



VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ

AKUT PULMONER EMBOLİDE APELİN 13, NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ
LİPOKALİN VE
HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEN FAKTÖR 1ALFA DÜZEYLERİNİN YENİ
BİYOBELİRTEÇ OLARAK
KULLANILMASI VE MORTALİTE GRUPLARINI BELİRLEMEDEKİ ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nuruban Delal BAYKAL
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Buket MERMİT

Van, 2023



**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ**

**AKUT PULMONER EMBOLİDE APELİN 13, NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ
LİPOKALİN VE
HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEN FAKTÖR 1ALFA DÜZEYLERİNİN YENİ
BİYOBELİRTEÇ OLARAK
KULLANILMASI VE MORTALİTE GRUPLARINI BELİRLEMEDEKİ ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Nuruban Delal BAYKAL
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Buket MERMİT**

Van, 2023

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TTU-2022-10101 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

Teşekkür

Uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir konuda bilgisini ve tecrübesini paylaşmaktan çekinmeyen, her zaman güler yüzlü olan, tezim için yol gösteren ve her konuda bana destek olan sayın **Doç. Dr. Buket MERMİT** hocama;

Her zaman bir şeyler öğretmek çabasında olan, tecrübelerini bize aktaran, her yardıma ihtiyacım olduğunda ellerinden geleni yapan, bilgileriyle bizlere ışık tutan hocalarım **Prof. Dr. Aysel SÜNNEÇİOĞLU'na, Prof. Dr. Selvi AŞKAR'a, Doç. Dr. Ahmet ARISOY'a, Doç. Dr. Hanifi YILDIZ'a, Doç. Dr. Hülya GÜNBATAR'a, Doç. Dr. Selami EKİN'e** saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu sürecin güzel geçmesine katkıda bulunan sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve hemşiresiyle, sekreterleriyle, personelleriyle göğüs hastalıkları aileme,

Bugünlere gelmemi sağlayan, daima sevgilerini ve desteklerini hissettiğim canım annem, babam ve kardeşime,

Güzel zamanlarda da zor zamanlarda da her zaman yanımda olan, desteği ile beni güçlendiren sevgili eşim Birhan Baykal'a

Bu süreci birlikte tamamladığımız, güler yüzü ve enerjisi ile beni destekleyen canım arkadaşım Berfin Yücel'e

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nuruban Delal BAYKAL

Mart-2023

ÖZET

Amaç: Pulmoner tromboembolizm pulmoner arter ve dallarının pıhtı tarafından tıkanması ile oluşan önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu yüzden tanısını koymak ve uygun tedaviyi başlamak çok önemlidir. Ancak tanıda kullandığımız bazı belirteçler duyarlı olmasına rağmen özgül değildir. Sıklıkla kullandığımız biyobelirteçler malignite, post operatif dönem, gebelik, kronik böbrek yetmezliği gibi durumlarda yanıltıcı sonuçlar verebilmekte, gereksiz incelemelere neden olabilmektedir. Bu nedenle akut pulmoner tromboemboli tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olan yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Hipoksi ile İndüklenen Faktör 1alfa (HIF 1-alfa), Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL) ve Apelin 13'ün pulmoner tromboembolide kullanılabilecek biyobelirteçler midir ve bu biyobelirteçler mortalite riskini belirlemede başarılı mıdır sorularına cevap aradık.

Yöntem: Çalışmamız Van YYÜ Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi'nde göğüs hastalıkları servis ve yoğun bakımında veya diğer servis ve yoğun bakımlarında yatan ya da ayaktan tedavi edilen ve akut pulmoner tromboemboli tanısı alan hastalar üzerinde prospektif olarak yapıldı. Hasta grubuna 18 yaş ve üzerinde olan akut pulmoner tromboemboli tanısı alan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edildi. Hasta gruplarıyla karşılaştırmak üzere yakın yaş grubunda, benzer cinsiyet dağılımına sahip, akut pulmoner tromboemboli tanısı olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerden kontrol grubu oluşturuldu.

