonlar, kronik hastalıklar, immobilité, geçirilmiş cerrahi, malignite vb. risk faktörleri tetikleyici faktörlerdir. Acil serviste tespit edilen VTE'lerin çoğu tetikleyicisiz, idiyopatik VTE'dir (21, 31).

Ayaktan başvuran PTE tanılı hastaların yaklaşık %40'ında eşzamanlı olarak DVT saptanırken, yatarak tedavi edilen hastaların yaklaşık %75'inde DVT saptanmıştır. DVT'ler popliteal, femoral, pelvis, axillar ve boyun venlerinden kaynaklanmaktadır. PTE, DVT'nin bir komplikasyonu olarak meydana gelir ve daha proksimal bölgelerdeki venlerde DVT'si mevcut hastaların %50'den fazlasında aynı zamanda PTE de vardır (32,33).

PTE çoğunlukla alt loblara yerleşir. Embolinin boyutu, emboli ile tıkanan kaç tane damar olduğu ve bu damarların çapı, hastanın kardiyopulmoner rezervi, pulmoner arter basıncındaki artış, trombositlerden salınan serotonin, damar endotelinden salınan inflamatuvar mediyatörler,

tromboksen ve fibrinojen yıkım ürünlerine bağlı ortaya çıkan vazokonstriksiyonun derecesine göre PTE'nin şiddeti ve kliniği değişmektedir (34). Kalp ve akciğer hastalığı olmayan hastalarda pulmoner arterlerin %20'si tıkanığında semptomlar oluşmaya başlar; eğer hastada altta yatan kardiyopulmoner hastalık varsa daha küçük embolilerde de semptom oluşmaya başlar (35,36). Pulmoner arterlerin %30-50'sinden fazlasında oluşan tıkanıklık durumunda ise pulmoner arter basıncı (PAB) yükselir (28). PAB, 40 mmHg'yı aştığında sağ ventrikülde dilatasyon ve sağ kalp yetmezliği meydana gelir. Buna bağlı olarak da hipotansiyon ve şok gelişir (37).

Büyük pıhtı yükü ile pulmoner arter basıncı artar, artan basınç sağ ventrikül dilatasyonuna ve miyokard hasarına neden olur. Bunun sonucunda da miyokarddan beyin natriüretik peptit (BNP) salınımı artar. Sağ kalp yetmezliği bulguları şok ve ölüm riskinin arttığını gösterir (35,36).

PTE'de alveolo-kapiller membranda gaz alışverişinde bozulma, vasküler yapılarıdaki obstrüksiyona bağlı ventilasyon/perfüzyon oranında bozulma meydana gelir. Bunların sonucunda da intrapulmoner şantlar ile enflamasyona bağlı olarak sürfaktanın yapısında ve işlevinde bozulma meydana gelir (28). Tüm bunların sonucunda ise hipoksemi meydana gelir. Solunum merkezi uyarılarak hipokapniye ve respiratuvar alkalozu neden olur. Hiperkapni ve respiratuvar asidoz bulguları şok durumları hariç PTE'de beklenmez.

PTE'ye sekonder olarak akciğer dokusunda infarktüs gelişir. İnfarktüs alanları plevral efüzyon, plörit ve hemoptiziye neden olabilir (28).

2.4. Risk Faktörleri

Sistemik inflamasyon, damarın immünolojik olarak ya da travmatize olarak hasarlanması, kalıtsal hemoglobinopatiler, antitrombin-III eksikliği, faktör VIII- IX artışı, faktör VII eksikliği, kongenital disfibrinojenemi, antifosfolipid sendromları, Faktör V Leiden mutasyonu, polisitemia vera, eritropoietin stimulan faktör kullanımı, protein c ve s eksikliği, homosistein artışı, fibrinojen sentezini artıran venöz yetersizlik, daha önce VTE atağı geçirmiş olmak, maligniteler, kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığına sahip olmak, inflamatuvar barsak hastalıkları, ileri yaş, obezite (vücut kitle indeksi>35), 72 saatten uzun süren immobilité, geçirilmiş cerrahi operasyon, kanser cerrahisi, spinal kord travması, geçirilmiş serebrovasküler

olaylar, aktif enfeksiyon, kan transfüzyonu, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, postmenapozal östrojen kullanımı gibi durumlar, kalıcı kateter kullanımı, kalıcı pace maker, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği PTE için risk faktörleridir (1,20,38-41).

Tablo 1. VTE için Risk Faktörleri

(Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2021 Tablo 1’den alıntılanmıştır) (28)

Majör Risk Faktörleri (Risk Oranı> 10 kat)	Orta Risk Faktörleri (Risk Oranı 2-9 kat)	Zayıf Risk Faktörleri (Risk Oranı <2 kat)
Alt ekstremitte fraktürleri	Artroskopik diz cerrahisi	İmmobilite (üç günden uzun)
Atriyal flutter ve atriyal fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği ile hastane yatış öyküsü	Otoimmün hastalık	Diyabetes Mellitus
Kalça ekleminde ve diz ekleminde protez	Kan transfüzyonu	Hipertansiyon
Majör travma	Santral venöz kateter	Uzun süren araba veya uçak yolculukları gibi durumlarda hareketsiz kalmak
Miyokard infarktüsü geçirmek (son üç ayda)	İntravenöz kateterler	İleri yaş
VTE geçirme öyküsü olması	Hormon replasman tedavisi	Laparoskopik cerrahi (kolesistektomi)
Spinal kord hasarı	Dispne ve kalp yetmezliği öyküsü	Obezite
	Eritropoez uyarıcı ajanlar	Gebelik
	Kemoterapi	Variköz venler
	In vitro fertilizasyon	Venöz kateterler
	Oral kontraseptif kullanımı	
	Süperfisiyal ven trombozu	
	HIV, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları	
	İnflamatuvar bağırsak hastalığı	
	Maligniteler (özellikle metastaz varlığında)	
	Serebrovasküler Olay	
	Postpartum tedavi	
	Trombofili	

2.5. Klinik

PTE: Asemptomatikten ölüme kadar geniş bir yelpazede olabilir. Dispne, göğüs ağrısı, takipne, taşikardi, hemoptizi, öksürük gibi sadece PTE'ye özgü olmayan klinik bulgularla karşımıza çıkar (3). PTE'nin en önemli ayırt edici özelliği, hastaların daha önceden bilinen bir kardiyopulmoner ek hastalık öyküsü olmadan, muayenesinde ve akciğer grafisinde belirli bir tanı ile açıklanamayan dispne olmasıdır. Eğer hasta, ani gelişen dispne ve göğüs ağrısı ile başvurmuşsa muhtemel tanı PTE'dir. Klinik semptomlar hastanın yaşına, altta yatan kardiyovasküler bir hastalığı veya malignitesinin olup olmamasına, embolinin yerine, büyüklüğüne göre değişir (21).

Dispne yavaş yavaş veya aniden gelişebilir. Cerrahi operasyon sonrası görülen VTE herhangi bir klinik semptomla yol açmadan direkt olarak PTE'ye bağlı dispne ile ortaya çıkabilir (42). Benzer emboli yükü ve altta yatan kardiyopulmoner hastalığa sahip olgularda bulgular tamamen birbirinden farklı olabilir (21).

Hastaların yarısında göğüs ağrısı yoktur fakat plöretik tipte göğüs ağrısı en sık semptomatik bulgulardan birisidir. Plöretik ağrı substernal, kas ya da cilt kaynaklı değildir. Nefes alıp verme ile artan genellikle kotlar ve kotların arasında hissedilen bir ağrıdır (21,32). Ayrıca pulmoner enfarktüsün neden olduğu omuza yansıyan, kolik ağrıyı taklit edebilen fokal bir ağrı da hissedilebilir (21,43).

PTE'li hastalarda genellikle oksijen saturasyon düzeyi düşüktür. Saturasyon düzeyinin %100'e yakın olması tanıyı ekarte ettirmese de düşük düzeyli ve buna bağlı olarak düşük parsiyel karbondioksit basınç düzeyli hastalarda akla mutlaka PTE gelmelidir (44).

DVT: Alt ekstremitelerde ağrı, kramp, ağırlık hissi, şişme, çap artışı (diğer bacağıyla kıyasla 3 cm'nin üzerinde fark olması), tek taraflı gode bırakan ödem, venlerde dilatasyon, mavi-kırmızı renk değişikliği, Homans Bulgusu (ayağın dorsifleksiyonu ile baldırda ağrı olması) ile prezente olur.

- a. **Masif:** Akut sağ yetmezlik bulguları olan hipotansiyon, şok veya kardiyopulmoner arrest mevcuttur. Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) uygulanan hastalarda arrest nedeni olarak, derin hipoksik hastalarda, senkop ile acil servise başvuran hastalarda ayırıcı tanıda PTE de düşünülmelidir (28).

- b. **Submasif:** Normal sistolik kan basıncı ile elektrokardiyografide (EKG) sağ yetmezlik bulguları izlenen hastalardır (28).
- c. **Non-masif:** Sistolik kan basıncı ve EKG bulguları normaldir (28).

Tablo 2. PTE’de Görülen Semptom Klinik Bulgular ve Semptomlar

(Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu 2021 Tablo 4’ten alıntılanmıştır) (45)

Sık Görülenler (> %50)	Daha Az Sıklıkla Görülenler (%16-49)	Nadir görülenler (< %15)	Diğer Klinik Bulgular
Nefes Darlığı	Öksürük	Yavaş gelişen dispne	Solunum Sayısı> 20/dk
Ani gelişen nefes darlığı	Presenkop	Ortopne	Nabız> 100/dakika
Plöretik göğüs ağrısı	Senkop	Hemoptizi	Anksiyete
	Baş Dönmesi	Tipik vasıflı (angina benzeri) göğüs ağrısı	Yüksek Ateş
	Bacakta şişme, ağrı	Palpitasyon	Bacakta şişme/hassasiyet
		Wheezing	Toraksta hassasiyet
			Sibilan ronküsler
			Sağ ventriküler S3, boyun venlerinde dolgunluk gibi sağ kalp yetmezliği bulguları

2.6. Tanıda Kullanılan Laboratuvar ve Görüntüleme Testleri

2.6.1. D-Dimer

Fibrinolitik sistemde trombüsün yıkılması sonrası seviyesi artan bir fibrin yıkım ürünüdür. VTE’yi dışlama kriteri olarak kullanılır. Altta yatan komorbid durumları olmayan, genelde ayaktan başvuran, düşük ve orta riskli olgularda D-Dimer’in negatif olması hastada VTE olasılığını dışlatır (46,47). D-Dimer testi negatif ise hastada VTE yok dedirtir. Akut emboli durumlarında D-Dimer miktarı artar. Sensitivitesi %94-98, spesifitesi ise %50-60 arasında değişmektedir (48). Bu sebeple tanısal doğrulama skorlamaları kullanılmadan D-Dimer pozitifliği ile görüntüleme yapmaktan kaçınılmalıdır. Yarı ömrü sekiz saattir. VTE’li olgularda 3 gün sonra da yüksek saptanabilir (49).

70 yaş ve üzeri hastalarda, gebelerde, aktif malignitesi olanlarda, bir hafta önce cerrahi operasyon geçirmişlerde, karaciğer hastalığı bulunanlarda, altta yatan enfeksiyonu olanlarda, travma hastalarında ve romatoid artrit hastalarında düzeyi yükselebilir ve yanlış pozitifliğe sebebiyet verebilir (9,48).

Beş günden uzun süren semptomu olanlarda, varfarin tedavisi alanlarda, izole baldır ven trombozu ve küçük çaplı pulmoner arterlerde emboli varlığı ise yanlış negatifliğe sebebiyet verir (9,48,50).

Yaşlılarda D-Dimer düzeyi artacağı için yaşa göre cut-off değerini düzeltmek gerekir. Çalışılan en yaygın formül yaş x 10 nanogram/ml'dir. Bu hesaplamada normal cut-off değeri 500 nanogram/ml olarak ele alınır ve 80 yaşında bir hastada üst düzey bu hesaplama göre 800 ng/ml olarak hesaplanır. Bu düzeltilmiş hesaplamayla beraber Wells skoru <4 ve modifiye Geneva skoru <5 birlikte kullanılırsa yanlış negatiflik oranının çok düşük olduğu yapılan bir çalışma ile saptanmıştır (51).

YEARS çalışmasında ise D-Dimer düzeyinin 1000 ng/ml (normal değer 500 ng/ml) altında olduğu olgularda PTE olasılığı %1 olarak saptanmıştır (52).

Tablo 3. D-Dimer Testini Yanlış Negatif ve Yanlış Pozitif Yapan Durumlar

(Tintinalli Acil Tıp Kılavuzu 9. Baskı Kısım 7 Tablo 56-8'den alıntılanmıştır) (53)

Yanlış Pozitif Yapabilecek Nedenler	Yanlış Negatif Yapabilecek Nedenler
Hasta yaşının 70 üzerinde olması	Varfarin kullanımı
Gebelik	Semptomların beş günden uzun sürmesi
Kanser öyküsü	Küçük çaplı emboli varlığı
Bir hafta içinde cerrahi operasyon öyküsü	Küçük boyutlu izole pulmoner enfarkt
Karaciğer hastalıkları	İzole DVT (baldırda)
Romatoid artrit	
Enfeksiyonlar	
Travma	

PTE skorlamalarında düşük olasılıklı olarak hesaplanmış hastalarda düşük D-Dimer düzeyi (<500 µg/L) yanlış negatifliği %2'den düşük olasılıkla, PTE'yi dışlar. Klinik olarak yüksek riskli hastalarda ise D-Dimer değeri güvenilir değildir. Görüntüleme yapmak mutlaka gereklidir (52).

2.6.2. Troponin

Troponinler, iskelet ve kalp kası kasılmasında görev alan yapısal proteinlerdir (54).

Troponin (Tn)-T ve Tn-I'nın kardiyak özgüllüğü oldukça yüksektir çünkü iskelet kasındaki izoformlarına göre tamamen farklı olarak üretilir (55,56).

Masif ve submasif PTE olgularında PAB artışı, sağ ventrikül dilatasyonu ve miyokarddaki gerilmeye bağlı olarak sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventriküldeki oksijen ihtiyacında artma ve sağ koroner arterlerde dolaşım bozulmasına bağlı olarak oksijensiz kalan miyokarda oluşan infarktüs sebebiyle troponin salınır (57). Hemodinamisi stabil olan hastalarda troponin yüksekliği sağ ventrikül disfonksiyonu belirteci olarak değerlendirilebilir. Bu sebepten ötürü troponin pozitif hastalarda prognoz daha kötü seyreder; mortalite daha yüksektir. Troponinin negatif olmasıysa PTE'yi ekarte ettirmez (57,58).

Çok merkezli prospektif bir çalışmada PTE hastalarında, sistolik tansiyon normalse ve troponin I <14 pg/mL ise mortalitenin düşük olduğu saptanmıştır (59).

PTE saptanan bazı hastalarda troponin yükselmesi 6-12 saat sonra olabilir ve troponin 40 saat içinde normal seviyeye gelir (57,58).

2.6.3. Kan Gazı

PTE tanısında parmak ucu arter kan gazı ölçümlerinin ve parmak ucu saturasyonunun kısıtlı bir rolü vardır. Arter kan gazı testi hastanın metabolik ve respiratuar asit-baz dengesi hakkında güvenilir bilgiler veren önemli bir testtir.

Arter kan gazı (AKG), PTE şiddetinin belirlenmesinde ve tedaviye cevabı izlemede kullanılır (49). Hastanın pulmoner embolisinin büyüklüğüne ve bu embolinin akciğer tarafından kompanse edilebilmesine göre AKG analizinde ortalama parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) düzeyi değişkenlik gösterebilir. PTE hastalarının %10-25'inde arter kan gazında herhangi bir patoloji olmayabilir (28). PaO₂ düzeyi normal olan PTE hastalarında alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti yükselmiş olabilir. Hastaların %74'ünde hipoksemi vardır. Hipoksemi, sonrasında bu hipoksiyi düzeltmek için hiperventilasyona bağlı hipokapni ve solunumsal alkaloz tespit edilir. Hastaların %41'inde solunumsal alkaloz gözlenir (28). Hipokapni, hipoksi ve buna sekonder respiratuar alkaloz; pulmoner ödem, pnömoni, sepsis ve gebelik gibi durumlarda da gözlenebilir. Bu sebeple ayırt edici bir özellik değildir. Arteriyel oksijen saturasyonu %95 ve

üzerinde ise bu durum hastanın mortalitesinin hipoksik hastalara göre daha düşük olduğunu gösterir (60). Oda havası parmak ucu saturasyonu %95'in altında olan PTE hastalarında, solunum yetmezliği, kardiyojenik şok ve ölüm gibi komplikasyonlarda artış gözlenmiştir (60).

Klinikte başlangıçta AKG'ında hipoksi, hipokarbi, respiratuvar alkaloz gibi tipik PTE bulguları görülmeyebilir. Örneğin solunum kollapsı ve hipotansiyon mevcut bir PTE hastasında hiperkapni, respiratuvar asidoz, laktik asidoz ve kompensatuar mekanizmalar gelişmesi sonrasında da metabolik asidoz görülebilir (61).

2.6.4. Elektrokardiyografi (EKG)

PTE'nin ayırıcı tanısında kullanılabilir. Göğüs ağrısı, çarpıntı, dispne ile gelen hastalarda miyokard infarktüsü, perikardit gibi tanıların dışlanması için kullanılır. En sık EKG bulguları taşikardik ritimler, nonspesifik ST segment ve T dalga değişiklikleridir (62). Nonmasif PTE olgularında EKG'de patoloji yoktur ya da sinüs taşikardisi görülebilir. Submasif ve masif PTE olgularında ise akut sağ kalp yetmezliğine bağlı EKG bulgularına sık rastlanır. Bunlar; V1-V4'te T dalgalarının negatifleşmesi, V1'de QR paterni, S1 Q3 T3 paterni ve inkomplet veya tam sağ dal bloğudur. Atrial aritmiler, bradikardi veya taşikardi, yeni gelişen sağ dal bloğu, II, III ve aVF'de Q dalgası, S1 Q3 T3 paterni, anteriorda ST segment değişikliği ve T dalga negatifliğidir. Bunlar kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (63).

Tablo 4. Pulmoner Tromboemboli Hastalarında Görülebilen EKG Bulguları

(Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Uzlaş Raporu 2021 Tablo 8'den alıntılanmıştır) (64)

Sinüs taşikardisi
Atrial aritmiler
V1'de QR
DIII ve aVF'de Q dalgası
S1 Q3 T3 (Akut Kor Pulmonale paterni)
Sağ aks sapması
Sağ ventrikül yüklenme bulguları
V1-V3 ya da V4'e kadar T dalgasında negatifleşme
V4-6'da ST depresyonu
V5'te S dalgası, sağ dal bloğu
V1, aVR ve DIII'te ST elevasyonu

2.6.5. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA)

PTE tanısında en yaygın kullanılan tetkiktir. Pulmoner arterdeki embolinin yarattığı dolum kusurunu gösterir. Çok detektörlü BTPA, lobar ve santral trombüsleri %97, segmental trombüsleri %68 ve subsegmental trombüsleri %25 oranında tespit edebilmektedir (65-68). PTE tanısındaki sensitivitesi %83-90, spesifitesi %96 bulunmuştur (5).

Düşük veya orta riskli PTE olgularında BTPA'nın prediktif değeri %89-96 gibi oldukça yüksek bir değere sahiptir ve BTPA'nın negatif olması kesin olarak PTE yok dedirtir. Bu durumda ileri test yapılması önerilmez (5,28).

Yüksek riskli olgularda BTPA negatif ise, doppler USG görüntüleme, akciğer sintigrafisi ve hatta pulmoner anjiyografi ile ileri tetkik yapılması önerilmektedir (28,69). Doğruluk oranının fazla olması sebebi ile takip ve tedavide en çok kullanılan tetkiktir (70,71).

Obez, takipneik hastalarda hareket artefaktından ötürü BT taramalarının yaklaşık %10'u yetersiz kalır. Yetersiz kontrast geçişi ve solunum artefaktları, vena kava superior obstrüksiyonu, kardiyak ve pulmoner şantlar yüzünden çekimler optimal olmayabilir (72,73).

Akciğer sintigrafisi ve BTPA'nın karşılaştırıldığı prospektif çalışmalarda BTPA'nın daha yüksek sensitivite oranına sahip olduğu saptanmıştır (74). BT'nin sintigrafiye üstünlüğü, vasküler yapıların, mediastinel yapıların, akciğer parankiminin, plevra ve göğüs duvarındaki patolojilerin gösterebilmesidir; ayrıca subsegmenter dallara kadar olan tüm embolileri gösterebilir. Bu durum ayırıcı tanıda önemlidir (74,75).

BTPA çekilmeden önce hastanın kreatinin değeri ve GFR'sine dikkat etmek gerekir. Böbrek yetmezliği olan ya da kreatinin klirensi 30 ml/dk altında olan kişilere kontrast nefropatisi gelişme ihtimaline karşılık BTPA çekilirken kar zarar oranını detaylıca düşünmek gerekir. Kreatinin klirensi 50 mL/dakikanın altındaki hastalarda BTPA görüntülemeden önce ve sonra altı saat boyunca serum fizyolojik ile infüzyon yapılması ile kontrast maddeye bağlı nefropati gelişme riskinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (76). Başka bir çalışmada ise hidrasyon da dahil olmak üzere kontrast nefropatiyi azaltan profilaktik bir önlem olmadığı belirtilmektedir (77).

Bir toraks BTPA çekimi 10 mSv radyasyon yaydığı için genç kadınlarda ve gebelerde çekim kararı vermeden önce iyi düşünülmeli; tekrarlayan çekimlerden kaçınılmalıdır.

Diğer BTPA komplikasyonları da anafilaktoid reaksiyonlar ve kontrast ekstravazasyonuna sekonder kompartman sendromu ile tromboflebitir (78).

Subsegmental PTE'lerin tanı almasalar da morbidite ve mortalitede önemli bir fark yaratmayacağı ileri sürülmektedir. Yapılan araştırmalarda BTPA' nın kullanıma girdiği günden itibaren PTE insidansında %80 artış olmasına rağmen hastalara uygulanan tedavi ile mortalitede bir azalma gözlenmemiştir (79,80,81). Bu yüzden BTPA ile tanı koymak “overdiagnose” olarak değerlendirilmiştir (80,81) .

PTE'de BTPA bulguları ikiye ayrılır;

- **Vasküler değişiklikler:** Pulmoner arterlerde parsiyel ya da tam dolum defekti olmasıdır. Trombüsün damar duvarı ile dar aç yapması akut emboli lehine; damar duvarı ile devamlılık gösteren geniş aç yapması, rekanalize olması ve damar çapında küçülme yapması da kronik emboli lehinedir (2).

- **Parankimal değişiklikler:** Akciğer parankiminde iskemik alan oluşması da emboliyi düşündürür (2).

