



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
YEDİKULE GöğüS HASTALIKLARI VE GöğüS
CERRAHİSİ**

**PULMONER EMBOLİ TANILI HASTALARDA SERUM
SELENOPROTEİN P VE SOLUBLE ST2 DÜZEYİNİN
TANISAL VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Neslihan BOYRACI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2022

Etik Kurul Onay Tarihi: 20.08.2020/Karar No: 2020-23

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	4
TABLO LİSTESİ	5
GRAFİK LİSTESİ	6
KISALTMALAR	6
ÖZET.....	8
ABSTRACT.....	11
1.GİRİŞ ve AMAÇ	14
2.GENEL BİLGİLER.....	15
2.1. Pulmoner Tromboemboli:	15
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji:	15
2.1.2. Predispozan faktörler:	16
2.1.3: Patogenez:	18
2.1.4: Pulmoner Embolide Tanı:	19
2.1.4.1: Klinik Değerlendirme:	19
2.1.4.2. Klinik Olasılık Skorlamaları	20
2.1.4.3: Tanıda Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri ve Görüntüleme Yöntemleri.....	22
2.1.5: Hastalık Risk Sınıflandırması.....	26
2.1.6.Tedavi:	30

2.2.Selenoprotein P	31
2.3.Soluble ST2.....	33
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
3.1. Hasta grubu.....	36
3.2. Kontrol grubu.....	37
3.3.Serum Selenoprotein P düzeyi ölçümü:	38
3.4. Serum Soluble ST2 düzeyi ölçümü:.....	39
3.5.İstatiksel Analiz:	40
4.BULGULAR	41
5.TARTIŞMA.....	57
6.KAYNAKLAR.....	65
7. ÖZGEÇMİŞ.....	71



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Seda TURAL ÖNÜR'e

Uzmanlık tezime katkılarından dolayı Doç.Dr. Fatma AKYIL TOKGÖZ ve Uzm. Dr. Kaan KARA'ya

Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Sedat ALTIN'a

Eğitim süresince bilgilerinden faydalandığım Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA, Prof. Dr. Filiz ARPAÇAĞ KOŞAR, Prof. Dr. Esra ERTAN YAZAR, Prof. Dr. Sinem Nedime SÖKÜCÜ, Prof. Dr. Birsen Pınar YILDIZ, Doç. Dr. Halit ÇINARKA, Doç. Dr. Mediha Gönenç ORTAKÖYLÜ, Doç. Dr. Mehmet Atilla UYSAL, Doç. Dr. Mustafa ÇÖRTÜK, Doç.Dr. Gülşah GÜNLÜOĞLU, Doç. Dr. Hatice ÖZÇELİK KUTBAY, Doç. Dr. Gülfidan ARAS, Doç. Dr. Zehra Dilek KANMAZ, Doç. Dr. Mehmet Akif ÖZGÜL, Prof. Dr. Ekrem Cengiz SEYHAN, Uzm. Dr. Murat KIYIK, Doç. Dr. Elif Yelda NİKSARLIOĞLU, Doç. Dr. Demet TURAN, Uzm. Dr. Nurdan KALKAN, Uzm. Dr. Nurdan ŞİMŞEK VESKE, Uzm. Dr. Ayşe YETER, Doç. Dr. Elif TANRIVERDİ, Uzm. Dr. Özkan DEVRAN'a

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalıştığım uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma, Uz. Dr. Hülya ABALI, Uzm. Dr. Belma AKBABA BAĞCI, Uzm. Dr. Esmâ Seda AKALIN KARACA, Uzm. Dr. Gülşah ATASOY, Dr. Aslı KOCAOĞLU, Dr. Betül KINIK, Dr. Kübranur KILINÇARSLAN ve beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma

Asistanlık sürecimde beraber çalışma fırsatım bulduğum tezim için her türlü yardımda bulunan başta 5. Klinik sorumlu hemşiresi Sevinç KIRDÖK olmak üzere tüm hemşire arkadaşlarıma

Tez çalışmamın desteği için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne

Her daim yanımda olan hayatıma girdiği günden bu yana en büyük destekçilerimden biri olan sevgili eşim Zafer BOYRACI'ya ve benim her türlü zorluğa rağmen bu günlere gelmemde en büyük emeği olan sevgili anneme, babama, kardeşlerime ve tüm arkadaşlarıma

Teşekkür ederim.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Pulmoner tromboemboli risk faktörleri

Tablo 2: Pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulguları

Tablo 3: Modifiye Ceneva skorlaması

Tablo 4: Wells skorlaması

Tablo 5: Pulmoner tromboembolizmlili hastalarda saptanabilecek elektrokardiyografi bulguları

Tablo 6: Akut pulmoner embolide akciğer grafisi bulguları

Tablo 7: Pulmoner tromboembolizmde hemodinamik instabilite tanımı

Tablo 8: Original and simplified Pulmonary Embolism Severity Index

Tablo 9: Hestia kriterleri

Tablo 10: Hasta ve kontrol grubu cinsiyet karşılaştırması

Tablo 11: Hasta ve kontrol grubu ile yaş, kilo, boy ve BMI karşılaştırması

Tablo 12: Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 13: Hasta grubu ile cinsiyet ve covid-19 öyküsü karşılaştırması

Tablo 14: Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo15: Selenoprotein-P ve soluble ST2 değerlerinin çalışma ve kontrol grubunda karşılaştırılması

Tablo16: Çalışma grubunda cinsiyet ile Selenoprotein P ve soluble ST2 karşılaştırması

Tablo17: Ek hastalıklar ile Selenoprotein-P karşılaştırması

Tablo 18: KOAH riski üzerine etkili olan faktörlerin ikili lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi

Tablo 19: hasta grubunda ek hastalıklar ile soluble ST2 karşılaştırması

Tablo 20: Çalışma grubunda covid-19 öyküsü ile SePP ve sST2 karşılaştırması

Tablo 21: Hasta grubunda Selenoprotein P ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları

Tablo 22: Hasta grubunda sST2 ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları

Tablo 23: Selenoprotein P ve soluble ST2 ROC analizi sonuçları

Tablo 24: Hastalık riski üzerine etkili olan faktörlerin ikili lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Hasta ve kontrol grubu dağılımı

Grafik 2: Selenoprotein P hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre ortalaması

Grafik 3: Soluble ST2 çalışma grubu ve cinsiyete göre ortalaması

Grafik 4: Selenoprotein P ve soluble ST2'nin hasta ve kontrol grubuna göre saçılım grafiği

Grafik 5: Selenoprotein P ve soluble ST2 ROC eğrisi

KISALTMALAR

AAA: Abdominal aort anevrizması

APS: Antifosfolipid antikor sendromu

APTT: Aktive parsiyel tromplastin zamanı

As: Arsenik

BGOF: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

BMI: Vücut kütle indeksi

BNP: Brain natriüretik peptid (Beyin natriüretik peptid)

BT: Bilgisayarlı tomografi

BTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

Cd: Kadmiyum

CRP:C-reaktif protein

CUS: Kompresyon ultrasonografi

DM: Diyabetes Mellitus

DMAH: Düşük Molekül ağırlıklı heparin

DVT: Derin ven trombozu

EKG: Ekokardiyografi

EKO: Elektrokardiyogram

ELISA:Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

GPX: Glutasyon peroksidaz

HCC: Hepatoselüler karsinom

Hg: Civa

HRP: Horseradish peroksidaz

HT: Hipertansiyon

IL-1: İnterlökin 1

IL-33: İnterlökin 33

KB: Kan basıncı

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KVH: Kardiyovasküler hastalık
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LV: Sol ventrikül
MRA: Manyetik rezonans anjiyografi
NT-proBNP: N terminal pro-brain natriüretik peptit
OKS: Oral kontraseptif
ÖBS: Ölüm bildirim sistemi
PAB: Pulmoner ateryel basınç
PAH: Pulmoner arteryel hipertansiyon
PESİ: Pulmonary embolism severity index (Pulmoner emboli şiddet indeksi)
PLT: Platelet
PVD: Pulmoner vasküler direnç
PTE: Pulmoner tromboemboli
ROS: Reaktif oksijen türleri
RV: Sağ ventrikül
SaO2: Arteryel oksijen saturasyonu
Se: Selenyum
SePP: Selenoprotein P
SKB: Sistolik kan basıncı
SPAB: Sistolik pulmoner ateryel basınç
SST2: Soluble ST2
TÖE: Trans özefajial ekokardiyografi
TTE: Trans torasik ekokardiyografi
USG: Ultrasonografi
V/Q: Ventilasyon/ perfüzyon
VTE: Venöz tromboemboli

ÖZET

Amaç

Pulmoner Tromboemboli (PTE) pulmoner arter dallarından birinin ya da birkaçının trombüs tarafından kısmi veya tam olarak tıkanması sonucu oluşan sık rastlanılan kardiyovasküler acil durumdur. Mortalitesi yüksek bir hastalık olmakla birlikte hastalığın tanı anında ve takibi sırasında güçlükler yaşanmaktadır. Akut pulmoner embolinin patofizyolojisinde çok fazla mekanizma olmakla birlikte pulmoner arterde tıkanmaya sekonder pulmoner vasküler basınçta artış ve sonrasında bir dizi mekanizma ile yaşamı tehdit eden sağ ventrikül yetmezliğine sebep olabilir.

Selenoprotein P (SePP) hücre dışı glikoprotein olup öncelikle hepatositler tarafından salgılanır (hepatokin). SePP selenyum (Se) metabolizmasında ve antioksidatif savunmada önemli bir rol oynar. Selenyum, insan vücudunun homeostazı ve özellikle immün sistemin çalışması için önemli rolü olan eser elementlerden biridir. Selenoprotein P, plazmada en yaygın bulunan ve selenyumun ana taşıyıcı proteini olan selenoproteindir. Selenyum depolama bölgeleri sayesinde, vücudun selenyum deposudur. Bu sebeple vücuttaki selenyum düzeylerinin temel göstergelerinden biridir.

Soluble ST2 (sST2): İnterlökin-1 reseptör ailesi üyesi olup IL-33 için bir "tuzak" reseptörü olarak işlev göyerek antioksidatif savunmada rol oynar. ST2 proteininin iki izoformu vardır; çözünür form (soluble ST2 olarak adlandırılır), reseptör formu (ST2L olarak adlandırılır). Miyokardiyum gerildiğinde, soluble ST2 konsantrasyonunu artırır. Sonuç olarak, yüksek seviyelerde sST2 varlığında kalp daha fazla strese maruz kalır. Çalışmalar, ST2 seviyeleri klinik eşğin üzerinde olan hastaların tutarlı bir şekilde çok daha yüksek bir mortalite riskine sahip olduğunu, aynı derecede önemli olan ST2 seviyeleri eşğin altında olan hastaların çok düşük bir mortalite riskine sahip olduğunu göstermiştir.

Literatürde pulmoner hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalığa sahip olan hastalarda SePP ve sST2 düzeyleri arasında prognoz ve mortalite açısından anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Pulmoner emboli hastalarında görülebilen sağ ventrikül yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon dolayısıyla daha önce konu hakkında yapılmış az sayıda çalışma olduğundan çalışılmaya değer bulunmuştur. Çalışmamızın ana amacı hastaların tanı sonrası alınan serum örneklerinde SePP ve sST2 düzeylerinin prognoz ve mortalite açısından ilişkisinin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Bilimsel kurul ve Etik Kurul onayı alınarak (Tarih: 20.08.2020, Karar no: 2020-23) Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

Akut PTE tanıları bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ile konfirme edilmiş olan toplamda 135 hasta çalışmamıza alındı. Hastaların her birinin ayrıntılı öykü, fizik muayene bulguları, ek hastalıkları, yaş, cinsiyet, boy, kilo, body mass index (BMI) değerleri kaydedildi. Her hasta için Wells ve pulmoner emboli severity index (PESİ) hesaplanarak kaydedildi. Ayrıntılı BTPA bulguları, alt ekstremitte venöz dopler ultrasonografi bulguları, elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) bulguları kaydedildi. Kontrol grubu olarak da hastalık öyküsü olmayan, normal fizik muayene bulgularına sahip 18 yaş üzeri ve çalışmaya katılmayı isteyen 45 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubundan 2 kişi alınan numuneler hemolizli olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır.

Soluble ST-2 ve SePP için 2 mL olarak alınan venöz kan 3000 devir/dk'da 15 dk kadar santrifüj edildi. Ayrılan serum ependorf tüpüne aktarıldı. Sonrasında test gününe kadar -80°C'lik dondurucuda muhafaza edildi.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubundan alınan ve test gününe kadar -80 derecede muhafaza edilen serum örnekleri öncelikle oda havasında eritilerek SePP konsantrasyonları kit (bioassay technology lab, Cat.No E2196Hu) ve soluble ST2/IL33 konsantrasyonları kit (bioassay technology lab, Cat.No: E4287Hu) kullanılarak sandwich ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular

Çalışmaya 135 (%75,8) hasta ve 43 (%24,2) kontrol olmak üzere toplam 178 kişi dahil edilmiştir. PTE tanısı alan hastaların 87'i (%64,4) erkek, 48'si (%35,6) kadın idi. Kontrol grubundaki kişilerin ise 19'u (%44,2) erkek, 24'i (55,8) kadın idi. Hasta grubunun yaş ortalaması $54,52 \pm 14,86$ olup kontrol grubunun yaş ortalaması $44,47 \pm 6,54$ tür. Hasta ve kontrol grubunda SePP ve sST2'nin karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). SePP hastalarda ortalama değeri 17,65 ng/ml iken kontrol grubunda 43,06 ng/ml'dir. SST2 hastalardaki ortalama değeri 10,86 ng/ml iken kontrol grubunda 16,20

ng/ ml düzeyinde izlenmiştir. Kontrol grubunda SePP ve SST2 düzeyleri daha yüksek seyrettiği görülmüştür.

Sonuç

Akut PTE tanılı hastalarda kontrol grubuna göre SePP ve sST2 değerlerinin daha düşük seyrettiği görülmüştür. 1, 3 ve 6. ay prognoz ve mortalite takibinde bir ilişki bulunamamıştır. Burdan yola çıkılarak pulmoner embolinin şiddetinde, prognoz ve mortalite takibinde ne derece etkili olduğunu açıklamak adına daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.



ABSTRACT

Objective

Pulmonary Thromboembolism (PTE) is a common cardiovascular emergency caused by partial or complete occlusion of one or more of the pulmonary artery branches by the thrombus. Although it is a disease with high mortality, difficulties are experienced at the time of diagnosis and during the follow-up of the disease. Although there are many mechanisms in the pathophysiology of acute pulmonary embolism, it may cause an increase in pulmonary vascular pressure secondary to obstruction in the pulmonary artery and then life-threatening right ventricular failure with a series of mechanisms.

Selenoprotein P (SePP) is an extracellular glycoprotein secreted primarily by hepatocytes (hepatokine). SePP plays an important role in selenium (Se) metabolism and antioxidative defense. Selenium is one of the trace elements that has an important role in the homeostasis of the human body and especially for the functioning of the immune system. Selenoprotein P is the most common selenoprotein in plasma and is the main carrier protein of selenium. Thanks to the selenium storage areas, it is the body's selenium store. For this reason, it is one of the main indicators of selenium levels in the body.

Soluble ST2 (sST2): It is a member of the interleukin-1 receptor family and plays a role in antioxidative defense by functioning as a "trap" receptor for IL-33. There are two isoforms of the ST2 protein; soluble form (called soluble ST2), receptor form (called ST2L). When the myocardium is stretched, it increases the concentration of soluble ST2. As a result, the heart is more stressed in the presence of high levels of sST2. Studies have shown that patients with ST2 levels above the clinical threshold consistently have a much higher risk of mortality, just as importantly, patients with ST2 levels below the threshold have a very low risk of mortality.

In the literature, a significant correlation was found between SePP and sST2 levels in terms of prognosis and mortality in patients with pulmonary hypertension and cardiovascular disease. Due to right ventricular failure and pulmonary hypertension that can be seen in patients with pulmonary embolism, it was found worthy of study since there are few studies on the subject before. The main purpose of our study is to determine the relationship between SePP and sST2 levels in serum samples taken after diagnosis, in terms of prognosis and mortality.

Materials and Methods

This study was carried out in Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Department of Chest Diseases, with the approval of the Scientific Committee and Ethics Committee (Date: 20.08.2020, Decision no: 2020-23).

A total of 135 patients whose acute pulmonary embolism diagnoses were confirmed by computed tomography pulmonary angiography (CTPA) were included in our study. Detailed history, physical examination findings, comorbidities, age, gender, height, weight, body mass index (BMI) values of each patient were recorded. Wells and pulmonary embolism severity index (PEI) were calculated and recorded for each patient. Detailed CTPA findings, lower extremity venous Doppler ultrasonography findings, electrocardiography (ECG) and echocardiography (ECHO) findings were recorded. As the control group, 45 healthy volunteers who did not have a history of disease, had normal physical examination findings and were over the age of 18 and wished to participate in the study were included in the study. The samples taken from 2 people from the control group were excluded from the study because they were hemolyzed.

Venous blood taken as 2 mL for Soluble ST-2 and SePP was centrifuged at 3000 rpm for 15 minutes. The separated serum was transferred to Eppendorf tube. It was then stored in a -80°C freezer until the test day.

Serum samples taken from the patients and control groups included in the study and kept at -80 degrees until the day of the test were first dissolved in room air to determine the SePP concentrations in the kit (bioassay technology lab, Cat.No E2196Hu) and the soluble ST2/IL33 concentrations in the kit (bioassay technology lab, Cat. No: E4287Hu) using the sandwich ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) method.

Results

A total of 178 people, 135 (75.8%) patients and 43 (24.2%) controls, were included in the study. Of the patients diagnosed with PTE, 87 (64.4%) were male and 48 (35.6%) were female. Of the people in the control group, 19 (44.2%) were male and 24 (55.8) were female. The mean age of the patient group was 54.52 ± 14.86 years and the mean age of the control

group was 44.47 ± 6.54 . A statistically significant difference was found in the comparison of SePP and sST2 in the patient and control groups ($p < 0.05$). While the mean value of SePP is 17.65 ng/dl in patients, it is 43.06 ng/dl in the control group. While the mean value of SST2 in patients was 10.86 ng/dl, it was 16.20 ng/dl in the control group. It was observed that SePP and SST2 levels were higher in the control group.

Conclusion

It was observed that the SePP and sST2 values were lower in patients with acute PTE compared to the control group. No correlation was found in the 1,3 and 6 months prognosis and mortality follow-up. From this point of view, larger-scale studies are needed to explain how effective it is in the severity, prognosis and mortality follow-up of pulmonary embolism.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE) sık karşılaşılan bir kardiyovasküler acil durumdur. Pulmoner arter dallarından birinin ya da birkaçının trombüs tarafından kısmi ya da tam olarak tıkanması sonucu oluşan klinik tablodur. PTE, çoğunlukla alt ekstremité nadir olarak üst ekstremité derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Bu nedenle PTE ve DVT birlikteliği venöz tromboembolizm (VTE) olarak da adlandırılır. PTE yaşamı tehdit eden sağ ventrikül (RV) yetmezliğine sebep olabilir. Literatürde pulmoner hipertansiyon (PAH) ve kardiyovasküler hastalığa (KVH) sahip hastalarda SePP ve sST2 düzeyleri arasında prognoz ve mortalite açısından anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Pulmoner emboli hastalarında görülebilen sağ ventrikül yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon dolayısıyla daha önce konu hakkında yapılmış az sayıda çalışma olduğundan çalışılmaya değer bulunmuştur. Çalışmamızın ana amacı hastaların tanı sonrası alınan serum örneklerinde SePP ve sST2 düzeylerinin prognoz ve mortalite açısından ilişkisinin saptanmasıdır.