Bulgular: Çalışmaya 94 akut pulmoner tromboemboli tanılı hasta ve 30 kişilik kontrol grubu olmak üzere toplam 124 kişi dahil edildi. HIF-1 alfa seviyesi hasta grupta kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p=0,03$). Aynı zamanda HIF-1 alfa seviyesi yüksek mortalite riskli grupta kontrol grubuna, düşük mortalite riskli gruba ve orta-düşük mortalite riskli gruba göre daha yüksek bulundu (sırasıyla $p= 0,000, 0,011, 0,002$). NGAL seviyesinde hasta grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmazken, mortalite grupları arasında anlamlı fark izlendi. NGAL seviyesi yüksek mortalite riskli grupta kontrol grubuna, düşük mortalite riskli gruba ve orta-düşük mortalite riskli gruba göre daha yüksek bulundu (sırasıyla $p= 0,001, 0,000, 0,010$). Apelin 13 seviyelerinde ise hasta grup ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında da mortalite risk gruplarının karşılaştırılmasında da anlamlı sonuçlara rastlanmadı.

Sonuç: Sonuç olarak HIF-1 alfa hem hasta olan ve olmayan grubu ayırmada hem de hasta grupta yüksek mortalite riski olanları belirlemede umut vadeden bir biyobelirteçtir. Aynı zamanda NGAL’da yine pulmoner tromboembolizm vakalarında yüksek mortalite riski olan grubu belirlemede başarılı bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: pulmoner tromboembolizm, hipoksi ile indüklenen faktör 1-alfa, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, apelin 13, d-dimer



ABSTRACT

Background: Pulmonary thromboembolism is an important cause of mortality and morbidity as a result of clots occluding pulmonary artery and its branches. Due to this, it is really important to diagnose pulmonary thromboembolism and start the treatment it. Even though the markers we use in diagnosis of pulmonary embolism are sensitive, they are not specific enough. The biomarkers we often use can give misleading results and cause more unnecessary tests in cases such as malignancy, postoperative period, pregnancy, chronic renal failure etc. As a result of this reason, new biomarkers with greater sensitivity and specificity are needed in the diagnosis of acute pulmonary embolism. We sought answers of the questions “can HIF-1-alpha (Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha), NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) and Apelin 13 the biomarkers be used in diagnosis of pulmonary embolism?” and “are these biomarkers successful at determination of risk of mortality?”.

Method: Our study was done prospectively on inpatient people who are staying at pulmonology service and intensive care unit or at other hospital services and intensive care units, and also outpatient people that are diagnosed with acute pulmonary thromboembolism in Van YYU Medical School Dursun Odabaş Medical Center. The patient group in this study includes patients diagnosed with acute pulmonary thromboembolism who were older than 18 years old and also that gave their constant to be a part of the study. A control group was formed in order to be compared to the patient group with people who had not been diagnosed with acute pulmonary thromboembolism, were of similar ages and gender distribution and gave their constant to be a part of the study.

Results: The study involved total of 124 individuals including 94 patients who had been diagnosed with acute pulmonary thromboembolism and the control group of 30. The patient group had significantly higher level of HIF-1alpha compared to the control group ($p=0,03$). At the same time, it was observed that the level of HIF-1alpha was higher at the high-risk group compared to control group, low-risk group, intermediate-low-risk group ($p=0,000, 0,011, 0,002$; respectively).

There is no significant difference between the patient group and the control group while there is a significant difference in NGAL level between different mortality groups. The NGAL level was observed higher at the high-risk group compared to control group, low-risk group, intermediate-low-risk group ($p= 0,001, 0,000, 0,010$; respectively). There is no significant difference in Apelin 13 level between patient group and control group and between different mortality risk groups.

Conclusion: In conclusion, HIF-1 α is a promising biomarker in specification of the presence of pulmonary thromboembolism and also in the determination of people with high-risk mortality. Furthermore, NGAL can be used as a successful biomarker at identifying the pulmonary thromboembolism patients with the high-risk mortality.