2.6.6. Pulmoner Katater Anjiyografi

İnvaziv bir yöntem olduğu için komplikasyonları sıktır. Eskiden altın standart tanı yöntemi kabul edilirdi. İnvaziv olmayan bir işlem olan BTPA' nın benzer doğruluk payına sahip olması ve subsegmenter arterlerde dahi emboli varlığını gösterebilmesi nedeniyle kullanımı azalmıştır. Subsegmental arterlerdeki tromboemboliler için selektif pulmoner anjiyografi bile tanısal olmayabilir (28).

Pulmoner anjiyografide işleme bağlı %5 minör komplikasyon, %1 ölümcül olmayan majör komplikasyon ve %0,5 ölümcül majör komplikasyon bildirilmiştir (28). Trombolitik verilecek hastalarda kanama görülmesi riski yüksektir bu yüzden BTPA ile PTE tanısı konamamış fakat PTE yüksek riskli hastalarda kullanımı önerilmektedir.

Pulmoner katater anjiyografide primer bulgu pulmoner arterlerde trombüs ile dolum defekti olmasıdır. Sekonder bulgular ise pulmoner arterde ani akım kesintisi ve dolum defekti sebebiyle budanmış ağaç görüntüsündeki damarların etrafındaki enfarkt sahalarıdır.

2.6.6. Akciğer Grafisi

Acil servise öksürük, nefes darlığı, takipne, göğüs ağrısı ile başvuran olgularda ilk yapılan görüntüleme yöntemidir. PTE'yi posteroanterior akciğer grafisi (PAAG) ile ayırt etmek imkansızdır fakat PTE mevcut hastaların PAAG tetkikinde subsegmental atelektaziler, sağ ventrikül yüklenmesine bağlı plevral efüzyon ve pulmoner enfarkta bağlı ventrikül belirginleşmesi, plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü), pulmoner arterlerde genişleme, damar yapılarında ani kesilme, lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (Westermarck işareti) ve diyafram yükselmesi izlenebilir (21). Bu tetkikteki amaç bu semptomlarla gelen hastalarda göğüs ağrısı, öksürük ve dispneye yol açacak diğer ayırıcı tanıları ekarte etmektir (82). Kardiyopulmoner bir hastalığı olmayan PTE'si mevcut hastaların yaklaşık %20-25'inde akciğer grafisi normaldir. Bununla birlikte akciğer grafisinin normal olması PTE olasılığını dışlatmaz.

2.6.7. Ekokardiyografi (EKO)

Acil servise şok tablosuyla başvuran hastalarda ilk yapılacak tetkik olmalıdır. PTE'nin kalbe verdiği hasarı akut oluşan sağ kalp yetmezliğini, sağ atrium ve ventrikülde trombüs olup olmadığını ve şoka neden olabilecek diğer kardiyak patolojileri ayırt etmek için kullanılır. Hipotansiyon, şok, sağ ventrikül dilatasyonu ve sağ ventrikül yetmezliği PTE yokluğunda da bulunabilir ve altta yatan kardiyopulmoner başka patolojilere de bağlı olabilir (83). Sağ ventrikül disfonksiyonu veya PTE için daha spesifik olan bulgular (60/60 belirtisi, McConnell işareti, sağ kalpte trombüs) varlığında hızlıca diğer tanımlar ekarte edilmelidir (84).

PTE hastalarında %40 negatif prediktif değeri olması sebebiyle PTE'yi dışlamada yetersiz kalır. EKO bulgusu olmayan hastalarda PTE yoktur denemez (84).

Tablo 5. EKO'da Saptanabilecek Bulgular

(2019 ESC Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Kılavuzundan alıntılanmıştır) (28)

Sağ ventrikül hipertrofisi/dilatasyonu/hipokinezi
Sağ atrium ve ventrikülde veya pulmoner arterde trombüs
Proksimal pulmoner arter genişlemesi
Triküspit regürjitan jet velositesinin > 2,5 m/sn üzerinde olması
Vena cava inferiorda inspirasyonda kollaps oluşmaması
Sağ ventrikülde segmenter duvar hareket bozukluğu
İnterventriküler septumda düzleşme ve paradoks hareket
Pulmoner Arteriel Basıncının 30 mmHg'nin üzerine çıkması

2.6.8. Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi

Akciğer perfüzyonunu değerlendiren, allerjik özelliği düşük, güvenli bir testtir. PTE'de embolinin etkilediği akciğer bölgesinde perfüzyon bozulmuş, ventilasyon korunmuştur. Perfüzyon sintigrafisi normal ise yani perfüzyon esnasında homojen bir parıldama gösteriyorsa, ventilasyon ne olursa olsun hastada kesin olarak PTE yoktur denir ve ileri tetkik yapmaya gerek olmadığı düşünülmektedir. PTE ekartasyonunda %100 duyarlıdır (28). BTPA'nın yaygın kullanılmaya başlanmasından sonra kullanımı azalmıştır.

Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, ciddi kontrast alerji öyküsü olanlarda, kontrast madde verilemeyen böbrek yetmezlikli hastalarda, BTPA görüntüleme imkanı olmayan kurumlarda, BTPA ile embolinin ekarte edilemediği durumlarda kullanılabilir (85).

V/Q sintigrafisi sonuçları 4'e ayrılmıştır (86):

- a. Normal sintigrafi: Normal perfüzyon paterni. Akciğerlerin anatomik sınırları ile uyumludur. PTE yoktur. Negatif gelen sonuç PTE'yi dışlar.
- b. Düşük olasılıklı sintigrafi: Non-diyagnostiktir, ek tetkik gerektirir.
- c. Orta olasılıklı sintigrafi: Klinik skorlamalarla beraber değerlendirmek gerekir.
- ç. Yüksek olasılıklı sintigrafi: Akciğer periferinde kama şeklinde defektler mevcuttur. Pulmoner vasküler anatomi ile uyumlu olarak en az bir veya iki alt segmentin V/Q uyumsuzluğu vardır. Tanıyı koydurur. PTE var dedirtir.

2.6.9. Manyetik Rezonans Anjiyografi

Manyetik rezonans anjiyografide (MRA) gadolinyum ile arter yapıları görüntülenir. Düşük sensitiviteye sahip olması, uygun görüntüyü yakalayabilmesi için gereken sürenin çok kısa olması, düşük netliği, kolay ulaşılabilir olmamasından ötürü az kullanılan bir yöntemdir (28). Subsegmenter dalları göstermede yeterli değildir (87). PTE'yi dışlamak için yeterli bir tetkik değildir. Birincil yöntem olarak tercih edilmemelidir (28).

İyonize radyasyona ve kontrast madde maruziyetine yol açmadığı için gebelerde, kontrast madde allerjisi olanlarda ve böbrek yetmezliği hastalarında güvenle kullanılır (28). PIOPED III çalışmasında MRG'nin sensitivitesinin düşük olduğu, fazla hareket artefaktı içerdiği ve %25 oranında teknik olarak yetersiz olduğu saptanmıştır. %75 duyarlılık, %80 de özgüllük oranı vardır (87).

2.6.10. Doppler USG

Yapan kişinin deneyimine göre duyarlılığı değişse de genelde DVT'nin tanısında maliyeti düşük olması ve yatak başı uygulanabilirliği, kontrast madde gerektirmemesi nedeniyle avantajlıdır. Deneyimli kişiler tarafından uygulandığında, DVT tanısında kompresyon venöz ultrasonografisinin duyarlılığı ve özgüllüğü %96'ya kadar çıkar. Fakat iliak, pelvik ve santral venler ve distal dallardaki DVT görüntülenemeyebilir. PTE'li olguların yaklaşık %70'inde DVT saptanmıştır. Bu hastalarda DVT'lerin %60'ı proksimal venlerde, %20'si distal venlerdedir (88).

2.7. Tanıda Kullanılan Skorlamalar

PTE'nin prognostik değerlendirmesinde skorlamalar kullanılmaktadır. Bu skorlamalar;

- Bir ay içinde erken mortalite,
- Tekrar etme,
- Ölümcül olmayan majör kanama gibi klinik takibi tahmin etmede yardımcı olurlar.

2.7.1. PESI

PTE skorlamalarının en günceli Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI)'dir. Pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI), PTE hastalarında prognoz tahmininde kullanılmaktadır. PESI skorlamasında erkek cinsiyet, kalp yetersizliği öyküsü, kronik akciğer hastalığı öyküsü +10 puan; nabız> 110/dk, solunum sayısının> 30/dk, vücut sıcaklığının <36°C ve arteriyel oksijen saturasyonunun <% 90 olması +20 puan; kanser öyküsü ve sistolik kan basıncının <100 mmHg olması +30 puan alır. Bilinç durum değişikliği ise +60 puan alır. Toplama yaş eklenir ve PESI skoru elde edilir; bu skordan morbidite ve mortalite tahmini yapılır. Sınıf I ve sınıf II düşük riskli, sınıf III orta riskli ve sınıf IV-V yüksek riskli olarak değerlendirilir (89,90).

Basitleştirilmiş PESI (sPESI)'de ise kalp yetersizliği, kronik akciğer hastalıkları ve kanser öyküsünden birinin olması, sistolik kan basıncının <100 mmHg olması, nabız $\geq$ 110/dakika olması ve oksijen saturasyonunun <%90 olmasından her birine birer puan atanır. sPESI'de $\geq$ 1 alanlar yüksek riskli olarak sınıflandırılır (89,90).

Tablo 6. Orjinal ve Basitleştirilmiş Pulmoneremboli Şiddet İndeksi (PESI)

(Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Uzlaşı Raporu 2021 Tablo 13'ten alıntılanmıştır) (89,90)

Değişken	Skor	
	Orjinal PESI	Basitleştirilmiş PESI
Yaşın 80 üzerinde olması	Yaş /Yıl	1
Erkek hastalar	+10	
Malignite varlığı	+30	1
Kalp yetmezliği öyküsü	+10	1*
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10	
110/dakika üzerinde nabız	+20	1
100 mmHg'nın altında sistolik kan basıncı	+30	1
30/dakika'nın üzerinde solunum sayısı	+20	
36°C'nin altında vücut ısı	+20	
Bilinç değişikliği	+60	
%90'ın altında saturasyon	+20	1
* Kronik kardiyopulmoner hastalık (birinin varlığına 1 puan alır)		
PESI		sPESI
Düşük Risk	Yüksek Risk	Düşük Risk: 0
Sınıf I: ≤65	Sınıf III: 86-105	Yüksek Risk: ≥1
Sınıf II: 66-85	Sınıf IV: 106-125	
	Sınıf V: >125	

2.7.2. Wells Skorlaması

Wells skorlamasında hastalar 'PTE olası' ve 'PTE olası değil' olarak sınıflandırılır.

Tablo 7. Orjinal Wells Pulmoner Emboli Skoru

(Tintinalli Acil Tıp Kılavuzu 9. Basım 7. Kısım Tablo 56-5'ten alıntılanmıştır) (91)

Kriterler	Orjinal Puanlama	Basit Puanlama
Hastada DVT'ye ait bulgu olması	3	1
En olası tanı PTE olması	3	1
100/dakika'nın üzerinde kalp hızı	1,5	1
Son bir ay içinde operasyon geçirmek ya da üç günden uzun yatak istirahatinde olmak	1,5	1
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	1,5	1
Hemoptizi	1	1
Aktif Malignite	1	1

Tablo 8. Wells Risk Skoru Yorumlaması

(Tintinalli Acil Tıp Kılavuzu 9. Basım 7. Kısım Tablo 56-5'ten alıntılanmıştır) (91)

Klinik olasılık	Puan	PTE olasılığı (%)
Düşük	<2	%3,4
Orta	2-6	%27,8
Yüksek	≥ 6	%78,4

2.7.3. Modifiye Geneva Skorlaması

Tablo 9. Modifiye Geneva (Cenevre) Skorlaması

(Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu Tablo 6' dan alıntılanmıştır) (92)

Kriterler	Orijinal Puanlama	Basit Puanlama
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	3	1
Kalp hızının 75-94 arasında olması	3	1
Nabızın 94'ün üzerinde olması	5	2
Son bir ay içinde operasyon veya kırık öyküsü olması	2	1
Hemoptizi	2	1
Malignite	2	1
Unilateral alt ekstremitede ağrısı	3	1
Alt ekstremitte venlerinde palpasyonla ağrı ve tek taraflı ödem	4	1
65 yaş üzeri olmak	1	1

Orijinal Skorlamada Puanlama

0-3: Düşük olasılık,
4-10: Orta olasılık,
≥11: Yüksek olasılık.

0-5 PE riski yok,
≥6 PE riski var.

Basit Skorlamada Puanlama

0-1: Düşük olasılık,
2-4: Orta olasılık,
≥ 5: Yüksek olasılık.

0-2 PE riski yok,
≥3 PE riski var.

PTE şüpheli hastalarda, Geneva ve Wells skorlamaları ile D-Dimer değerinin birlikte değerlendirilmesi PTE ekartasyonunda oldukça başarılıdır. Skorlama puanları düşük- orta riskli olarak hesaplanan D-Dimer negatif hastalarda VTE saptanma oranı oldukça düşük bulunmuştur (28). Her iki skorlamanın da pratikte kullanımını arttırmak için modifikasyonları yapılmıştır ve basitleştirilmiş ve orijinal formların birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir (93,94).

2.7.4. PTE Dışlama Kriterleri (PERC)

Bu kriterlerin hepsine sahip düşük riskli hastalarda herhangi bir görüntüleme ya da D-Dimer tetkiki yapılmaksızın hastalarda PTE ekartasyonu yapılabilir. Yapılan bir çalışmada PERC kriterleri ile %24 hastada PTE dışlanmış ve bu hastaların yalnızca %1,3 ünde PTE saptanmıştır (95).

Tablo 10. PTE Dışlama Kriterleri (PERC) (95)

50 yaşın altında olmak
100 atım/dakika'nın altında nabız
%94'ün üzerinde SpO ₂
Unilateral bacak çap farkı olmaması
Hemoptizi olmaması
Son dört haftada travma veya operasyon öyküsü olmaması
Venöz tromboembolizm öyküsü olmaması
Hormon kullanımı olmaması

2.8. Tedavi

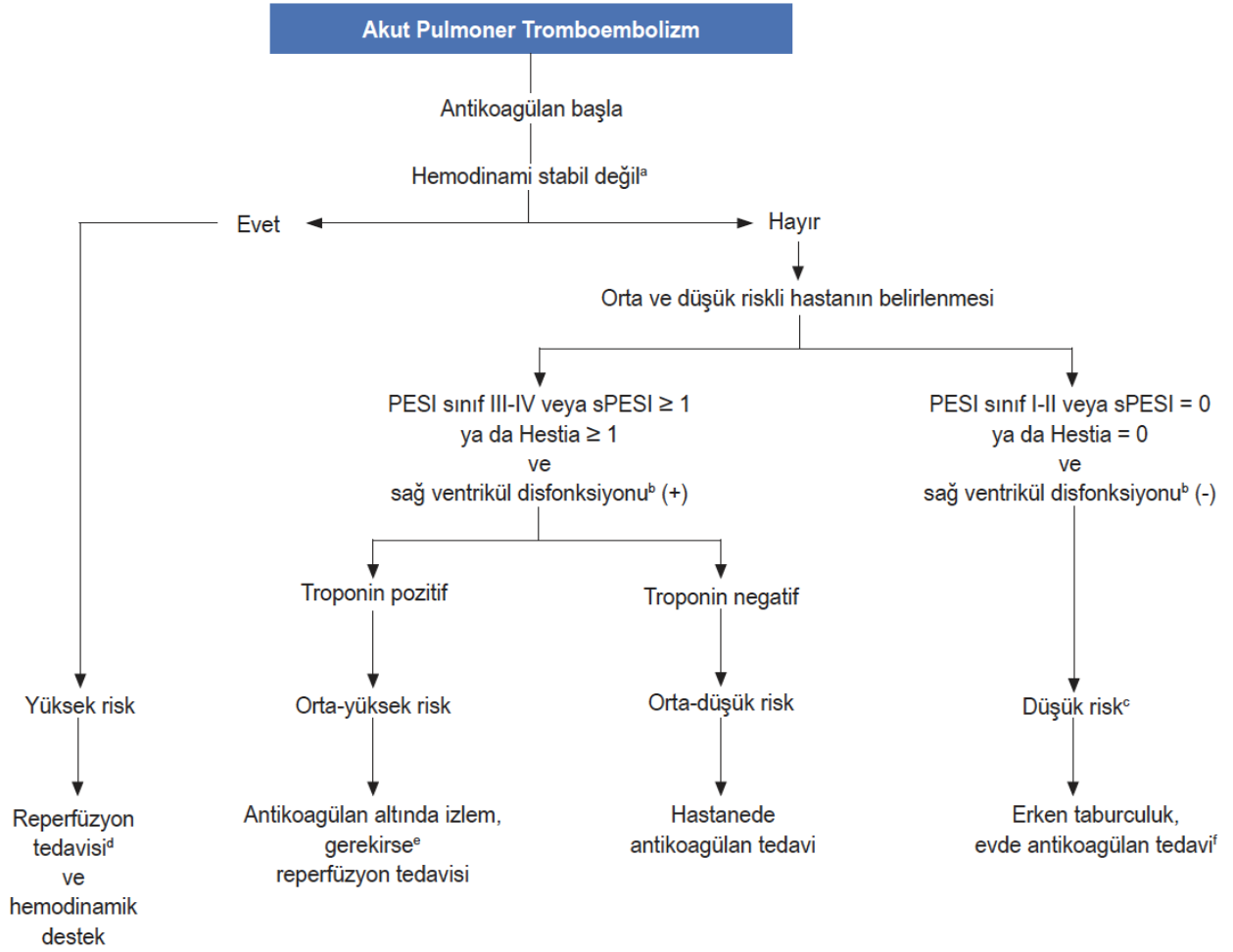
PTE'de hastada yatış endikasyonu yoksa, ayaktan ve başlangıç tedavisi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin, apiksaban veya rivaroksaban verildikten sonra hastalar taburcu edilebilir. Rivaroksaban üç hafta süre ile, apiksaban ise yedi gün süre ile kullanılır. Vena kava inferiora filtre takılması ise antikoagülan tedaviye kontrendikasyon olan durumlarda önerilir (40).

2.8.1. Sistemik Fibrinoliz

Akut sağ kalp yetmezliği bulguları olan hipotansiyon, oksijen tedavisine rağmen şiddetli hipoksemi, EKG'de sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları olması, Troponin T veya I yüksekliği, şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği masif PTE'lerde trombolitik uygulanmasına kontrendikasyon oluşturacak bir durum yoksa 100 mg alteplazın 10 mg'ı bolus, geri kalan 90 mg'ı iki saat boyunca intravenöz olarak uygulanmalıdır. 50 mg alteplaz uygulamasının kanama riskini azalttığı yönünde yaklaşımlar vardır. Henüz kanıt düzeyi düşüktür (96,97).

Şekil 1. Risk Değerlendirmesine Göre Önerilen Tedavi Stratejisi

(Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzmanı Raporu Şekil 5'ten alıntılanmıştır.)



^a Kardiyak arrest, obstrüktif şok, persistan hipotansiyon.

^b Transtorasik ekokardiyografi (TTE) veya bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ile.

^c TTE veya BTPA'da sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu bulunmamasına rağmen tek başına kardiyak belirtileri yüksek olan hastalar yakından izlenmeli ve orta-düşük risk grubunda yer almalıdırlar.

^d Trombolitik tedavi, alternatif olarak cerrahi/perkutan kateter embolektomi ± lokal trombolitik uygulanır.

^e İzlemede hemodinamik dekompanseasyonun klinik bulguları saptanırsa.

^f Aile ve sosyal desteğe sahip olmak, hastaneye kolay ulaşma olanağı, hastane yatışı gerektiren başka sebep olmaması.

2.8.2. Katater Yönlendirmeli Fibrinoliz

Toplamda 10 mg alteplazla yapılır. Kanama riski yüksek hastalarda seçilebilir. Yapılan çalışmalar iyi bir hemodinami ile sonuçlanma ve %2'den az intrakranial kanama riskine sahip olduğunu göstermektedir (98,99). Masif PTE'li hastalarda gecikmeye sebebiyet verebileceğinden ötürü dikkatle seçilmelidir (100).

2.8.3. Fraksiyone Olmayan Heparin

PTE orta ve yüksek riskli, fibrinolitik tedavi açısından düşük riskli hastaların tetkik sonuçları tamamlanana kadar antikoagülan tedavi başlanmalıdır (28). Masif PTE şüphesi olan hastalarda antikoagülan olarak fraksiyone olmayan heparin seçilmelidir. 80 ünite/kg intravenöz bolus olarak, ardından 18 ünite/kg/saat intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Ayaktan tedavi uygun değilse ve hastanın ciddi böbrek yetmezliği varsa tedavide ilk seçenektir (101).

2.8.4. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

Fraksiyone olmayan heparine kanama ve mortalite oranı düşük olduğu için PTE ve DVT tanılı hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı önerilmektedir (13). Tanı konana kadar hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin veya standart heparin başlanmış ise bu hastalarda aynı tedaviye beş gün daha devam edilmelidir. Tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagülan eklenir. Varfarin, kanama riski olan ve 75 yaş üzeri hastalarda günlük 5 mg dozundan verilmelidir. Düşük riskli popülasyonda günlük 10 mg olarak verilirse INR değeri daha hızlı 2'nin üzerine çıkacaktır (101).

2.8.5. Faktör Xa İnhibitörleri / Antikoagülanlar

INR değeri 2-3 arasına ulaştığında hastada oral antikoagülanlara geçilir ve bu tedaviye üç ay devam edilir. Düşük ve orta riskli PTE olgularında direkt olarak oral antikoagülanlarla tedaviye başlanabilir (102). Faz III klinik çalışmalarda, antikoagülanların en az heparin ve oral K vitamini antagonisti tedavisi kadar etkin ve güvenli olduğu bildirilmiştir (103).

Tablo 11. Antitrombotik Tedavi Çeşitleri

(Tintinalli Acil Tıp Kılavuzu 9. Basım 7. Kısım Tablo 56-10'dan alıntılanmıştır.)

Rivaroxaban	21 gün boyunca günde 15 mg, sonrasında günde 20 mg
Apixaban	7 gün boyunca 10 mg, sonrasında günde 5 mg
Dabigatran	150 mg/gün

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif ve kesitsel klinik çalışmaya 1 Şubat 2019- 1 Şubat 2020 tarihleri arasında, T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniğine başvuran ve aşağıda belirtilen kriterleri sağlayan tüm hastalar dahil edildi. Bu çalışma Ankara Şehir Hastanesi 1 Numaralı Klinik Çalışmalar Etik Kurulunun onayı sonrasında gerçekleştirildi.

Başvuran hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardı;

- a. Yaşının 18 ve üzerinde olması,
- b. Öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı, dispne, çarpıntı, senkop semptomlarının bir veya birden fazlasıyla acil servise başvurusu,
- c. İlk muayene sonrası rutin laboratuvar testlerinin yapılmış olması,
- ç. Pulmoner tromboemboli şüphesiyle BTPA çekilmesi,
- d. PTE olup olmadığının BTPA ile doğrulanmış olması.