SePP öncelikle hepatositler tarafından salgılanan (hepatokin) ve selenyum (Se) metabolizmasında ve antioksidatif savunmada önemli bir rol oynayan glikoproteindir. Se, insan vücudunun homeostazı ve özellikle immün sistemin çalışması için önemli role sahip eser elementlerden biridir. SePP, plazmada en yaygın bulunan ve selenyumun ana taşıyıcı proteini olan bundan dolayı vücudun selenyum deposu olarak bilinir. Bu sebeple vücuttaki selenyum düzeylerinin temel göstergelerinden biridir.

Soluble ST2: İnterlökin-1(İL-1) reseptör ailesi üyesidir ve IL-33 için bir "tuzak" reseptörü olarak işlev görerek antioksidatif savunmada rol oynar. ST2 proteininin iki izoformu vardır; çözünür form (sST2 olarak adlandırılır), reseptör formu (ST2L olarak adlandırılır). Miyokardiyum gerildiğinde, çözünür ST2 konsantrasyonunu artırır. Sonuç olarak, yüksek seviyelerde soluble ST2 varlığında kalp daha fazla strese maruz kalır. Çalışmalar, sST2 seviyeleri klinik eşiğin üzerinde olan hastaların tutarlı bir şekilde çok daha yüksek bir mortalite riskine sahip olduğunu, aynı derecede önemli olan, sST2 seviyeleri eşiğin altında olan hastaların çok düşük bir mortalite riskine sahip olduğunu göstermiştir.

Bu araştırma akut PTE tanısı netleşmiş ve hastanemizde yatırılarak tedavi edilen hastalarda SePP ve sST2 düzeylerinin prognoz ve mortalite ile ilişkisini göstermeyi hedeflemiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.PULMONER TROMBOEMBOLİ

2.1.1.Tanım ve Epidemiyoloji

Akut pulmoner tromboemboli (PTE), sık görülen ve mortalitesi yüksek olan bir venöz trombo- embolizm (VTE) türüdür. Sıklıkla derin ven trombozu (DVT)'nin erken komplikasyonlarından biri olup özellikle bacak derin venleri olmak üzere, tüm venlerde oluşabilen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arterleri ve/veya dallarını kısmen veya tamamen tıkamasıyla ortaya çıkar. Klinik sonuçları asemptomatik oluşundan kardiyopulmoner arreste kadar değişebilir. Mortal seyredebileceği için acil bir klinik durumdur. Miyokard enfarktüsü ve inmeden sonra görülen en sık üçüncü akut kardiyovasküler sendromdur (1). Kardiyovasküler ölüm nedenleri arasında üst sıralarda yer almaktadır.

Toplumda sık görülen PTE insidansı ülke bazında değişiklik göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda, PTE'nin yıllık insidans oranları 100.000 popülasyonda 39-115 arasında değişmektedir; DVT'nin insidans oranları 100.000 popülasyonda 53-162 arasında değişmektedir (2,3). Yaşla birlikte VTE riski de giderek artmaktadır. Her 10 yıllık yaş artışı, VTE riskini 1,8-2,8 kat arasında arttırmaktadır. 80 yaşın üzerindeki bireylerde VTE insidansının yaşamın beşinci on yılına göre neredeyse sekiz kat daha yüksek olduğu görülmüştür (3). Kadınlara özel risk faktörleri (gebelik ve oral kontraseptif (OKS) kullanımı) dışında, iki cinsiyet için VTE görülme oranı eşittir ayrıca nüks ve mortalite oranlarında benzerdir (3).

Tanı konulan ve tedavi edilen PTE vakalarında mortalite %3-8 arasında seyretmektedir fakat tedavi edilmeyen vakalarda bu oran yaklaşık %30'a çıktığı belirtilmiştir(4). Tüm gelişmelere rağmen PTE hala mortalitesi yüksek bir hastalıktır. ABD'de yılda yaklaşık 300.000 ölümün PTE kaynaklı olduğu bildirilmiştir (3). VTE olgularında tedavi altında ve sonrasında nüks görülebilmektedir. Tedavi altındayken nüks oranları %0,6 ile %2,5 arasında değişmektedir (5,6). Nüks oranları altta yatan risk faktörü olup olmamasına göre değişmektedir. Özellikle VTE sonrası ilk iki yıl nüks riski en yüksektir. Sonrasında risk azalarak devam etmektedir. Belirgin risk faktörü olmaksızın VTE gelişen tetiklenmemiş olgularda tedavi bittikten sonra

nüks oranları takip süresine göre değişmekle beraber %7 ile %27 arasında değişmektedir. VTE nüksü, mortalite riskini arttırmaktadır (7).

2.1.2.Predispozan Faktörler

VTE oluşumunda etkili geçici ve kalıcı risk faktörlerinin belirlenmesi, nüks riskinin değerlendirilmesi ve tedavi süresine karar verilmesi için oldukça önemlidir. En sık bildirilen risk faktörleri; geçirilmiş VTE öyküsü, aktif kanser, majör travma, yakın zamanda cerrahi operasyon öyküsü, yakın tarihte hastane yatışı, uzun uçuşlar, immobilitate, obezite ve eşlik eden kalp hastalıklarıdır (8,9). Kanser histolojik tipine göre VTE oluşma riski değişmektedir (10). VTE gelişimi için en riskli kanserler; akciğer, gastrointestinal, jinekolojik ve beyin kanserleridir(11). Metastatik kanserlerde risk daha yüksek olup bunlar; akciğer, uterus, mesane, pankreas, mide ve böbrek kanserleridir ve bu kanser türleri için VTE riski lokalize hastalığı olan vakalara göre 2 kat daha fazladır (10). Diğer risk faktörleri ise; östrojen içeren gebelik önleyici ilaçlar veya hormon tedavileri, gebelik, lohusalık, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve Behçet hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklardır (9,12). Enfeksiyon, VTE için yaygın bir tetikleyicidir (13). Kan transfüzyonu ve eritropoezi uyarıcı ajanlar da artan VTE riski ile ilişkili bulunmuştur (8,14).

VTE'ye neden olan edinsel faktörler dışında kalıtsal risk faktörleri de vardır. Kalıtsal risk faktörleri içinde ülkemizde en sık rastlanan Faktör V Leiden mutasyonudur. Yine sık görülen diğer kalıtsal risk faktörleri; aktive protein C direnci, protrombin G20210A mutasyonu, protein S eksikliği ve antitrombin eksikliğidir (15,16). Protrombin gen mutasyonu popülasyonun yaklaşık %2'sinde meydana gelir. VTE tanısı konan hastalarda mutasyon bulunma oranı %20 ile %52 arasında seyrettiği bildirilmiştir (17). Genetik mutasyon varlığı, ilk VTE atak riskini artırırken, nüks ihtimalinde etkili değildir. Genetik bir mutasyonun belirlenmesi durumunda aile bireyleri arasındaki, VTE riski yüksek olanların belirlenmesine yardımcı olur. VTE gelişen trombofili olgularının aile bireyleri tarandığında, %60'ında trombofili saptanmış ve bu kişilerin %11'inde VTE öyküsü olduğu görülmüştür. Aile bireyleri arasında faktör V Leiden mutasyonu en sık trombofili nedeni olarak bulunmuştur. Arteriyel ve venöz tromboz ve/veya tekrarlayan düşükleri olan genç kadın hastalarda antifosfolipid antikor sendromu (APS) tanınması önerilmektedir (18).

Yukarda bahsettiğimiz risk faktörleri dışında içinde bulunduğumuz pandemi döneminde yapılan araştırmalara göre COVID-19 enfeksiyonu sırasında artan trombotik olayların PTE

sıklığında artışa neden olduğu gösterilmiştir (19). COVID-19 pnömonisi sırasında gelişen PTE insidansı kesin olarak bilinmemektedir. Bu konuda çeşitli çalışmalar devam etmektedir.

PTE oluşumunda etkili predispozan (risk) faktörlerin bir listesi Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Pulmoner tromboemboli risk faktörleri		
Yüksek risk faktörleri	Orta risk faktörleri	Düşük risk faktörleri
Alt ekstremitte kırığı	Artroskopik diz cerrahisi	Yatak istirahati >3 gün
Kalp yetmezliği / Atrial fibrilasyon / çarpıntı nedeniyle hastaneye yatış öyküsü (son 3 ay içinde)	Otoimmün hastalıklar	Diabetes mellitus
Kalça veya diz replasman öyküsü	Kan transfüzyonu	Arteriyel hipertansiyon
Büyük travma	Santral venöz katater	Oturma nedeniyle hareketsizlik (örneğin uzun süreli araba veya uçak yolculuğu)
Myokard enfarktüsü (son 3 ay içinde)	İntravenöz kataterler	Artan yaş
VTE öyküsü	Kemoterapi	Laparoskopik cerrahi (örn. kolesistektomi)
Omurilik yaralanması	Konjestif kalp yetmezliği veya solunum yetmezliği	Obezite
	Eritropoezi uyarıcı ajanlar	Gebelik
	Hormon replasman tedavisi	Varis
	Tüp bebek tedavisi	
	Oral kontraseptif tedavi	
	Doğum sonrası dönem	
	Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu Enfeksiyon ve HIV)	

	Kanser (metastatik hastalıkta en yüksek risk)	
	Paralitik inme	
	Yüzeysel ven trombozu	
	Trombofili	

2.1.3.Patogenez

PTE günümüzde kardiyovasküler mortalitenin sık görülen nedenlerinden biridir. DVT'nin komplikasyonu olarak meydana gelir. Trombüs çoğunlukla alt ekstremitenin proksimal venlerinden (iliyak, femoral ve popliteal) kaynaklıdır. Venöz staz, vasküler endotelial hasar ve hiperkoagülabiliteden oluşan Virchow triadının trombüs oluşumunda önemli rolü vardır (20).

Fizyopatolojik olaylar üç başlık altında değerlendirilebilir.

Gaz değişiminde bozulma: PTE'de gaz alışverişinde bozulma; ventilasyon/perfüzyon (V/Q) oranında bozulma ve fonksiyonel intrapulmoner şantlar nedeniyle meydana gelir. Her iki mekanizma da hipoksemiye neden olmaktadır. Pulmoner arter basıncının (PAB) akut olarak yükselmesi; akut sağ kalp yetmezliğine, bu da kardiyak outputun düşmesine ve mikst venöz kanın desatürasyonuna yol açar (21,22).

Kardiyovasküler değişiklikler: PTE'de pulmoner vasküler direnç (PVD), vasküler yatağın trombüs ile mekanik olarak tıkanmasına ve pulmoner arteriyel sistemin vazokonstrüksiyonuna bağlı olarak artar. PVD'deki ani artışı sağ ventrikül dilatasyonuna neden olup sağ ventrikül miyokardının kasılma özelliklerini etkiler. RV basıncı ve volümündeki artış duvar geriliminde ve miyozit gerilmesinde artışa neden olur. Sağ ventrikülün kasılma süresi uzarken nörohümorale aktivasyon inotropik ve kronotropik stimülasyona yol açar. Sistemik vazokonstrüksiyon sonucunda telafi edici mekanizmalar PAB artışına neden olur böylece tıkalı pulmoner vasküler yatak içinden kan akışı sağlanır ve böylece sistemik kan basıncı geçici olarak stabilize olur. Sonuç olarak, sol ventrikül (LV) dolumu erken diyastolik dönemde engellenir ve bu durum kardiyak outputta azalma ve sistemik hipotansiyona sebep olur (21). Sistemik hipotansiyon; vital organ perfüzyonunda bozulma, şok ve ölüm ile sonuçlanabilmektedir (21).

İnfarktüs: Akciğer dokusu pulmoner dolaşım, bronşiyal dolaşım ve ventilasyon ile oksijenlenmektedir. Hastaların yaklaşık %10'unda küçük trombüsler distal segment veya subsegmental damarlara tıkadığında pulmoner infarktüs oluşabilir(23). Hemodinamiyi bozmasa bile küçük distal emboliler az miktarda plevral efüzyon, plörit ve hemoptizi ile sonuçlanabilen alveoler hemoraji alanlarına neden olabilir. Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olan kişiler hariç, infarktüsün gaz değişimi üzerine etkisi genellikle hafiftir (24). Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olanlarda bronşiyal arter kan akımı ve ventilasyon etkilendiğinden, infarktüs oluşma riski artmaktadır ve bu hastaların yaklaşık %20-30'unda pulmoner infarktüs izlenmektedir (25).

Akut PTE'de erken ölüm nedeni çoğunlukla sağ ventrikül yetmezliğidir. Bu durum vasküler tıkanmaya bağlı olarak pulmoner kan basıncındaki ani artış ve sistemik kardiyak outputta azalma, kan basıncında düşme, vital organ perfüzyonunda bozulma obstrüktif şok ve ölüm ile sonlanır (24).

Bozulmuş sağ ventrikül dolumundan ve/veya azalmış sağ ventrikül akım hızından kaynaklanan sistemik konjesyon ile hızla ilerleyen bir sendrom olarak tanımlanan akut sağ ventrikül yetmezliği, akut PTE'de klinik sınıflandırmanın kritik bir belirleyicisidir (24). Buna göre klinik semptomlar, belirgin sağ ventrikül yetmezliği ve hemodinamik instabilite, erken mortalite (hastane içi veya 30 günlük) riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Yüksek riskli PTE'deki hemodinamik instabilite; kardiyak arrest, obstrüktif şok ve persistan hipotansiyon olarak üç klinik durum ile tanımlanmaktadır (24) .

2.1.4. Pulmoner Embolide Tanı

2.1.4.1.Klinik Değerlendirme

Akut PTE'nin klinik belirti ve semptomları spesifik olmayıp embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, infarktüs oluşup oluşmamasına, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir.

Dispne en sık görülen semptomdur. Akut PTE'nin diğer semptomları ve klinik belirtileri şunlardır; DVT belirtileri (homans bulgusu, tek bacakta şişlik, ağrı, kızarıklık), öksürük, anjinal veya plöretik göğüs ağrısı, presenkop veya senkop ve hemoptizidir (26–28). Hemodinamik instabilite, ciddi derecede azalmış hemodinamik rezerv ile yaygın PTE'yi

gösterebilir ve bu hastalar senkop ile başvurabilir (29). Dispne; santral PTE'de akut ve şiddetli olabilir, küçük periferik PTE'de genellikle hafiftir ve geçici olabilir. Önceden kalp yetmezliği veya akciğer hastalığı olan hastalarda, artan dispne PTE'nin tek semptomu olabilir. Göğüs ağrısı, genellikle pulmoner enfarktüse neden olan distal emboli nedeniyle plevral iritasyondan kaynaklanır (30).

Santral PTE'de göğüs ağrısı akut koroner sendrom veya aort diseksiyonundan ayırıcı tanı gerektiren tipik anjina gibi olabilirken muhtemel RV iskemisini yansıtır. Bazı durumlarda, PTE asemptomatik olabilir veya başka bir hastalık için tanısal araştırma sırasında tesadüfen saptanabilir. Semptomlara ek olarak, Tablo 1'de belirtilen predispozan faktörlerin sayısı; hastalığın klinik olasılığını belirlemede önemlidir ancak PTE'li hastaların %40'ında predispozan faktör bulunmayabilir.

Akut PTE'de görülebilen semptom ve klinik bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular	
Semptomlar	Klinik Bulgular
<p>Sık görülenler (> %50)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dispne • Ani başlayan dispne • Plöretik göğüs ağrısı 	
<p>Daha az sıklıkla görülenler (%16-49)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Öksürük • Baş dönmesi/presenkop • Senkop • Bacakta şişme, ağrı 	<ul style="list-style-type: none"> • Takipne (> 20/dakika) • Taşikardi (> 100/dakika) • Anksiyete • Ateş • Bacakta şişme/hassasiyet • Göğüs duvarında hassasiyet • Sibilan ronküsler • Sağ ventrikül yetmezliği bulguları
<p>Nadir görülenler (<%15)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yavaş başlangıçlı dispne • Ortopne • Hemoptizi • Anjina benzeri göğüs ağrısı • Palpitasyon • Wheezing • Çarpıntı 	

2.1.4.2. Klinik Olasılık Skorlamaları

Akut PTE tanısı koyarken klinik şüphe önemlidir çünkü belirti ve semptomlar spesifik değildir. Wells (Tablo 4) ve modifiye Geneva (Tablo 3) skorlama sistemleri, PTE olasılığını

değerlendirmek için klinik bulguları birleştirir(31). Geneva skorlaması daha çok ayakta hastalar için uygulanmaktadır. Bu skorlama sistemlerine göre düşük ve orta olasılık varlığında D-dimer negatifliği, PTE'yi dışlamak için kullanılabilir (4). Yüksek olasılık durumunda tedavi başlanıp sonrasında tanısal araştırma yapılmalıdır. BTPA hastanın böbrek fonksiyon testleri göre kontrendikasyon oluşturacak bir durum yoksa istenebilir. Böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk veya BTPA için kontrendikasyon olduğu durumlarda V/Q sintigrafisi önerilir, ayrıca alt ekstremitte dopler ultsaronografisi ve ekokardiyografi de faydalı olabilir.

Tablo 3: Modifiye Geneva skorlaması	
BULGU	PUAN
>65 yaş	1
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi ya da ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitte kırığı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı:75-94/dk	3
Kalp hızı >95/dk	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı ya da tek taraflı bacakta ödem/ şişlik	4
<p>Toplam puan</p> <p>0-3 puan: düşük olasılık</p> <p>4-10 puan: orta olasılık</p> <p>≥ 11 puan: yüksek olasılık</p> <p>0-5 puan:</p> <p>>6 puan:</p> <p>PTE olası değil</p> <p>PTE olası</p>	
DVT: derin ven trombozu, PTE: pulmoner tromboemboli	

Tablo 4: Wells skorlaması	
BULGU	PUAN
DVT semptom ve bulguları varlığı	3.0
Alternatif tanı olasılığı yokluğu	3.0

Taşikardi(nabız>100/dk)	1.5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5
Daha önce DVT ya da PTE öyküsü	1.5
Hemoptizi	1.0
Malignite varlığı	1.0
<2 puan: düşük klinik olasılık	≤4 puan: PTE olası değil
2-6 puan: orta klinik olasılık	>4 puan: PTE olası
>6 puan: yüksek klinik olasılık	
DVT: derin ven trombozu, PTE: pulmoner tromboemboli	

2.1.4.3.Tanıda Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri ve Görüntüleme Yöntemleri

D-Dimer

Fibrin yıkım ürünü olan D-dimer seviyesi akut tromboz varlığında yükselir. D-dimer testinin negatif prediktif değeri yüksek olup normal bir D-dimer seviyesi, düşük ve orta riskli hastalarda akut PTE veya DVT tanısını dışlar. Yüksek riskli hastalarda D-dimer seviyesinin negatif olmasının bir önemi yoktur. Öte yandan, yükselmiş D-dimer düzeylerinin pozitif prediktif değeri düşük olup birçok durumda yükselebilmektedir (4). D-dimer; kanserli hastalarda, hastanede yatan hastalarda, şiddetli enfeksiyon veya inflamatuvar hastalıkta ve gebelikte yükselir. D-dimer'in PTE'deki duyarlılığı>%95, özgüllüğü ise %40 civarındadır. D-dimer seviyesi 80 yaşın üzerindeki hastalarda yaşla birlikte sürekli olarak %10'a düşer. Yaşa göre ayarlanmış D-dimer eşik değerinin kullanılması (> 50 yaş arası hastalarda her yaş için 10 mg/L) yaşlılarda D-dimer testinin performansını artırır (32).

Elektrokardiyografi

PTE' de EKG sağ ventrikül yüklenmesini gösteren tanısal yöntemdir. Sağ ventrikül yüklenmesine işaret eden bulgular; T dalgalarının inversiyonu (V1~V4), V1'de QR paterni, S1Q3T3 paterni veya tam sağ dal bloğu görülebilir (33). Bu bulgular genellikle şiddetli PTE vakalarında bulunur. Hafif vakalarda, tek anormallik sinüs taşikardisi olabilir. Ayrıca atriyal fibrilasyon gibi atriyal aritmilerde sık bulgulardandır.