Key Words: pulmonary thromboembolism, hypoxia inducible factor 1, neutrophil gelatinase associated lipocalin, apelin 13, d-dimer

İçindekiler

Teşekkür	4
Öz	5
Abstract	7
Tablolar Dizini.....	11
Şekiller Dizini.....	12
Grafikler Dizini.....	13
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	14
Bölüm 1 Giriş-Amaç	15
Bölüm 2 Genel Bilgiler	16
2.1.Epidemiyoloji	16
2.2. Risk Faktörleri	17
2.3. Fizyopatoloj	19
2.4. Klinik Değerlendirme	21
2.4.1. Derin Ven Trombozunun Semptom ve Bulguları.....	22
2.4.2. Pulmoner Tromboembolizmin Semptom ve Bulguları	22
2.4.3. Klinik Olasılık Skorlamaları	24
2.5. Tanı, Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri	27
2.5.1 Tanı	27
2.5.2. Laboratuvar İncelemeleri.....	27
2.5.3. Diğer Biyobelirteçler.....	29
2.5.4 Görüntüleme Yöntemleri	32
2.5.5. Tanı Algoritmaları	37
2.6. Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi.....	41
2.7. Tedavi.....	44
Bölüm 3 Gereç ve Yöntem.....	49
3.1. Laboratuvar Değerlendirme Yöntemleri	50
3.2. Verilerin İstatistiksel Analizi	50
Bölüm 4 Bulgular.....	51
Bölüm 5 Tartışma	68

Bölüm 6 Sonuç	72
Bölüm 7 Kaynaklar	73



Tablolar Dizini

- Tablo 1.** VTE İçin Risk Faktörleri
- Tablo 2.** PTE'nin Semptom ve Bulguları
- Tablo 3.** Wells Klinik Olasılık Skorlaması
- Tablo 4.** Modifiye Geneva Klinik Olasılık Skorlaması
- Tablo 5.** PTE'nin Akciğer Grafisi Bulguları
- Tablo 6.** EANM 2019 Rehberine Göre V/P Sintigrafisi Sınıflandırması
- Tablo 7.** PESI ve Basitleştirilmiş PESI Sınıflandırılması
- Tablo 8.** PTE Olgularında Erken Mortalite Riskine Göre Sınıflama
- Tablo 9.** Hestia Dışlama Kriterleri
- Tablo 10.** Hasta ve Kontrol Grubun Cinsiyet Dağılımları
- Tablo 11.** Kontrol Grubu ve Hasta Grubun Verilerinin Karşılaştırılması
- Tablo 12.** Gruplar Arasında Komorbiditelerin Karşılaştırılması
- Tablo 13.** Kontrol Grubu ve Mortalite Gruplarının Verilerinin Karşılaştırılması

Şekiller Dizini

Şekil 1. Virchow Triadı

Şekil 2. Nonmasif PTE Kuşkulu Hastada Bilgisayarlı Tomografi Temelli Tanı Yaklaşımı

Şekil 3. Nonmasif PTE Kuşkulu Hastada V/P Sintigrafi Temelli Tanı Yaklaşımı

Şekil 4. Masif PTE Kuşkulu Hastada Tanı Yaklaşımı

Şekil 5. PTE’de Hemodinamik İnstabilitenin Tanımları

Şekil 6. Risk Değerlendirmesine Göre Tedavi Yaklaşımı

Şekil 7. Kontrol Grubu ile Yüksek Risk Grubunun Ayırımında NGAL’ın ROC Analizi

Şekil 8. Düşük Risk Grubu ile Orta-Düşük Risk Grubunun Ayırımında NGAL’ın ROC Analizi

Şekil 9. Düşük Risk Grubu ile Orta-Yüksek Risk Grubunun Ayırımında NGAL’ın ROC Analizi

Şekil 10. Düşük Risk Grubu ile Yüksek Risk Grubunun Ayırımında NGAL’ın ROC Analizi