Çalışmanın dışlama kriterleri kapsamında şunlar yer almaktaydı;

- a. Yaşı 18'den küçük olan hastalar,
- b. Pulmoner arter fazında BTPA çekilmemiş hastalar,
- c. Travma ile başvuran hastalar.
- d. Hemogram, biyokimya, kan gazı, kanama profili, kardiyak ve D-Dimer tetkik edilmiş hastalar.

Hastaların cinsiyeti, yaşı, BTPA sonucu ve çalışılmış olan laboratuvar tetkiklerinden albümin, alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), amilaz, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), aspartat aminotransferaz (AST), bazofil (BASO), baz eksisi (BE(B)), hemoglobinin Oksijen Kapasitesi (BO₂), kalsiyum (Ca⁺⁺), kreatin Kinaz (CK), klor (Cl⁻), kandaki toplam karbondioksit içeriği (ctCO₂), kandaki toplam hemoglobin içeriği (ctHb), kandaki toplam oksijen içeriği (ctO₂(a)), direkt bilirubin, dansite, D-Dimer (kantitatif), tahmini glomeruler filtreleme oranı (eGFR), eozinofil (EOS#), eritrosit, fraksiyonel karboksihemoglobin (FCOHb), fraksiyonel deoksihemoglobin (FHHb), fraksiyonel methemoglobin (FMetHb), fraksiyonel oksihemoglobin (FO₂Hb), fosfor (P), gama glutamil transferaz (GGT), bikarbonat (HCO₃), hematokrit (HCT), hemoglobin (HGB), indirekt bilirubin, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), kreatinin, kreatin kinaz myokard bandı (Kütle CK-MB), laktat dehidrogenaz (LDH), lipaz, büyük boyanmamış hücreler (LUC#), lefonsit (LYM#), magnezyum, ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit

hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), ortalama eritrosit hacmi (MCV), miyogloblin, monosit (MONO#), ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil (NEU#), parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂), tam kan sayımında prokalsitonin (PCT), trombosit dağılım genişliği (PDW), hidrojen gücü (pH), platelet (PLT), parsiyel oksijen basıncı (PO₂), potasyum, protrombin zamanı (PTT), eritrosit (RBC), eritrosit dağılım genişliği (RDW), oksijen saturasyonu (SO₂), sodyum, total bilirubin, total protein, total hemoglobin (tHB), troponin I ng/mL, üre, ürik asit, beyaz kan hücresi (WBC), anti hepatit c virüsü (Anti HCV), anti insan immun yetmezlik virüsü (Anti HIV), C-reaktif protein (CRP Nefelometrik mg/L), fibrinojen ve prokalsitonin çalışmaya dahil edildi. Hastaların kayıtlarından ilk değerlendirme ve fizik muayenenin ardından, laboratuvar incelemesi ve BTPA ile pulmoner arterlerde dolma defektinin gösterilmesi ile PTE tanısının konduğu tespit edildi.

Hastaların BTPA görüntülerinin radyoloji uzmanları tarafından raporlandığı görüldü. Çalışmaya alınan hastalara BTPA'nın; General Electric™ marka 128 Kesit bilgisayarlı tomografi kullanılarak uygulandığı anlaşıldı (GE Healthcare, Waukesha, WI, ABD).

Verilerin analizinde SPSS 22.0 paket programından yararlanılarak istatistiksel analizlerde frekans dağılımları, ortalama ve standart sapma, Ki Kare testi, Mann-Whitney U Testi, Kolmogorow-Smirnow testi kullanıldı. Yapılan testlerde p<0.05 olarak anlamlı kabul edildi.

3.1. Kayıp Veri Problemi

Kayıp verilerin analiz edilmesi için *Python* yazılım dilinin *missingno* kütüphanesinden faydalanıldı. Kayıp veri sorunu, bilimsel çalışmalarının büyük bir çoğunluğunda karşılaşılan ve engellenmesi oldukça zor olan bir problemdir. Bazı çalışmalar, kayıp verileri, araştırmacılar tarafından ne kadar dikkatli planlama yapılırsa yapılsın tam olarak önüne geçilmesi mümkün olmayan bir sorun olarak görmüştür (104). Kaldı ki, retrospektif bir çalışma, önceden planlama unsurunun faydalarından mahsur kalacak ve bu problem ile daha yakından ilgilenmek zorunda olacaktır.

Literatürde kayıp verilerin özellikle bilimsel çalışmaların geçerliğine ve güvenilirliğine dair kuşkular doğurduğu ve çoğunlukla menfi tesirde bulunduğu yönelik çalışmalar yer almaktadır. Veri setinde yer alan kayıp veriler ile baş etmek üzere çeşitli yöntemler geliştirilebilir olsa da bunların sonuç üzerindeki etkileri, kayıp verinin nedenleri

değerlendirilmeden bilinemeyecektir. Bu nedenle araştırmacılar, öncelikle kayıp verilerin neden oluştuğunun incelenmesi ve bu yöndeki bulguların ışığı altında çözüm üretilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (105).

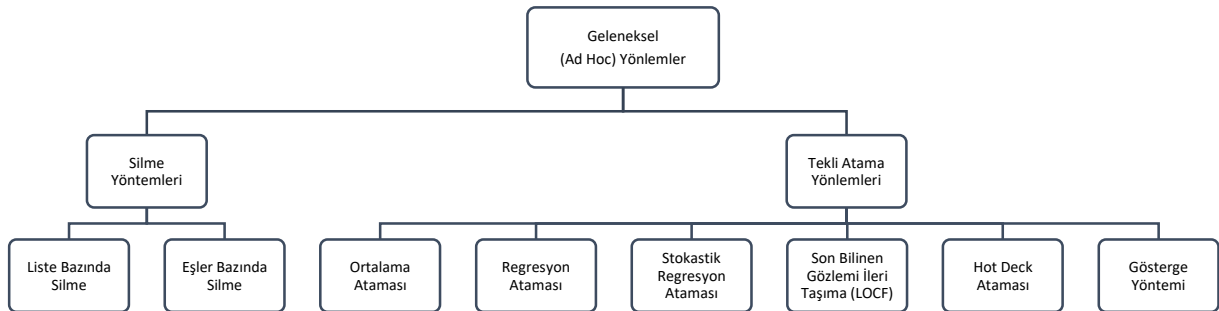
Bu konudaki çalışmalar, kayıp verileri üç başlık altında değerlendirmektedir:

- Tamamen Rastgele Kayıp (Missing Completely at Random (MCAR)),
- Rastgele Kayıp (Missing at Random (MAR))
- Rastgele Olmayan Kayıplar (Missing Not at Random (MNAR)).

Bu ayrım, uygulanacak yöntemler ve sonuca yönelik kestirimler üzerinde doğrudan etkilidir. Örneğin, kayıp verilerin rastgele olduğu bir çalışmada, eksiksiz veri seti ve kayıp veri içeren veri seti arasında anlamlı sonuç doğuracak düzeyde fark olmayacağı kabul görmektedir.

Kayıp veri ile ilgilenen çalışmalarda veri matrisindeki kayıp veri içeren satırları veya bazen tüm bir sütunu dışarıda bırakmak veya kayıp olan hücreleri basit atama yöntemleriyle doldurmak en temel ve basit yaklaşım olarak karşımıza çıkmakta olup, literatürde bu yaklaşım *geleneksel veya ad hoc yöntem* olarak adlandırılmaktadır. Ancak günümüz literatüründe geleneksel yöntemlerin kayıp verinin yapısı hakkında sıkı varsayımlar gerektirdiği ve çoğu durumda yanlış sonuçlar ürettiği kabul görmektedir. Bu kapsamda geleneksel yöntemlere metodolojik literatürde gösterilen ilgi gün geçtikçe azalsa da halen yayınlanan birçok araştırmada sıklıkla kullanılmaya devam edildiği görülmektedir (106). Bu sebeple, bu çalışmada tercih edilmeyen geleneksel yöntemlerin neler olduğu ve ne gibi mahsurlar doğurabileceği için tercih edilmediğinin de kısaca ifade edilmesinde fayda bulunmaktadır. Bu yöntemlerin en yaygın kullanılanları Şekil 2’de gösterilmiştir.

Şekil 2. Kayıp Veri ile Mücadelede Geleneksel (Ad Hoc) Yöntemler



Kayıp veri sorununa karşı en temel ve basit yöntem, eksik gözlemleri veya değişkenleri silme metodudur. Silme metodu literatürde liste ve eşler bazında olmak üzere iki başlıkta görülmektedir. Liste bazında silme söz konusu olduğunda, veri matrisinde kayıplık içeren satırlar (bu çalışma özelinde bir hastaya ait tüm veriler) silinir. Veri setinin Tamamen Rastgele Kayıp (MCAR) bir düzen olduğu çalışmalarda, indirgenmiş veri, tam veri kümesinin rastgele bir örnekleme olacağından, bu veri seti üzerinden yapılan analizlerin yansız olması ve standart hata ile test istatistiklerinin geçerli olması beklenir. Bu metodun uygulamasının diğer yöntemlere nazaran oldukça kolay olması bir o kadar da yaygın olmasına sebep olmaktadır ancak verilerin tamamen rastgele kayıp olmadığı durumlarda sonuçların yanlış ve hatalı olması ihtimali yüksektir; çünkü bu durumda indirgenmiş veri seti, tam veri setinin rastgele bir örnekleme olmayacaktır. Kaldı ki, çok değişkenli verideki bir satırda (örneğin bir hasta ait tüm laboratuvar sonuçlarında) tek bir sütün değeri (tek bir test sonucu) kayıp olsa dahi o satırdaki diğer tüm bilgiler (o hastaya ait tüm veriler) kaybedilecektir (107). Dolayısıyla, kayıplık ile muhtemel bilgi kaybı doğru oranda artacağından ve yersiz kayıplara sebep olacağından, liste bazında silme verimli bir seçenek olmadığı ifade etmek yanlış olmayacaktır.

Eşler veya çiftler bazında silme olarak da adlandırılan bir diğer silme yönteminde ise gözlenen tüm veriler kullanılır ve değişkenin ortalaması/varyansı gibi ölçümler o değişkenin gözlenmiş tüm değerleri işleme alınarak hesaplanır. Ancak bu durumda da verideki kayıplık dağılımına ve miktarına bağlı olarak tahminlerde yüksek sapmalar görülebilir.

Kayıp veri sorunuyla karşılaşan bir araştırmacının, silme işlemlerinin doğuracağı potansiyel bilgi kaybına sebep olmadan uygulayabileceği tek çözüm verideki eksiklikleri tamamlamaktır. Bu yöntem kayıp veri terminolojisinde atama (imputation) olarak adlandırılmaktadır. Bu yöntemlerin en basit şekli olan tekli atama yöntemleri geleneksel (ad hoc) yöntemler altında değerlendirilmektedir.

Ortalama ataması metodunda, kayıp veri içeren değişkenlerin, gözlenen tüm değerleri kullanılarak ortalama değerleri hesaplanır ve değişken içerisindeki tüm kayıp veriler bu değerlerle doldurulur. (Bu çalışmaya uyarlandığında, ‘A’ laboratuvar testi eksik olan tüm hastalara, diğer hastaların ‘A’ test sonuçlarının ortalama değerinin atanması anlamına gelmektedir.) Bu nedenle varyans ve kovaryans değerleri sistematik olarak gerçekte olduğundan daha küçük hesaplanır (107). Aykırı değerlerin bulunduğu ve dağılımın çarpık olduğu çalışmalarda, ortalama yerine ortanca atamasının kullanıldığı da olmaktadır. Ancak bu yöntemde diğer değişkenler hesaplama işlemlerine dahil edilmediği için atanan değerler veri

kümesini temsil kabiliyeti düşüktür. Bu yöntemin en büyük eksikliği ise tamamlanmış verinin dağılımının ortalamaya yakınsamasıdır. Değişkenler arası ilişkiler üzerinden değerlendirme yapacak çalışmalar için bu yöntem uygun olmamaktadır (108). Netice itibariyle, her ne kadar bu yöntemin uygulanması kolay olsa da yanlış sonuçlar üreteceğinden önerilmemektedir.

Regresyon Ataması, Stokastik Regresyon Ataması, Son Bilinen Gözlemi İleri Taşıma (LOCF), Hot Deck Ataması ve Gösterge Yöntemi gibi yaklaşımların da diğer geleneksel metodlar gibi çeşitli eksiklikleri beraberinde getirmekte olduğu ve performanslarının çoklu atama yöntemlerinin gerisinde kaldığı literatürde ortaya konmuştur (109).

Geleneksel (ad hoc) yöntemlerin verinin gerçek yapısından sapmalara sebep olabildiği bilinmektedir. Bu sebeple, literatürdeki yaygın görüş kayıp veri durumunda kullanılabilecek en uygun iki yöntemin en çok olabilirlik ve çoklu atama olduğu yönündedir (106-108).

Her ne kadar bu iki yöntem, birçok durumda benzer nitelikte sonuçlar üretiyor olsa da en çok olabilirlik yöntemi çoklu atamaya göre daha katı varsayımlar gerektirmekte olup, kullanıcı tarafından daha fazla kontrol edilmesine ihtiyaç vardır. Bu nedenle, özellikle son yıllarda en çok olabilirlik yöntemi, çoklu atamaya kıyasla daha az tercih edilmektedir.

Bu bağlamda, çoklu atama yönteminin son yıllarda makine öğrenmesi ve derin öğrenme çalışmalarında uygulamasının daha fazla olduğu ve bu çalışmanın konusuna benzer (PTE üzerine) diğer akademik çalışmalarda da kullanıldığı (110-113) görüldüğünden, bu çalışmada sadece çoklu atama yöntemi tercih edildi.

Van Buuren ve Groothuis-Oudshoorn (2011) tarafından ortaya konulan Zincirleme Denklemlerle Çok Değişkenli Atama (Multivariate Imputation by Chained Equations – MICE) metodu, kayıp veri sorunda kullanılan gelişmiş ve etkin bir çoklu atama yöntemidir (114). Veri imputasyonu için Zincirleme Denklemlerle Çoklu Atama (MICE) metodu *sklearn.impute.IterativeImputer* kütüphanesinden faydalanılarak uygulandı.

3.2. Dengesiz Veri Seti Problemi

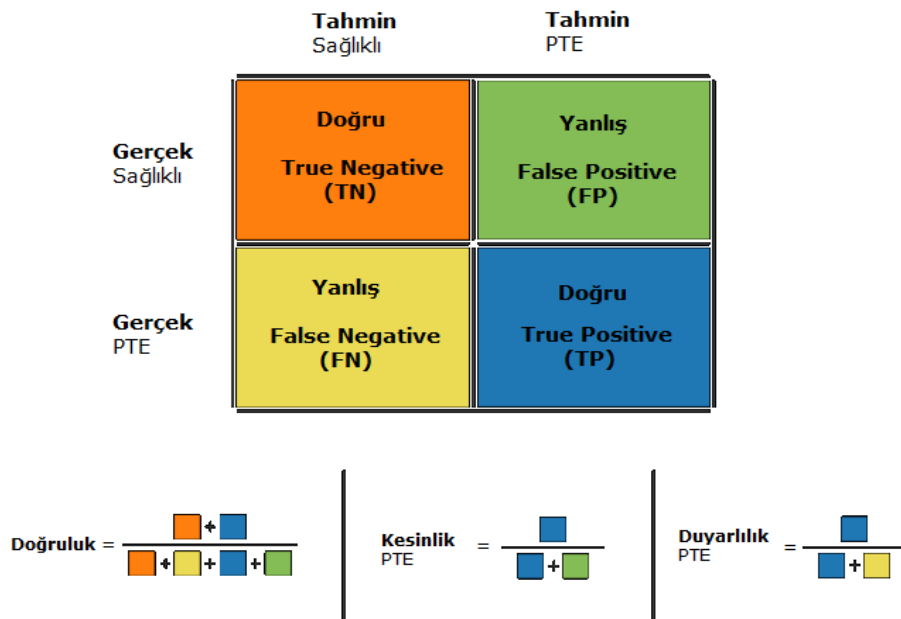
Bir hastalığın tespitine yönelik yapılan yapay zekâ çalışmalarında en fazla karşılaşılan sorun dengesiz veri setleri üzerinde işlem yapılmasıdır. Dengesiz veri seti (Imbalanced Data Set), sınıf dağılımlarının (bu çalışma özelinde hasta olan ile hasta olmayan grupların) birbirlerine yakın olmadığı durumlarda görülmektedir ve sorun aranan niteliğin fazla olduğu sınıfın, diğer sınıfı domine etmesinden kaynaklanmaktadır. Bu sebeple oluşturulan modelin

çoğunluğa sahip sınıfa yakınlık göstermesinden kaynaklı olarak azınlık sınıf kötü şekilde sınıflandırılmaktadır.

Bu tür durumlarda makine öğrenmesi modellerinin performansının değerlendirildiği kıstaslara dikkat edilmesi gerekir. Özellikle eşit dağılmayan veri setlerinde model doğruluğu tek başına yeterli değildir. Örneğin PTE teşhisi olan ve olmayan hastaların olduğu 100 kişilik bir veri setimiz olduğunu düşünelim. Tüm hastalar içinde gerçek durumda 10 hastada PTE bulunmaktayken uygulanan bir modelin bu hastaların 5'ini PTE bulunuyor olarak tahmin ettiğini varsayalım. Eğer model hasta olmayanların tamamını da doğru tahmin ederse, bu modelin doğruluğu %95 gibi yüksek bir değere ulaşacaktır. Ancak burada üzerinde durulması gereken konu modelin PTE bulunan hastaların yalnızca %50'sini doğru tahmin etmesidir. Bir başka ifade ile, model PTE hastalığı bulunanların yarısını yanlış sınıflandırmıştır, yani gözden kaçırmıştır.

Bu noktada kısaca performans kıstası olarak kullanılan metriklerin tanımlanması faydalı olacaktır. Doğruluk (Accuracy) değeri modelde doğru sınıflandırılan alanların toplam veri setine oranı ile bulunmaktadır. Kesinlik (Precision) ise “Pozitif” olarak sınıflandırılan değerlerin gerçek durumda ne oranda “Pozitif” olduğunu göstermektedir. Duyarlılık (Sensitivity, Recall) ise “Pozitif” olarak sınıflandırılması gereken işlemlerin ne kadarının “Pozitif” olarak sınıflandırıldığını ölçen bir metriktir. Bu metriklerin hesaplanmasına yönelik formüller Şekil 3’de sunuldu.

Şekil 3. Doğruluk, Kesinlik ve Duyarlılık Değerlerinin Hesaplanması



Dengesiz veri setlerinde ‘doğruluk’ yerine yaygın olarak kullanılan bir diğer metrik de F1 Skoru’dur. F1 Skoru, Kesinlik (Precision) ve Duyarlılık (Sensitivity, Recall) değerlerinin harmonik ortalamasını göstermektedir.

$$F_1 = 2 * \frac{\text{kesinlik} * \text{duyarlılık}}{\text{kesinlik} + \text{duyarlılık}}$$

Yukarıda verilen örnekte, eğer model yalnızca doğruluk metriği üzerinden değerlendirilirse, PTE olan ancak teşhis edilemeyen (False Negative) hastaların sayısı göz ardı edilmiş olacaktır. Mevcut çalışmamızın da dahil olduğu bu tür problemlerde en istenmeyecek durum ‘False Negative’ hastaların yüksek oranıdır. Dolayısıyla tahminlemenin maliyetinin yüksek olduğu durumlarda model değerlendirirken ‘doğruluktan’ ziyade ‘duyarlılık’ performansına önem verilmelidir. Nitekim bu çalışma boyunca ‘doğruluk’ ve ‘kesinlik’ metriklerinden ziyade ‘duyarlılık (sensitivity, recall)’ değeri optimize edilmeye çalışılacaktır.

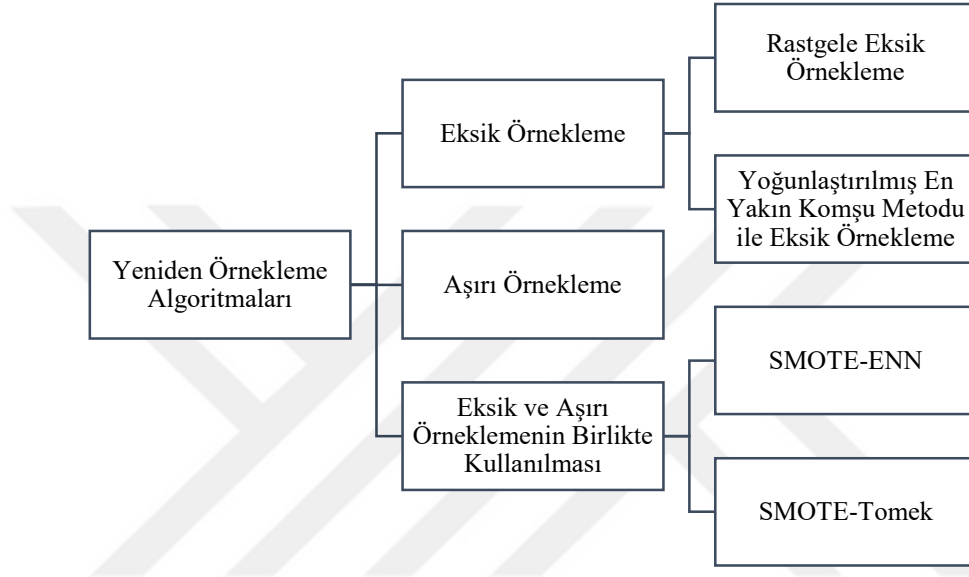
3.3. Yeniden Örnekleme Algoritmaları

Tıbbi problemleri ele alan sınıflandırma çalışmalarında sıkça karşılaşılan bir diğer sorun da sınıflandırılan gruplardan birinin diğer grup veya gruplardan dikkat çekici şekilde fazla olması, yani dengesiz veri seti problemidir. Bir diğer ifade ile, bu problemin kaynağı sınıfların eşit dağılmadığı, her sınıf için yaklaşık olarak aynı sayıda verinin olmadığı dengesiz veri setidir.

Bir hastalığın tespitine yönelik bir çalışmanın veri seti problemin doğası gereği dengesiz olacaktır, yani hasta olmayanların popülasyonu aranan spesifik hastalığa sahip olanların popülasyonundan fazla olacaktır. Bu durumda makine öğrenmesi algoritmaları genellikle veri sayısı çok olan sınıfı (hasta olmayanları) fazla, veri sayısı az olan sınıfa (hasta olanlara) nazaran eksik öğrenmesine sebep olmaktadır. Dengesiz veri kümeleriyle karşılaşılan durumlarda birçok makine öğrenmesi algoritması, genel hata oranını minimize etmeye çalışırken ağırlıklı olan sınıfı (hasta olmayanları) doğru kategorize ederek, azınlık sınıfını (hasta olanları) göz ardı etmektedir. Dolayısıyla, doğruluk oranını güvenilir şekilde ortaya koymanın ve algoritmaların performansını arttırmanın önemli bir adımı da oluşan dengesiz veri kümesi sorununu çözmektir.