PTE' de elektrokardiyografide görülebilen bulgular Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: Pulmoner tromboembolizmlı hastalarda saptanabilecek elektrokardiyografi bulguları

- Sinüs taşikardisi
- Atriyal aritmiler
- Akut kor pulmonale paterni (S₁Q₃T₃)
- DIII ve aVF'de Q dalgası
- V1'de QR
- Sağ aks sapması
- Sağ ventrikül yüklenme bulguları:
 - V1-V3 ya da V4'e kadar T dalgasında negatifleşme
 - V5'te S dalgası, sağ dal bloğu
 - V4-6'da ST çökmesi
 - V1, aVR ve DIII'te ST yükselmesi

Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi bulguları PTE'ye spesifik değildir ve normal akciğer grafisi bulgularında saptanabilir. PTE semptomları ile başvuran vakalarda diğer nedenleri dışlamak için yararlı olabilir (34).

Pulmoner emboli hastalarında akciğer grafisindeki anormal bulgular Tablo 6'de özetlenmiştir.

Tablo 6: Akut pulmoner embolide akciğer grafisi bulguları

Çizgisel atelektazi

Plevra sıvısı

Sağ ventrikül belirginleşmesi

Plevral tabanlı opasite,

Diyafram elevasyonu

Pulmoner arter genişlemesi

Lokal damarlanma azalması-saydamlık artışı (westernmark bulgusu)

Arter Kan Gazı

PTE hastalarında arter kan gazında en sık görülen bulgu hipoksidir. Hastalarda alveolo-arteryal geçiş bozukluğunun şiddetine göre hipokseminin şiddetide değişmektedir ancak

hastaların %40'ından fazlası normal arteriyel oksijen saturasyonuna (SaO₂) sahiptir(35). Bunun dışında hipokapni, respiratuvar alkaloz da görülebilir ancak bu bulguların hiçbiri PTE'ye spesifik değildir.

Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

Çok dedektörlü BTPA, PTE şüphesi olan hastalarda pulmoner damar sisteminin görüntülenmesi amacıyla en sık tercih edilen yöntemdir (36). Alt segment seviyesine kadar pulmoner arterlerin yeterli şekilde görüntülenmesini sağlar (37). PTE tanısında BTPA için %83 duyarlılık ve %96 özgüllüğe sahiptir (38). Akut PTE, BTPA tetkikinde kontrast ile parlaklaşmış pulmoner arter ve dalları içerisinde kontrastlanmayan dolum defekti olarak görülür. Dolum defektleri, damar duvarı ile akut/dar açı oluşturan duvara yapışık ekzantrik formda olabilir veya lümeni tamamen tıkayabilir. Dolum defektine damar çapında genişleme eşlik edebilir. PTE'ye bağlı dolum defektinin damar santralinde yerleşimli olduğu durumda kesit damara dik geçiyorsa 'polo mint' (polo şekeri) işareti, kesit damara paralel geçiyorsa tren yolu işareti izlenebilir. Pulmoner trunkus bifurkasyonuna oturmuş ve her iki ana pulmoner artere uzanan embolilere şekli itibariyle eyer (saddle) emboli adı verilir. BTPA ile kalbin dört odacıklı görüntülenmesinde RV disfonksiyonunun bir göstergesi olarak RV dilatasyonu (RV/LV > 0.9) sık görülen bir bulgu olup RV/LV oranları ≥ 1.0 ise kötü prognozu göstermektedir (37).

BT cihazının teknik özelliklerine bağlı olarak submilimetrik kalınlıkta kesitlerle subsegmental dallardaki emboliler gösterilebilir. Pulmoner arteriyel sistemdeki trombüsün gösterilmesinin yanında, olası pulmoner enfarkt sahası, lineer atelektazi ve plevral efüzyon da gösterilebilir. Pulmoner infarkt humpton hörgücü olarak da bilinen tipik olarak trombüsün etkilediği lobda, periferik yerleşimli, plevral tabanlı, kama şeklinde opasite şeklinde görülür (37).

Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi (V/Q)

Akut PTE'de, hipoperfüze olan segmentlerde ventilasyonun normal olması beklenir. Ventilasyon taramasının amacı tanısız özgüllüğü artırmaktır. Daha düşük radyasyon ve kontrast madde koruyucu bir işlem olan V/Q sintigrafisi klinik olasılığı düşük ve akciğer grafisi normal olan genç (özellikle kadın) hastalarda, hamilelerde, kontrast maddenin neden olduğu anafilaksi öyküsü olan hastalarda ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda alternatif tanı yöntemi olarak kullanılır (39).

Pulmoner Anjiyografi

Pulmoner anjiyografi, önceki yıllarda akut PTE'nin teşhisi veya dışlanması için standart görüntüleme yöntemi idi ancak daha az invaziv ve daha yaygın kullanılan yöntem olan BTPA benzer tanısal doğruluk sağladığı için artık nadiren kullanılıyor (40). Akut PTE tanısı dolmuş defektli veya pulmoner arter dalının amputasyonu olarak trombusun doğrudan görüntülenmesine dayanır. Hemodinamisi stabil olmayan hastalarda yüksek doz kontrast madde kullanımından kaçınılmalıdır.

Manyetik Rezonans Anjiyografi

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), şüpheli PTE durumunda son birkaç yıldır kullanımı çalışma aşamasındadır. Büyük ölçekli çalışmaların sonucunda düşük duyarlılığı, sonuçsuz MRA taramalarının yüksek olması ve çoğu acil durumda düşük kullanılabilirliği klinik uygulamaya hazır olmadığını göstermektedir. Kontrast madde verilmemesi gereken; genç (özellikle kadın) hastalarda, hamilelerde, kontrast maddenin neden olduğu anafilaksi öyküsü olan hastalarda ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda tercih edilmektedir (41,42).

Ekokardiyografi

Şüpheli PTE'li ve hemodinamik olarak kötü olan hastada özellikle spesifik ekokardiyografik bulgular, acil BTPA çektirilemiyorsa reperfüzyon tedavisi için yeterlidir (43). Akut PTE, ekokardiyografi ile saptanabilen RV aşırı basınç yüklenmesine ve fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. RV'nin kendine özgü geometrisi göz önüne alındığında, RV boyutu veya fonksiyonu hakkında hızlı ve güvenilir bilgi sağlayan ayrı bir ekokardiyografik parametre yoktur. Bu nedenle ekokardiyografide negatif bir sonuç PTE'yi dışlayamaz(44,45). Yüksek riskli PTE hariç, RV aşırı yüklenme veya fonksiyon bozukluğunun ekokardiyografik belirtilerinin olmaması, hemodinamik dengesizliğin nedeni olarak PTE'yi pratikte dışlar. İkincil olarak, ekokardiyografi, şok nedeninin ayırıcı tanısında; perikardiyal tamponad, akut kapak disfonksiyonu, LV disfonksiyonu, aort diseksiyonu veya hipovolemi durumlarının tespiti konusunda da yardımcı olabilir (43). Akut dispnenin ayırıcı tanısında yararlı olabilmesine rağmen, PTE şüphesi olan hemodinamik olarak stabil hastalarda rutin tanısal çalışmanın parçası olarak EKO zorunlu değildir (45).

Kompresyon Ultrasonografisi (CUS)

PTE hastalarının çoğunda, emboli kaynağı alt ekstremitedeki DVT'den ve nadiren üst ekstremitede DVT'den kaynaklanır. DVT için doğrulanmış tek tanısal kriter, bir pıhtı varlığını belirten venin yetersiz kompresyonudur. Pozitif proksimal CUS sonucunun PTE için yüksek pozitif prediktif değeri vardır (46). CUS, BTPA için kontrendikasyon oluşturan durumlarda hastaların tanısal araştırılmasında yararlı bir tetkiktir. Acil servise hemodinamik dengesizlik ve PTE şüphesiyle başvuran hastalarda EKO ile CUS'un kombinasyonu, özgülüğü daha da artırılabilir (42).

Miyokard Hasarının Belirteçleri

Troponin T ve I kardiyak kaslara spesifik enzimlerdir. Akut PTE'li hastaların %30'u ile %60'ında troponin I veya T konsantrasyonlarında yükseklik görülmektedir (47). Yüksek troponin konsantrasyonlarının, artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (47).

Akut PTE'ye bağlı RV basıncı aşırı yüklenmesi sonucu artan miyokardiyal gerilme B-tipi natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal (NT)-proBNP'nin salınmasına yol açar. Bu nedenle, natriüretik peptitlerin plazma seviyeleri, akut PTE'de RV işlev bozukluğunun şiddetini ve hemodinamik bozulmayı yansıtır (48). BNP sağ ventrikül disfonksiyonu ve erken mortalite ile ilişkilidir (49,50). Ayrıca PTE'nin prognozunu göstermektedir ve tedavinin yönlendirilmesinde belirleyicidir.

2.1.5. Hastalık Risk Sınıflandırması

PTE, pıhtının konumuna ve hemodinamik bozulmaya göre sınıflandırılabilir. Lober, segmental ve subsegmental PTE, sırasıyla anatomik akciğer lobu, segmenti veya alt segmentine karşılık gelen pulmoner arter dallarındaki pıhtı konumunu tanımlar. PTE risk sınıflandırması, hastalığı yönetmeye rehberlik etmede kritik bir adımdır. PTE üç ana kategoride sınıflandırılır: yüksek riskli, orta riskli veya düşük riskli.

Düşük riskli hastalar RV fonksiyonu ve biyobelirteçleri normal olan normotansif hastalardır (24). Antikoagülasyon başlandıktan sonra iyi prognoza sahiptirler. Bu grupta erken mortalite %1'in altındadır (51).

Yüksek riskli PTE, kalıcı hipotansiyon (sistolik kan basıncının (SKB) 90 mmHg veya SKB'de başlangıca göre >40 mm Hg azalma, 15 dakika boyunca), obstrüktif şok, mental durum değişikliği, nabızsızlık veya bradikardisi olan hastalar olarak tanımlanmıştır (24). Yüksek riskli PTE tüm vakaların yaklaşık %5 ila %10'unu oluşturur ve hızlı karar vermeyi gerektiren yüksek bir ölüm oranına (%30-50) sahiptir (52,53).

PTE' hemodinamik instabilite tanımına giren durumlar Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Pulmoner tromboembolizmde hemodinamik instabilite tanımı		
Kardiyak arrest	Obstrüktif şok	Persistan hipotansiyon
Kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi	<p>- Sistolik kan basıncı <90 mmHg</p> <p>veya</p> <p>- Yeterli sıvı desteğine rağmen sistolik kan basıncını \geq 90 mmHg'da tutabilmek için vazopressör gereksinimi</p> <p>ve birlikte</p> <p>- Uç organ hipoperfüzyonu (bilinç değişikliği, soğuk-nemli cilt, oligüri/anüri, artmış serum laktat düzeyi) varlığı</p>	<p>- Sistolik kan basıncı <90 mmHg</p> <p>veya</p> <p>- Sistolik kan basıncında 40 mmHg'dan fazla düşüş</p> <p>(15 dakikadan uzun süren ve yeni başlamış aritmi, hipovolemi ve sepsis ile açıklanamayan)</p>

Orta riskli PTE hastalarında hipotansiyon olmaksızın RV disfonksiyonu vardır ve vakaların %30 ila %50'sini oluşturur. Bu grup ayrıca orta-yüksek riskli (hem görüntüleme de RV disfonksiyonu hem de biyobelirteç yükselmesi) veya orta-düşük risk olarak alt sınıflara ayrılır (RV disfonksiyonu veya biyobelirteç yükselmesi)(24). Hem RV disfonksiyonu hem de yüksek biyobelirteçleri olanlar daha yüksek hastane içi mortaliteye ve dekompanseasyon riskine sahiptir ve daha yakın gözlem ve ileri tedavilerin değerlendirilmesinden fayda görebilir. Orta riskli PTE'li hastalara trombolitik tedavi uygulaması tartışmalıdır. Bu grupta mortalite %5-15 arasında değişmektedir (51)

Yüksek riskli PTE olarak düşünülen hastalarda klinik olasılık genellikle yüksektir ve ayırıcı tanı kardiyak tamponad, akut koroner sendrom, aort diseksiyonu, akut kapak disfonksiyonu ve hipovolemiyi içerir. Bu durumda en yararlı başlangıç testi, hastanın hemodinamik dekompanseasyonunun nedeni akut PTE ise akut RV disfonksiyonunu gösterecek olan yatak

başı TTE'dir. Stabil olmayan bir hastada, ekokardiyografik RV disfonksiyonunun saptanması, daha fazla test yapmadan hemen reperfüzyonu başlatmak için yeterlidir (24). Transözefagial ekokardiyografi (TOE), özellikle RV disfonksiyonu olan hastalarda pulmoner arterde ve ana dallarında trombusün doğrudan görüntülenmesine olanak sağlar ancak hipoksemik hastalarda dikkatli yapılmalıdır. Ayrıca, yatak başı CUS, proksimal DVT'yi tespit edebilir. Destekleyici tedavi kullanılarak hasta stabilize olur olmaz, BTPA ile tanının kesin olarak doğrulanması istenmelidir.

Hemodinamik instabilite olmaksızın pulmoner emboli şüpheli hastalarda kontrendikasyon yoksa BTPA çekilmelidir (24). Çoğu merkezde, çok dedektörlü BTPA, yüksek D-dimer düzeyi olan hastalarda ve klinik olarak yüksek PTE olasılığı olan hastalarda birinci basamak testidir. BTPA, pulmoner arter ağacının segmental seviyesinde bir pıhtı gösterdiğinde PTE tanısı olarak kabul edilir. V/Q sintigrafisinin kolayca bulunabildiği hastanelerde, D-dimer düzeyi yüksek ve BTPA kontrendikasyonu olan hastalar için geçerli bir seçenektir. Ayrıca, özellikle genç hastalarda ve torasik BT'nin yaşam boyu meme kanseri riskini artırabileceği kadın hastalarda gereksiz radyasyondan kaçınmak için V/Q sintigrafisi BTPA'ya tercih edilebilir (39). PTE şüphesi olan acil servis hastalarının %30-%50'sinde V/Q sintigrafisi tanısaldır. Tanısal V/Q sintigrafisi taramalarının oranı normal göğüs röntgeni olan hastalarda daha yüksektir. Klinik olarak PTE olasılığı düşük olan bir hastadan V/Q sintigrafisinde yüksek olasılıklı bir sonuç alınrsa, diğer testlerle doğrulama düşünülmelidir.

Hemodinamik instabilite olmaksızın başvuran hastalarda, bireysel başlangıç bulguları PTE şiddetini ve PTE ile ilişkili erken mortalite riskini belirlemek için yeterli olmayabilir. PESI (tablo 5), orijinal veya basitleştirilmiş biçiminde, akut PTE epizodunun ciddiyetine ilişkin temel göstergeleri ağırlaştırıcı koşullar ve hastanın komorbiditesi ile bütünleştirdiği için, bugüne kadarki en kapsamlı şekilde doğrulanmış ve en yaygın olarak kullanılan klinik skordur (Elias et al., n.d.). Genel olarak, PESI grup 1 ve 2 veya 0'lık bir sPESI, düşük riskli PTE'nin güvenilir bir öngörücüsüdür (55).

PESİ ve sPESİ Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Original and simplified Pulmonary Embolism Severity Index		
Parametre	Orijinal PESİ	Basitleştirilmiş PESİ (sPESİ)
Yaş	Yaş	1 puan (>80 yaş)
Erkek cinsiyet	10 puan	-
Kanser	30 puan	1 puan
Kronik kalp hastalığı	10 puan	1 puan
Kronik pulmoner hastalık	10 puan	
Nabız ≥ 110	20 puan	1 puan
Sistolik kan basıncı < 100 mmhg	30 puan	1 puan
Solunum sayısı ≥ 30	20 puan	-
Vücut ısısı < 36 °C	20 puan	-
Bozulmuş mental durum	60 puan	-
Arteriyel hemoglobin saturasyonu < 90	20 puan	1 puan
Risk hesaplama		
	<p>Sınıf 1: ≤ 65 puan</p> <p>30 günlük mortalite riski çok düşük (0-1.6%)</p> <p>Sınıf 2: 66-85 puan</p> <p>Düşük mortalite riski (1.7-3.5%)</p>	<p>0 puan: 30 günlük mortalite riski %1</p>
	<p>Sınıf 3: 86-105 puan</p> <p>Orta mortalite riski (3.2-7.1%)</p> <p>Sınıf 4: 106-125</p> <p>Yüksek mortalite riski (4-11.4%)</p> <p>Sınıf 5: > 125 puan</p> <p>Çok yüksek mortalite riski (%10-%24,5)</p>	<p>≥ 1 puan: 30 günlük mortalite riski %10,9</p>

2.1.6.Tedavi Stratejileri

Yüksek Riskli Pulmoner Embolinin Tedavisi

Primer reperfüzyon tedavisi, çoğu durumda sistemik tromboliz, yüksek riskli PTE hastalarında tercih edilen tedavidir (24). Cerrahi pulmoner embolektomi veya perkütan kateter yönlendirmeli tedavi, tromboliz kontrendikasyonu olan hastalarda, alternatif reperfüzyon seçenekleridir(24). Reperfüzyon tedavisi ve hemodinamik stabilizasyonun sağlanmasının ardından yüksek riskli PTE'den iyileşen hastalarda parenteralden oral antikoagülasyona geçirilebilir. Oral antikoagülanlara geçmeden önce heparin antikoagülasyonunun minimum toplam süresi (5 gün) ile ilgili spesifikasyonlara uyulmalıdır (24).

Orta Riskli Pulmoner Emboli Tedavisi

Hemodinamik bozulma olmayan akut PTE vakası için parenteral veya oral antikoagülasyon (reperfüzyon teknikleri olmadan) yeterli tedavidir (24). Bu grupta, pozitif bir troponin testinin eşlik ettiği ekokardiyografi veya BTPA'da RV disfonksiyonu belirtileri olan hastalarda, erken hemodinamik dekompanseasyon ve dolaşım kollapsı riski nedeniyle ilk saatler veya günler boyunca yakın izlenmelidir (56). Rutin primer reperfüzyon tedavisi, özellikle tam doz tromboli, yaşamı tehdit eden kanama riski yüksek olduğundan rutinde önerilmez (56). Orta-yüksek riskli PTE'li hastaları ilk 2- 3 gün boyunca DMAH antikoagülasyon tedavisi uygulamak ve oral antikoagülasyon tedavisine geçmeden önce stabil olduklarını görmek gerekebilir (24). Oral antikoagülanlara geçmeden önce minimum toplam heparin antikoagülasyon süresine ilişkin spesifikasyonlara uyulmalıdır (24).

Düşük Riskli Pulmoner Emboli Tedavisi

Genel kural olarak, üç kriter karşılanıyorsa, akut PTE'li bir hastanın erken taburcu edilmesi ve evde antikoagülan tedaviye devam edilmesi düşünülmelidir: (1) PTE ile ilişkili erken ölüm veya ciddi komplikasyon riskinin düşük olması, (2) hastaneye yatmayı zorunlu kılacak ciddi bir komorbidite veya ağırlaştırıcı durumun olmaması ve (3) hastanın uyumu, sağlık sistemi ve sosyal altyapının sunduğu olanaklar göz önünde bulundurularak uygun ayakta tedavi ve antikoagülan tedavi sunulabilir olması (24).

Hestia hariç tutma kriterleri (Tablo 8) klinik parametrelerin kontrol edildiği bir listedir. Taburculuk kararı vermede klinisyene yol gösterir ve PTE şiddeti, komorbidite ve evde

tedavinin uygulanabilirliği hakkında bilgi verir. Sorulardan bir veya birkaçının cevabı evet ise hasta erken taburcu edilemez. Hem Hestia kuralının hem de PESI veya sPESI'nin amacı PTE ile ilişkili düşük risk altında olan ve ciddi komorbiditesi olmayan hastaları güvenilir bir şekilde tanımlayabilmektedir (24).