Şekil 11. Orta-Düşük Risk Grubu ile Yüksek Risk Grubunun Ayırımında NGAL’ın ROC Analizi

Şekil 12. Kontrol Grubu ile Yüksek Risk Grubunun Ayırımında HIF-1 alfa’nın ROC Analizi

Şekil 13. Düşük Risk Grubu ile Yüksek Risk Grubunun Ayırımında HIF-1 alfa’nın ROC Analizi

Şekil 14. Orta-Düşük Risk Grubu ile Yüksek Risk Grubunun Ayırımında HIF-1 alfa’nın ROC Analizi

Grafikler Dizini

Grafik 1. Çalışma Grubundaki Olgu Sayıları

Grafik 2. PTE Hastalarında VTE Gelişimi İçin Risk Faktörlerinin Varlığı

Grafik 3. PTE Hastalarında Görülen Semptomlar

Grafik 4. Toraks BT’de Embolilerin Unilateral/Bilateral Olma Oranları

Grafik 5. Toraks BT’de Pulmoner Tromboembolizmin Lokalizasyonu

Grafik 6. Toraks BT’de PA/A ve RV/LV Çaplarının Oranları

Grafik 7. Hastaların Erken Mortalite Açısından Risk Gruplarına Dağılımı



Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

AKG:	Arteriyel Kan Gazı
APJ:	Endojen Apelin Reseptörü
BNP:	Brain Natriüretik Peptid
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
BTPA:	Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Angiografi
BUN:	Kan Üre Nitrojeni
DMAH:	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DOAK:	Doğrudan Etkili Oral Antikoagulan
DVT:	Derin Ven Trombozu
EANM:	European Association of Nuclear Medicine
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
ERS:	European Respiratory Society
HIF-1 alfa:	Hipoksi ile İndüklenen Faktör-1 alfa
IQR:	Inter Quartiline Range
KBY:	Kronik Böbrek Yetmezliği
KDU:	Kompresyon Doppler Ultrasonografi
KKY:	Konjestif Kalp Yetmezliği
MD-BT:	Multi Detektör Bilgisayarlı Tomografi
NGAL:	Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
NT-proBNP:	N Terminal Peptit pro Brain Natriüretik Peptit
PA/A:	Pulmoner arter çapı/aort çapı
PAB:	Pulmoner Arter Basıncı
PE:	Pulmoner Embolizm
PESI:	Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi
PTE:	Pulmoner Tromboembolizm
PVR:	Pulmoner Vasküler Direnç
RV/LV:	Sağ Ventrikül Çapı/Sol Ventrikül Çapı
SH:	Standart Heparin
sPESI:	Basitleştirilmiş PESI
TÖE:	Transözefagial Ekokardiyografi
TTD:	Türk Toraks Derneği
TTE:	Transtoraksik Ekokardiyografi
V/P:	Ventilasyon/Perfüzyon
WBC:	White Blood Cell/ Beyaz Kan Hücresi

Bölüm 1

Giriş ve Amaç

Pulmoner embolizm (PE), pulmoner arter ve dallarının, bir trombüs aracılığı ile tıkanması anlamına gelmektedir. Pulmoner embolide, embolinin kaynağı büyük oranda (%85) popliteal, femoral ve iliak venler gibi alt ekstremitenin derin venöz yapılarıdır. Burada meydana gelen derin ven trombüslerinin (DVT) parçalanması veya kopması ile serbest hale gelen parçalar pulmoner arter ve dallarına giderek burada tıkanmaya neden olurlar. Bu duruma pulmoner tromboembolizm (PTE) adı verilir (1).

Akut pulmoner tromboemboli sık görülen ve mortal seyredabilen, farklı kliniklerle karşımıza çıkabilen bir hastalıktır (2). Bu yüzden tanıyı mümkün olduğunca erken koymak ve tedaviye erken başlamak çok önemlidir. Pulmoner tromboemboli asemptomatik klinikten kardiyak arreste kadar farklı şekillerde karşımıza çıkabilir.