Literatürde veri kümesi dengesizliği sorununun üstesinden gelmek için önerilen çeşitli yöntemler hâlihazırda mevcuttur. Bu yöntemler verileri yeniden örnekleyerek sınıf dağılımlarını ayarlamak üzerine kuruludur ve eksik örnekleme (undersampling), aşırı örnekleme (oversampling) ile bazı gelişmiş örnekleme teknikleri altında kategorize edilmektedir. Bunların en yaygın kullanılanları Şekil 4’da sunuldu.

Şekil 4. Yaygın Kullanılan Yeniden Örnekleme Algoritmaları



Eksik örnekleme (undersampling), sınıf dağılımları eşit olana kadar çoğunluk olan sınıfın örneklerini ortadan kaldırarak veri setini yeniden dengelemeyi hedeflemektedir. Ancak bu durum geçerli hasta verilerinin çalışma dışında bırakılması anlamına da gelmektedir. Bu ise zaten diğer kısıtlar nedeniyle veri seti küçülen çalışmaları daha da az veri ile sonuç almak zorunda bırakmaktadır.

Eksik örnekleme kullanıldığı takdirde ele alınması gereken bir konu da çoğunluk sınıfın nasıl ve hangi oranda azaltılacağıdır. Nasıl sorusunun cevabına literatürde rastlantısal olarak ve belli bir algoritma doğrultusunda azaltmak olarak ifade edebileceğimiz iki temel yaklaşım bulunmaktadır. Bu çalışmada her iki yaklaşım da kullanıldı ve karşılaştırıldı.

Eksik örneklemede çoğunluk sınıfın ne kadar azaltılacağı konusu ile ilgili olarak da genel geçer bir çözüm bulunmamaktadır. İkili bir sınıflandırma probleminde ideal durum her iki sınıfın verisi eşit oluncaya kadar çoğunluk sınıfın azaltılması olarak gözükse de bu yaklaşım en yüksek oranda veri kaybını da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle bu yaklaşım her durumda en iyi sonucu vermeyebilir. Bu çalışma kapsamında hem model başarısını optimize etmek hem

de en başarılı eksik örnekleme oranını tespit etmek üzere 3 farklı oran karşılaştırıldı. Birinci oran 1'e 1, yani çoğunluk sınıfının azınlık sınıfına eşitleninceye kadar yeniden örnekleme yapıldığı orandır. İkinci oran 1,5'e 1, yani çoğunluk sınıfının azınlık sınıfının 1,5 katına eşit olunca kadar azaltıldığı orandır. Üçüncü oran ise 2'ye 1'dir.

Rastgele Eksik Örnekleme yöntemine ilave olarak uygulanan bir diğer eksik örnekleme metodu da Yoğunlaştırılmış En Yakın Komşu Metodu ile Eksik Örnekleme (Condensed Nearest Neighbour Undersampling) metodudur. Bu yöntem, minimum tutarlı küme olarak adlandırılan ve model performansında kayıp yaratmayacak bir alt veri kümesini oluşturur (115). Minimum tutarlı kümenin sayısı ve seçimi yöntem çerçesinde belirlenir. Bu metodun uygulanması için Python yazılım dilinin *imblearn.under_sampling.CondensedNearestNeighbour* kütüphanesi kullanıldı.

Aşırı örnekleme (oversampling) ise, eşit sınıf dağılımları elde edilinceye kadar azınlık sınıfının örneklerini çoğaltma temeline dayanmaktadır. Bu çalışma kapsamında basit anlamla aşırı örnekleme kullanılmadı. Bunun yerine 'gelişmiş örnekleme teknikleri' olarak adlandırılan SMOTE yöntemleri tercih edildi.

SMOTE (Synthetic Minority Over-Sampling Technique)'un, diğer örnekleme (sampling) yöntemlerinden en temel farkı, aşırı örneklemede olduğu gibi "azınlık sınıfındaki örneklerin kopyalanarak çoğaltılması yerine en yakın komşularına bakılarak sentetik örneklerin kullanılmasıdır (116)." Özellikle sınıflandırma problemleri üzerine çalışan veri bilimi projelerinde en sık kullanılan yöntemlerden biri olması ve farklı problemlere yönelik çeşitli varyasyonlarının bulunması ile öne çıkmaktadır. Bu çalışmada veri sayısı sınırlı olduğu için, veri kaybını önlemek amacıyla tercih edildi. Veri dengesini sağlarken *imblearn.combine.SMOTENN* kütüphanesi ile SMOTE-ENN (Synthetic Minority Oversampling Technique – Edited Nearest Neighbor) ile *imblearn.combine.SMOTETomek* kütüphanesi ile SMOTE-Tomek (Synthetic Minority Oversampling Technique – Tomek Links) uygulamalarından faydalandı ve sonuçları mukayese edildi.

3.4. Öznitelik Seçimi

Makine öğrenmesi modellerinin çalışmasında en önemli aşamalardan birisi de öznitelik seçimidir (Feature Selection). Öznitelik, bir veri seti içerisinde hedeflenen model çıktısını oluşturmamızı sağlayacak olan her bir sütun (bu çalışma özelinde yaş, cinsiyet ve laboratuvar sonuçları) olarak tanımlanmaktadır. Öznitelik seçimi ise, model başarısını artırmak için bazı özniteliklerin elendiği işlemler dizisidir. Başka bir deyişle, en iyi karar verme özelliğine sahip özniteliklerin bir alt kümesi seçilmektedir.

Bu işlemin hedefi, veri seti ile ulaşılmak istenen tahmin performansına en yakın veya daha yüksek bir değere daha az öznitelik kullanarak ulaşmaktır. Bu işlem maliyetini büyük oranda aşağı çekmekte, sürecin daha hızlı ve başarılı yürütülmesini sağlamakta ve netice itibari ile daha başarılı sonuçlar ortaya koymaktadır.

Özniteliklerin seçimi için Tek Değişkenli Öznitelik Seçimi (SelectKBest) metodu *sklearn.feature_selection.SelectKBest* kütüphanesi ile, Çapraz Doğrulama ile Özyinelemeli Öznitelik Eleme (RFECV) metodu *sklearn.feature_selection.RFECV* kütüphanesi ile implemente edildi.

3.5. Makine Öğrenmesi

Bir makine öğrenmesi modelinin performansı, doğrulama kümesinde ölçülerek elde edilir. Böylece daha önce karşılaşmadığı verileri kullanarak bir tahminde bulunduğu zaman modelin nasıl performans göstereceğine dair bir değerlendirme elde edilir.

Diğer bir ifadeyle, veri setinin bir kısmı modelin eğitilmesi, bir kısmı da eğitilen modelin başarısının değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Bu maksatla bu çalışmada, Hold-out yöntemi kullanıldı. Hold-out, veri kümesini “eğitim” ve “test” olarak doğrudan iki ayrı gruba ayırma metodudur. “Eğitim” seti ile modelin birlikte eğitildiği verilerden, “test” veri seti de modelin daha önce hiç karşılaşmadığı verilerden ne kadar başarılı tahminde bulunduğunu ölçmek için kullanılan verilerdir. Bu çalışmada verilerin %80’i eğitim için, %20’si de test için ayrıldı.

Hastaların cinsiyeti, yaşı ve laboratuvar sonuçları ile PTE’ye sahip olup olmadıkları makine öğrenmesi modellerinden Rastgele Orman (RF), Lojistik Regresyon (LF), Destek Vektör Makinesi (SVM) ve Yapay Sinir Ağları (NN) modellerine öğretildi. Test grubu hastalarında eğitilen modeller tarafından yapılan PTE predikasyonu gerçek durum ile karşılaştırılarak en başarılı modeller belirlendi.

4. BULGULAR

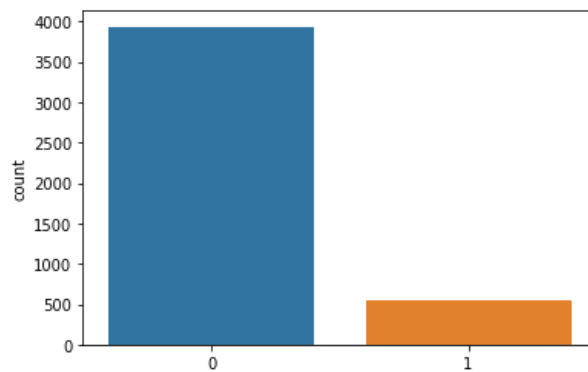
4.1. Hasta Verilerinin Analizi

Belirlenen dahil edilme kriterleri kapsamında, çalışmaya 554'ü PTE tanılı olmak üzere toplam 4487 hasta alındı. Şekil 5 ve Tablo 12, bu çalışma kapsamında alınan hastaların PTE durumuna göre dağılımlarını göstermektedir. Bu çalışma boyunca PTE '0' Pulmoner Tromboembolisi olmayan hastaları; '1' Pulmoner Tromboembolisi olan hastaları ifade etmektedir.

Tıbbi veri kümeleri genellikle sınıf etiketlerinde dengeli değildir çünkü veriler ağırlıklı olarak "normal" örneklerden ve yalnızca küçük bir yüzdede "anormal" olanlardan oluşur. Bu sınıf dengesizliği sorunu, herhangi bir sınıflandırıcıyı çoğunluk sınıfı kalıplarını algılamaya daha duyarlı hale getirirken, azınlık sınıf kalıplarını algılamaya daha az duyarlı hale getirir.

PTE hastalarının, toplam hasta kümesinin küçük bir azınlığını (%12) oluşturması, veri setimizin de dengesiz olduğunu, yani gerçek durumu yansıttığını göstermektedir. Dengesizlik sorunu bu çalışmanın diğer aşamalarında ele alınacak olup, bu probleme yönelik kullanılan sınıflandırıcıların doğruluk ve duyarlılık değerlerini iyileştirmek üzere çeşitli yöntemler kullanılacaktır.

Şekil 5. Hastaların PTE Dağılımlarının İncelenmesi

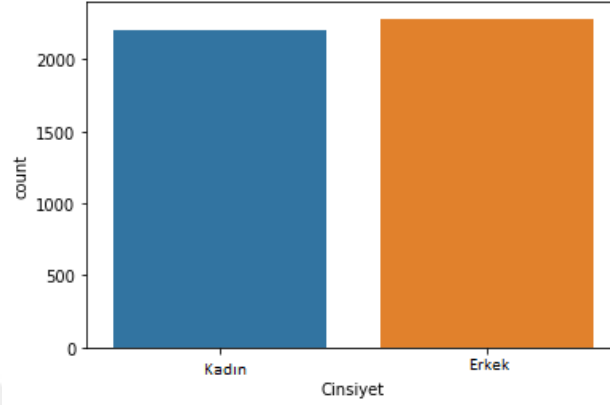


Tablo 12. Hastaların PTE dağılımlarının incelenmesi

Hasta	Frekans (n)	Yüzde (%)
Pulmoner Tromboembolisi Olmayan Hastalar	3933	87,7
Pulmoner Tromboembolisi Olan Hastalar	554	12,3

Çalışmaya katılan hastaların 2204'ünün kadın (%49,1), 2283'ünün (%50,9) erkek olduğu saptandı (Şekil 6, Tablo 13).

Şekil 6. Hastaların Cinsiyet Dağılımlarının İncelenmesi

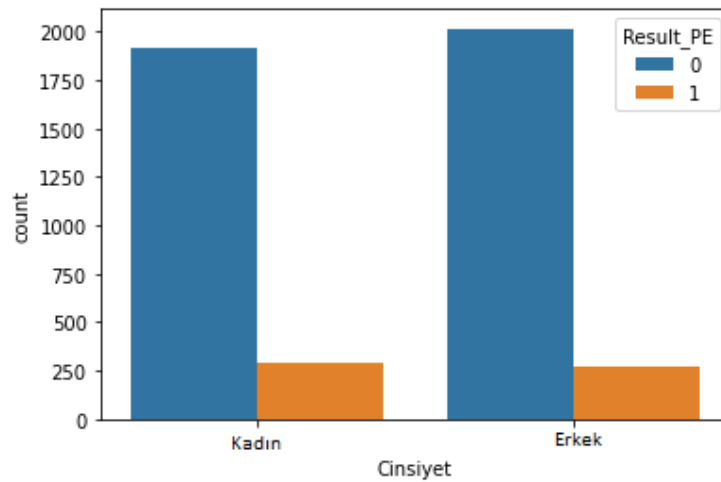


Tablo 13. Hastaların Cinsiyet Dağılımlarının İncelenmesi

Cinsiyet	Frekans (n)	Yüzde (%)
Kadın	2204	49,1
Erkek	2283	50,9

Hastaların PTE tanısı ile cinsiyet dağılımlarına birlikte bakıldığında, kadın hastaların 287'sinin (tüm hastalar içerisinde %6,3, kadın hastalar içerisinde %13) PTE tanısı aldığı, erkek hastaların 267'sinin (tüm hastalar içerisinde %6,0, erkek hastalar içerisinde %11,6) PTE tanısı aldığı saptandı (Şekil 7, Tablo 14). Bu kapsamda, PTE bulunan ve bulunmayan hastaların cinsiyet bazında dengeli dağılım gösterdiği gözlemlendi.

Şekil 7. Hastaların PTE Tanısı ve Cinsiyet Dağılımlarının Birlikte İncelenmesi

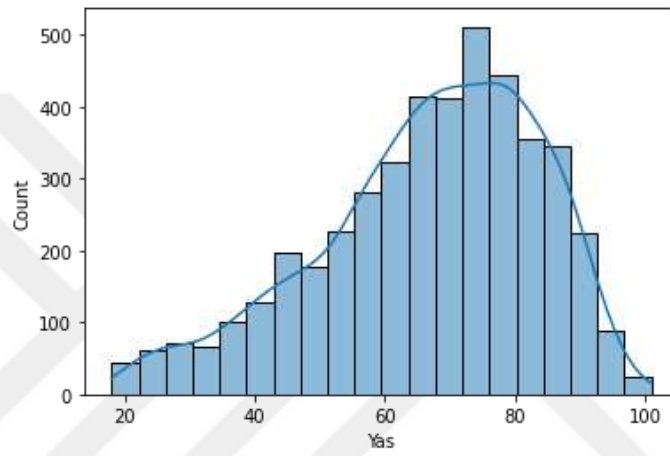


Tablo 14. Hastaların PTE Tanısı ile Cinsiyet Dağılımlarının Birlikte İncelenmesi

		Pulmoner Tromboemboli Tanısı				
		Var		Yok		P*
		N	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	287	13,0	1917	87,0	0,177
	Erkek	267	11,7	2016	88,3	

*Ki Kare

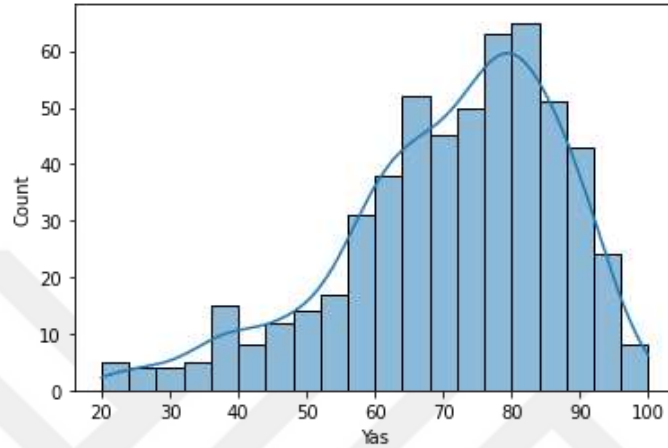
Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları $66,70 \pm 17,09$ yıl iken, %23,0'ünün (1034 hasta) en büyük yüzdeyle 70 ila 79 yaş arasında olduğu belirlendi (Şekil 8, Tablo 15).

Şekil 8. Hastaların Yaş Dağılımlarının İncelenmesi**Tablo 15. Hastaların Yaş Bulgularının İncelenmesi**

Yaş	Frekans (n)	Yüzde (%)
18-49 yaş arası	757	16,9
50-59 yaş arası	594	13,2
60-69 yaş arası	941	21,0
70-79 yaş arası	1034	23,0
80-89 yaş arası	901	20,1
90 yaş ve üzeri	260	5,8
Ort±ss		Med (Min-Maks)
Yaş	66,70±17,09	69 (18-101)
Cinsiyet ve Yaş	Kadın	68,88±17,38
	Erkek	64,59±16,54

Çalışmaya dahil edilen hastalardan PTE tanısı alanların ise yaş ortalamaları $70,99 \pm 15,92$ yıl iken, %25,6'sinin (142 hasta) en büyük yüzdeyle 70 ila 79 yaş arasında olduğu belirlendi (Şekil 9, Tablo 16).

Şekil 9. PTE Tanısı Alan Hastaların Yaş Dağılımlarının İncelenmesi



Tablo 16. PTE Tanısı Alan Hastaların Yaş Bulgularının İncelenmesi

Yaş	Frekans (n)	Yüzde (%)	P*
18-49 yaş arası	61	11,0	<0,001
50-59 yaş arası	54	9,8	
60-69 yaş arası	106	19,1	
70-79 yaş arası	142	25,6	
80-89 yaş arası	138	24,9	
90 yaş ve üzeri	53	9,6	
	Ort±ss	Med (Min-Maks)	P**
Yaş	70,99±15,92	74 (20-100)	<0,001
Cinsiyet ve Yaş			
Kadın	74,62±15,15	79 (23-100)	
Erkek	67,08±15,83	70 (20-97)	
*Ki kare			
** Mann-Whitney U Test			

Not: İstatistiki olarak bu yaş gruplarında PTE tanısı alanlarla PTE tanısı almayanlar Ki kare testi ile karşılaştırılmış olup $p < 0,001$ olarak bulunmuştur. Devamında PTE tanısı alanlarda kadın ve erkek hastalar Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırılmış olup $p < 0,001$ olarak bulunmuştur.

Bu bağlamda PTE tanısı alan hastaların yaş dağılımı, çalışmaya dahil edilen tüm hasta popülasyonunun yaş dağılımı ile benzerlik göstermektedir.

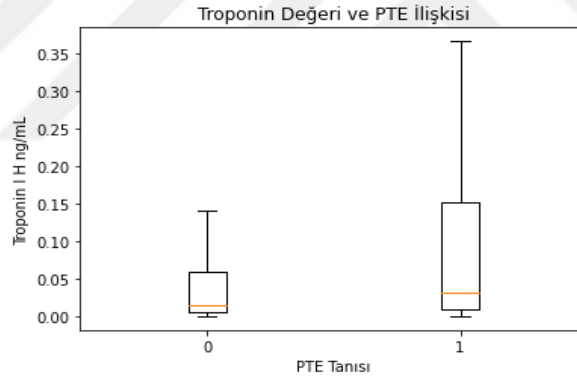
4.2. Literatürde Sıkça Görülen Laboratuvar Testlerinin PTE ile İlişkisi

Akademik literatür, başta Troponin, D-Dimer, Albümin ve Üre olmak üzere, spesifik klinik değişkenlerin PTE ile olan ilişkisine işaret etmektedir (51,52,57,120). Makine öğrenmesi yöntemleri uygulanmadan önce, veri analizinin bir aşaması olarak, bu bulguların veri setimiz için geçerli olup olmadığı görülebilir.

4.2.1. Veri Seti Özelinde Troponin ile PTE İlişkisi

Çalışmaya dahil edilen yüksek duyarlı (H) Troponin I ng/mL test sonucu bulunan hastaların (n=3713) kan değerleri incelendiğinde; Troponin I Ort±ss 0,289±1,742, Med (Min-Maks) 0,016 (0-50), %25 ve %75 persentil değerleri 0,006 ve 0,069 olarak bulundu. PTE tanısı olan ve olmayan hastaların Troponin I değerleri arasında anlamlı farklılık bulunduğu Şekil 10 ve Tablo 17’den görülebilmektedir.

Şekil 10. Hastaların Troponin I ng/mL Değeri ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi



Tablo 17. Hastaların Troponin I ng/mL Değeri ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi

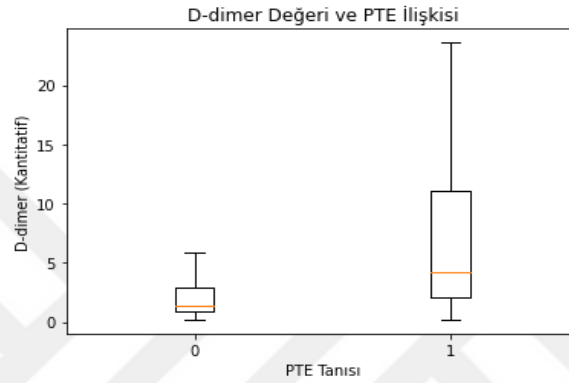
	Frekans (n)	Ort±ss	Med (Min-Maks)	%25 ve %75	P*
Troponin I ng/mL	3713	0,289±1,742	0,016 (0-50)	0,006 – 0,069	
Troponin ve PTE	Negatif 3222	0,266±1,592	0,014 (0-48)	0,006 – 0,060	<0,001
	Pozitif 491	0,439±2,510	0,031 (0-50)	0,009 – 0,152	

**Mann-Whitney U Test

4.2.2. Veri Seti Özelinde D-Dimer ile PTE İlişkisi

Çalışmaya dahil edilen D-Dimer test sonucu bulunan hastaların (n=2257) kan değerleri incelendiğinde; D-Dimer Ort±ss 3,924±6,858, Med (Min-Maks) 1,600 (0,190-80,00), %25 ve %75 persentil değerleri 0,910 ve 3,590 olarak bulundu. PTE tanısı olan ve olmayan hastaların D-Dimer değerleri arasında anlamlı farklılık bulunduğu Şekil 11 ve Tablo 18'den görülebilmektedir.

Şekil 11. Hastaların D-Dimer Değeri ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi



Tablo 18. Hastaların D-Dimer Değeri ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi

		Frekans (n)	Ort±ss	Med (Min-Maks)	%25 ve %75	P*
D-Dimer		2257	3,924±6,858	1,600 (0,190-80,00)	0,910 – 3,590	
D-Dimer ve PTE	Negatif	290	0,4291±0,17	0,410 (0,190-0,850)	0,270 – 0,560	<0,001
	Pozitif	1967	4,440±7,20	1,880(0,56-80,00)	1,120-4,070	

**Mann-Whitney U Test

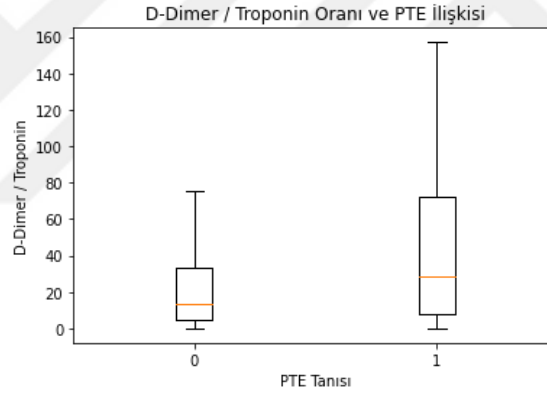
Ayrıca diğer çalışmalara referans olması açısından belirtmemiz gerekir ki çalışmamızda D-Dimer tetkiki yapılan 2257 hastanın 1957'sinin (%87,2'sinin) D-Dimer sonucu cut-off değerinin (0,55 mg/L) üzerindeydi. D-Dimer sonucu pozitif olan hastaların 308'inde (%15,7'sinde) PTE vardı ancak 1659'unda (%84,3'ünde) de PTE yoktu. D-Dimer çalışılmış 2257 hastanın 290'ında (%12,8'inde) ise D-Dimer değeri cut-off değerinin altındaydı. D-Dimer sonucu negatif olan hastaların 273'inde (%94,1) PTE yoktu ancak 17 hastada (%5,9'unda) ise D-Dimer negatif olmasına rağmen PTE saptandı. Çalışmamızda bu değerlere göre D-Dimer tetkikinin sensitivitesi %94,77 spesifitesi ise %14,13 olarak hesaplandı. Ayrıca D-Dimer tetkikinin pozitif prediktif değeri %15,66 iken negatif prediktif değeri %94,14 olarak saptandı.