Tablo 9: Hestia kriterleri	
Hasta hemodinamik olarak instabil mi?	Evet/hayır
Tromboliz veya embolektomi gerekli mi?	Evet/hayır
Aktif kanama veya kanama için yüksek riskli mi?	Evet/hayır
Oksijen saturasyonu >%90 olabilmesi için 24 saatten fazla oksijen desteği?	Evet/hayır
Pulmoner emboli tanısını antikoagülan tedavi sırasında mı aldı?	Evet/hayır
>24 saat intavenöz ağrı kesici gerektiren şiddetli ağrı?	Evet/hayır
>24 saat hastanede tedavi için medikal veya sosyal neden	Evet/hayır
Hasta <30 ml/dakika kreatin klirensine sahip mi	Evet/hayır
Hastada ağır karaciğer yetmezliği var mı?	Evet/hayır
Hasta gebe mi?	Evet/hayır
Hastanın dökümanate edilmiş heparinin tetiklediği trombositopeni hikayesi var mı?	Evet/hayır
Bu kriterlerden en az birinin evet cevabı alması hastane yatışı gerektirir	

2.2. Selenoprotein P

Selenyum, insan sağlığı için temel öneme sahip bir mikro besindir ve diyetle alındığından, biyojeokimyasal farklılıklar nedeniyle seviyeleri dünya çapında büyük farklılıklar göstermektedir (57). Selenyum, antioksidan kapasitede, reaktif oksijen türlerinin (ROS) eliminasyonunda ve inflamasyonda önemli bir rol oynayan selenoproteinlerde yüksek miktarda bulunurlar (58). İnsanlarda selenoproteinleri kodlayan 25 gen vardır (59). Bilinen selenoproteinler arasında SePP en önemlilerindedir. SePP, esas olarak karaciğerde üretilir, 10 selenosistein kalıntısı içerir ve selenyumun %60'ını taşıdığı gösterilmiştir (60,61). SePP, hücre dışı sıvılarda bulunur. Karaciğer, SePP'nin %75'inin kaynağı gibi görünse de hemen hemen tüm dokular mRNA'sını eksprese edebilmektedir. Karaciğere ek olarak yüksek olduğu dokular böbrek ve kalptir. Akciğer, beyin, iskelet kası ve testiste daha düşük konsantrasyonlarda tespit edilmiştir. Yüksek miktarda selenyum içerdiğinden selenyum düzeyi hakkında en doğru bilgiyi verecek biyobelirteçlerden birisidir (62). SePP, glutatyon peroksidaz (GPX) aktivitesi sergiler ve fosfolipid hidroperoksitlerin bozunmasını katalize edebilir, böylece hücre membran bütünlüğünü korur ve LDL partiküllerinin oksidasyonunu

engeller. SePP'nin ayrıca peroksinitriti azalttığı ve bir heparin bağlama alanı yoluyla hücre dışı matriks ile ilişki kurduğu bilinmektedir. Son olarak SePP, kadmiyum (Cd), arsenik (As) ve civa (Hg) gibi ağır metalleri bağlayarak oksidatif stresi azalttığı ve böylece dolaşımdaki toksik hasarı önlediği bilinmektedir.

SePP nin birçok farklı hastalıkla ilişkisi olduğu vurgulanmıştır. En önemli sentez yeri karaciğer olduğundan özellikle sirotik ve hepatosellüler karsinom (HCC) tanılı hastalarda SePP düzeyi baskılanmış olarak tespit edilmiştir (63). Ayrıca SePP genindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin abdominal aort anevrizması (AAA) oluşumu ve periferik arter hastalığı gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunların dışında hem Hashimoto hastalığında hem de Graves hastalığında serum SePP düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur (64).

SePP tarafından çoğunluğunun taşındığı Se, antioksidan etkileri olan bir besindir ve bu nedenle kardiyovasküler hastalığa (KVH) karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (65). Se seviyeleri ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (KVH) insidansı arasında önemli ters korelasyon olduğu gösterilmiştir (58). Bilindiği gibi Se'nin endemik eksikliği Keshan (kardiyomyopati) veya Kashin-Beck hastalıklarına yol açmaktadır (66). Vücudun yetersiz Se durumu ise kanser gelişimi, KVH (67), AAA, Buerger hastalığı ve ayrıca yaşlı popülasyonlarda tüm nedenlere bağlı ve KVH bağlı mortalitede artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu yüzden araştırmacılar selenyumun ana belirteçlerinden biri olan SePP düzeyinin çeşitli hastalıklarla ilişkisini araştırmışlardır.

SePP ile ilgili olarak, renal hücreli karsinom (68), kolorektal adenom (69), gastrik adenokarsinom (70), prostat kanseri(71) ve akciğer kanseri(72) dahil olmak üzere farklı kanser türlerinde azalmış ekspresyonu ve azalmış serum düzeyi bildirilmiştir.

Yapılan bir çalışmada PAH'lı hastalarda kontrollere kıyasla dolaşımdaki serum SePP düzeylerinin anlamlı derecede artmış olduğunu ve serum SePP düzeyleri daha yüksek olan PAH'lı hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (73). Bu çalışmada Kikuchi ve arkadaşları, serum SePP düzeylerinin PAH'lı hastalarda yararlı bir tanısal ve prognostik biyobelirteç olduğunu savunmuşlardır (73). Özellikle kap yetmezliğinde ve pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında SePP düzeyleriyle hastalığın prognoz ve mortalite oranında anlamlı sonuçların olması bizi sağ kalp yezmeliğinin sebeplerinden biri olan PTE hastalarında SePP düzeylerinin önemli bir etkisinin olup olmadığını araştırmaya yöneltmiştir.

2.3.Soluble ST2

ST2, transmembran ve çözümlü izoformları olan İL-1 reseptör ailesi üyesidir (74–77). ST2L membrana bağlı bir reseptördür ve interlökin-33 (IL-33) için fonksiyonel bir ligandır (74–77).IL-33 doku hasarı durumunda tehlike sinyali habercisidir(75–77). IL-33/ST2L sinyali, inflamatuvar gen transkripsiyonuna ve inflamatuvar sitokinlerin/kemokinlerin üretimine ve immün yanıtın indüklenmesine yol açar (76,77).ST2L/IL-33 etkileşimi kardiyomyosit apoptozunu azaltır ve kardiyak iskemi sonrası görülen olumsuz kardiyak yeniden şekillenmeyi önler. Kardiyak hasarda dolaşımda artmış olarak ölçülen formu olan sST2 bir tuzak reseptör görevi görür. Yüksek sST2 konsantrasyonunun varlığı, IL-33/ST2L etkileşimi tarafından tetiklenen kaskadın aktivasyonunu iptal ederek IL-33'ün olumlu etkilerini bloke eder. Sonuç olarak, daha yüksek sST2, artmış miyokardiyal fibrozis, olumsuz kardiyak yeniden şekillenme ve daha kötü kardiyovasküler sonuçlar ile ilişkilidir(78,79). SST2'nin kan konsantrasyonları sadece kardiyak hasarda değil, inflamatuvar/enfeksiyon hastalıkları ve kanser hastalarında önemli ölçüde arttığı, ancak kronik böbrek hastalığında çok etkilenmediği görülmüştür(76,77,80). SST2, BNP'ye benzer şekilde kardiyak stresin bir belirteçidir. Natriüretik peptitler gibi diğer biyobelirteçlerle karşılaştırıldığında, sST2'nin avantajları, konsantrasyonunun yaş, böbrek fonksiyonu veya vücut kitle indeksinden etkilenmemesi olarak bulunmuştur (81). NT-proBNP'nin prognoz için bağımsız öneminin kabul edilmesiyle, bir natriüretik peptit ve sST2 kombinasyonunun, her ikisinden birinin tek başına olduğundan daha güçlü bir ölüm öngörücüsü olduğu gösterilmiştir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda, yüksek sST2 konsantrasyonu, ölüm, kalp yetmezliği ve majör kardiyovasküler olaylar için artan risk ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (82,83). SST2 konsantrasyonundaki yükselmeler, kronik kardiyak hastalık popülasyonunda daha yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğu görülmüştür(83).

Literatürde sST-2'nin; hasar ve stres durumunda kardiyomyositler, makrovasküler (aorta ve koroner arterler) ve mikrovasküler endotel hücrelerinden salındığı vurgulanmıştır.

Özetle sST2, yüksek risk altındaki hastaları belirlemeye yardımcı olabilecek umut verici bir kardiyovasküler biyobelirteçtir (79).Bununla birlikte, genel popülasyonda sST2 testinin faydası henüz belirlenmemiştir ve genel popülasyonda sST2 taramasının klinik faydasını araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

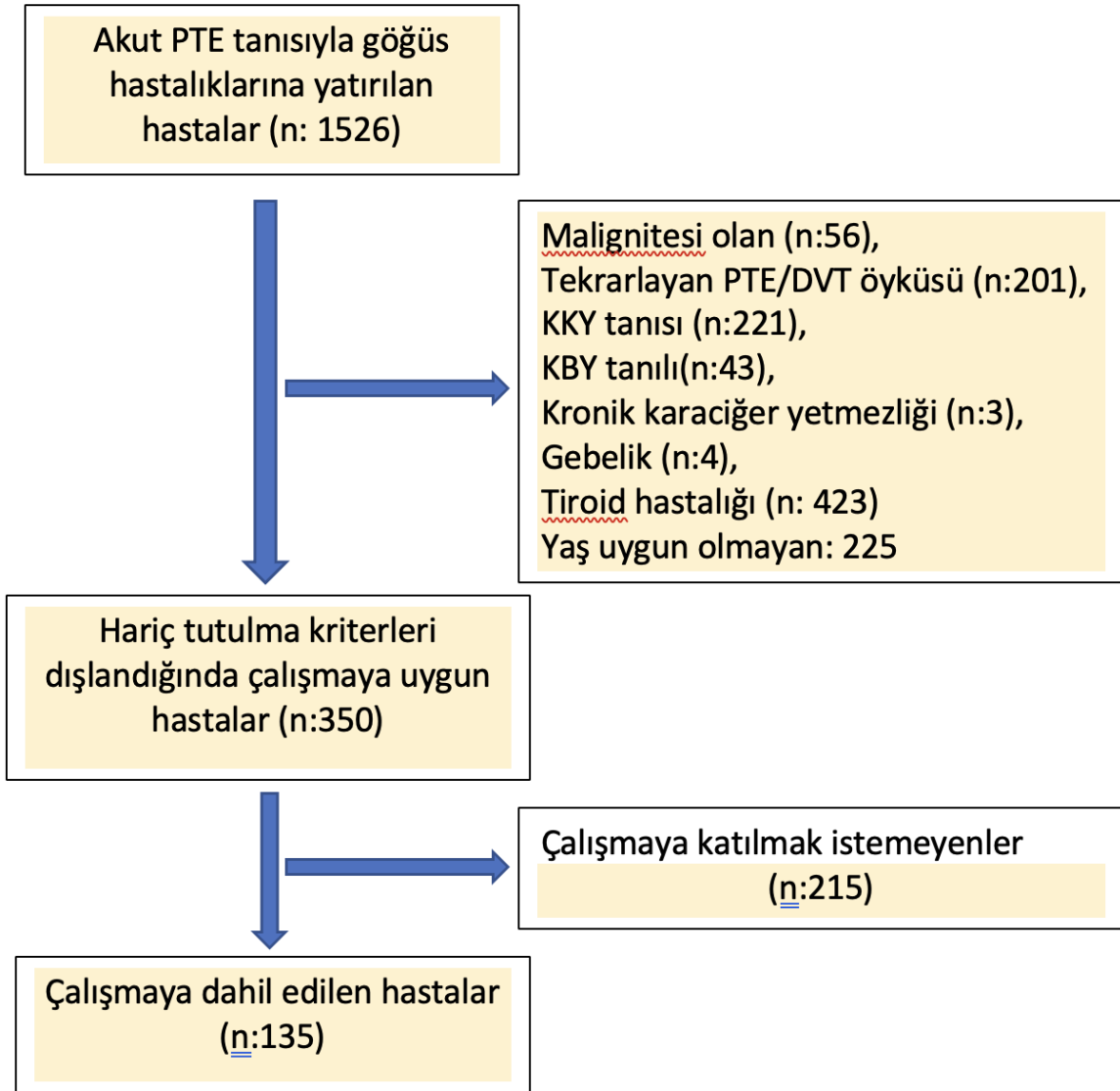
İncelediğimiz Klinik çalışmalarda, yüksek sST2 konsantrasyonları, mevcut kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Sağ kalp yetmezliği sebeplerinden biri olan PTE hastalarında sST2 düzeyinin önemiyle alakalı literatür taramalarımızda sınırlı sayıda çalışmaya rastladık, bu yüzden araştırılmaya değer bulunmuştur.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Bilimsel kurul ve Etik Kurul onayı alınarak (Tarih: 20.08.2020, Karar no: 2020-23), Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

01.09.2020-31.12.2021 tarihleri arasında göğüs hastalıkları servislerine akut non-masif PTE tanısıyla yatırılan hastalar günlük kontrol edildi. Göğüs hastalıkları servislerine çalışma süresi boyunca hariç tutulma kriterleri doğrultusunda toplamda 1526 pulmoner emboli tanılı hasta yatırılmış olup bunlardan herhangi bir malignitesi olan (56 kişi), tekrarlayan PTE öyküsü (76 kişi), tekrarlayan DVT öyküsü (125 kişi), konjestif kalp yetmezliği tanısı (221 kişi), kronik böbrek yetmezliği (43 kişi), kronik karaciğer yetmezliği (3 kişi), gebelik (4 kişi), tiroid hastalığı (423 kişi) olanlar çıkarıldı. Ayrıca 18 yaş altı ve 85 yaş üstü olan 24 hasta ve çalışmaya katılmak istemeyenlerde dahil edilmedi. Aynı zamanda çalışmamız süresinde içinde bulunduğumuz pandemi döneminden dolayı hasta seçimine dikkat ederken Covid-19 öyküsünde sorgulanmıştır. Aktif enfeksiyon döneminde SePP ve sST2 düzeylerinin etkilenebileceği için hasta seçiminde yakın zamanlı Covid-19 öyküsü olan hastalar dahil edilmedi. Covid-19 enfeksiyonu sonrası en az üç ay geçmiş olmasına dikkat edilmiştir. Çalışmaya katılmak isteyen akut non-masif PTE tanıları BTPA ile konfirme edilmiş olan toplamda 135 hasta çalışmamıza alındı. Dahil edilen hasta ve/veya hasta yakınlarının bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF) okutulup onayları alındı. Kontrol grubu olarak da kronik hastalık öyküsü olmayan, normal fizik muayene bulgularına sahip 18 yaş üzeri, 85 yaş altı ve çalışmaya katılmayı isteyen 45 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi.



3.1. Hasta grubu

Hariç tutulma kriterlerinden birine sahip olmayan 135 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hariç tutulma kriterleri:

- 18 yaş altı, 85 yaş üzeri
- Daha önce PTE ve/veya DVT öyküsü, tekrarlayan pulmoner tromboemboli
- Aktif malignite varlığı
- Akut / Kronik böbrek yetmezliği
- Karaciğer yetmezliği
- Tiroid hastalıkları

- Çalışmaya katılmak istememesi

Hastaların demografik bulguları olarak yaş, cinsiyet, boy, kilo, BMI, şikayetleri, hikâye ve özgeçmişleri, pulmoner emboli açısından risk faktörleri sorgulandı, ayrıntılı fizik muayene bulguları, vital bulguları olarak arteryel kan basıncı, oda havası saturasyonları ve nabız dakika sayısı kaydedildi, laboratuvar ve BTPA bulguları, alt ekstremitte venöz dopler, ekokardiyografi bulguları formlara işlenerek kayıt altına alındı. Wells ve PESİ skorları hesaplanarak kayıt altına alındı. Hastalardan başvuru anında hastane yatış rutin tetkikleri olan tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolit değerleri, koagülasyon parametreleri, arter kan gazı, D-dimer, pro-BNP ve troponin değerlerine bakılabilmesi için 10 mL ve beraberinde selenoprotein P ve soluble ST-2 değerlerine bakılabilmesi için ekstra 2 mL daha kan alındı. Çalışmaya alınan hastaların hemogramları verileri Sysmex XT4000i cihazı ile biyokimyasal tetkikleri Beckman Coulter AU2700 cihazı ile Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışılmıştır.

SST2 ve SePP için 2 mL olarak alınan venöz kan iki kez ters-yüz edilerek çalkalanması sonrasında santrifüj tüpüne aktarıldı. 1 saat kadar bekletilen örnekler 3000 devir/dk'da 15 dk kadar santrifüj edildi. Ayrıışan serum ependorf tüpüne aktarıldı. Sonrasında test gününe kadar -80°C'lik dondurucuda muhafaza edildi.

Hastaların hastanemizde ya da dış merkezde tanısal olan BTPA bulguları kaydedildi. Ekokardiyografi ve alt ekstremitte dopler ultrasonografi yapılarak ve kayıt altına alındı. Hastaların tanıdan sonra tedavilerinin 1, 3, ve 6. ayında ölüm bildirim sistemi (ÖBS) ve teletıp yoluyla kontrolleri yapıldı.

3.2.Kontrol Grubu

Kontrol grubundaki gönüllü bireyler çalışmaya dahil edilmeden önce yazılı ve sözel olarak bilgilendirildiler ve her birinden BGOF alındı. Kontrol grubu seçilirken bilinen kronik hastalığı olmayan, 18-85 yaş aralığında, daha önce DVT ve PTE öyküsü olmayan 45 sağlıklı birey (26 kadın 19 erkek) çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet, ek hastalık, boy-kilo, vücut kitle indeksi, Covid 19 öyküsü, kullandığı ilaçlar kaydedildi. Klinik öykülerine göre 45 uygun olan bireyden sePP ve sST2 seviyesi bakılması için 2 ml venöz kan alındı. 2 kişinin kan örnekleri hemolizli olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Toplamda 43 sağlıklı birey

çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilen hastalardan SePP ve sST2 değerlerine bakılması için 2 ml venöz kan alındı ve saklanma koşulları vaka grubundaki gibi aynı şartlarda saklandı.

3.3.Selenoprotein P (SePP) Ölçümü

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubundan alınan ve test gününe kadar -80 derecede muhafaza edilen serum öncelikle oda havasında eritilerek SePP konsantrasyonları kit (bioassay technology lab, Cat.No E2196Hu) kullanılarak sandwich ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü.

3.3.1. Standartın Hazırlanması

Standart 120 ng/ml standart stok solüsyonu oluşturmak için 120µl standardı (240ng/ml) 120µl standart seyreltici ile sulandırıldı. 60ng/ml, 30ng/ml, 15ng/ml ve 7,5ng/ml konsantrasyonlarda çalışma standartları hazırlandı. Absorbans değerleri kit prosedüründe belirtildiği gibi çalışılarak okundu.

3.3.2.Deney Prensipli

Bu ölçüm kantitatif sandwich ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı. Standartlar ve plazma numuneleri için SePP spesifik antikor kaplı mikrotelate kuyucukları içine pipetlenip var olan SePP'nin immobilize antikorlarla bağlanması sağlandı. Sonrasında bağlanmamış maddeler kaldırıldı ve SePP için spesifik biyotin-bağlı anti-human antikoruna ilave edildi. Yıkama işleminden sonra avidin bağı Horseradish peroksidaz (HRP) kuyucuklarına eklendi. Bağlanmamış avidin-enzim reaktiflerini uzaklaştırmak için kuyucuklar tekrar yıkandı ve substrat solüsyonu kuyucuklarına eklendi. İlk aşamada bağlanan SePP miktarına göre oluşan renklenme durduruldu ve renk yoğunluğu ölçüldü.