Ancak pulmoner emboliye özgü bir semptom bulunmamaktadır. Pulmoner embolide görülen semptomlar başka birçok hastalıkta da görülebilen semptomlardır ve buna bağlı olarak tanısı zor bir hastalıktır. Bu nedenle pulmoner emboli tanısı koyabilmek için önce pulmoner emboliden şüphelenmek gereklidir.

PTE'den şüphelenilen bir hastada tanısal algoritmalar ve testler kullanılarak hasta değerlendirilmelidir. PTE'de erken tanı ve tedavinin mortaliteyi engelleyebileceği unutulmamalıdır.

Tanı için pratikte sıkça kullanılan testlerden biri de bir fibrin yıkım ürünü olan d-dimer testidir ve algoritmalarda da yeri vardır. Ancak d-dimer testi duyarlılığı yüksek bir test olmasına rağmen özgüllüğü düşük bir testtir (3,4). Travma, malignite, postoperatif dönem, gebelik, enfeksiyon, kronik böbrek yetmezliği vb. durumlarda da d-dimer düzeylerinde yükselme görülebilir.

Biz de bu tez çalışmamızda akut pulmoner emboli tanısında özgüllüğü daha yüksek bir biyobelirteç kullanılabilir mi düşüncesinden yola çıkarak Hipoksi ile İndüklenen Faktör 1 alfa (HIF-1 alfa), Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL) ve Apelin 13 düzeylerini hem hasta grup ve kontrol grubu arasında hem de hasta grup içinde mortalite grupları arasında karşılaştırmayı planladık.

Bölüm 2

Genel Bilgiler

2.1. Epidemiyoloji

Venöz tromboembolizm (VTE), dünya geneline bakıldığında sıklık olarak akut miyokard iskemisi ve inmeden sonra 3. Sırada görülen akut kardiyovasküler olaydır. VTE dünya çapında yılda 10 milyon vaka ile ilişkili önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (8).

Epidemiyolojik çalışmalarda pulmoner embolinin yıllık insidansına bakıldığında zaman 39-115/100.000 civarında görülmektedir (5). Pulmoner tromboembolizm ve derin ven trombozunu birlikte kapsayan venöz tromboembolizmin (VTE) görülme oranı ise 23-269/100.000 arasındadır (3). Otopsi çalışmalarında ise ölümden önce pulmoner emboli hastalarının sadece %30 ile %45'ine tanı konulabildiği görülmüştür (1,6).

Venöz tromboemboli genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkan bir hastalıktır. Venöz tromboemboli insidansının özellikle 60 yaşından sonra hem erkeklerde hem kadınlarda arttığı bilinmektedir ve bu artışın çoğu pulmoner tromboembolizm tarafından oluşturulmaktadır (7).

Günümüzde farkındalığın giderek artması, yeni tanı yöntemlerinin ortaya çıkması gibi faktörlerle birlikte VTE'ye bağlı mortalitede azalma izlenmektedir. Ancak pulmoner emboli gelişen bireylerde embolinin yerleştiği lokalizasyon, trombus yükü, var olan kardiyopulmoner rezerv ve altta yatan çeşitli hastalıklara bağlı olarak mortalite oranları değişiklik gösterebilmektedir. Pulmoner embolili hastaların %25'inin ilk klinik bulgusu ani ölüm olmaktadır (12).

Batı ülkelerinde pulmoner tromboemboli tanısı alan hastalarda hastane içi mortalite %14 civarındayken 90 gün içindeki mortalite ise %20'yi bulmaktadır (13).

Yapılan çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri'nde PTE'nin yılda yaklaşık 300.000 ölüme neden olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise toplam nüfusu 454 milyon olan altı Avrupa ülkesi dahil edilmiş ve PTE'ye bağlı ölümlerin yılda yaklaşık 370.000 olduğu görülmüştür (5,9,10).