4.2.3. Veri Seti Özelinde D-Dimer/Troponin Oranı ile PTE İlişkisi

Şekil 12 ve Tablo 19’da Troponin ve D-Dimer testlerinin ayrı ayrı değerlendirilmesinin yerine geçebilecek bir yaklaşımın mümkün olduğu gösterildi. Troponin/D-Dimer oranını PTE tanısı olan ve olmayan hastalarda anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir. Bu özgün yaklaşım, takip edilen parametrelerinin sadeleştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan Troponin I ng/mL test sonucu 0.045 cut-off değerinin üzerinde ve D-Dimer test sonucu 50 yaş altında 0,55; 50 yaş üzerinde (yaş*0.01)cut-off değerinin üzerinde olan hastaların (n=575) test sonuçları dikkate alındı. Tüm hastalar için D-Dimer/Troponin oranı Ort±ss 43,48±84,88, Med (Min-Maks) 16,14 (0,03-650,6),%25 ve %75 percentil değerleri 4,82 ve 43,19 olarak bulundu.

Şekil 12. Hastaların Troponin / D-Dimer Oranı ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi



Tablo 19. Hastaların D-Dimer/Troponin Oranı ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi

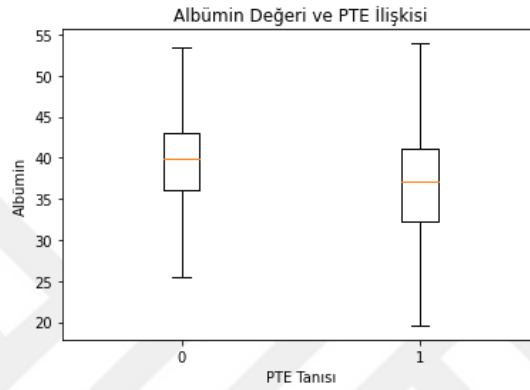
	Frekans (n)	Ort±ss	Med (Min-Maks)	%25 ve %75	p*
D-Dimer / Troponin Oranı	575	43,48±84,88	16,14 (0,03-650,6)	4,82 – 43,19	
Oran ve PTE					
Negatif	442	37,83±80,37	14,22 (0,05-650,6)	4,375 – 33,82	<0,001
Pozitif	133	62,27±96,38	28,29 (0,03-617,54)	7,615 – 74,74	

**Mann-Whitney U Test

4.2.4. Veri Seti Özelinde Albümin ile PTE İlişkisi

Çalışmaya dahil edilen Albümin test sonucu bulunan hastaların (n=4377) kan değerleri incelendiğinde; Albümin Ort $\pm$ ss 38,76 $\pm$ 5,821, Med (Min-Maks) 39,92 (12,39-60,67), %25 ve %75 persentil değerleri 35,40 ve 42,83 olarak bulundu. PTE tanısı olan ve olmayan hastaların Albümin değerleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmektedir. (Şekil 13 ve Tablo 20)

Şekil 13. Hastaların Albümin Değeri ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi



Tablo 20. Hastaların Albümin Değeri ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi

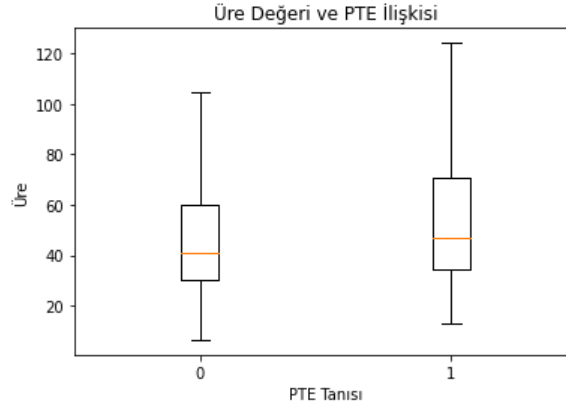
		Frekans (n)	Ort $\pm$ ss	Med (Min-Maks)	%25 ve %75	p*
Albümin		4377	38,76 $\pm$ 5,821	39,63 (12,39- 60,67)	35,40 – 42,83	
Albümin ve PTE	Negatif	3824	39,08 $\pm$ 5,675	39,92 (12,39- 60,67)	36,00 – 43,00	<0,001
	Pozitif	553	36,55 $\pm$ 6,326	37,13 (14,00- 53,94)	32,23 – 41,20	

**Mann-Whitney U Test

4.2.5. Veri Seti Özelinde Üre ile PTE İlişkisi

Çalışmaya dahil edilen Üre test sonucu bulunan hastaların (n=4391) kan değerleri incelendiğinde; Üre Ort $\pm$ ss 51,78 $\pm$ 34,54, Med (Min-Maks) 40,87 (6,420-438,7), %25 ve %75 persentil değerleri 30,60 ve 60,02 olarak bulundu. Şekil 14 ve Tablo 21’de PTE tanısı olan ve olmayan hastaların Üre değerleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmektedir.

Şekil 14. Hastaların Üre Değeri ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi



Tablo 21. Hastaların Üre Değeri ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi

		Frekans (n)	Ort±ss	Med (Min-Maks)	%25 ve %75	P*
Üre		4391	51,78 ± 34,54	42,80 (6,420- 438,7)	30,60 – 60,02	
Üre ve PTE	Negatif	3840	50,75 ± 5,675	40,87 (6,420- 438,7)	29,96 – 59,92	<0,001
	Pozitif	551	58,96 ± 33,67	47,08 (12,84- 291,0)	34,24 – 70,62	

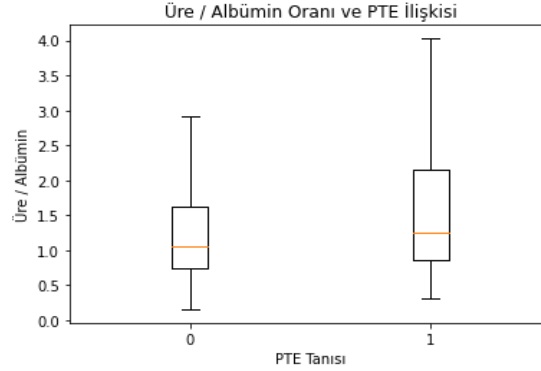
****Mann-Whitney U Test**

4.2.6. Veri Seti Özelinde Üre / Albümin Oranı ile PTE İlişkisi

Her ne kadar ayrı ayrı Üre ve Albümin test sonuçları, PTE tanısı olan ve olmayan hastaların açısından anlamlı bir farklılık göstermese de konuyu her yönüyle ele almak için Üre/Albümin oranının da anlamlı olup olmadığının incelenmesi gerekmektedir.

Bu maksatla, çalışmaya dahil edilen hastalardan Üre ve Albümin test sonucu bulunan hastaların (n=4302) test sonuçları dikkate alınarak yapılan incelemede; Üre / Albümin oranı Ort±ss 1,440±1,173, Med (Min-Maks) 1,088 (0,158-13,12), %25 ve %75 persentil değerleri 0,762 ve 1,678 olarak bulundu. Şekil 15 ve Tablo 22'den de anlaşılacağı üzere, Troponin/D-Dimer oranının aksine, Üre/Albümin oranı PTE tanısı olan ve olmayan hastalarda anlamlı düzeyde farklılık göstermemektedir.

Şekil 15. Hastaların Üre / Albümin Oranı ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi



Tablo 22. Hastaların Üre / Albümin Oranı ve PTE Sonuçlarının İncelenmesi

	Frekans (n)	Ort±ss	Med (Min-Maks)	%25 ve %75	p*
Üre / Albümin Oranı	4302	1,440 ± 1,173	1,088 (0,158- 13,12)	0,762 – 1,678	
Oran ve PTE					
Negatif	3752	1,394 ± 1,119	1,064 (0,158- 13,12)	0,748 – 1,619	<0,001
Pozitif	550	1,751 ± 1,452	1,246 (0,31- 11,17)	0,865 – 2,154	

**Mann-Whitney U Test

4.2.7. Veri Seti Özelinde WBC Değeri ile PTE İlişkisi

Bizim çalışmamızda WBC tetkiki yapılan 4447 hastanın 1767'sinde (%39,7'sinde) WBC sonucu cut-off değerinin ($10,2 \cdot 10^9/L$) üzerindeydi. WBC sonucu pozitif olan hastaların 263'ünde (%14,9'unda) PTE saptandı.

4.3. Kayıp Verilerin Analizi

Ankara Şehir Hastanesi hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilen veri setinde ilk aşamada Tablo 23'de gösterilen 75 özniteliğe ait veriler temin edildi. Yaş, cinsiyet ve 73 farklı laboratuvar sonucunun tamamının anlamlı olamayacağı ilk aşamadan itibaren değerlendirilse de anlamlı özniteliklerin tespiti için bilimsel ve objektif bir yöntem ortaya konulması gerektiği açıkta.

Tablo 23. Başlangıçta Toplanan Veriseti Öz nitelikleri

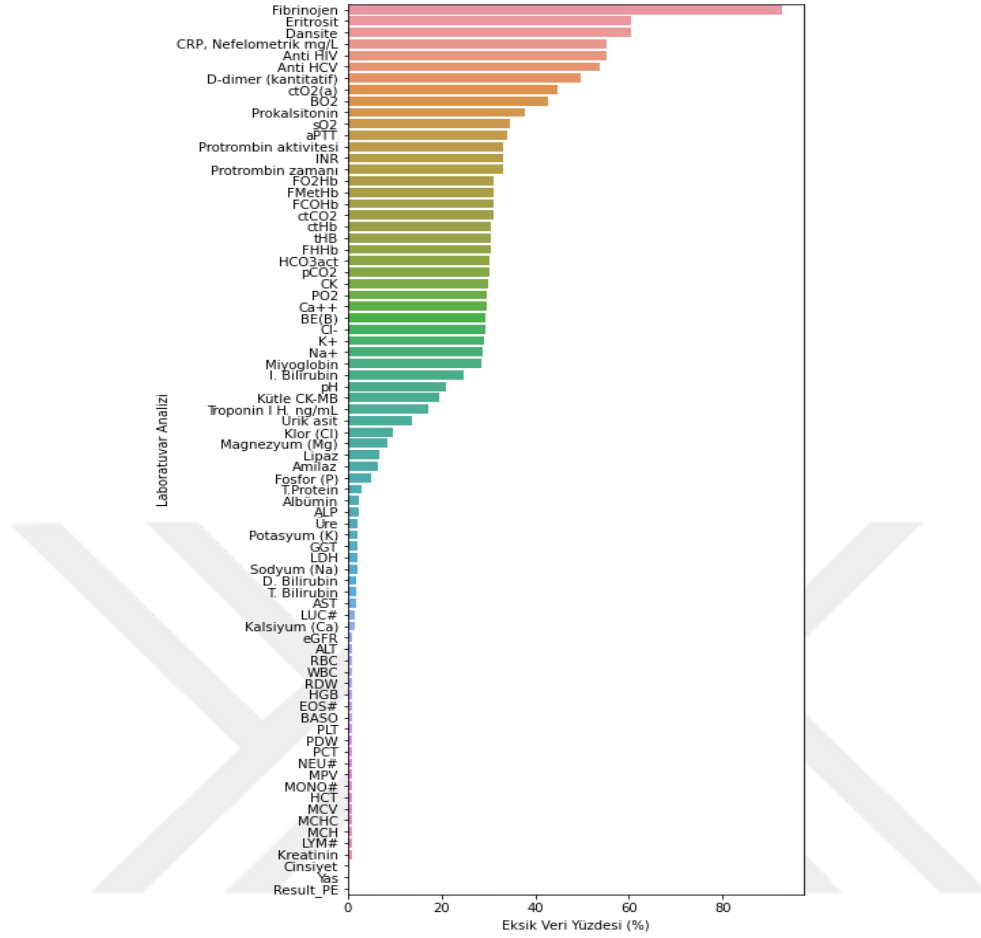
Yaş	Cinsiyet	Albümin	ALP	ALT	Amilaz	aPTT	AST	BASO#	Troponin I ng/mL
BE(B)	BO ₂	Ca ⁺⁺	CK	Cl ⁻	ctCO ₂	ctHb	ctO ₂ (a)	D. Bilirubin	Dansite
D-Dimer (kantitatif)	eGFR	EOS#	Eritrosit	FCOHb	FHHb	FMetHb	FO2Hb	Fosfor (P)	GGT
HCO ₃ act	HCT	HGB	I. Bilirubin	INR	K ⁺	Kalsiyum (Ca)	Klor (Cl)	Kreatinin	Kütle CK-MB
LDH	Lipaz	LUC#	LYM#	Magnezyum (Mg)	MCH	MCHC	MCV	Miyogloblin	MONO#
MPV	Na ⁺	NEU#	pCO ₂	PCT	PDW	pH	PLT	PO ₂	Potasyum (K)
Protrombin aktivitesi	Protrombin zamanı	RBC	RDW	sO ₂	Sodyum (Na)	T. Bilirubin	T. Protein	Üre	Ürik asit
WBC	Anti HCV	Anti HIV	CRP, Nefelometrik	Fibrinojen					

Kısaltmalar: Alkalen Fosfataz (ALP), Alanin Aminotransferaz (ALT), Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Bazofil (BASO), Baz Eksisi (BE(B)), Hemoglobinin Oksijen Kapasitesi (BO₂), Kalsiyum (Ca⁺⁺), Kreatin Kinaz (CK), Klor (İdrar)(Cl⁻), Kandaki Toplam Karbondioksit İçeriği (ctCO₂), Kandaki Toplam Hemoglobin İçeriği (ctHb), Kandaki Toplam Oksijen İçeriği (ctO₂(a)), Tahmini Glomeruler Filtreleme Oranı (eGFR), Eozinofil (EOS#), Fraksiyonel Karboksihemoglobin (FCOHb), Fraksiyonel Deoksihemoglobin (FHHb), Fraksiyonel Methemoglobin (FMetHb), Fraksiyonel Oksihemoglobin (FO2Hb), Fosfor (P), Gama Glutamil Transferaz (GGT), Bikarbonat (HCO₃), Hematokrit (HCT), Hemoglobin (HGB), Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR), Kalsiyum (Ca), Klor (Kan)(Cl), Kreatin Kinaz Myokard Bandı (Kütle CK-MB), Laktat Dehidrogenaz (LDH), Büyük Boyanmamış Hücreler (LUC#), Lefonsit (LYM#), Magnezyum (Mg), Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH), Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC), Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV), Monosit (MONO#), Ortalama Trombosit Hacmi (MPV), Nötrofil (NEU#), Parsiyel Karbondioksit Basıncı (pCO₂), Tam Kan Sayımında Prokalsitonin (PCT), Trombosit Dağılım Genişliği (PDW), Hidrojen Gücü (pH), Platelet (PLT), Parsiyel Oksijen Basıncı (PO₂), Potasyum (K), Protrombin zamanı (PTT), Eritrosit (RBC), Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW), Oksijen Saturasyonu (sO₂), Sodyum (Na), Total Hemoglobin (tHb), Beyaz Kan Hücresi (WBC), Anti Hepatit C Virüsü (Anti HCV), Anti İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Anti HIV), C-Reaktif Protein (CRP)

Bu maksatla ilk olarak Tablo 23’te belirtilen öz niteliklerin kayıp veri oranları ile bunların birbirleri ile ilişkisi değerlendirilmelidir.

Kayıp verilerin analiz edilmesi için *Python* yazılım dilinin *missingno* kütüphanesinden faydalanıldı. İlk olarak veri setinde kayıp olan laboratuvar verilerin oranları hesaplandı ve Şekil 16’da sunuldu. Her ne kadar çalışmanın bu aşamasında kayıp verilerin neden oluştuğuna dair bir çıkarıma varılmamış olsa da “Fibrinojen” test sonuçlarının %92,62 (4156/4487) kayıp veri oranı ile sonuca olumsuz etki edeceği görüldü. Bu sebeple, %92,62 kayıp veri oranına sahip olan “Fibrinojen” bu araştırmanın diğer test ve analizlerinden çıkarıldı.

Şekil 16. Laboratuvar Sonuçlarının Kayıp Veri Oranları

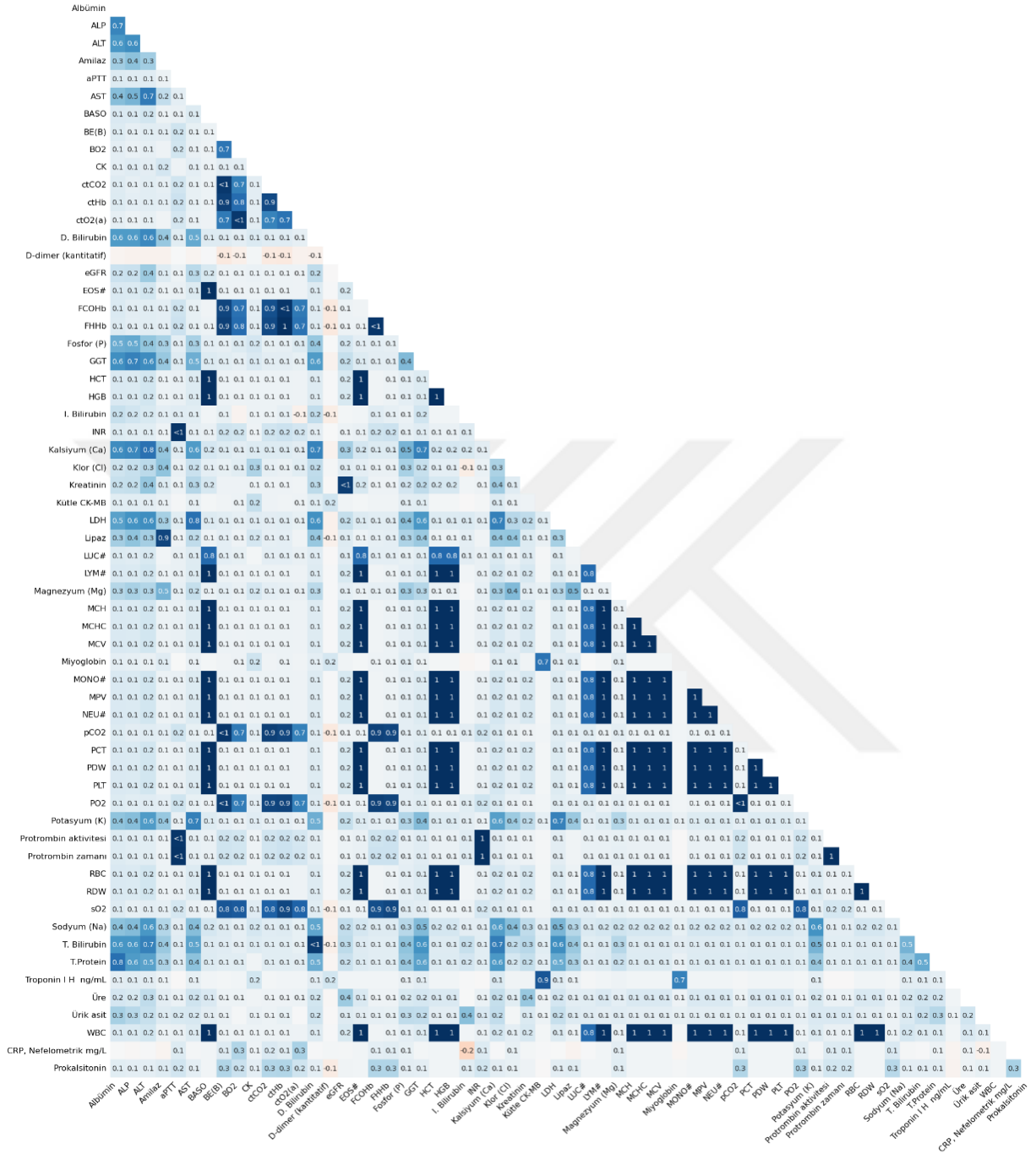


Bunun ile birlikte, literatürde PTE ile herhangi bir ilişkisi gösterilmemiş "Ca⁺⁺", "Cl⁻", "Dansite", "Eritrosit", "FMetHb", "FO₂Hb", "HCO₃act", "K⁺", "Na⁺", "pH", "tHB", "Anti HCV" ve "Anti HIV" laboratuvar sonuçlarının da bu aşamadan yapılacak analiz ve modellere dahil edilmemesinin kullanılacak makine öğrenmesi modellerinin sadeleştireceği ve başarısının arttıracacağı değerlendirildi. Geriye kalan yaş, cinsiyet ve 59 farklı laboratuvar sonucunun kayıp veri miktarlarının hasta bazlı gösterimi Şekil 17’de sunuldu.

[illegible]

Bu şekil analiz edilirken dikkat edilmesi gereken bir konu, korelasyonu ‘1’ olarak hesaplanan ikili laboratuvar sonuçlarıdır. Bu laboratuvar testlerinin birlikte yapıldığı değerlendirildiğinde, korelasyonun en yüksek pozitif değerde hesaplanmış olması normaldir ve gerçek durumu yansıtmaktadır. Bu sebeple bu özneliliklerin birbiriyle olan ilişkisinin yanlı (biased) olarak değerlendirilmesinin mümkün olmayacağı düşünüldü.