3.3.3. Test Prosedürü

Ependorflardaki numuneler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Test oda sıcaklığında gerçekleştirilir. Standart kuyuya 50µl standart eklendi. Numune kuyularına 40µl numune eklendi ve ardından numune kuyularına 10µl anti-SE-P antikoruna eklendi, ardından numune kuyularına ve standart kuyulara 50µl streptavidin-HRP eklendi.37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Kapaticıyı çıkarılıp ve plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Her yıkama için 30 saniye ila 1 dakika süreyle en az 0,35 ml yıkama tamponu ile kuyuları ıslatıldı.

Otomatik yıkama için, tüm kuyuları aspire edildi ve yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı, kuyuları yıkama tamponuyla aşırı dolduruldu. Plakayı kâğıt havlu ile kurutuldu. Her bir kuyucuğa 50µl substrat solüsyonu A eklendi ve ardından her kuyuya 50µl substrat solüsyonu B eklendi. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca inkübe edildi. Her kuyucuğa 50µl Durdurma Solüsyonu eklendi, mavi renk hemen sarıya döndü. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanarak beklenilmeden her kuyunun optik yoğunluğunu (OD değeri) belirlendi.

3.4.Soluble ST2 ölçümü

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubundan alınan ve test gününe kadar -80 derecede muhafaza edilen serum örnekleri öncelikle oda havasında eritilerek soluble ST2 konsantrasyonları kit (bioassay technology lab, Cat.No: E4287Hu) kullanılarak sandwich ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü.

3.4.1. Standartın Hazırlanması

Standart 80ng/ml standart stok solüsyonu oluşturmak için 120µl standartı (160ng/ml) 120µl standart seyreltici ile sulandırın. 40ng/ml, 20ng/ml, 10ng/ml ve 5ng/ml konsantrasyonlarda çalışma standartları hazırlandı. Absorbans değerleri kit prosedüründe belirtildiği gibi çalışılarak okundu.

3.4.2.Deney Prensibi

Bu kit bir Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testidir (ELISA). Plaka, insan soluble ST2 antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan soluble ST2 eklenir ve kuyucuklarda kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş insan soluble ST2 Antikoru eklenir ve numunedeki soluble ST2'ye bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve Biyotinlenmiş soluble ST2 antikoru bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama adımı sırasında yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra substrat solüsyonu eklenir ve insanda soluble ST2 miktarıyla orantılı olarak renk gelişir. Reaksiyon, asidik durdurma solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılır ve 450 nm'de absorbans ölçülür.

3.4.3. Test Prosedürü

Tüm reaktifleri, standart solüsyonları ve numuneleri talimatlara göre hazırlayın. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına getirin. Test oda sıcaklığında gerçekleştirilir. Standart kuyuya 50µl standart ekleyin. Numune kuyularına 40µl numune eklendi ve ardından numune kuyularına 10µl anti-soluble ST2 antikoru eklendi, ardından numune kuyularına ve standart kuyulara 50µl streptavidin-HRP eklendi. Karıştırılıp kapatılan plaka 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Kapaticıyı çıkarılıp, plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Her yıkama için 30 saniye ila 1 dakika süreyle en az 0,35 ml yıkama tamponu ile kuyuları ıslatıldı. Otomatik yıkama için, tüm kuyuları aspire edilip ve yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı, kuyuları yıkama tamponuyla aşırı dolduruldu. Plakayı kâğıt havlu kurulanıp her bir kuyucuğa 50µl substrat solüsyonu A eklendi ve ardından her kuyuya 50µl substrat solüsyonu B eklendi. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca kapaticı ile kaplanmış plak inkübe edildi. Her kuyucuğa 50µl Durdurma Solüsyonu eklendi, mavi renk sarıya döndü. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanarak her kuyunun optik yoğunluğunu (OD değeri) belirlendi.

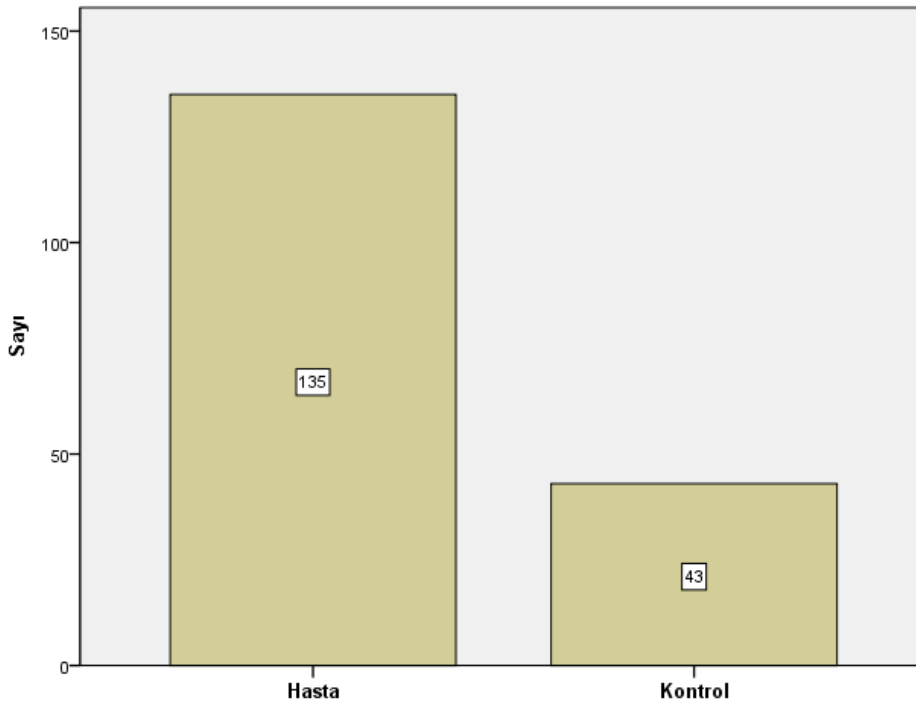
3.5. İstatiksel analizler

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için birim sayısı (n), yüzde (%), sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan (ortanca), minimum, maksimum değerleri olarak verilmiştir. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar normal dağılım gösteren değişkenlerde bağımsız iki örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırması Ki kare testi değerlendirilmiştir. SePP ile sST2 ve laboratuvar parametrelerinin ilişkisinin incelenmesi Spearman's Rho testi (Spearman korelasyon testi) ile yapılmıştır. SePP ve sST2'nin cut-off değerlerini belirlemek için Receiver operating characteristic (ROC) analizi kullanılmıştır. Hastalık riski üzerine etkili olan faktörleri belirlemek için ikili lojistik regresyon analizini kullanılmıştır. İkili lojistik regresyon analizi sonuçları β regresyon katsayıları, regresyon katsayılarının standart hatası (sh), odds oranları (Exp (β)), odds oranlarının %95 güven aralıkları, Wald istatistikleri ve anlamlılık değerleri (p) olarak verilmiştir. Bütün analizlerde SPSS v.26 (SPSS Inc., ABD) paket programı kullanılmış olup, anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya 135 (%75,8) hasta ve 43 (%24,2) kontrol olmak üzere toplam 178 kişi dahil edilmiştir. Hasta grubunu oluşturan 135 akut PTE tanılı hasta göğüs hastalıkları servisinde tedavileri başlanıp takibe alınmıştır. Takiplerinde üç hasta hastane yatışı sırasında solunum yetmezliği nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Diğer 133 hastanın tedavinin 1 ve 3. ay kontrolleri teletıp ve ölüm bildirim sistemi üzerinden yapılmış olup sağlıklı oldukları kaydedilmiştir. 6. ay kontrolleri yine teletıp üzerinden yapılan hastalardan üçünün hayatını kaybettiği öğrenilmiştir.

PTE tanısı alan hastaların 87'si (%64,4) erkek, 48'si (%35,6) kadın idi. Kontrol grubundaki kişilerin ise 19'u (%44,2) erkek, 24'i (55,8) kadın idi. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyetlerine göre dağılımı Grafik 1 ve Tablo 10'da gösterilmiştir. Katılanların toplam yaş ortalaması $52,08 \pm 14,00$ dır. Hasta grubunun yaş ortalaması $54,52 \pm 14,86$ olup kontrol grubunun yaş ortalaması $44,47 \pm 6,54$ tür.



Grafik 1: Hasta ve kontrol grubu dağılımı

Tablo 10: Hasta ve kontrol grubu cinsiyet karşılaştırması

Değişkenler	Hasta(n=135)		Kontrol(n=43)		p değeri	
	n	%	n	%		
Cinsiyet	Erkek	87	64,4	19	44,2	0,018
	Kadın	48	35,6	24	55,8	

Hasta ve kontrol grubunda yaş, kilo, boy ve BMI karşılaştırmasında boy hariç diğer değişkenlerde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Anlamlı bulunan bu değişkenler hasta grubunda daha yüksektir.

Tablo 11: Hasta ve kontrol grubu ile yaş, kilo, boy ve BMI karşılaştırması

Değişkenler	Hasta (n=135)		Kontrol (n=43)		p değeri
	Ortalama	S.Sapma	Ortalama	S.Sapma	
Yaş	54,52	14,86	44,47	6,54	<0,001
Kilo	80,50	15,05	74,53	13,16	0,021
Boy	169,10	8,31	167,60	8,64	0,309
BMI	28,27	5,38	26,17	4,04	0,020

BMI:body mass index

Hastaların başvuru sırasındaki şikayetleri olarak nefes darlığı (%61), öksürük (%17), göğüs ağrısı (%25), sırt ağrısı (%11) ve hemoptizi (%17) olarak belirtilmiştir.

Hastaların özgeçmişinde; toplamda 63 hastanın bilinen ek hastalığı vardı. Bunlardan 10 hastada (%7,4) KVH, 31 hastada (%23) hipertansiyon (HT), 16 hastada (%11,9) Diyabetes Mellitus (DM), 9 hastada (%6,7) astım ve 15 hastada (%11,1) KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) öyküsü vardı. Kontrol grubundaki kişilerde ek hastalık yoktu. Hasta grubunun özgeçmişlerinde bulunan ek hastalıklar ve alışkanlıklar Tablo 12’da verilmiştir.

Tablo 12: Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri

Değişkenler		n	%
Çalışma Grubu	Hasta	135	75,8
	Kontrol	43	24,2
Cinsiyet	Erkek	106	59,6
	Kadın	72	40,4
Covid-19 öyküsü	Var	46	25,8
	Yok	132	74,2
Sigara	Smoker	54	40,0
	Exsmoker	37	27,4
	Nonsmoker	44	32,6
Ek hastalık	Var	63	35,4
	Yok	115	64,6
DM	Var	16	11,9
	Yok	119	88,1
HT	Var	31	23
	Yok	104	77
ASTİM	Var	9	6,7
	Yok	126	93,3
KOAHA	Var	15	11,1
	Yok	120	88,9
KVH	Var	10	7,4
	Yok	125	92,6

E:erkek, K: kadın, DM: diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı, KVH:kardiyovaskuler hastalık,

Hasta ve kontrol grubu ile geçirilmiş Covid-19 öyküsü ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel bir anlamlılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 13: Hasta grubu ile cinsiyet ve geçirilmiş Covid-19 öyküsü karşılaştırması

Değişkenler	Hasta grubu(n=135)		Kontrol grubu(n=43)		p değeri
	n	%	n	%	
Covid-19 Var	31	23	15	34,9	0,120
öyküsü Yok	104	77	28	65,1	

Hasta grubundaki hastaların laboratuvar parametrelerinin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 14: Hasta grubunun laboratuvar parametrelerinin tanımlayıcı istatistikleri

Değişkenler	Ortalama	Standard Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
Pro-BNP	267,01	422,93	101	10	2557
Glukoz	117,35	44,61	106	55	357
Üre	29,76	10,36	28	13	57
Kreatin	0,80	0,18	0,77	0,47	1,56
GFR	95,99	18,67	98	0,64	140
Troponin T	0,01	0,02	0,006	0,0003	0,107
ALT	27,5	26	19	5	213
AST	25,56	17,72	21	6	141
GGT	43,7	36,2	32	10	199
Na	138,55	3,18	139	127	146
K	4,4	0,45	4,3	3,3	5,7
CI	102,21	3,78	103	85	110
Kalsiyum	9,01	0,47	9	7,8	10,5
LDH	267,8	122,85	236	116	1214
Total protein	67,84	9,35	67,9	0,25	84,3
Albumin	38,4	4,66	38,7	26,3	49,6
CRP	56,15	66,31	29,9	0,5	342
Prokalsitonin	0,09	0,11	0,06	0	0,87
T bilirubin	0,46	0,3	0,39	0,09	2,58
WBC	9,3	3,85	9,12	2,22	32,58

RBC	4,47	0,57	4,46	3,1	6,04
Hb	13,05	1,72	13,2	7,9	17
Htc	38,93	4,84	39	25,8	50,3
MCV	87,34	5,69	87,8	63,4	101,5
MCH	29,3	2,31	29,5	19,5	34,3
MCHC	33,53	1,04	33,6	30	35,6
RDW_CV	13,94	1,9	13,3	11,6	25
RDW_SD	42,61	5,54	41,3	35,4	74,4
Plt	264,79	112,16	247	61	819
PCT	0,43	2,22	0,23	0,03	26
MPV	9,32	1,11	9,3	7	12,9
PDW	15,65	1,95	16	0,16	17,1
Lenfosit	1,96	0,89	1,83	0,21	5,58
Lenfosit %	23,11	10,22	22,2	2,1	52,8
Monosit	0,62	0,27	0,61	0,02	1,55
Monosit %	6,92	2,56	6,9	0,6	15,5
Nötrofil	6,51	3,7	5,94	1,01	30,42
Nötrofil %	67,43	11,76	67,7	39,2	97
Eozinofil	0,18	0,19	0,14	0	1,05
Eozinofil %	2,19	2,17	1,7	0	10,8
Bazofil	0,03	0,03	0,03	0	0,36
Bazofil %	0,36	0,19	0,3	0,1	1,1
NE/LY	4,48	5,33	2,96	0,86	45,71
D-dimer	3,31	3,83	2,17	0,04	22,55
PCO2	37,64	8,63	36	23,3	63,6
PH	7,45	0,05	7,45	7,29	7,541
PAO2	86,14	28,98	82,2	36	170
HCO3	25,25	4,17	24,8	16,6	36,2
ferritin	243,42	256,15	193,7	11	1480
Fibrinojen	484,74	137,24	491,5	1,1	790
APTT	34,61	23,96	32	21,7	303
INR	1,12	0,26	1,1	0,9	3,8

Hasta ve kontrol grubunda SePP ve sST2'nin karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). SePP hastalarda ortalama değeri 17,65 ng/ml iken kontrol grubunda 43,06 ng/ml'dir. SST2 hastalardaki ortalama değeri 10,86 ng/ml iken kontrol grubunda 16,20 ng/ml düzeyinde izlenmiştir. Kontrol grubunda SePP ve SST2 düzeyleri daha yüksek seyrettiği görülmüştür. Hastaların yapılan 6 aylık takiplerinde SePP ve sST2 düzeylerinin mortalite ile ilişkisi bulunamamıştır ($p>0,05$).

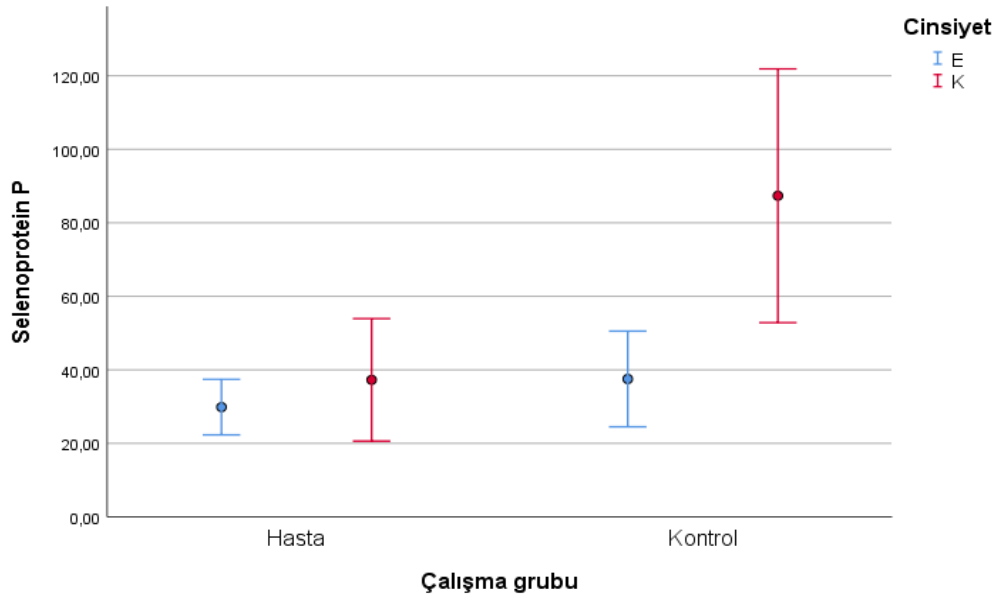
SePP ve SST2 değerlerinin hasta ve kontrol grubundaki karşılaştırması Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo15: Selenoprotein-P ve soluble ST2 değerlerinin çalışma ve kontrol grubunda karşılaştırılması

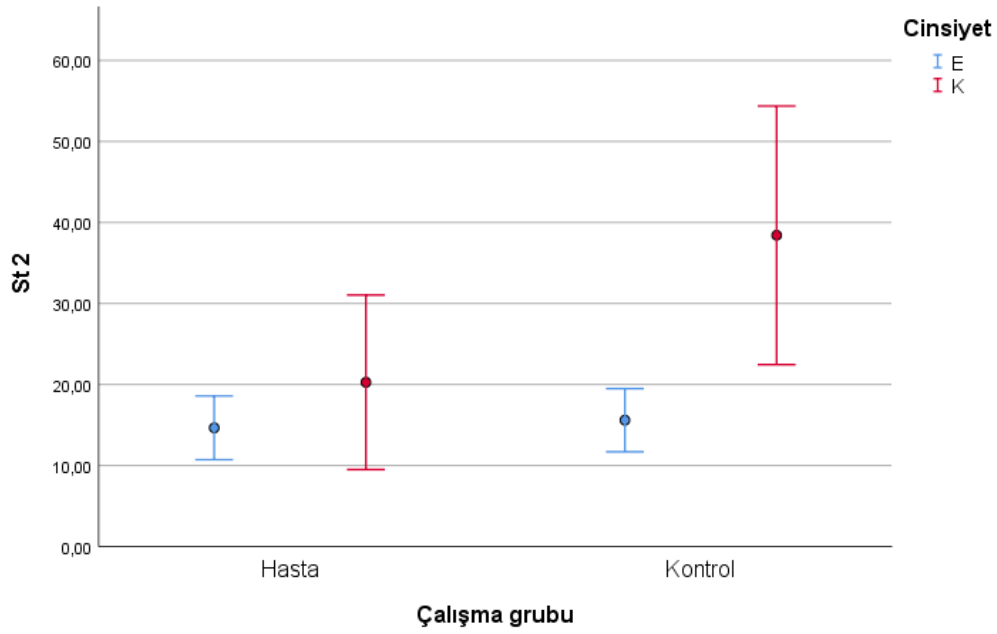
Değişkenler	Hasta grubu(n=135)			Kontrol grubu(n=43)			p değeri
	Medyan	Minimum	Maksimum	Medyan	Minimum	Maksimum	
Selenoprotein-P (ng/ml)	17,65	7,21	249,08	43,06	13,80	249,23	<0.001
Soluble ST2(ng/ml)	10,86	1,04	173,17	16,20	5,53	147,53	<0.001

Cinsiyet ile SePP ve sST2'nin hasta grubundaki karşılaştırmasında istatistiksel bir anlamlılık yoktur ($p>0,05$). Cinsiyet ile SePP ve sST2'nin kontrol grubundaki karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Kadınlarda bu değerlerin daha yüksek olduğu görülmektedir.