Şekil 18. Kayıp Verilerin Birbirleriyle Korelasyonu

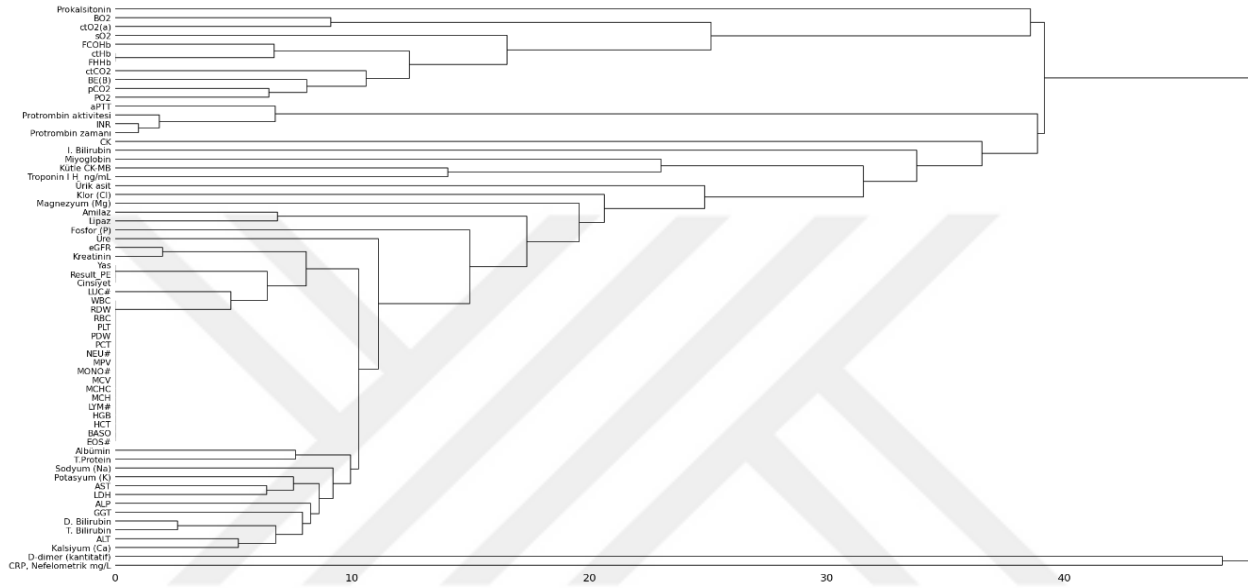


Şekil 18’de belirtilen kayıp olma korelasyonları ikili değerler arasında hesaplanmaktadır. Ancak kapsamlı bir analiz için, kayıp veriler arasındaki çoklu hiyerarşik korelasyon ilişkisinin Şekil 19’da sunulan dendrogram ile de gösterilmesi gerekmektedir. Bir dendrogram, ikili mesafe (binary distance) cinsinden ölçülen korelasyon katsayısına göre değişkenleri birbirlerine karşı gruplamak için hiyerarşik küme algoritmasını kullanır. Bu ağacın her adımında değişkenler, kalan kümelerin mesafesini en aza indiren kombinasyonu temel alarak bölünür.

Değişkenler kümesi ne kadar monoton, toplam uzaklıkları sıfıra o kadar yakın olur ve ortalama uzaklıkları (x eksen) sıfıra o kadar yakın olur.

Şekil 19 incelendiğinde, birlikte yapılan laboratuvar testlerinin kümelendiği görüldü ve bu durumun da gerçek durumu yansıttığı tespit edildi.

Şekil 19. Kayıp Verilerinin Hiyerarşik İlişkisi (Dendrogram)



Şekil 16, Şekil 17, Şekil 18 ve Şekil 19 ile görselleştirilerek sunulan kayıp veri analizi neticesinde, veri setindeki verilerin herhangi bir seçim yanlılığından (selective bias) etkilenmediği ve rastgele kayıp olduğu (Missing at Random) değerlendirildi.

4.4. Kayıp Verilerin İmputasyonu

Kayıp veri, bilimsel araştırmalarda ortak bir sorundur. Veriye atfedilen değer in önlenemez yükselişi ile istatistik teorisyenleri kayıp verilerin oluşturacağı sorunu ortadan kaldırmaya yönelik çok sayıda kayıp veri baş etme yöntemi ortaya koymuştur.

Bu çalışmada, MICE yöntemin uygulaması için Python programlama dilinde geliştirilen *sklearn.impute.IterativeImputer* kütüphanesinden faydalanıldı ve Tablo 24’te sunulan parametreler kullanılarak kayıp verilerin ataması yapıldı.

Tablo 24. *sklearn.impute.IterativeImputer* Kütüphanesi Parametreleri

```
IterativeImputer ( estimator= BayesianRidge(),
                  sample_posterior= False,
                  missing_values= np.nan,
                  tol= 1e-3,
                  max_iter= 10,
                  initial_strategy= 'mean',
                  n_nearest_features= None,
                  skip_complete= False,
                  imputation_order= 'ascending',
                  random_state= None,
                  min_value= np.inf,
                  add_indicator= False )
```

4.5. Öznitelik Seçimi

Çalışmamızda öznitelik seçiminde, ilk olarak yüksek korelasyon gösteren özniteliklerden diğer akademik araştırmalarca PTE ile ilişkisi gösterilmeyen özniteliklerin elenmesi yoluna gidildi. Bu nedenle birbirleri ile %90 üzerinde korelasyon gösteren öznitelikler hesaplandı ve Tablo 25’te sunuldu. Bu özniteliklerden ctHb, T. Bilirubin, FHHb ve PCT diğer analizlerden çıkarıldı.

Tablo 25. %90 Üzerinde Korelasyon Gösteren Öznitelikler

Korelasyon Katsayısı		
ALT	AST	0.9241
BO ₂	ctHb	0.9829
D. Bilirubin	T. Bilirubin	0.9409
FHHb	sO ₂	-0.9289
HCT	HGB	0.9551
INR	Protrombin zamanı	0.9844
PCT	PLT	0.9539

Öznitelik seçimi için ayrıca Tek Değişkenli Öznitelik Seçimi (Univariate Feature Selection (SelectKBest)) ve Çapraz Doğrulama ile Yinelemeli Öznitelik Elemesi (Recursive Feature Elimination with Cross-Validation (RFECV)) özellik seçim tekniklerinin ortak olarak önerdiği özniteliklerin belirlendi. Bu kapsamda, bu yöntemlerin uygulaması için Python programlama dilinde geliştirilen *sklearn.feature_selection.SelectKBest* ve *sklearn.feature_selection.RFECV* kütüphanelerinden faydalanıldı.

Bu testler sonucunda SelectKBest 43 öznitelik ve RFECV metodu ile 35 öznitelik belirlendi. Her iki metodun da ortak belirlediği 22 öznitelik tespit edildi. Ancak ilave ettiğimiz iki metodun da ortak sonucu olma koşulu nedeniyle, katkı sağlayabilecek özniteliklerin çalışma

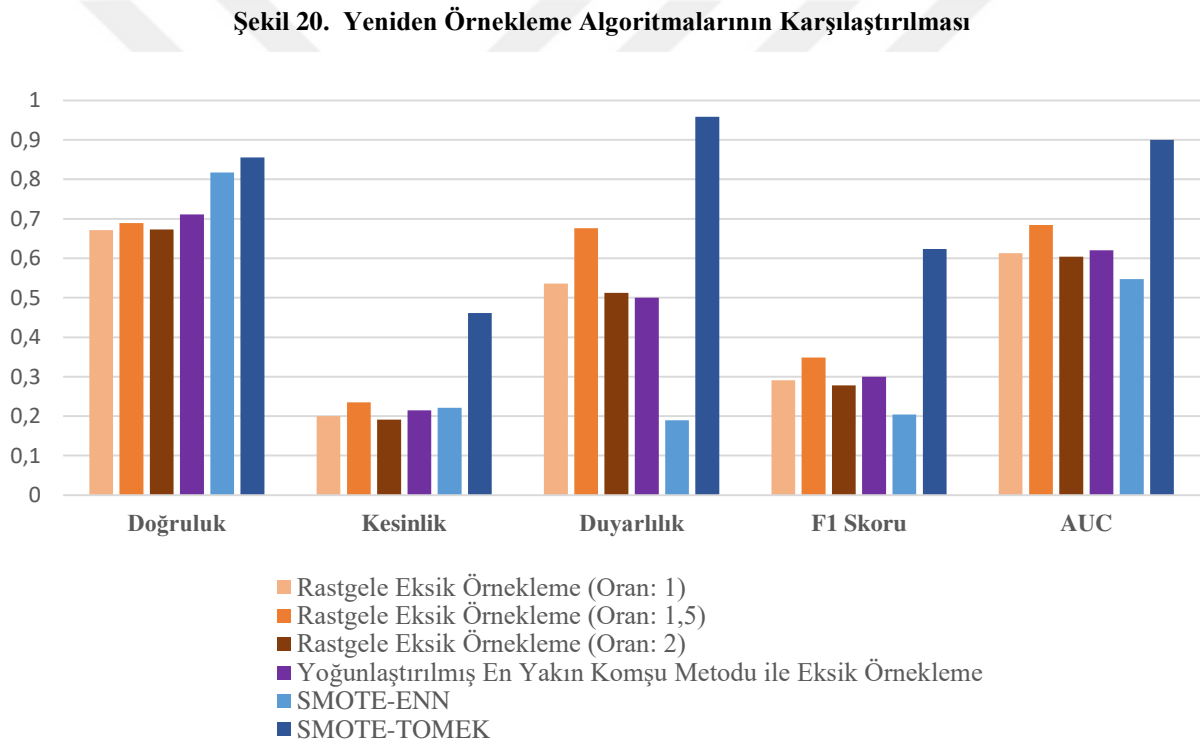
dışında kalabileceği değerlendirildi. Bu durumu önlemek maksadıyla, literatürde PTE ile ilişkisi kanıtlanmamış olsa da çalışma konusu olmuş diğer öznitelikler seçim grubuna dahil edildi. Bu kapsamda belirlenen 35 öznitelik Tablo 26’da sunuldu.

Tablo 26. Makine Öğrenmesi Modellerinde Kullanılmak Üzere Seçilen Öznitelikler

	Öznitelik Adı	Literatürde İlişkisi Araştırılan Öznitelikler	Öznitelik Algoritmalarının Ortak Seçimleri
1	Cinsiyet	+	
2	Yas	+	
3	Albümin	+	+
4	D-Dimer (kantitatif)	+	+
5	INR	+	+
6	MPV	+	+
7	Protrombin zamanı	+	+
8	Troponin I H ng/mL	+	+
9	MCV	+	+
10	BASO		+
11	BO ₂		+
12	ctCO ₂		+
13	ctO ₂ (a)		+
14	EOS#		+
15	FCOHb		+
16	HCT		+
17	HGB		+
18	I. Bilirubin		+
19	Klor (Cl)		+
20	pCO ₂		+
21	PCT		+
22	Potasyum (K)		+
23	RBC		+
24	RDW		+
25	Kreatinin	+	
26	PLT	+	
27	Üre	+	
28	CRP Nefelometrik mg/L	+	
29	CK	+	
30	CK-MB	+	
31	Total Protein	+	
32	MCH	+	
33	MCHC	+	
34	WBC	+	
35	aPTT	+	

4.6. Yeniden Örnekleme Algoritmalarının Karşılaştırılması

En iyi performans gösteren yeniden örnekleme yöntemini belirlemek için, makine öğrenmesi modeli sabit tutularak farklı yeniden örnekleme teknikleri altında Doğruluk, Kesinlik, Duyarlılık, F1 Skoru ve Area Under the Curve (AUC) değerleri karşılaştırıldı. Bu maksatla, Yapay Sinir ağları modeli için 1, 1.5 ve 2 oranlarındaki Rastgele Eksik Örnekleme, Yoğunlaştırılmış En Yakın Komşu Metodu ile Eksik Örnekleme, *SMOTEENN* ve *SMOTETomek* Yeniden Örnekleme metodlarının sonuçları Tablo 27’de, karşılaştırılması Şekil 20’de gösterildi. En başarılı metod *SMOTETomek* olduğu için, makine öğrenmesi modelleri bu metodla yeniden örneklenmiş veri seti ile eğitildi.



Tablo 27. Yeniden Örnekleme Algoritmalarının Karşılaştırılması

	Rastgele Yeniden Örnekleme (X1)	Rastgele Yeniden Örnekleme (X1,5)	Rastgele Yeniden Örnekleme (X2)	CNN Yeniden Örnekleme	SMOTE-ENN	SMOTE-TOMEK
Doğruluk (Accuracy)	0,6712	0,6895	0,6727	0,7109	0,8174	0,8558
Kesinlik (Precision – PPV)	0,2000	0,2347	0,1909	0,2143	0,2210	0,4615
Duyarlılık (Sensitivity – Recall)	0,5357	0,6765	0,5122	0,5000	0,1892	0,9587
F1 Score	0,2913	0,3485	0,2781	0,3000	0,2039	0,6231
AUC	0,6132	0,6839	0,6037	0,6203	0,5476	0,9000

4.7. Makine Öğrenmesi Modelleri

4.7.1. Rastgele Orman (Random Forest) Modeli

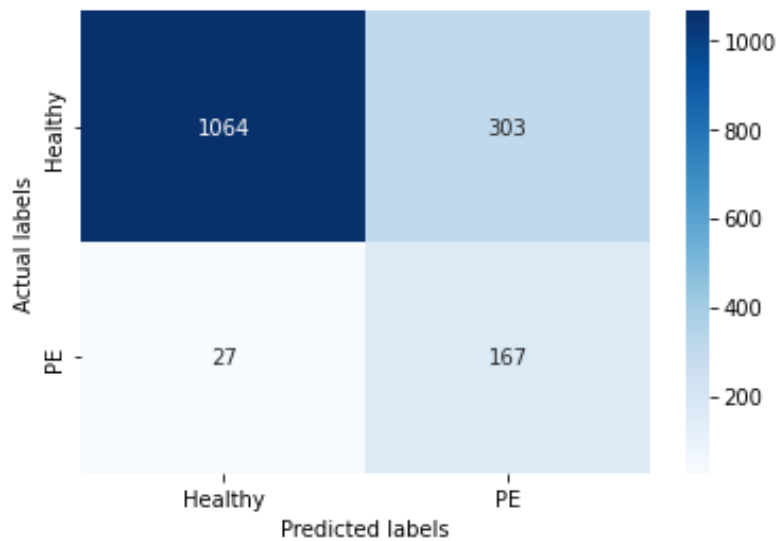
Rastgele orman (Random Forest) algoritması, ağaç şeklindeki sınıflandırma algoritmalarının topluluğuna verilen isimdir. Eğitim zamanında çok sayıda karar ağacı oluşturarak çalışır ve sınıflandırma problemleri için rastgele ormanın çıktısı çoğu ağaç tarafından seçilen sınıftır. Diğer araştırmalara referans olması açısından bu çalışmada uygulanan Rastgele Orman modelinin hiperparametreleri Tablo 28’de sunuldu.

Tablo 28. Random Forest (RF) Modeli Hiperparametreleri

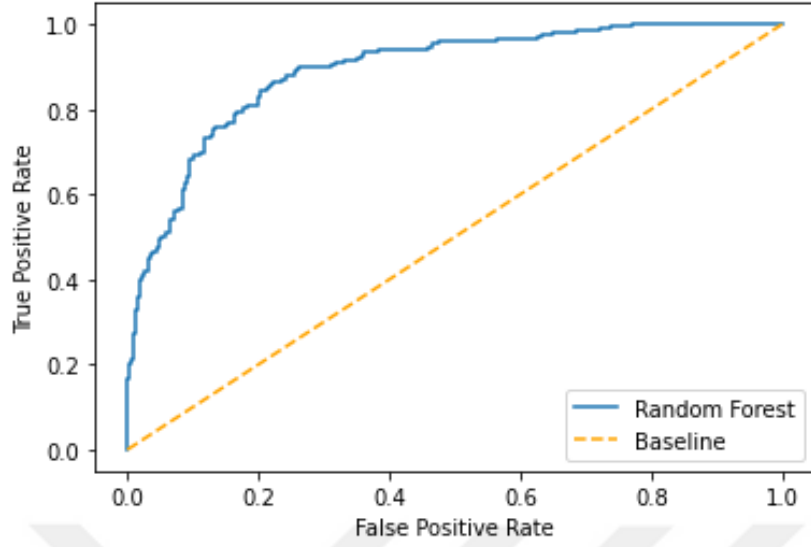
```
model_RF = RandomForestClassifier(    bootstrap= True,
                                     class_weight= 'balanced',
                                     ccp_alpha= 0.0,
                                     max_depth= 5,
                                     criterion= 'gini',
                                     max_features= 'auto',
                                     max_samples= None,
                                     max_leaf_nodes= None,
                                     min_samples_leaf= 1,
                                     min_samples_split= 2,
                                     min_impurity_decrease= 0.0,
                                     min_weight_fraction_leaf= 0.0,
                                     oob_score= False,
                                     n_jobs= None,
                                     n_estimators= 100,
                                     verbose= 0,
                                     random_state= 0,
                                     warm_start= False )
```

Oluşturulan Random Forest modelinin test verisiyle elde edilen performansa ait karışıklık matrisi Şekil 21’de, ROC eğrisi Şekil 22’de ve model sonuçları Tablo 29’da verildi.

Şekil 21. Random Forest Modeli için Karışıklık Matrisi



Şekil 22. Random Forest Modeli için ROC Eğrisi



Tablo 29. Random Forest Modeli Sonuçları

Sonuç	Değer	95% CI
Duyarlılık (Sensitivity- Recall)	%86,08	%80,40 - %90,62
Özgüllük (Specificity)	%77,83	%75,54 - %80,01
Kesinlik (Precision- Positive Predictive Value)	%35,53	%32,96 - %38,19
Negative Predictive Value	%97,53	%96,52 - %98,25
Doğruluk (Accuracy)	%78,86	%76,75 - %80,86
Positif Olabilirlik Oranı	3,88	3,46 - 4,35
Negatif Olabilirlik Oranı	0,18	0,13 - 0,25
F1 Skoru	%50,30	
AUC	%81,95	

4.7.2. Lojistik Regresyon (Logistic Regression) Modeli

Lojistik regresyon algoritması, bir veya daha fazla tahmin değişkenine dayalı olarak kategorik bir bağımlı değişkenin sonucunu tahmin etmek için lojistik fonksiyon kullanan bir modeldir. Diğer araştırmalara referans olması açısından bu çalışmada uygulanan Lojistik Regresyon modelinin hiperparametreleri

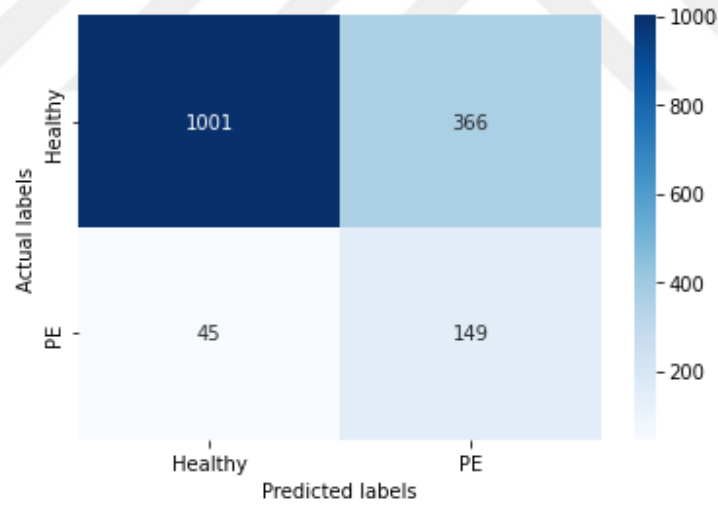
Tablo 30’da sunuldu.

Tablo 30. Lojistik Regresyon (RF) Modeli Hiperparametreleri

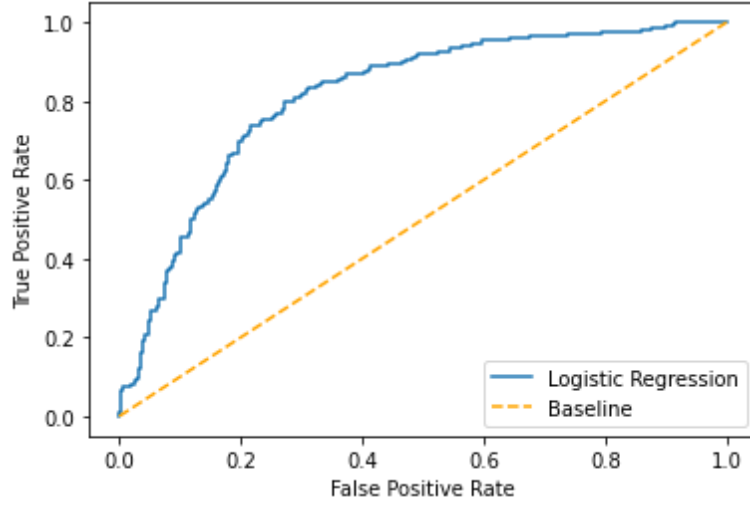
```
model_LR = LogisticRegression(C= 10,  
                               dual= False,  
                               class_weight= 'balanced',  
                               intercept_scaling= 1,  
                               fit_intercept= True,  
                               max_iter= 100,  
                               l1_ratio= None,  
                               n_jobs= None,  
                               multi_class= 'auto',  
                               solver= 'lbfgs',  
                               penalty= 'l2',  
                               tol= 0.0001,  
                               verbose= 0,  
                               random_state= None,  
                               warm_start= False)
```

Oluşturulan Random Lojistik Regresyon modelinin test verisiyle elde edilen performansına ait karışıklık matrisi Şekil 23’de, ROC eğrisi Şekil 24’de ve model sonuçları Tablo 31’de verildi.

Şekil 23. Lojistik Regresyon Modeli için Karışıklık Matrisi



Şekil 24. Lojistik Regresyon Modeli için ROC Eğrisi



Tablo 31. Lojistik Regresyon Modeli Sonuçları

Sonuç	Değer	95% CI
Duyarlılık (Sensitivity- Recall)	%76,80	%70,22 - %82,55
Özgüllük (Specificity)	%73,23	%70,79 - %75,56
Kesinlik (Precision- Positive Predictive Value)	%28,93	%26,59 - %31,39
Negative Predictive Value	%95,70	%94,50 - %96,64
Doğruluk (Accuracy)	%73,67	%71,41 - %75,84
Positif Olabilirlik Oranı	2,87	2,55 - 3,22
Negatif Olabilirlik Oranı	0,32	0,24 - 0,41
F1 Skoru	%42,03	
AUC	%75,01	

4.7.3. Destek Vektör Makinesi (Support Vector Machine) Modeli

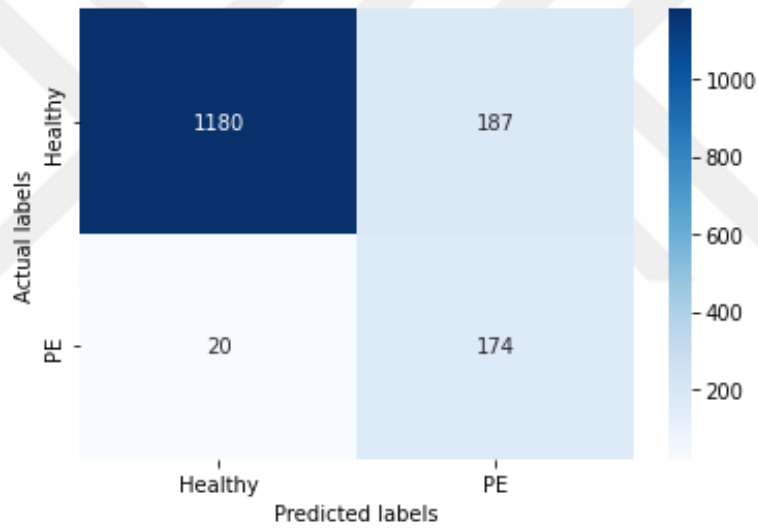
Destek vektör makinesine (Support vector machine, SVM) algoritması regresyon ve sınıflandırma ile ilgili konularda sıkça başvurulmaktadır. SVM, iki sınıf arasındaki farkı en üst düzeye çıkarmak için eğitim örneklerini veri uzaydaki noktalara eşler. Yeni örnekler daha sonra aynı uzaya eşlenir ve veri uzayının hangi tarafına düştüklerine bağlı olarak hangi sınıfa ait oldukları tahmin edilir. Diğer araştırmalara referans olması açısından bu çalışmada uygulanan Destek Vektör Makinesi modelinin hiperparametreleri Tablo 32’de sunuldu.

Tablo 32. Destek Vektör Makinesi (SVM) Modeli Hiperparametreleri

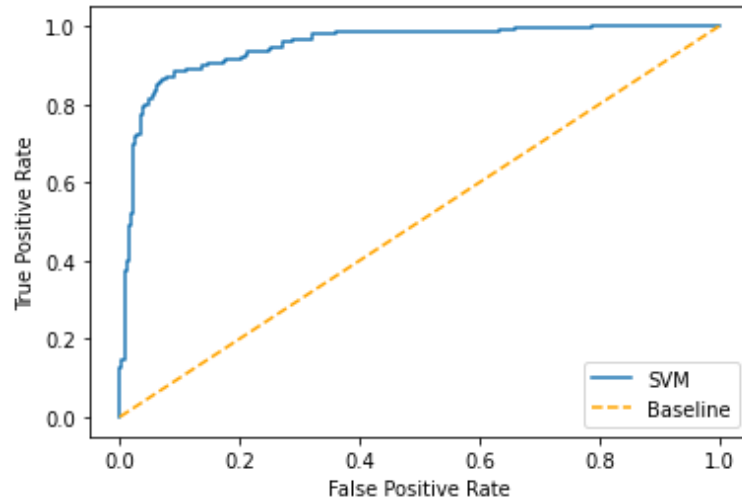
```
model_SVM = svm.SVC(  
    C= 1.0,  
    break_ties= False,  
    cache_size= 200,  
    class_weight= 'balanced',  
    coef0= 0.0,  
    decision_function_shape= 'ovr',  
    degree= 3,  
    gamma= 'scale',  
    kernel= 'rbf',  
    max_iter= -1,  
    probability= True,  
    random_state= None,  
    shrinking= True,  
    tol= 0.001,  
    verbose= False)
```

Oluşturulan SVM modelinin test verisiyle elde edilen performansına ait karışıklık matrisi Şekil 25'te, ROC eğrisi Şekil 26'da ve model sonuçları Tablo 33'de verildi.

Şekil 25. SVM Modeli için Karışıklık Matrisi



Şekil 26. SVM Modeli için ROC Eğrisi



Tablo 33. SVM Modeli Sonuçları

Sonuç	Değer	95 % CI
Duyarlılık (Sensitivity- Recall)	%89,69	%84,53 - %93,59
Özgüllük (Specificity)	%86,32	%84,38 - %88,10
Kesinlik (Precision- Positive Predictive Value)	%48,20	%44,68 - %51,73
Negative Predictive Value	%98,33	%97,50 - %98,89
Doğruluk (Accuracy)	%86,74	%84,96 - %88,38
Positif Olabilirlik Oranı	6,56	5,69 - 7,55
Negatif Olabilirlik Oranı	0,12	0,08 - 0,18
F1 Skoru	%62,70	
AUC	%88,00	

4.7.4. Yapay Sinir Ağı (Neural Network) Modeli

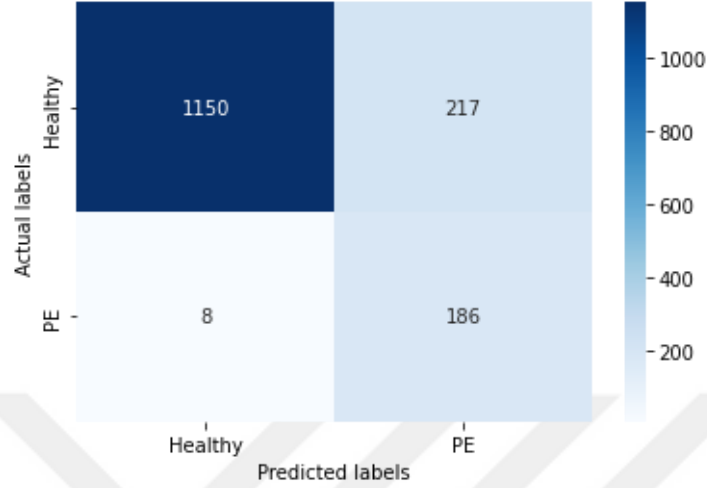
Yapay Sinir Ağları, bir bakıma beyindeki sinir hücreleri gibi davranan bileşenler içeren yapılarıdır. Bu bileşenlerin, değişken sayıda veri girişi (input) ve her bir girdinin de bir ağırlığı-önemi (weight) vardır. Bu nöron benzeri elemanların çıkış (output) değeri, girdilerin ve bunların ağırlıklarının bir fonksiyonudur. Yapısında bir ya da daha fazla saklı katman içerdiği takdirde bu ağlar “çok katmanlı ağlar” (Multilayer Perceptron (MLP)) olarak isimlendirilir. Diğer araştırmalara referans olması açısından bu çalışmada uygulanan Yapay Sinir Ağı modelinin hiperparametreleri Tablo 34’de sunuldu.

Tablo 34. Yapay Sinir Ağı (NN) Modeli Hiperparametreleri

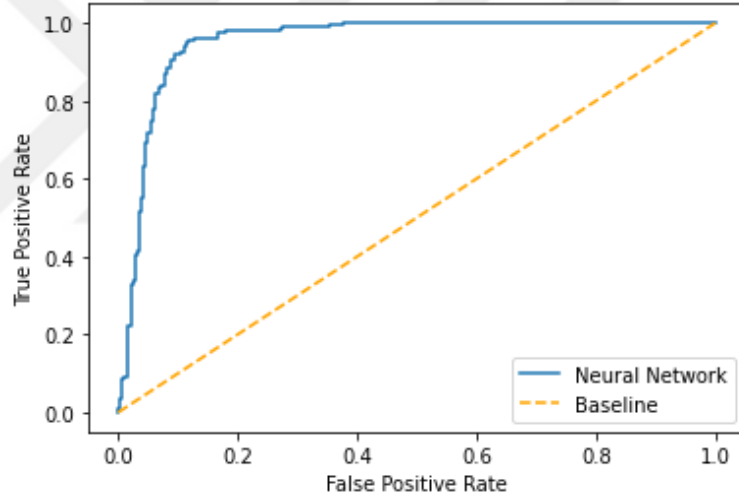
```
model_NN = MLPClassifier(
    activation= 'relu',
    batch_size= 'auto',
    alpha= 0.0001,
    early_stopping= False,
    beta_1= 0.9,
    beta_2= 0.999,
    epsilon= 1e-08,
    learning_rate= 'constant',
    learning_rate_init= 0.001,
    hidden_layer_sizes= (100,),
    max_iter= 1000,
    max_fun= 15000,
    n_iter_no_change= 10,
    nesterovs_momentum= True,
    momentum= 0.9,
    validation_fraction= 0.1,
    solver='adam',
    tol= 0.0001,
    power_t= 0.5,
    shuffle= True,
    verbose= False,
    random_state= None,
    warm_start= False)
```

Oluşturulan Yapay Sinir Ağı modelinin test verisiyle elde edilen performansına ait karışıklık matrisi Şekil 27’de, ROC eğrisi Şekil 28’de ve model sonuçları Tablo 35’te verildi.

Şekil 27. Yapay Sinir Ağı Modeli için Karışıklık Matrisi



Şekil 28. Yapay Sinir Ağı Modeli için ROC Eğrisi



Tablo 35. Yapay Sinir Ağı Modeli Sonuçları

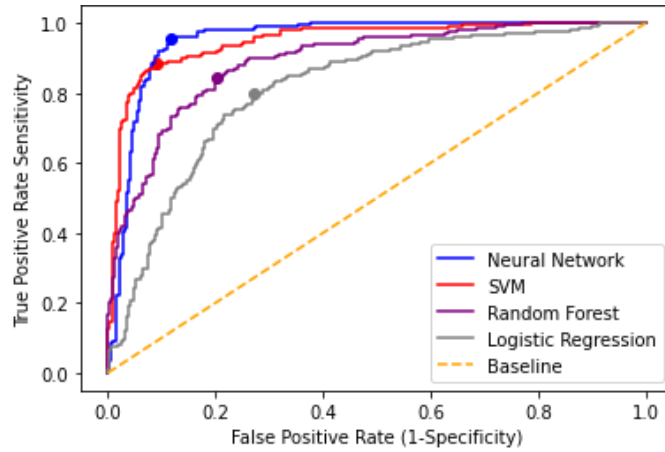
Sonuç	Değer	95% CI
Duyarlılık (Sensitivity- Recall)	%95,88	%92,04 - %98,20
Özgüllük (Specificity)	%84,13	%82,08 - %86,02
Kesinlik (Precision- Positive Predictive Value)	%46,15	%43,05 - %49,28
Negative Predictive Value	%99,31	%98,65 - %99,65
Doğruluk (Accuracy)	%85,59	%83,74 - %87,29
Positif Olabilirlik Oranı	6,04	5,33 - 6,85
Negatif Olabilirlik Oranı	0,5	0,02 - 0,10
F1 Skoru	%62,31	

4.8. Makine Öğrenmesi Modellerinin Karşılaştırılması

Şekil 29 ve Tablo 36'dan da görüleceği üzere, en başarılı sonuçlar Yapay Sinir Ağları (NN) modeli (sensivite %95,88, spesifite %84,13, doğruluk %85,59 ve AUC % 90,00) ile elde edildi.

Bu başarıya en yakın model Destek Vektör Makinesi (SVM) modeli (sensivite %89,69, spesifite %86,32, doğruluk %86,74 ve AUC %88,00) oldu. Her ne kadar SVM modelinin doğruluğu NN modelinin doğruluğundan yüksek olsa da (%86,74> %85,59), bu çalışma kapsamında duyarlılık değeri optimize edildiği için en iyi modeli bu açıdan belirlemek daha doğru olacaktır.

Şekil 29. Makine Öğrenmesi Modellerinin ROC Eğrilerinin Karşılaştırılması



Tablo 36. Makine Öğrenmesi Modellerinin Karşılaştırılması

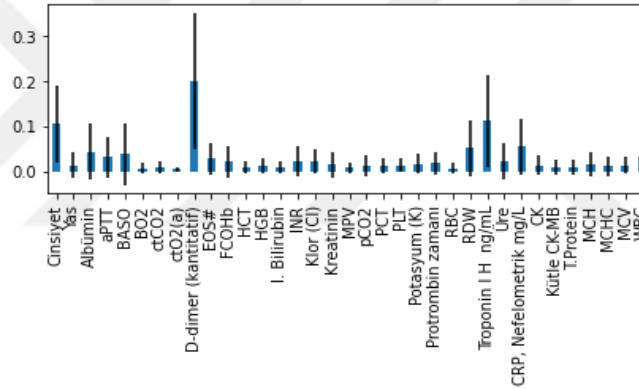
Sonuç	RF Modeli	LR Modeli	SVM Modeli	NN Modeli
Duyarlılık (Sensitivity- Recall)	%86,08	%76,80	%89,69	95.88%
Özgüllük (Specificity)	%77,83	%73,23	%86,32	84.13%
Kesinlik (Precision- Positive Predictive Value)	%35,53	%28,93	%48,20	46.15%
Negative Predictive Value	%97,53	%95,70	%98,33	99.31%

Doğruluk (Accuracy)	%78,86	%73,67	%86,74	85.59%
Positif Olabilirlik Oranı	3,88	2,87	6,56	6,04
Negatif Olabilirlik Oranı	0,18	0,32	0,12	0,05
F1 Skoru	%50,30	%42,03	%62,70	%62,31
AUC	%81,95	%75,01	%88,00	%90,00

4.9. Öznitelik Önem Katsayıları

Bu çalışma kapsamında geliştirilen makine öğrenmesi modelinin yanında, en ayırıştırıcı özniteliklerin Random Forest modeli üzerinden ‘Mean Decrease in Impurity (MDI)’ yöntemine dayalı olarak tespiti de yapıldı. Kullanılan özniteliklerin önem katsayıları ve standart sapmaları Şekil 30’da gösterildi.

Şekil 30. Öznitelik Önem Katsayıları ve Standart Sapmaları



Bu özniteliklerden en yüksek önem katsayısına sahip olanlar Tablo 37’de sunuldu. Burada dikkat edilmesi gereken konu önem katsayıları arasında lineer bir ilişki bulunmadığıdır. Her ne kadar hesaplama metoduna göre önem katsayılarının ifade ettiği etki değişkenlik gösterse de yüksek önem katsayısı öznitelik ile hedef etiket PTE arasındaki kuvvetli ilişkiye işaret etmektedir.

Tablo 37. En Yüksek Önem Katsayısına Sahip 15 Öznitelik

Öznitelik	Önem Katsayısı
D-Dimer (kantitatif)	0,199320
Troponin I ng/mL	0,110740
Cinsiyet	0,104033
CRP, Nefelometrik mg/L	0,054125
RDW	0,050738
Albümin	0,042812

BASO	0,037585
WBC	0,030615
aPTT	0,030279
EOS#	0,027791
Üre	0,022423
INR	0,021459
Klor (Cl)	0,021110
FCOHb	0,020611
Protrombin zamanı	0,017422

Kısaltmalar: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT), Bazofil (BASO), Eozinofil (EOS#), Fraksiyonel Karboksihemoglobin (FCOHb), Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR), Klor (Cl), Protrombin zamanı (PTT), Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW), Beyaz Kan Hücresi (WBC), C-Reaktif Protein (CRP)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda acil servise başvuran hastaların laboratuvar sonuçlarından makine öğrenmesi yaklaşımları kullanılarak PTE varlığının öngörülmesi ve hastaların BTPA'ya yönlendirilmesi için hekimlere karar desteği sağlanması amaçlandı. Hastalarda BTPA'nın istenmeyen etkileri olan radyasyon ve kontrast madde maruziyetini azaltmaya yönelik BTPA tetkiklerinin sayısını azaltmak için PTE ön tanısına yardımcı olunması hedeflendi.

Çalışmamıza 2204 kadın, 2283 erkek olmak üzere toplam 4487 hastanın verileri dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları $66,70 \pm 17,09$ yıl iken, 1034 hasta ile %23,0'ünün 70 ila 79 yaş arasında olduğu belirlendi. PTE tanısı alanların ise yaş ortalamaları $70,99 \pm 15,92$ yıl iken, (n=142) %25,6'sinin en büyük yüzdeyle 70 ila 79 yaş arasında olduğu görüldü. Bu bağlamda PTE tanısı alan hastaların yaş dağılımı, çalışmaya dahil edilen tüm hasta popülasyonunun yaş dağılımı ile benzerlik göstermektedir. Rosendaal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde VTE'nin yıllık insidansı yaklaşık 1/1000'dir. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar ve 80 yaş ve üzerindeki bireylerde 45-50 yaşındaki bireylere göre on kat daha sık görülür.(117).

Çalışmaya dahil edilen yüksek duyarlı Troponin I ng/mL test sonucu bulunan hastaların (n=3713) kan değerleri incelendiğinde; PTE tanısı olan ve olmayan hastaların Troponin değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,001$). PTE pozitif hastalarda PTE negatiflere göre troponin değerinin daha yüksek olduğu saptandı. Bu bulgu, Kılınç ve arkadaşlarının 2012 yılında Troponin I değerinin PTE'yi belirlemede sensitivitesini %50; spesifitesini %88,3 olarak

saptadığı çalışma ile desteklenmektedir (118). Yine aynı şekilde, Meyer ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı bir diğer çalışmada, Troponin düzeyi yüksek hastaların ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinde önemli derecede segmenter değişiklikler saptanmıştır (119).

Çalışmamızda, PTE tanısı olan ve olmayan hastaların Albümin değerleri arasında yapılan ön istatistiki değerlendirmede belirgin ve ayırt edici bir farklılık gözlenmedi. Ancak eğitilen makine öğrenmesi modellerinin, PTE prediksyonu gerçekleştirirken hangi nitelikleri kullandığına dair yapılan önem katsayısı sıralama işlemi neticesinde Albümin otuz beş öznitelik arasından altıncı sırada yer aldı. RDW de bu sıralama içerisinde beşinci sırada yer aldı. Her iki bulgu da Omar ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile desteklenmektedir. Bahsedilen çalışmada, masif PTE'si olan hastalarda albümin düzeyleri submasif embolisi olan hastalara oranla düşük saptanırken, RDW düzeyi de yüksek saptanmıştır (120).

Çalışmamızda benzer şekilde, ön istatistiki değerlendirmede PTE hastalarının Üre değerlerinde belirgin ve ayırt edici bir farklılık gözlenmedi. Ancak önem katsayısı sıralama işlemi neticesinde Üre değeri otuz beş öznitelik içerisinde onbirinci sırada yer aldı. Mevcut çalışmamızda hastalarda BUN değeri çalışılmamış olduğu için BUN/Albumin oranı değerlendirilemedi. Ancak Fang ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlanan, PTE tanısı ile yoğun bakım ünitesine yatırılmış hastalarda yapılan çalışmada BUN/Albumin oranındaki artış mortalitedeki artışla paralel seyretmiştir (121).

Çalışmamızda, acil servise başvuran hastaların yapılmış olan rutin tam kan sayımı, biyokimya, kan gazı, koagülasyon, kardiyak belirteçler tetkiklerinden hastalarda PTE olup olmadığını öngörmeye yönelik, Random Forest, Logistic Regression, SVM (Destek Vektör Makinesi), Neural Networks makine öğrenmesi modellerini karşılaştırılarak en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip modeli belirlenmesi amaçlandı. Makine öğrenmesi modelleri en yüksek başarı göstereceği değerlendirilen 35 nitelik (cinsiyet, yaş, albümin, D-Dimer, INR, MPV, protrombin zamanı, troponin I H, MCV, basofil, BO₂, ctCO₂, ctCO₂, eozinofil, FCOHb, HCT, HGB, I. Bilirubin, klor, PCO₂, PCT, potasyum, RBC, RDW, Kreatinin, PLT, Üre, CRP, CK, CK-MB, Total Protein, MCH, MCHC, WBC, aPTT) ile eğitildi. AUC (ROC analizinde eğri altında kalan alan) değerleri sırasıyla Random Forest modeli için 0,81, Logistic Regression modeli için 0,75, SVM modeli için 0,88 ve en başarılı model olan Neural Networks için 0,90 olarak saptandı. D-Dimer, Troponin I H, Cinsiyet, CRP, RDW, Albumin, Basofil, WBC değerleri PTE olan hastalarda en anlamlı parametreler olarak saptandı.

Gawlitza ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı 2045 hastanı dahil edildiği çalışmada, hastaların tetkik edilmiş olan 37 laboratuvar testi (amilaz, ast, alp, bilirubin, kalsiyum, kolinesteraz, ck, klor, ck-mb, troponin, crp, D-Dimer, fibrinojen, protein, eGFR, GGT, glukoz, hb, hct, INR, potasyum, kreatinin, ldh, lipaz, mchc, mch, mcv, mpv, sodyum, platelet, eritrosit, rdw, troponin, tsh, protorombin zamanı, lökosit ve üre) ile hastalarda PTE olup olmadığı Logistic Regression, SVM, Random Forest ve AdaBoost makine öğrenmesi modellerine öğretilmiştir. Çalışma sonucunda modeller karşılaştırılmış ve Logistic Regression ve SVM modellerinin AUC sonuçları sırasıyla 0,974 ve 0,945 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde, Random Forest modelinin AUC değeri 0,947'ye ulaşırken, AdaBoost modeli AUC değeri 0,9 altında kalmıştır. PTE'si olan ve PTE'si olmayan hastalar incelendiğinde D-Dimer, GFR, INR, kreatinin ve üre değerlerinde anlamlı farklar saptanırken, lökosit ve troponin değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (122). Gawlitza ve arkadaşlarının çalışmasıyla mukayese edildiğinde, çalışmamızda farklı öznitelikler kullanılarak yakın model başarıları elde edilebildi. Farklı olarak bizim çalışmamızda D-Dimer, Troponin, Cinsiyet, CRP, RDW, Albumin, Basofil, WBC değerleri, PTE'yi öngörmeye en anlamlı parametreler olarak saptandı.

Banerjee ve arkadaşları tarafından 2019 yılında 3397 hasta verisiyle yapılan bir diğer çalışmada da makine öğrenimi temelli PERFORM yaklaşımının Geleneksel PTE risk skorlamalarına karşı daha başarılı olduğu görülmüştür (123). Elde edilen sonuçlarda Neural Network ve ElasticNet modelleri ile Wells, PERC ve rGENEVA skorlamaları karşılaştırılmış; AUC değeri ElasticNet modeli için %73, Neural Network modeli için %81 iken, Wells, PERC ve rGENEVA skorlamalarında sırasıyla %48, %51, %53'te kalmıştır. Bahse konu çalışmada en başarılı modelin test grubunda AUC değeri 0,90 ile PTE prediksyonunda bulunabildiği görülmüştür. Anılan çalışmada da çalışmamızın sonuçları ile yakın sonuçlar elde edilebilmiş olması, makine öğrenmesi modellerinin PTE tespiti konusunda imkân ve kabiliyetlerini doğrular niteliktedir.

Hua Liu ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladığı SVM, Neural Network, Generalize Lineer Method, RPART model, Random Forest modellerinin 19 parametre (fibrinojen, HGB, CRP, WBC, APTT, CRP, DVT öyküsü, kolesterol, aktif malignite öyküsü, Rbc, kolesterol, geçirilmiş cerrahi öyküsü, immobilité, Plt, hipertansiyon öyküsü, diyabet öyküsü, geçirilmiş SVO öyküsü, karaciğer yetmezliği, hemostatik tedavi öyküsü) kullanılarak karşılaştırıldığı çalışmada ise SVM, Neural Network, Generalize Lineer Method, RPART Model, Random Forest AUC sonuçları sırasıyla 0,90, 0,86, 0,81, 0,75, 1 olarak saptanmıştır. Sensitivite-

spesifitive oranları ise sırasıyla SVM %59-%99, NN %56- %97, GLM %61- %99, RPART %46- %97, RF %54- %95 olarak saptanmıştır. Makine öğrenmesi modellerinin sensitivitesinin spesifitesine göre daha düşük olarak değerlendirilmiştir. Hua Liu ve arkadaşlarının çalışmasında en başarılı model SVM olmuştur (124).