SePP ve sST2 nin hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre dağılımı Grafik 2, Grafik 3 ve Tablo 16'da gösterilmiştir.



Grafik 2: Selenoprotein P hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre ortalaması



Grafik 3: Soluble ST2 çalışma grubu ve cinsiyete göre ortalaması

Tablo16: Çalışma grubunda cinsiyet ile Selenoprotein P ve soluble ST2 karşılaştırması

Değişkenler		Cinsiyet	n	Medyan	Minimum	Maksimum	p değeri
Hasta	Selenoprotein P	E	87	17,65	7,21	203,46	0,800
		K	48	17,81	10,00	249,08	
	Soluble ST2	E	87	11,08	1,04	98,33	0,800
		K	48	10,85	1,50	173,17	
Kontrol	Selenoprotein P	E	19	23,20	13,80	92,62	0,022
		K	24	53,21	17,97	249,23	
	Soluble ST2	E	19	14,36	5,53	30,52	0,042
		K	24	20,03	6,91	147,53	

Ek hastalıklar ile SePP karşılaştırmasında sadece KOAH'da istatistiksel anlamlılık bulunmuştur ($p<0,05$). KOAH olanlarda SePP değerinin daha yüksek seyrettiği görülmüştür. SePP değerinin ek hastalığı olanlardaki karşılaştırması Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo17: Ek hastalıklar ile Selenoprotein-P karşılaştırması

Değişkenler		Selenoprotein-P				p değeri
		n	Medyan	Minimum	Maksimum	
Ek_hastalık	Var	63	18,76	7,21	249,08	0,807
	Yok	72	17,33	10,00	236,78	
DM	Var	16	21,99	8,55	249,08	0,935
	Yok	119	17,61	7,21	236,78	
HT	Var	31	19,44	7,21	249,08	0,788
	Yok	104	17,59	8,55	236,78	
ASTIM	Var	9	24,61	12,79	37,07	0,261
	Yok	126	17,47	7,21	249,08	
KOAHA	Var	15	23,42	12,76	114,25	0,035
	Yok	120	17,33	7,21	249,08	
KAHA	Var	10	19,88	10,68	114,25	0,993
	Yok	125	17,65	7,21	249,08	

DM: diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı, KVH:kardiyovaskuler hastalık,

Tablo 18: KOAH riski üzerine etkili olan faktörlerin ikili lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi

Değişkenler	B	S.H.	Wald	p değeri	Exp(B)	Exp(B) için %95 Güven Aralığı
Cinsiyet	-1,396	0,782	3,185	0,074	0,247	0,053-1,147
Yaş	0,057	0,022	6,704	0,010	1,059	1,014-1,105
BMI	-0,275	0,075	13,375	0,001	0,760	0,656-0,880
Selenoprotein P	0,001	0,006	0,029	0,865	1,001	0,990-1,013
Soluble ST2	0,001	0,011	0,002	0,966	1,001	0,979-1,020

KOAH tanısı olan hastalarda yapılan tek yönlü analizlerde SePP düzeyi etkili bulunmuştur. KOAH tanısı olan hastalarda SePP düzeyinin bağımsız olarak etkilenmediği görülmüştür. KOAH hastalığının ikili lojistik regresyon analizi Tablo 18’de gösterilmiştir.

Ek hastalıklar ile sST2 karşılaştırmasında istatistiksel açıdan bir anlamlılık tespit edilmemiştir ($p>0,5$). Tablo 19 ‘da gösterilmiştir.

Tablo 19: Ek hastalıklar ile soluble ST2 karşılaştırması

Değişkenler	Soluble ST2				p değeri	
	Var	n	Medyan	Minimum		Maksimum
Ek hastalık	Var	63	11,50	1,79	151,73	0,568
	Yok	72	10,18	1,04	173,17	
DM	Var	16	14,29	1,79	151,73	0,540
	Yok	119	10,80	1,04	173,17	
HT	Var	31	9,99	1,79	151,73	0,718
	Yok	104	11,09	1,04	173,17	
ASTİM	Var	9	15,07	4,70	29,68	0,106
	Yok	126	10,40	1,04	173,17	
KOAH	Var	15	13,70	2,54	68,39	0,107
	Yok	120	9,49	1,04	173,17	

KAH	Var	10	7,35	1,79	68,39	0,588
	Yok	125	11,32	1,04	173,17	

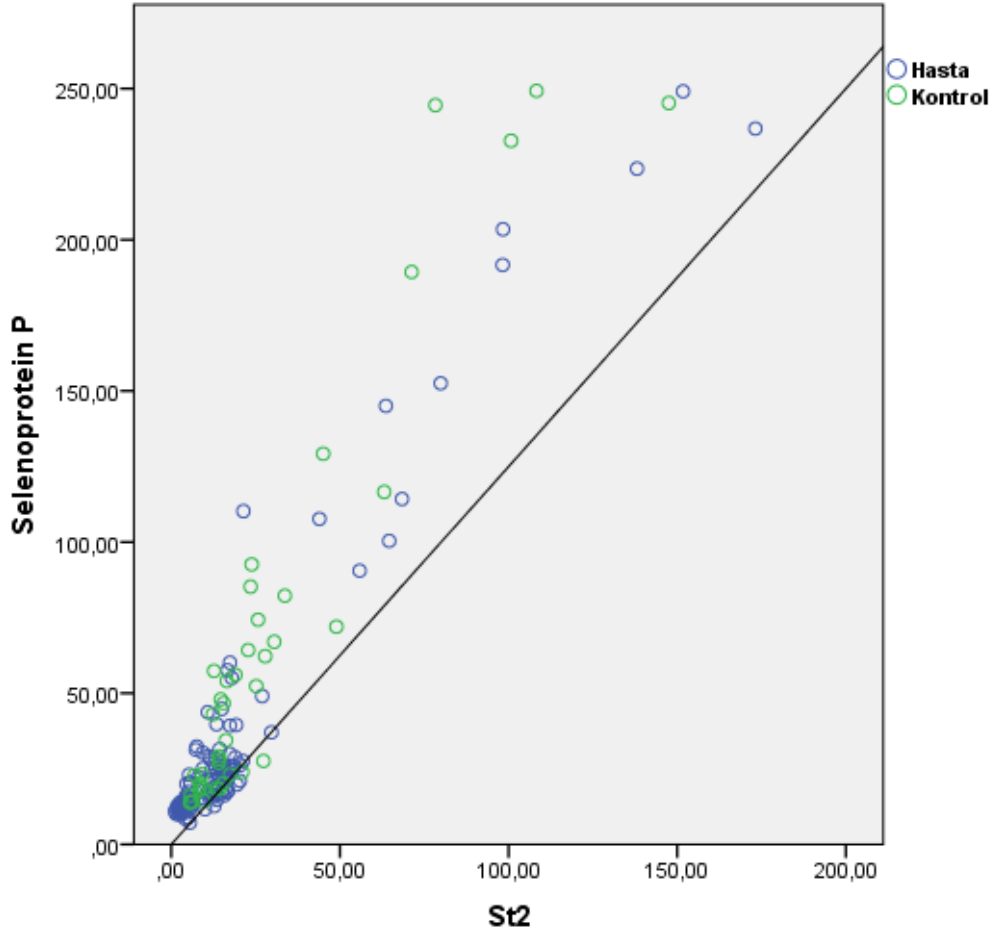
DM: diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı, KVH:kardiyovaskuler hastalık,

Covid-19 öyküsü ile SePP ve sST2'nin hasta grubundaki karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Covid olmayanlarda bu değerlerin daha yüksek olduğu görülmektedir. Covid-19 öyküsü ile SePP ve sST2'nin kontrol grubundaki karşılaştırmasında istatistiksel bir anlamlılık yoktur ($p>0,05$). Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20: Çalışma grubunda covid-19 öyküsü ile SePP ve sST2 karşılaştırması

Değişkenler		Covid-19 öyküsü	n	Medyan	Minimum	Maksimum	p değeri
Hasta	Selenoprotein P	Var	31	13,74	8,88	236,78	0,002
		Yok	104	20,13	7,21	249,08	
	Soluble ST2	Var	31	4,29	1,04	173,17	0,001
		Yok	104	12,02	1,79	151,73	
Kontrol	Selenoprotein P	Var	15	28,08	13,96	249,23	0,958
		Yok	28	44,88	13,80	245,24	
	Soluble ST2	Var	15	14,13	5,53	108,27	0,508
		Yok	28	16,33	5,59	147,53	

SePP ve sST2'nin hasta ve kontrol grubuna göre saçılım grafiğine (Grafik 4) göre SePP ve sST2 arasında her iki gruba göre de ilişki söz konusudur. Korelasyon analizi sonuçlarına göre SePP ve sST2 arasında her iki grupta da ileri derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardır ($p<0,001$). Hasta grubunda SePP ve sST2 arasındaki korelasyon katsayısı 0,847 olup kontrol grubunda korelasyon katsayısı 0,894 dır.



Grafik 4: Selenoprotein P ve soluble ST2'nin hasta ve kontrol grubuna göre saçılım grafiği

Hasta grubundaki hastaların pro-BNP, troponin ve D-dimer seviyeleri ile selenoprotein P seviyesi karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir. SePP ile diğer laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonuçlarında sadece MPV, APTT ve INR değişkenlerinde düşük seviyede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p < 0,05$). Korelasyon katsayıları değerleri sırasıyla -0,203, 0,291 ve 0,204 tür. Korelasyon katsayıları çok düşük olduğu için bir ilişki ifade etmemektedir.

SePP ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon sonuçları Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21: Selenoprotein P ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı(r)	p değeri	Değişkenler	Korelasyon Katsayısı(r)	p değeri
Pro-BNP	0,027	0,792	RDW-CV	-0,050	0,566
Glukoz	-0,138	0,110	RDW-SD	-0,110	0,206
Üre	-0,081	0,353	Plt	0,052	0,548
Kreatinin	-0,133	0,123	PCT	-0,029	0,735
GFR	0,122	0,158	MPV	-0,203	0,018
Troponin T	-0,079	0,386	PDW	-0,143	0,098
ALT	-0,105	0,225	LENF	-0,036	0,681
AST	-0,087	0,317	LENF%	-0,010	0,908
GGT	-0,101	0,244	MONOSİT	-0,020	0,820
Na	0,041	0,635	MONOSİT%	-0,052	0,552
K	-0,053	0,542	NÖTROFİL	-0,012	0,889
Cl	-0,066	0,449	NÖTROFİL%	0,016	0,850
Kalsiyum	0,013	0,885	EOZİNOFİL	0,060	0,486
LDH	-0,161	0,062	EOZİNOFİL%	0,084	0,335
Total protein	-0,011	0,896	BAZOFİL	-0,108	0,213
Albumin	-0,095	0,273	BAZOFİL%	-0,076	0,382
CRP	0,154	0,075	NE/LY	0,009	0,920
Prokalsitonin	0,041	0,635	D-dimer	-0,095	0,287
Total bilirubin	-0,164	0,058	PCO2	0,192	0,207
WBC	-0,029	0,737	PH	-0,017	0,913
RBC	-0,037	0,674	PAO2	-0,055	0,722
Hb	-0,123	0,156	HCO3	0,318	0,033
Htc	-0,100	0,247	Ferritin	-0,101	0,469
MCV	-0,107	0,217	Fibrinojen	0,035	0,780
MCH	-0,150	0,083	APTT	0,291	0,001
MCHC	-0,159	0,065	INR	0,204	0,018

SST2 ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonuçlarında sadece glukoz, Na, LDH, total bilirubin ve APTT değişkenlerinde düşük seviyede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmüştür ($p < 0.05$). Korelasyon katsayı değerleri sırasıyla -0,184, 0,193, -0,170 ve 0,331 dir. Korelasyon katsayıları çok düşük olduğu için bir ilişki ifade etmemektedir.

SST2 ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22: SST2 ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları

Değişkenler	Korelasyon		Değişkenler	Korelasyon	
	Katsayısı(<i>r</i>)	<i>p</i>		Katsayısı(<i>r</i>)	<i>p</i>
Pro-BNP	0,042	0,682	RDW-CV	-0,141	0,102
Glukoz	-0,184	0,033	RDW-SD	-0,150	0,083
Üre	-0,054	0,530	Plt	-0,029	0,738
Kreatinin	-0,153	0,076	PCT	-0,085	0,325
GFR	0,134	0,122	MPV	-0,119	0,168
Troponin T	-0,116	0,204	PDW	-0,074	0,391
ALT	-0,068	0,432	LENF	-0,088	0,311
AST	-0,061	0,483	LENF%	-0,049	0,576
GGT	-0,111	0,199	MONOSİT	-0,081	0,350
Na	0,193	0,025	MONOSİT%	-0,085	0,325
K	-0,071	0,415	NÖTROFİL	0,005	0,955
Cl	0,033	0,701	NÖTROFİL%	0,042	0,627
Kalsiyum	-0,008	0,930	EOZİNOFİL	0,057	0,508
LDH	-0,170	0,049	EOZİNOFİL%	0,094	0,280
Total protein	-0,038	0,662	BAZOFİL	-0,139	0,109
Albumin	-0,095	0,271	BAZOFİL%	-0,084	0,331
CRP	0,157	0,069	NE/LY	0,050	0,566
Prokalsitonin	0,027	0,760	D-dimer	-0,126	0,159
Total bilirubin	-0,183	0,033	PCO2	0,111	0,469
WBC	-0,035	0,684	PH	-0,076	0,619
RBC	-0,024	0,781	PAO2	0,029	0,850
Hb	-0,091	0,292	HCO3	0,182	0,231
Htc	-0,063	0,465	Ferritin	-0,045	0,743
MCV	-0,075	0,386	Fibrinojen	0,032	0,793
MCH	-0,123	0,154	APTT	0,331	<0,001
MCHC	-0,145	0,093	INR	0,155	0,072

Hasta grubundakilerin TTE bulgularına göre 74 hastanın PAB değeri 25mmHg' in üzerinde olarak bulundu (%57). PAB'ı artmış olan hastalar ile PAB değeri 25' in altında olan hastalarda selenoprotein P ve soluble ST2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$)

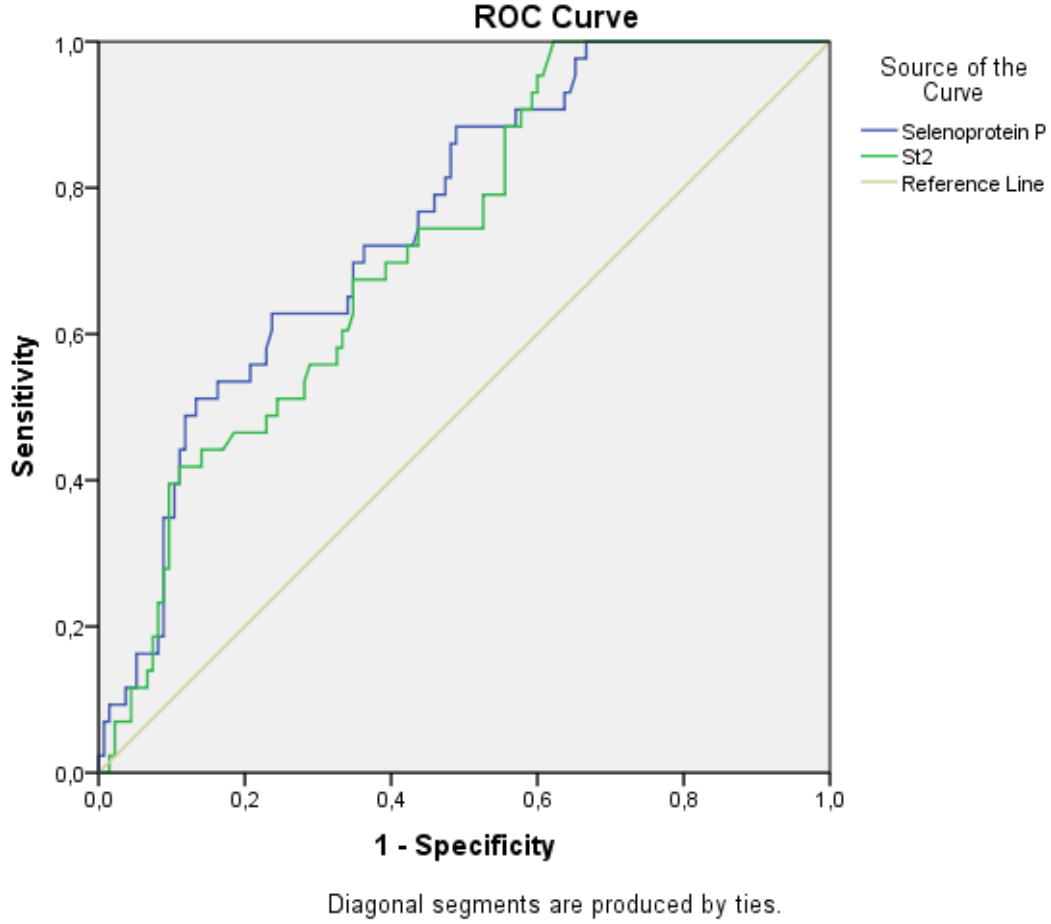
DVT eşlik eden PTE hastalarıyla DVT'nin eşlik etmediği hastalar arasında SePP ve sST2 değerlerinde ortalama seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($P>0,05$).

SePP değerinin hastalık tanısı için yapılan ROC analizi sonuçlarına göre cut off değeri 23,02 olarak bulunmuştur. Eğri altında kalan alan 0,754 (0,677-0,831) olup duyarlılık değeri %69,8, özgüllük değeri %65,2'dir.

SST2 değerinin hastalık tanısı için yapılan ROC analizine göre cut off değeri 14,11'dir. Eğri altında kalan alan 0,724 (0,645-0,803) olup duyarlılık değeri %65, özgüllük değeri %65,2'dir. SePP ve sST2 değerlerinin ROC analiz sonuçları Tablo 23'te ve Grafik 5'te gösterilmiştir.

Tablo 23: Selenoprotein P ve soluble ST2 ROC analizi sonuçları

	Cut-off	Eğri altında kalan alan (AUC)	Duyarlılık	Özgüllük	p değeri
Selenoprotein P	23,02	0,754 (0,677-0,831)	%69,8	%65,2	<0,001
Soluble ST2	14,11	0,724 (0,645-0,803)	%65,1	%65,2	<0,001



Grafik 5: Selenoprotein P ve soluble ST2 ROC eğrisi

Yapılan ikili lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre hasta grubu üzerinde hastalık riski açısından cinsiyet, yaş, BMI, SePP ve sST2 değişkenleri etkili bulunmuştur ($p < 0,05$). Cinsiyette kadınlar erkeklere göre 2,289 (1/0,437) kat daha az risklidir. Yaş artışı ile hastalık riskinin 1,061 kat arttığı görülmüştür. BMI artışı ise hastalık riskini 1,091 kat arttırmaktadır. SePP düzeyindeki azalmanın hastalık riskini 1,010 (1/0,990) arttırdığı bulunmuştur. SST2 düzeyindeki azalmanın ise hastalık riskini 1,013 (1/0,987) arttırdığı bulunmuştur. Hastalık riski üzerine etkili olan faktörlerin ikili lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24: Hastalık riski üzerine etkili olan faktörlerin ikili lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi

Değişkenler	β	S.H.	Wald	p değeri	Exp(β)	Exp(β) için %95 Güven Aralığı
Cinsiyet	-0,828	0,356	5,418	0,020	0,437	0,217-0,877
Yaş	0,059	0,015	15,13	<0,001	1,061	1,030-1,093
BMI	0,087	0,038	5,253	0,022	1,091	1,013-1,175
Selenoprotein P	-0,010	0,003	10,285	0,001	0,990	0,984-0,996
Soluble ST2	-0,013	0,006	4,936	0,026	0,987	0,977-0,999

5.TARTIŞMA

PTE, klasik olarak Virchow triadı (Venöz staz, vasküler endotelial hasar ve hiperkoagülabilité) sonucunda sistemik bir venden kaynaklanan trombüs materyalinin kalbin sağ tarafından pulmoner dolaşıma geçmesi ve pulmoner arterin bir veya daha fazla dalında kısmi veya tamamen tıkanması sonucu oluşur. Birçok tetikleyici faktör buna sebep olabilmektedir. Risk faktörlerini bilip bunları sorgulayabilmek tanıya giderken en büyük ipucunu oluşturmaktadır. Çalışmalarda bildirilen en sık görülen risk faktörleri; geçirilmiş VTE öyküsü, aktif kanser, majör travma, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü, yakın tarihte hastane yatışı, uzun uçuşlar, immobilite, obezite ve eşlik eden kalp hastalıklarıdır (8,9). Diğer risk faktörleri ise; östrojen içeren doğum kontrol ilaçları veya hormon tedavileri, gebelik, lohusalık, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve Behçet hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklardır (9,12). Venöz tromboembolizme neden olan çevresel edinsel faktörler dışında kalıtsal risk faktörleri de vardır. Kalıtsal risk faktörleri içinde ülkemizde en sık rastlanan Faktör V Leiden mutasyonudur. Bunun dışında faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de VTE’de anlamlı olduğu bulunmuştur (15,16). Trombofilinin ağırlığı VTE oluşma riskini etkilemektedir.

VTE'nin patofizyolojisinin temelini 19. yüzyılda Virchow tarafından tanımlanan; Staz, endotelial bozulma ve hiperkoagülabilité oluşturur (20). Embolinin boyutuna, tıkanan damar sayısına ve hastanın altta yatan kardiyopulmoner rezerv durumuna bağılı olarak asemptomatik hastadan ani ölüme kadar oldukça değışken klinik prezentasyon gösterir. En sık belirtisi dispne iken, sonra sırasıyla plöretik ağırı ve öksürüktür. PIOPED II çalışmasında başvuru şikayetleri arasında dispne en sık belirti olarak bulunmuşken; çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak %61 oranında dispne en sık belirti olarak saptanmıştır (38). Bu çalışmada ikinci sık belirti olarak plöretik vasıftaki göğüs ağırsıydı benzer şekilde bizim çalışmamızda da göğüs ağırsı ikinci en sık semptom idi. Birçok patolojiyle benzer semptomlarla karşımıza gelen pulmoner tromboemboli hastaları günümüzde tanı yöntemleri gelişmiş olmasına rağmen tanı anında hala güçlükler yaşanmaktadır. Yeni gelişen yöntemlere rağmen mortaliteyi öngörececek parametreler klinik pratikte kısıtlıdır.

Birçok hastalıkla aynı semptomlara sahip olan PTE’de tanı anında klinik şüphe en önemli basamak olup, sonrasında tanıya giden süreçte D-dimer, alt ekstremite kompresyon USG’si,

ekokardiyografi, BTPA, ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, pulmoner angiografiye uzanan yöntemler kullanılmaktadır. Kaldı ki ülkemizde ve dünyanın birçok ülkesinde sağlık merkezlerinin bir kısmında bu testlerin birçoğuna ulaşmak mümkün olamamaktadır, mümkün olsa bile uzun bekleme süresi klinisyenlerin çalışma şartlarını kısıtlamaktadır. Bu yüzden PTE tanı, tedavi ve takibinde biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. D-dimer endojen fibrinolitik sistemin trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür. D-dimer koagülasyon ve fibrinolitik aktivasyonun belirteci olarak en sık kullanılmakta olan biyokimyasal belirteçtir. Negatif prediktif değeri yüksek olan D-dimer özellikle klinik olarak düşük ve orta klinik olasılığa sahip hastalarda tanı dışlanmasında yardımcı olmaktadır. Yüksek klinik olasılık olan hastalarda D-dimer testinin negatif gelmesinin anlamı yoktur, bu hastalarda mutlaka ileri tanısal araştırma yapılması gerektirmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların D-dimer düzeyi ortalama 3,31 mg/L (min:0,04- max:22,5) (referans aralık:0-0,5) olarak hesaplanmıştır. D-dimer düzeyi ile SePP ve sST2 düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde ilişki saptanmamıştır.

Sağ ventrikül disfonksiyonu akut PTE'li hastalarda prognozun belirlenmesi ve tedavinin seçiminde önemli rol oynamaktadır. Ekokardiyografide dört boşluk end-diyastolik görüntülemelerde sağ ventrikülün sol ventrikül end-diyastolik çapına oranının 1'den büyük olması, paradoksal sağ ventriküler septal sistolik hareket, sağ ventrikül end-diyastolik çapının 30 mm'den daha fazla olması ve sPAB'ın artmış olması bulgularından en az birinin varlığında sağ ventrikül disfonksiyonundan söz edilir (43). Çalışmamızda hastaların 6 aylık takiplerinde mortalite ile sPAB değerleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Bu durumun sebebi örneklem büyüklüğünün kısıtlı olması, hastaların uzun dönem takiplerinin yapılmasına ihtiyaç olması, hasta grubunun nonmasif emboli hastalarından oluşması ve hastaların semptom sonrası hastaneye başvuru süresi net bilinmediğinden yani akut süreç üzerinden kaç gün geçtiğinin bilinmemesi olarak düşünülmüştür.

Kardiyak hasar göstergelerinden en yaygın kullanılan Troponin T ve I kardiyak kaslara spesifik enzimlerdir. Akut PTE'li hastaların %30'u ile %60'ı yüksek kardiyak troponin I veya T konsantrasyonlarına sahiptir (47). Yüksek troponin konsantrasyonlarının, artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (47). Çalışmamızda hasta grubunda bakılan troponin T değeri hastaların 6 aylık mortalite takiplerinde bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum hasta grubunda masif PTE vakası olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca troponin T ile SePP ve sST2 arasında bakılan korelasyon analizinde de anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Diğer kardiyak hasar göstergelerinden olan proBNP, akut PTE'ye bağlı RV basıncındaki aşırı yüklenme sonucu artan miyokardiyal gerilme nedeniyle salınır. Bu nedenle, natriüretik peptitlerin plazma seviyeleri, akut PTE'de RV işlev bozukluğunun şiddetini ve hemodinamik bozulmayı yansıtır (48). BNP, sağ ventrikül disfonksiyonu ve erken mortalite ile ilişkilidir. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak proBNP seviyesiyle 6 aylık mortalite takiplerinde ilişki bulunmuştur. 6 aylık takiplerinde toplamda ölen 6 hastanında proBNP değerleri daha yüksek olduğu görülmüştür. ProBNP seviyesi ile SePP ve sST2 seviyeleri arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı ilişki bulunamamıştır. Buna sebep olarak hastaların düşük ve orta riskli PTE vakaları olmalarına bağlanmıştır. Literatürde PTE'nin mortal olmasından sorumlu en önemli komplikasyonu olan sağ kalp yetmezliğinde, KVH, PAH, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar, maligniteler, vasküler patolojilerden özellikle periferik arter hastalığı ve AAA gibi birçok hastalıkta yapılmış çeşitli çalışmalarda SePP ve sST2 seviyeleri ile prognoz ve mortalite açısından anlamlı ilişki bulunmuştur.

SePP esas olarak hepatositler tarafından üretilen, aynı zamanda hücrel redoks durumunu ve metabolizmasını sürdürmek için diğer birçok hücre türünden eksprese edilen bir proteindir. Serumdaki selenyumun %60'ını taşıdığı gösterilmiştir (60,61). Selenyum, antioksidan kapasitede, reaktif oksijen türlerinin (ROS) eliminasyonunda ve inflamasyonda önemli bir rol oynayan selenoproteinlerde yüksek miktarda bulunur (58). Yüksek miktarda selenyum içerdiğinden selenyum düzeyi hakkında en doğru bilgiyi verecek biyobelirteçlerden birisi selenoprotein P'dir (62). SePP, glutatyon peroksidaz (GPX) aktivitesi sergiler ve fosfolipid hidroperoksitlerin bozunmasını katalize edebilir, böylece hücre membran bütünlüğünü korur ve LDL partiküllerini oksidasyonunu engeller. SePP'nin ayrıca peroksinitriti azalttığı ve bir heparin bağlama alanı yoluyla hücre dışı matris ile ilişki kurduğu bilinmektedir. Son olarak SePP, kadmiyum (Cd), arsenik (As) ve civa (Hg) gibi ağır metalleri bağlayarak oksidatif stresi azaltır ve böylece toksik hasarı önler.

Literatürde SePP düzeyi hakkında; maligniteler, konjestif kalp yetmezliği, akut miyokart enfektüsü, pulmoner arteriyel hipertansiyon, tiroid hastalıkları, alzheimer gibi birçok hasta grubunda çalışmalar mevcut iken literatürde PTE hastalarının araştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Sağ kalp yetmezliğinin önemli bir sebebi olan PTE hastalarında SePP değerinin bir önemi olup olmadığını göstermek amacıyla başlattığımız çalışmada SePP düzeyleri vaka grubunda anlamlı oranda düşük bulunmuştur. 1, 3 ve 6. aydaki mortalite ve prognozda bir etkisi olmadığı bulunmuştur. Çalışmamızda hasta sayısının az olması, masif PE hastalarının

olmaması, takip sürenin kısıtlı olması nedeni ile daha uzun süreli ve daha geniş hasta sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır. İsveçte Schomburg ve arkadaşlarının yaptığı geniş ölçekli bir çalışmada koroner arter hastalığı olmayan hastalar mortalite açısından takip edilmiştir. SePP düzeyi ile kardiyovasküler hastalıktan ve herhangi bir nedenden mortalite oranına bakılmıştır. Bu çalışmada SePP düzeyine göre bireyler 5 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar arasında herhangi bir nedenden veya KVH nedenli mortalite oranı SePP düzeyi en düşük olan grupta en yüksek bulunmuştur (84). Ayrıca yine aynı çalışmada takip edilen bu hastalarda kolorektal kanser riskinin SePP düzeyi düşük olanlarda arttığı görülmüştür (84). Çalışmamızda PTE hastalarından 10'unda KVH tanısı vardı ve bu hastalarda SePP düzeyi açısından KVH olmayanlar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır Bunun nedeni olarak örneklem büyüklüğümüzdeki KVH insidansının az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Akut miyokart infarktüsü (AMI) geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada AMI sonrası 1 ve 3. gün SePP düzeyleri bakılmış olup 3. güne kadar SePP düzeyinin yükseldiği sonrasında yavaş yavaş düştüğü görülmüştür. Hatta çalışmaya dahil edilen hastalarda SePP ile korele olarak ilk günlerde CRP artışında eşlik ettiğini görmüşlerdir. Burada SePP'nin akut inflamasyonda önemli bir modülatör olduğuna değinilmiştir (85). Daha önce yapılan bazı çalışmalarda da bu durum üzerinde durulmuştur. Örneğin akut ve otoimmün hastalığı olan bireylerin incelendiği bir çalışmada SePP düzeyinin inflamatuvar yanıtta ve CRP artışında sorumlu olabileceği vurgulanmıştır (86). Yine buna benzer farklı bir çalışmada akut travma sonrası SePP düzeyleri bakılmıştır ve akut inflamatuvar yanıtta etkisi olduğu savunulmuştur. Çalışmamızdaki hasta grubunda akut faz reaktanlarından CRP ve prokalsitonin seviyeleriyle serum SePP düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu durumun çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması Bürtner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre daha genç olmasından kaynaklı olabileceği düşünmekteyiz. Bu konuda literatüre yeni çalışmaların ufuk tutacağını umuyoruz.

Hasta grubunda DM, HT, KOAH, KVH ve astım tanıları olan hastalarda SePP düzeyi arasında korelasyona bakılmıştır. Yapılan korelasyon analizinde sadece KOAH hastalarında anlamlı ilişki bulunmuştur. KOAH tanısı olan hastalarda SePP düzeyi daha yüksek seviyelerde olduğu görülmüştür. KOAH hastalarında bu farkın nedenini açıklayacak literatürde bir çalışmaya rastlamadık. Biz bunun KOAH'ın kronik enflamatuvar sürecinden kaynaklanabileceği hipotezinden yola çıkarak oluşabileceğini söyleyebiliriz.

PAH hastalarında Kikuchi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 65 PAH tanılı hasta ile 20 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış olup vaka grubunda SePP değerleri kontrol

grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada, serum SePP düzeyleri daha yüksek olan PAH'lı hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm ve akciğer transplantasyon oranlarının diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve takip sırasında tıbbi tedaviye yanıt olarak serum SePP seviyelerindeki artışın kötü prognozu gösterdiği vurgulanmıştır (73,87). Bizim hasta grubumuzda tanımlı pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hasta yoktu fakat hasta grubuna bakıldığında EKO raporuna göre 74 hastanın sPAB değeri 25 mmHg'nın üzerindeydi. Bu hastalarda sPAB değeri ile SePP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum pulmoner embolinin akut sürecinde yapılan EKO bulgularına ait olduğu ve kontrolde EKO veya sağ kalp kateterizasyonu olmadığından anlamlı çıkmadığı kanısındayız.

Hasta grubundaki kişilerin 1, 3 ve 6. Ayda mortalite ve prognoz açısından ÖBS ve teletıp yöntemiyle takipleri yapılmıştır. Hastalarımızın klinik skorlamaya göre orta riskli olan üçü PTE nedeni hastane yatışları sırasında solunum yetmezliğinden hayatını kaybetmiştir. Geri kalan 132 hastanın 1 ve 3. ay takiplerinde herhangi bir ölüm görülmedi. 6. ay takiplerinde ise üç hastanın daha hayatını kaybettiği öğrenildi. Hayatını kaybeden hastalarda SePP değeri ile bir ilişki bulunamamıştır. Baktığımız klinik skorlama ve laboratuvar testlerinden pro-BNP ve PESİ değerlerinin mortalite üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Çalışmamızda SePP düzeyinin 6 aylık prognoz ve mortalitede anlamlı bir katkısının olmamasına rağmen hastalarda kontrol grubuna göre düşük seyretmesi dikkat çekmiştir. Hastalık riskinde ve/veya tanısında yol gösterici bir marker olabilir mi sorusunu aklımıza getirmiştir.

Soluble ST2; İnterlökin-1 reseptör ailesi üyesidir ve IL-33 için bir "tuzak" reseptörü olarak işlev görerek antioksidatif savunmada rol oynar(74–77). ST2 proteininin iki izoformu vardır; çözünür form (sST2 olarak adlandırılır), reseptör formu (ST2L olarak adlandırılır) (75). Normalde kardiyak fibroblastlar tarafından üretilen IL-33, ST2L'ye bağlanır ve bu kompleks bir dizi hücre içi sinyalleşme kaskadını aktive eder. ST2L/IL-33 birlikteliği kardiyak stres ve iskemik hasara uğrayan hücrelerde antifibrinolitik, antihipertrofik ve antiapoptotik etki oluşumunu sağlar (76,77). Kardiyak hasar durumunda miyokard gerilmesine bağlı, dolaşımda sST2 konsantrasyonunu artırır. Buda IL-33 için tuzak reseptör görevi gördüğü ve IL-33 ün olumlu etkilerini bloke ettiği düşünülmektedir. SST2 ise ST2L/IL33 birlikteliğini önleyerek bu protektif etkiyi yok eder. Sonuç olarak, daha yüksek sST2'nin artmış miyokardiyal fibrozis, olumsuz kardiyak yeniden şekillenme ve daha kötü kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olduğu savunulmaktadır (88).

ST2'nin çoğunluğu hasar görmüş kardiyak fibroblastlar ve kardiyomiyositlerden salınsada miyokard dışı hücrelerden de salınabilir. Bunlara örnek olarak çeşitli immün sistem hücreleri ve vasküler endotel hücreleri verilebilir.

Çalışmalar, sST2 seviyeleri klinik eşiğin üzerinde olan hastaların yüksek bir mortalite riskine sahip olduğunu, sST2 seviyeleri eşiğin altında olan hastaların çok düşük bir mortalite riskine sahip olduğunu göstermiştir (89,90) .

Literatürde PTE hastalarında bu konuda direkt bir çalışmaya rastlanılmamış olup aort diseksiyonu ayırıcı tanısı için yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, alınan kontrol grubunda 43 PTE hastası dahil edilmiş olup, PTE tanılı hastalarda AMI ve aort diseksiyonu olan hastalara göre sST2 değerinin daha düşük seyrettiği gösterilmiştir (91). Aynı çalışmada aort diseksiyonu olan hasta grubunda sST2'nin en yüksek değerlerde olduğu görülmüştür. Bu çalışmada sST2'nin daha çok damar düz kas hücresi gerilmesine bağlı olarak salgılandığı savunulmuştur. AMI hastalarında da sST2 değeri yüksek bulunmuştur fakat aort diseksiyonuna göre daha düşük seviyelerde olduğu görülmüştür. Buna sebep olarak da AMI ve PTE hastalarında küçük ve orta boy arter hasarı olduğu aort diseksiyonunda büyük damar hasarı olduğu için daha yüksek değerlerde olduğu savunulmuştur ve bu sST2 yüksekliği kardiyak hasardan çok damar düz kas gerilmesine bağlanmıştır (91). Çalışmamızda hasta grubunda sST2 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Bu düşüklüğün 6 aylık takip süresinde prognoz ve mortalite ile ilişkisi bulunamamıştır. Ayrıca ek hastalığı olan hastalarda mevcut ek hastalıklarla sST2 düzeyinin korelasyonunun olmadığı görülmüştür. Çalışmamızın hasta popülasyonunda düşük ve orta riskli hastaların olması, yüksek riskli hastaların ve ciddi sağ kardiyak disfonksiyonu olan hastaların dahil edilmemesi mortalite ve prognoz takibini etkilediğini düşünmekteyiz. Ayrıca hastaların hastalık başlangıcı ve hastaneye başvuru süresindeki farklılıklarında etkilediğini düşünmekteyiz.

SST2 düzeyi ilk olarak malignitelerde araştırılmış olup sonrasında inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda, enfeksiyöz hastalıklar ve kardiyak hastalıklarda araştırılmıştır. Tuegel ve ark. tarafından 883 kronik kalp hastalığı tanısı olan hastanın dahil edildiği bir çalışmada kalp yetmezliği şiddetiyle sST2 değerinin ilişkisi olduğu bu hastalarda daha yüksek seyrettiği gösterilmiştir ve yüksek olmasının kardiyak stresi gösterdiği bununda mortalite ve prognoz takibinde anlamlı olduğu savunulmuştur(90). Oshikawa ve ark. sağlıklı bireylere veya diğer akciğer hastalıkları olan hastalara kıyasla astım hastalarında anlamlı olarak daha yüksek serum sST2 konsantrasyon değerleri olduğunu doğruladılar. Ayrıca, astım alevlenmesinin ciddiyeti ile serum sST2 seviyesindeki artışla doğru orantılı olarak buldular. Sonuçları, serumdaki sST2'nin, atopik astımlı hastalarda akut alevlenmeyi indükleyerek Th2 aracılı

alerjik enflamasyon ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuşlardır (92). 49 tane IPF tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada yüksek sST2 seviyesi ile akciğer fibrozis derecesi ve alevlenmeyi öngörmeye kullanılabileceği vurgulanmıştır (93). Martinez-Rumayor ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 80'inde KOAH alevlenmesi, 69'unda astım alevlenmesi, 64'ünde pnömoni, 18'inde PTE ve 6'sında akut bronşit tanılı hastada sST2 seviyesiyle mortalite oranlarına bakılmıştır ve sST2 düzeyi yüksek olan grupta mortalite oranı yüksek bulunmuştur (94).