Willan ve arkadaşlarının 2019 yılında geliştirdiği Neural Network modelinde ise hastaların %37,5 inde ultrasonografi ile görüntülemeye ihtiyaç duyulmadan DVT tanısı dışlanmıştır. Anılan çalışmada Wells Skorlaması ve D-Dimer birlikte hastaların %8,3 ünü dışlayabilmiştir (125). Ayrıca diğer çalışmalara referans olması açısından belirtmemiz gerekir ki çalışmamızda D-Dimer tetkiki yapılan 2257 hastanın 1957'sinin (%87,2'sinin) D-Dimer sonucu cut-off değerinin (0,55 mg/L) üzerindeydi. D-Dimer sonucu pozitif olan hastaların 308'inde (%15,7'sinde) PTE vardı ancak 1659'unda (%84,3'ünde) de PTE yoktu. D-Dimer çalışılmış 2257 hastanın 290'ında (%12,8'inde) ise D-Dimer değeri cut-off değerinin altındaydı. D-Dimer sonucu negatif olan hastaların 273'inde (%94,1) PTE yoktu ancak 17 hastada (%5,9'unda) ise D-Dimer negatif olmasına rağmen PTE saptandı. Çalışmamızda bu değerlere göre D-Dimer tetkikinin sensitivitesi %94,77 spesifitesi ise %14,13 olarak hesaplandı. D-Dimer tetkikinin pozitif prediktif değeri %15,66 iken negatif prediktif değeri %94,14 olarak saptandı. Çalışmamızda en başarılı sonuçları veren Neural Networks modelinin pozitif prediktif değeri %46,15 negatif prediktif değeri %99,31 olarak saptandı. Diğer modellerin de benzer şekilde D-Dimer tetkikine göre başarılı sonuçlar elde ettiği görüldü.

Çavuş ve arkadaşlarının çalışmasında da lökosit sayısı, PTE tanısı alan hastalarda PTE olmayanlara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (126). 1999 yılında Afzal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTE saptanan hastaların %20'sinde olası ya da kesin başka nedenlerle açıklanamayan lökositoz saptanmıştır. Anılan çalışmada, WBC değerindeki ılımlı artışın PTE'ye eşlik edebileceği düşünülmüştür (127).

Bizim çalışmamızda WBC tetkiki yapılan 4447 hastanın 1767'sinde (%39,7'sinde) WBC sonucu cut-off değerinin ($10,2 \times 10^9/L$) üzerindeydi. WBC sonucu pozitif olan hastaların 263'ünde (%14,9'unda) PTE saptandı. Çalışmamızda başka bir nedenden ötürü WBC yüksekliğine sahip olan hastalar ayırt edilemediğinden kapsamlı bir değerlendirme yapamamak da WBC değerinin, makine öğrenmesi modellerinin anlamlı olarak belirlediği parametreler içinde 8. Sırada yer alması nedeniyle WBC yüksekliğinin de PTE ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda karşılaştırılan makine öğrenmesi modellerinden Rastgele Orman (RF) modelinin sensitivitesi %86,08, spesifitesi %77,83, doğruluğu %78,86 olarak ölçüldü. Lojistik Regresyon (LR) modelinde ise sensitivite %6,80, spesifite %73,23, doğruluk %73,67 sonuçları görüldü. Destek Vektör Makinesi (SVM) modeli, sensitivite %89,69, spesifite %86,32, doğruluk %86,74 ile en iyi sonuç veren ikinci model oldu. En başarılı sonuçlar ise sensitivite %95,88, spesifite %84,13, doğruluk %85,59 sonuçları ile Yapay Sinir Ağları (NN) modeli ile elde edildi.

Random Forrest modelinin pozitif prediktif değeri %35,53, negatif prediktif değeri %97,53, Logistic Regression modelinin pozitif prediktif değeri %28,93, negatif prediktif değeri %95,70, SVM modelinin pozitif prediktif değeri %48,20 negatif prediktif değeri %98,33, en başarılı makine öğrenmesi modeli olan Neural Networks modelinin pozitif prediktif değeri %46,15 negatif prediktif değeri %99,31 olarak saptandı.

6. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olması nedeniyle çalışma grubuna dahil edilen hastaların PTE risk faktörlerinden hangilerine sahip olduklarını, malignite, kardiyopulmoner hastalıklar gibi komorbid durumları ve vital parametreleri ile ilgili bilgilere ulaşmakta güçlük yaşadığımızdan ötürü bu bilgiler çalışmaya dahil edilmedi ve makine öğrenmesi modellerine öğretilemedi.

7. SONUÇLAR

Hastaların radyasyona maruziyetini azaltmak ve kontrast nefropatisini önlemek amacıyla BTPA görüntülemesi sayısını azaltmak için laboratuvar verileri ve klinik skorlamalarının birlikte makine öğrenmesi modellerine öğretilmesi ile elde edilecek sonuçlarla PTE öngörmede başarılı sonuçlar elde edileceği kanaatindeyiz. Makine öğrenmesi modelleri klinisyenlerin iş yükünü azaltmaya ve medikal giderleri azaltmaya yardımcı olan güncel yöntemlerdir. PTE ön tanısında alışlagelmiş tanı yöntemlerine karşılık gelişime açık yeni bir alternatiftir.

8. KAYNAKLAR

1. K. Keller, L. Hobohm, M. Ebner, K.-P. Kresoja, T. Münzel, S.V. Konstantinides, M. Lankeit, Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany, *Eur. Heart J.*, 2020; 41 (4):522–529.
2. J. Seidel, M.B. Bissell, S. Vatturi, A. Hartery, Retrospective analysis of emergency computed tomography imaging utilization at an academic centre: an analysis of clinical indications and outcomes, *Can. Assoc. Radiol.*, 2019 ; J. 70 (1):13–22.
3. Özsu S, Özlü T, Bülbül Y. Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli. *Tuberk Toraks* 2009; 57:466-82.
4. Erbaycu AE, Tuksavul F, Uçar H, Güçlü SZ. Kırk dokuz pulmoner emboli olgusunun retrospektif değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2004;18:113-8.
5. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-27.
6. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:2328-34.
7. Guo, D.-J., Zhao, C., Zou, Y.-D., Huang, X.-H., Hu, J.-M., & Guo, L. Values of the Wells and Revised Geneva Scores Combined with D-Dimer in Diagnosing Elderly Pulmonary Embolism Patients. *Chinese Medical Journal* 2015; 128(8):1052–1057.
8. Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. Guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism, American Society of Hematology 2018; *Blood Adv* 2: 3226.
9. Van Es N, Van der Hulle T, Van Es J, et al. Wells rule and D-Dimer testing to rule out pulmonary embolism: a systematic review and individual-patient data meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 165:253.
10. <https://www.hcup-us.ahrq.gov/nisoverview.jsp>. (Healthcare Cost and Utilization Project [HCUP]: HCUP Nationwide Inpatient Sample [NIS]. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.) Son Erişim: Ocak 23, 2022.

11. Rajpurkar M, Biss T, Amankwah EK, et al. Pulmonary embolism and in situ pulmonary artery thrombosis in paediatrics. A systematic review. *Thromb Haemost* 2017; 117: 1199.
12. Brahmandam A, Abougergi MS, Ochoa Chaa CI. National trends in hospitalizations for venous thromboembolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017; 5: 621-629.
13. Logan JK, Pantle H, Huiras P, Bessman E, Bright L. Evidence-based diagnosis and thrombolytic treatment of cardiac arrest or periarrest due to suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 789-796.
14. Mastroiacovo D, Dentali F, di Micco P, et al. Rate and duration of hospitalisation for acute pulmonary embolism in the real-world clinical practice of different countries: analysis from the RIETE registry. *Eur Respir J* 2019;53:1801677.
15. Willich SN, Chuang LH, van Hout B, et al. Pulmonary embolism in Europe-Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work. *Thromb Res* 2018;170:181-91.
16. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res* 2016;145:27-33.
17. Kempny A, McCabe C, Dimopoulos K, et al. Incidence, mortality and bleeding rates associated with pulmonary embolism in England between 1997 and 2015. *Int J Cardiol* 2019;277:229-34
18. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
19. Özsü SS, Durmuş ZG, Coşkun MB, et al. Does the incidence and mortality of pulmonary thromboembolism change over the years? *Turk Thorac J* 2017;18:78-81.
20. Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R, et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:162-70.
21. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, 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: 700-706.

22. Hwang HG, Choi WI, Lee B, Lee CW. Incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism after pulmonary embolism. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2019;82:341-7.
23. Mastroiacovo D, Dentali F, di Micco P, et al. Rate and duration of hospitalisation for acute pulmonary embolism in the real-world clinical practice of different countries: analysis from the RIETE registry. *Eur Respir J* 2019; 53:1801677.
24. Yoshikawa Y, Yamashita Y, Morimoto T, et al. Sex differences in clinical characteristics and outcomes of patients with venous thromboembolism-from the COMMAND VTE Registry. *Circ J* 2019; 83:1581-9.
25. De Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R, Lopez de Andres A, et al. Analysis of environmental risk factors for pulmonary embolism: a case-crossover study (2001-2013). *Eur J Intern Med* 2016; 31:55-61.
26. Zhao H, Li Y, Wu M, et al. Seasonal variation in the frequency of venous thromboembolism: an updated result of a meta-analysis and systemic review. *Phlebology* 2020; 268355519897650: 480-494.
27. Nieto JA, Vicente JA, Prieto LM, et al. Thirty-day outcomes in patients with acute pulmonary embolism who discontinued anticoagulant therapy before 90 days. *Am Heart J* 2018; 206:1-10.
28. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, 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 Heart J* 2020; 41:543-603.
29. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012, 141(2 Suppl): e419S-E496S.
30. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 2008;143:180-90.

31. Courtney DM, Kline JA, Kabrhel C, et al. Clinical features from the history and physical examination that predict the presence or absence of pulmonary embolism in symptomatic emergency department patients: Results of a prospective, multicenter study. *Ann Emerg Med* 2010; 55: 307-315.
32. Girard P, Decousus M, Laporte S, et al. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1033-7.
33. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:14-8.
34. Smulders YM. Contribution of pulmonary vasoconstriction to haemodynamic instability after acute pulmonary embolism. Implications for treatment? *Neth J Med* 2001; 58:241-7.
35. Jimenez D, Kopeckna D, Tapson V, et al. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189: 718-726.
36. Ouriel K, Ouriel RL, Lim YJ, Piazza G, Goldhaber SZ. Computed tomography angiography with pulmonary artery thrombus burden and right-to-left ventricular diameter ratio after pulmonary embolism. *Vascular* 2017; 25: 54-62.
37. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291:1731-7.
38. Ageno W, Haas S, Weitz JJ, et al. Characteristics and management of patients with venous thromboembolism: The GARFIELD-VTE Registry. *Thromb Haemost* 2019; 119:319-27.
39. Ehnert P, Lange T, Moller CH, et al. Acute pulmonary embolism in a National Danish Cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost* 2018; 118:539-46.
40. Barco S, Schmidtmann I, Ageno W, et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J* 2020; 41:509-18.

41. Demir B, Oğuztürk H, Turtay MG, Çolak C, Demir NK, Gürbüz Ş. Pulmonary embolism: single and multiple risk factors. *Biomedical Research-India* 2017; 28-9:4213-4218.
42. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2012; 25:243-51.
43. Terry PB, Buescher PC. Pulmonary infarction: in the beginning: the natural history of pulmonary infarction. *Chest* 2017; 152: 1135-1139.
44. Manara A, D'Hoore W, Thys F. Capnography as a diagnostic tool for pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2013; 62: 584-591.
45. Ishaaya E, Tapson VF. Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *F1000Research* 2020; 44:1-10.
46. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol* 2004; 40:580-94.
47. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-Dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009; 101:886-92.
48. Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv* 2018; 2: 3226-3256.
49. Kline JA, Kahler ZP, Beam DM. Outpatient treatment of low-risk venous thromboembolism with monotherapy oral anticoagulation: patient quality of life outcomes and clinician acceptance. Patient preference and adherence. 2016; 10:561.
50. Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, Afif M, Bensaid Y, Kebdani T, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015; 13(1):204-220.
51. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2131-2136.

52. Van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017; 390: 289-297.
53. Van Es J, Douma RA, Schreuder SM, et al. Clinical impact of findings supporting an alternative diagnosis on CT pulmonary angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 2013; 144: 1893-1899.
54. Lindhout DA, Sykes BD. Structure and dynamics of the C-domain of human cardiac troponin C in complex with the inhibitory region of human cardiac troponin I. *Journal of Biological Chemistry*. 2003; 278(29):27024-34.
55. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000; 102(2):211-7.
56. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet*. 1999; 353(9162):1386-9.
57. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123:1947-52.
58. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116:427-33.
59. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, 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; 124:2716-24.
60. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *The American journal of medicine*. 2003; 115(3):203-8.
61. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymon F, Djunaedi H, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000; 162(6):2105-8.

62. Co I, Eilbert W, Chiganos T. New electrocardiographic changes in patients diagnosed with pulmonary embolism. *J Emerg Med* 2017; 52:280-285.
63. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings from 12- lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2015; 22:1127-1137.
64. Geibel A, Zehender M, Kaser W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005; 25:843-8.
65. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1716-22.
66. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2317-27.
67. Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, et al. Over diagnosis of pulmonary embolism by pulmonary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205:271-277.
68. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, et al. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1491-8
69. Moores L, Kline J, Portillo AK, et al. Multidetector computed tomographic pulmonary angiography in patients with a high clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2016; 14:114.
70. Yasui T, Tanabe N, Terada J, Yanagawa N, Shimizu H, Matsubara H, et al. Multidetector-row computed tomography management of acute pulmonary embolism. *Circulation Journal*. 2007; 71(12):1948-54.
71. Collomb D, Paramelle P, Calaque O, Bosson J, Vanzetto G, Barnoud D, et al. Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT. *European Radiology*. 2003; 13(7):1508-14.

72. Sinert R, Brandler E, Subramanian RA, Miller AC. Does the current definition of contrast-induced acute kidney injury reflect a true clinical entity? *Acad Emerg Med* 2012; 19: 1261-1267.
73. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. One year outcomes following contrast induced nephropathy. *Am J Int Med* 2013; 1: 1-6.
74. Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, et al. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patient with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2004; 116:84-90.
75. Mayo JR, Remy-Jardin M, Müller N, Remy J, Worsley DF, Hossein-Foucher C, et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilationperfusion scintigraphy. *Radiology*. 1997; 205(2):447-52.
76. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:2328-34.
77. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 389: 1312-1322.
78. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Immediate complications of intravenous contrast for computed tomography imaging in the outpatient setting are rare. *Acad Emerg Med* 2011; 18: 1005.
79. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Archives of Internal Medicine*. 2011; 171(9):831-7.
80. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *BMJ*. 2013; 347-353.
81. Stein PD, Goodman LR, Hull RD, Dalen JE, Matta F. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2012; 18(1):20-6.

82. Pomp E, Lenselink A, Rosendaal F, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 6(4):632-7.
83. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, et al. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29:907-13
84. Fields JM, Davis J, Girson L, et al. Transthoracic echocardiography for diagnosing pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30:714-723.
85. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. Task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35(43):3033-69.
86. Lapner ST, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary embolism. *BMJ*. 2013; 346-354.
87. Zhou M, Hu Y, Long X, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2015; 13:1623-1634.
88. Pomero F, Dentali F, Borretta V, et al. Accuracy of emergency physician-performed ultrasonography in the diagnosis of deep-vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2013; 109: 137-145.
89. Donze J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 100:943-8.
90. Jaquet E, Tritschler T, Stalder O, Limacher A, Méan M, Rodondi N, vd. Prediction of shortterm prognosis in elderly patients with acute pulmonary embolism: validation of the RIETE score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2018; 16 (7):1313-20.
91. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, et al. Diagnostic performance of Wells score combined with point-of-care lung and venous ultrasound in suspected pulmonary embolism. *Acad Emerg Med* 2017; 24: 270-280.

92. Den Exter PL, van den Hoven P, van der Hulle T, et al. Performance of the revised Geneva score in patients with a delayed suspicion of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014; 43: 1801-1804.
93. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, 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; 163:701-11.
94. Hendriksen JM, Geersing GJ, Lucassen WA, et al. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: systematic review and independent external validation in primary care. *BMJ* 2015; 351:h4438.
95. Gorlicki J, Penaloza A, Germeau B, et al. Safety of the combination of PERC and YEARS rules in patients with low clinical probability of pulmonary embolism: a retrospective analysis of two large European cohorts. *Acad Emerg Med* 2019; 26: 23-39.
96. Zhang Z, Zhai ZG, Liang LR, Liu FF, Yang YH, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*. 2014; 133(3):357-63.
97. Kiser TH, Burnham EL, Clark B, et al. Half-dose versus full-dose alteplase for treatment of pulmonary embolism. *Crit Care Med* 2018; 46: 1617-1625.
98. Tapson VF, Sterling K, Jones N, et al. A randomized trial of the optimum duration of acoustic pulse thrombolysis procedure in acute intermediate-risk pulmonary embolism: the OPTALYSE PE trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 1401-1410.
99. Kaymaz C, Akbal OY, Tanboga IH, et al. Ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis in high-risk and intermediate-high-risk pulmonary embolism: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2018; 16: 179-189.
100. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e152S-e184S.
101. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl 2):7-47.

102. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39:1330-93.
103. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: an up date. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:976-90.
104. Hohensinn, C. & Kubinger, K.D. On the Impact of Missing Values on the Item Fit and the Model Validness of the Rasch Model. *Psychological Test and Assessment Modeling* 2011; 53 (3):380-393.
105. Huisman, Mark. Item Nonresponse: Occurrence, Causes, and Imputation of Missing Answers to Test Items. DSWO Press, Leiden University, 1999.
106. Enders, C. K. Applied missing data analysis. Guilford Press, 2010.
107. Little, R. J. A., & Rubin, D. B. Statistical analysis with missing data (3rd edition), Wiley Press, 2019.
108. Van Buuren, S.. Flexible imputation of missing data (2nd edition), CRC Press, 2018.
109. Schouten, R. M., & Vink, G. (2018). The dance of the mechanisms: How observed information influences the validity of missingness assumptions. *Sociological Methods & Research* 2018; 50(3);1-16
110. Van der Heijden, G. J., Donders, A. R., Stijnen, T., & Moons, K. G. Imputation of missing values is superior to complete case analysis and the missing-indicator method in multivariable diagnostic research: a clinical example. *Journal of clinical epidemiology* 2006; 59(10);1102–1109.
111. Li J, Yan XS, Chaudhary D, Avula V, Mudiganti S, Husby H, Shahjouei S, Afshar A, Stewart WF, Yeasin M, Zand R, Abedi V. Imputation of missing values for electronic health record laboratory data. *NPJ Digit Med*. 2021 Oct 11;4(1):147.

112. Beaulieu-Jones BK, Lavage DR, Snyder JW, Moore JH, Pendergrass SA, Bauer CR. Characterizing and Managing Missing Structured Data in Electronic Health Records: Data Analysis. *JMIR Med Inform.* 2018 Feb 23;6(1):e11.
113. Phung S, Kumar A, Kim J. A deep learning technique for imputing missing healthcare data. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2019 Jul;2019:6513-6516.
114. Buuren, S, and C G. M. Oudshoorn. Multivariate Imputation by Chained Equations: Mice V1.0 Users's Manual. Leiden: TNO Prevention and Health, Public Health, 2000.
115. P. Hart. The condensed nearest neighbor rule, In *Information Theory IEEE Transactions* 1968; 14(3):515-516.
116. N. Chawla, K. Bowyer, L. Hall, and W. Kegelmeyer. SMOTE: Synthetic minority over-sampling technique, *Journal of Artificial Intelligence Research* 2002;16:321–357
117. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-9.
118. Kilinc G, Dogan OT, Berk S, Epozturk K, Ozsahin SL, Akkurt I. Significance of serum cardiac troponin I levels in pulmonary embolism. *J Thorac Dis.* 2012; 4(6):588-593. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2012.10.13
119. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Nov 1;36(5):1632-6.
120. Omar HR, Mirsaeidi M, Rashad R, Hassaballa H, Enten G, Helal E, Mangar D, Camporesi EM. Association of Serum Albumin and Severity of Pulmonary Embolism. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56(1):26-34.
121. Fang J, Xu B. Blood Urea Nitrogen to Serum Albumin Ratio Independently Predicts Mortality in Critically Ill Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2021;1-7.

122. Gawlitza J, Ziegelmayer S, Wilkens H, Jagoda P, Raczeck P, Buecker A, Stroeder J. Beyond the d-dimer - Machine-learning assisted pre-test probability evaluation in patients with suspected pulmonary embolism and elevated d-dimers. *Thromb Res*. 2021 Sep;205:11-16.
123. Banerjee I, Sofela M, Yang J, Chen JH, Shah NH, Ball R, Mushlin AI, Desai M, Bledsoe J, Amrhein T, Rubin DL, Zamanian R, Lungren MP. Development and Performance of the Pulmonary Embolism Result Forecast Model (PERFORM) for Computed Tomography Clinical Decision Support. *JAMA Netw Open*. 2019 Aug 2;2(8):e198719.
124. Liu, H., Yuan, H., Wang, Y. et al. Prediction of venous thromboembolism with machine learning techniques in young-middle-aged inpatients. *Sci Rep* 2021; 11:12868.
125. Willan J, Katz H, Keeling D. The use of artificial neural network analysis can improve the risk-stratification of patients presenting with suspected deep vein thrombosis. *Br J Haematol* 2019 Apr;185(2):289-296.
126. Cavuş UY, Yildirim S, Sönmez E, Ertan C, Ozeke O. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Turk J Med Sci*. 2014;44(1):50-5.
127. Afzal, A., Noor, H. A., Gill, S. A., Brawner, C., & Stein, P. D.. Leukocytosis in Acute Pulmonary Embolism. *Chest* 1999; 115(5), 1329–1332.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Senem Koca
Doğum Tarihi ve Yeri :
Medeni Durumu : Evli
Adres :
Telefon :
email :
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Celal Bayar Üniversitesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yeri : Konya Taşkent Devlet Hastanesi 2015-2017
Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi 2017-2019
Ankara Şehir Hastanesi 2019-2022
Dernek Üyelikleri : Türkiye Acil Tıp Derneği
Yabancı Dil(ler) : İngilizce

10. EKLER

EK 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-21-2229

2229-no’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniğı’nde yapılması planlanan “Makine Öğrenmesi Kullanılarak Pulmoner Tromboemboli Riski Olan Hastaların Belirlenmesi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğıyle uygun görölmüştür.

15/12/2021

Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Makine Öğrenmesi Kullanılarak Pulmoner Tromboemboli Riski Olan Hastaların Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	
TELEFON	0312 552 66 00
FAKS	0312 552 99 82
E-POSTA	

BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Afşin Emre Kayıpmaz		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-		
	DESTEKLEYİCİ	-		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☐	
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma (Dr. Senem Koca'nın tezi Olan)				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Makine Öğrenmesi Kullanılarak Pulmoner Tromboemboli Riski Olan Hastaların Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
KARAR BİLGİLERİ	DİĞER:	☐				
	Karar No: E1/2229/2021	Tarih: 15.12.2021				
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Makine Öğrenmesi Kullanılarak Pulmoner Tromboemboli Riski Olan Hastaların Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Hürrem BODUR					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki	Katılım *	
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr.Fahriye Tuğba KÖŞ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof.Dr.Mehmet Numan ALP	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒		
Prof.Dr.Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Prof.Dr.Berrak GÜMÜŞKAYA ÖCAL	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof.Dr.Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Doç.Dr.Hayrettin Levent MAVIOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Doç.Dr.Afşin Emre KAYIPMAZ	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☒ H ☐	E ☐ H ☐		
Doç.Dr.Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç.Dr.Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	işletmeci	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		

*:Toplantıda Bulunma