Sepsis hastalarında yapılan çeşitli çalışmalarda da enfeksiyon kaynağından bağımsız olarak anlamlı derecede yüksek sST2 seviyeleri görülmüştür (95). Ayrıca sepsis hastalarında sST2 seviyesinde stabil yükselme mortalite ile ilişkili olarak saptanmış, mortalite takibinde anlamlı olabileceği vurgulanmıştır. Yine Brunner ve ark. yaptığı bir çalışmada, septik hastaların serum sST2 düzeyinin travma, abdominal cerrahi ve sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde arttığını vurgulamışlardır (96).

Sonuç olarak pulmoner tromboemboli hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hem SePP düzeyi hem de sST2 düzeyi için her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Hasta grubunda bu değerlerin daha düşük seyrettiği görülmüştür. Yaptığımız ikili lojistik regresyon analizine göre SePP düzeyindeki azalmanın hastalık riskini 1,010 (1/0,990) arttırdığı, sST2 düzeyindeki azalmanın ise hastalık riskini 1,013 (1/0,987) arttırdığı bulunmuştur.

Ayrıca SePP ile sST2 düzeyleri arasında da önemli derecede korelasyon vardı ($p < 0.001$). Çalışmamızdaki hastaların 6 aylık mortalite takiplerinde SePP ve sST2 düzeyleriyle mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Uzun dönem ve geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hasta grubundaki hastaların ek hastalıklar açısından sınıflandırılmasında 10 hastada (%7,4) koroner arter hastalığı, 31 hastada (%23) hipertansiyon, 16 hastada (%11,9) Diyabetes Mellitus, 9 hastada (%6,7) astım ve 15 hastada (%11,1) kronik obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü vardı. Ek hastalığı olan bu hastalarla hem sST2 düzeyi hem de SePP düzeyi ile korelasyon bakıldığında sadece SePP düzeyi ile KOAH hastaları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bunun sebebinin KOAH'ın kronik enflamatuvar sürecinde hiperenflasyonla KVH oluşturma potansiyeli ve sağ kalp yüklenmesine neden olabilmesinden kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Bu konuyla ilgili literatürde yeterince çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamız süresince incelediğimiz çok sayıda çalışmada farklı SePP ve sST2 düzeylerinin elde edildiğini gözlemledik. Bu marker düzeylerinin birçok etkenden etkilediğini

gösterilmiştir. Özellikle cinsiyet, yaş ve BMI göre farklılıklar göstermektedir. Yapılan çalışmalara göre net bir cut-off değeri olmayıp yüksekliği veya düşüklüğünün hastalıklardaki etkisinin gösterilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte rutin ve araştırma uygulamaları için serum numunelerindeki SePP ve sST2 konsantrasyonunun doğru ölçümü ve yorumlanması, uygun yöntemlerin kullanılmasını ve sonucu etkileyebilecek yöntemlerin tanınmasını gerektirir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından en önemlisi hasta sayısının nispeten az olmasıdır, bir diğer kısıtlılık örneklem seçim kriterlerinde masif embolinin bulunmamasıdır. Ayrıca hastaların serum selenyum düzeyinin bakılmaması, selenyum düzeyinin birçok faktörden etkileniyor olması da kısıtlılıklarımızdandır. Hastaların semptom sonrası EKO bakılma günlerinin aynı olmaması yine hastalardan kan numunelerinin alınma günlerinin aynı olmaması yani bazı örneklerin uzun süre bazı örneklerin -80 derecede kısa süre beklemiş olmasının da etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Her ne kadar literatürde diğer çalışmalarda da benzer saklama koşulları sağlanmış olsa da SePP ve sST2'nin serumdaki düzeylerinin bölgesel farklılıklardan, beslenme şekllinden, ortam şartlarından etkilebileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak PTE yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesine rağmen mortalitesi yüksek bir hastalık olarak seyretmektedir ve bu durumu öngörece parametreler klinik pratikte kısıtlıdır. Bu yüzden pulmoner emboli tanı, tedavi ve takibinde klinisyenlere ışık tutacak biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bizde SePP ve sST2 ile literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

KAYNAKLAR

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology [Internet]. 2014 Nov;34(11):2363–71. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.114.304488>
2. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Münzel T, Konstantinides S v., et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *European Heart Journal*. 2020 Jan 21;41(4):522–9.
3. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circulation Research*. 2016 Apr 29;118(9):1340–7.
4. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding Pulmonary Embolism at the Bedside without Diagnostic Imaging: Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism Presenting to the Emergency Department by Using a Simple Clinical Model and D-Dimer [Internet]. 2001. Available from: www.annals.org
5. Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, Wells PS, Verhamme P, Beyer-Westendorf J, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Advances*. 2018 Apr 10;2(7):788–96.
6. Mai V, Bertolotti L, Cucherat M, Jardel S, Grange C, Provencher S, et al. Extended anticoagulation for the secondary prevention of venous thromboembolic events: An updated network meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019 Apr 1;14(4).
7. van der Wall SJ, van der Pol LM, Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Schulman S, Prandoni P, et al. Fatal recurrent VTE after anticoagulant treatment for unprovoked VTE: A systematic review. Vol. 27, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2018.
8. Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012 May 1;125(17):2092–9.
9. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Vol. 107, *Circulation*. 2003.
10. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Common Cancers [Internet]. Available from: <http://seer.cancer.gov/tools/ssm/>
11. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. 2013; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/122/10/1712/1367602/1712.pdf>
12. Blanco-Molina Á, Rota L, di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use: Findings from the RIETE Registry. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010 Feb;103(2):306–11.
13. Articles [Internet]. Available from: www.thelancet.com
14. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. 2008; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/111/10/4902/1294353/zh801008004902.pdf>
15. Lian TY, Lu D, Yan XX, Tan JS, Peng FH, Zhu YJ, et al. Association between congenital thrombophilia and outcomes in pulmonary embolism patients. *Blood Advances*. 2020 Dec 8;4(23):5958–65.

16. Stern RM, Al-Samkari H, Connors JM. Thrombophilia evaluation in pulmonary embolism. Vol. 34, *Current Opinion in Cardiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 603–9.
17. Enetic G, Usceptibility S, Enous T v, Hrombosis T, Ri U, Eligsohn S, et al. Medical Progress 1222 · [Internet]. Vol. 344, *N Engl J Med*. 2001. Available from: www.nejm.org
18. Errold J, Evine SL, Oyce J, Auch R. T HE A NTIPHOSPHOLIPID S YNDROME [Internet]. Vol. 346, *J Med*. 2002. Available from: www.nejm.org
19. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: Biological mechanisms. Vol. 76, *Thorax*. BMJ Publishing Group; 2021. p. 412–20.
20. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: A question of attribution. Vol. 143, *British Journal of Haematology*. 2008. p. 180–90.
21. Burrowes KS, Clark AR, Wilsher ML, Milne DG, Tawhai MH. Hypoxic pulmonary vasoconstriction as a contributor to response in acute pulmonary embolism. *Annals of Biomedical Engineering*. 2014;42(8):1631–43.
22. Delcroix M, Melot C, Vermeulen F. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange in acute canine pulmonary embolism [Internet]. Available from: www.physiology.org/journal/japopl
23. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. 1991;100(3):598–603.
24. Konstantinides S v., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). Vol. 41, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2020. p. 543–603.
25. Jandik J, Endrys J, Rehulovb E, Mrbz J, Sedlaeek J, de Geest H. Bronchial arteries in experimental pulmonary infarction: angiographic and morphometric study. Vol. 27, *Cardiovascular Research*. 1993.
26. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. *Annals of Internal Medicine* Use of a Clinical Model for Safe Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism [Internet]. Vol. 129. 1998. Available from: <http://annals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/aim/19923/>
27. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Ricco GDI, Tonelli L, et al. Accuracy of Clinical Assessment in the Diagnosis of Pulmonary Embolism [Internet]. Vol. 159, *Am J Respir Crit Care Med*. 1999. Available from: www.atsjournals.org
28. Pollack C v., Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O’Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: Initial report of EMPEROR (multicenter emergency medicine pulmonary embolism in the real world registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 8;57(6):700–6.
29. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman M v., et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*. 2018 Dec 14;39(47):4186–95.
30. Pollack C v., Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O’Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: Initial report of EMPEROR

- (multicenter emergency medicine pulmonary embolism in the real world registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 8;57(6):700–6.
31. Penalzoza A, Verschuren F, Meyer G, Quentin-Georget S, Soulie C, Thys F, et al. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Annals of Emergency Medicine*. 2013;62(2).
 32. Righini M, van Es J, den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: The ADJUST-PE study. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2014 Mar 19;311(11):1117–24.
 33. 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. *Academic Emergency Medicine*. 2015 Oct 1;22(10):1127–37.
 34. Zubairi ABS, Husain SJ, Irfan M, Fatima K, Zubairi MA, Islam M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2007;19(1):29–31.
 35. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest*. 1996;109(1):78–81.
 36. Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman LR, Gefter WB, Gottschalk A, Mayo JR, et al. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: A statement from the Fleischner Society. Vol. 245, *Radiology*. 2007. p. 315–29.
 37. Wittram C, Maher MM, Yoo AJ, Kalra MK, Shepard JAO, McCloud TC. CT angiography of pulmonary embolism: Diagnostic criteria and causes of misdiagnosis. *Radiographics*. 2004;24(5):1219–38.
 38. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism [Internet]. Vol. 354, *n engl j med*. 2006. Available from: www.nejm.org
 39. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. Vol. 36, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009. p. 505–21.
 40. Qanadli SD, el Hajjam M, Mesurole B, Barré O, Bruckert F, Joseph T, et al. Abbreviations: PE pulmonary embolism V-P ventilation-perfusion 1 From the Departments of Radiology Pulmonary Embolism Detection: Prospective Evaluation of Dual-Section Helical CT versus Selective Pulmonary Arteriography in 157 Patients 1. Vol. 217, *Radiology*. 2000.
 41. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, Kumar AB, Davis SJ, Fallon MJ, et al. Vascular and Interventional Radiology Acute Pulmonary Embolism: Diagnosis with MR Angiography 1.
 42. Konstantinides S v., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Ageno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). Vol. 41, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2020. p. 543–603.
 43. Sugiura E, Dohi K, Onishi K, Takamura T, Tsuji A, Ota S, et al. Reversible Right Ventricular Regional Non-Uniformity Quantified by Speckle-Tracking Strain Imaging in Patients With Acute Pulmonary Thromboembolism. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009 Dec;22(12):1353–9.
 44. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-Term Clinical Outcome of Patients With Acute Pulmonary Embolism, Normal Blood

- Pressure, and Echocardiographic Right Ventricular Dysfunction [Internet]. Vol. 101, *Circulation*. 2000. Available from: <http://www.circulationaha.org>
45. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Papers Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism.
 46. da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016 Sep 1;14(9):1765–72.
 47. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Circulation*. 2007 Jul;116(4):427–33.
 48. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW, Haghi D, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *European Respiratory Journal*. 2012 Apr 1;39(4):919–26.
 49. Kiely DG, Kennedy NS, Pirezada O, Batchelor SA, Struthers AD, Lipworth BJ. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Respiratory Medicine*. 2005 Oct;99(10):1286–91.
 50. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003 May 27;107(20):2545–7.
 51. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Vol. 29, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2008. p. 2276–315.
 52. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: Saves lives but underused. *American Journal of Medicine*. 2012 May;125(5):465–70.
 53. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15 520 patients with venous thromboembolism: Findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) registry. *Circulation*. 2008 Apr 1;117(13):1711–6.
 54. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Available from: <http://dx.doi.org/>
 55. Torbicki A. Assessing the severity of acute pulmonary embolism: Back to the future? Vol. 40, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2019. p. 911–3.
 56. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 2014 Apr 10;370(15):1402–11.
 57. Cone JE, Martin R, Rio D, Davis JN, Stadtman TC. Chemical characterization of the selenoprotein component of clostridial glycine reductase: Identification of selenocysteine as the organoselenium moiety. Vol. 73. 1976.
 58. Benstoem C, Goetzenich A, Kraemer S, Borosch S, Manzanares W, Hardy G, et al. Selenium and its supplementation in cardiovascular disease—what do we know? Vol. 7, *Nutrients*. MDPI AG; 2015. p. 3094–118.
 59. Kryukov G v., Castellano S, Novoselov S v., Lobanov A v., Zehtab O, Guigó R, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* (1979). 2003 May 30;300(5624):1439–43.
 60. Letsiou S, Nomikos T, Panagiotakos DB, Pergantis SA, Fragopoulou E, Pitsavos C, et al. Gender-specific distribution of selenium to serum selenoproteins: Associations with total selenium levels, age, smoking, body mass index, and physical activity. *BioFactors*. 2014 Sep 1;40(5):524–35.

61. Persson Moschos M. Selenoprotein P. Vol. 57, CMLS, Cell. Mol. Life Sci. 2000.
62. Hill KE, Wu S, Motley AK, Stevenson TD, Winfrey VP, Capecchi MR, et al. Production of selenoprotein P (Sepp1) by hepatocytes is central to selenium homeostasis. *Journal of Biological Chemistry*. 2012 Nov 23;287(48):40414–24.
63. Hughes DJ, Kunická T, Schomburg L, Liška V, Swan N, Souček P. Expression of selenoprotein genes and association with selenium status in colorectal adenoma and colorectal cancer. *Nutrients*. 2018 Nov 1;10(11).
64. Federige MAF, Romaldini JH, Miklos ABPP, Koike MK, Takei K, Portes EDS. Serum selenium and selenoprotein-p levels in autoimmune thyroid diseases patients in a select center: A transversal study. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2017 Dec 1;61(6):600–7.
65. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis 1,2,3.
66. 260S GE AND YANG [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/57/2/259S/4715285>
67. de Lorgeril M, Salen P, Accominotti M, Cadau M, Steghens JP, Boucher F, et al. Dietary and blood antioxidants in patients with chronic heart failure. Insights into the potential importance of selenium in heart failure. Vol. 3, *European Journal of Heart Failure*. 2001.
68. Meyer HA, Endermann T, Stephan C, Stoedter M, Behrends T, Wolff I, et al. Selenoprotein P Status Correlates to Cancer-Specific Mortality in Renal Cancer Patients. *PLoS ONE*. 2012 Oct 9;7(10).
69. Mork H, Al-Taie OH, Bahr K, Zierer A, Beck C, Scheurlen M, et al. Inverse mRNA expression of the selenocysteine-containing proteins GI-GPx and SeP in colorectal adenomas compared with adjacent normal mucosa. *Nutrition and Cancer*. 2000;37(1):108–16.
70. Wang Q, Gong L, Dong R, Qiao Q, He XL, Chu YK, et al. Tissue Microarray Assessment of Selenoprotein P Expression in Gastric Adenocarcinoma. Vol. 37, *The Journal of International Medical Research*. 2009.
71. Meyer HA, Hollenbach B, Stephan C, Endermann T, Morgenthaler NG, Cammann H, et al. Reduced serum selenoprotein P concentrations in German prostate cancer patients. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2009 Sep;18(9):2386–90.
72. Epplein M, Burk RF, Cai Q, Hargreaves MK, Blot WJ. A prospective study of plasma selenoprotein P and lung cancer risk among low-income adults. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2014;23(7):1238–44.
73. Kikuchi N, Satoh K, Satoh T, Yaoita N, Siddique MAH, Omura J, et al. Diagnostic and Prognostic Significance of Serum Levels of SeP (Selenoprotein P) in Patients with Pulmonary Hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019 Dec 1;39(12):2553–62.
74. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: The new kid in the IL-1 family. Vol. 10, *Nature Reviews Immunology*. 2010. p. 103–10.
75. Villarreal DO, Weiner DB. Interleukin 33: A switch-hitting cytokine. Vol. 28, *Current Opinion in Immunology*. Elsevier Ltd; 2014. p. 102–6.
76. Mueller T, Jaffe AS. Soluble ST2 - Analytical considerations. Vol. 115, *American Journal of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2015. p. 8B-21B.
77. Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. Vol. 443, *Clinica Chimica Acta*. Elsevier; 2015. p. 57–70.
78. Bayes-Genis A, Januzzi JL, Gaggin HK, de Antonio M, Motiwala SR, Zamora E, et al. ST2 pathogenetic profile in ambulatory heart failure patients. *Journal of Cardiac Failure*. 2015 Apr 1;21(4):355–61.

79. Gaggin HK, Januzzi JL. Biomarkers and diagnostics in heart failure. Vol. 1832, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2013. p. 2442–50.
80. Gaggin HK, Januzzi JL. Biomarkers and diagnostics in heart failure. Vol. 1832, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2013. p. 2442–50.
81. Dieplinger B, Januzzi JL, Steinmair M, Gabriel C, Poelz W, Haltmayer M, et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma - The Presage™ ST2 assay. *Clinica Chimica Acta*. 2009 Nov 3;409(1–2):33–40.
82. Chen LQ, de Lemos JA, Das SR, Ayers CR, Rohatgi A. Soluble ST2 is associated with all-cause and cardiovascular mortality in a population-based cohort: the dallas heart study. *Clinical Chemistry*. 2013 Mar;59(3):536–46.
83. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, Coglianese E, McCabe EL, Cheng S, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: The framingham heart study. *Circulation*. 2012 Sep 25;126(13):1596–604.
84. Schomburg L, Orho-Melander M, Struck J, Bergmann A, Melander O. Seleno protein-P deficiency predicts cardiovascular disease and death. *Nutrients*. 2019 Aug 1;11(8).
85. Büttner P, Obradovic D, Wunderlich S, Feistritz HJ, Holzworth E, Lauten P, et al. Selenoprotein P in Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *Shock*. 2020 Jan 1;53(1):58–62.
86. Duntas LH. Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms. Vol. 41, *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2009. p. 443–7.
87. Kikuchi N, Satoh K, Kurosawa R, Yaoita N, Elias-Al-Mamun M, Siddique MAH, et al. Selenoprotein P promotes the development of pulmonary arterial hypertension: Possible novel therapeutic target. *Circulation*. 2018;138(6):600–23.
88. Daniels LB, Bayes-Genis A. Using ST2 in cardiovascular patients: A review. Vol. 10, *Future Cardiology*. Future Medicine Ltd.; 2014. p. 525–39.
89. Mueller T, Leitner I, Egger M, Haltmayer M, Dieplinger B. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2015 May 1;445:155–60.
90. Tuegel C, Katz R, Alam M, Bhat Z, Bellovich K, de Boer I, et al. GDF-15, Galectin 3, Soluble ST2, and Risk of Mortality and Cardiovascular Events in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018 Oct 1;72(4):519–28.
91. Wang Y, Tan X, Gao H, Yuan H, Hu R, Jia L, et al. Magnitude of soluble ST2 as a novel biomarker for acute aortic dissection. *Circulation*. 2018;137(3):259–69.
92. Measurement of hST2 Protein and IL-5 Levels in Sera Detection of hST2 Protein in Serum of Patients with Atopic Asthma.
93. Tajima S, Oshikawa K, Tominaga SI, Sugiyama Y. The Increase in Serum Soluble ST2 Protein Upon Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2003;124(4):1206–14.
94. Martinez-Rumayor A, Camargo CA, Green SM, Baggish AL, O'Donoghue M, Januzzi JL. Soluble ST2 plasma concentrations predict 1-year mortality in acutely dyspneic emergency department patients with pulmonary disease. *American Journal of Clinical Pathology*. 2008 Oct;130(4):578–84.
95. Hoogerwerf JJ, Tanck MWT, van Zoelen MAD, Wittebole X, Laterre PF, van der Poll T. Soluble ST2 plasma concentrations predict mortality in severe sepsis. *Intensive Care Medicine*. 2010 Apr;36(4):630–7.
96. Brunner M, Krenn C, Roth G, Moser B, Dworschak M, Jensen-Jarolim E, et al. Increased levels of soluble ST2 protein and IgG1 production in patients with sepsis and trauma. *Intensive Care Medicine*. 2004;30(7):1468–73.