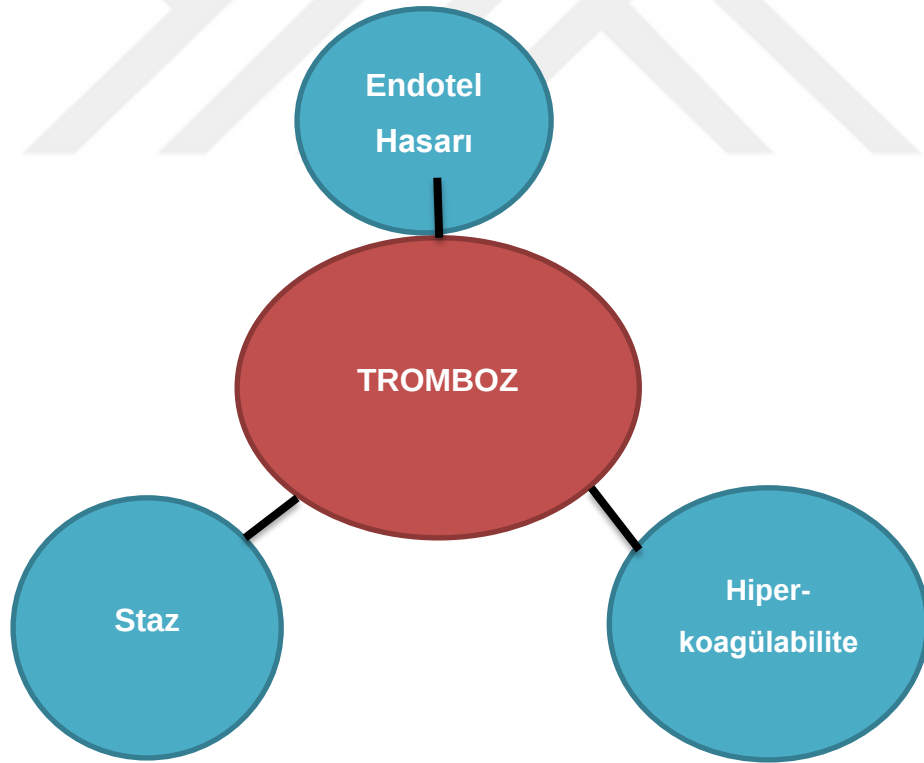
Venöz tromboembolizmle ilgili ülkemizdeki epidemiyolojik çalışmalar yeterli olmamakla birlikte 1975-1994 yılları arasında VTE ve PE'ye bağlı ölüm sayısının 115 olduğu, 1994 yılında ise 386'ya yükseldiği bildirilmiştir. Ancak global veriler dikkate alındığında bu verilerin doğruluğu şüphelidir (11).

Pulmoner tromboemboli sıklığı kadın ve erkek cinsiyette eşit izlenmektedir. Ancak kadınlara özgü risk faktörlerinin (oral kontraseptif kullanımı, gebelik gibi) emboli ihtimalinde artışa yol açabileceği unutulmamalıdır (3).

VTE’de nüks önemli bir problemdir. Hastaların tedaviyi aldıkları dönemde veya tedaviyi tamamladıktan sonraki dönemlerinde nüks izlenebilir. Nüks riskini belirleyen en önemli şeylerden birisi VTE’nin etiyolojisidir. Etiyolojik neden devam ettiği sürece nüks riski bulunmaktadır. Nüksün en fazla olduğu dönem ilk 2 yıllık dönemdir, sonrasında zamanla nüks riski azalır. Nüks riski, tedaviyi tamamlamış olgularda %7-27 arasında değişmektedir (3).

2.2. Risk Faktörleri

1856 yılında Alman doktor Rudolf Virchow tarafından, trombozise yatkınlık oluşturan ve kendi ismi ile anılan Virchow triadı tanımlanmıştır. Endotelial hasar, staz ve hiperkoagülabiteden oluşan bu üçlüden en az birinin varlığında tromboz riski de artmaktadır.



Şekil 1: Virchow Triadı

VTE risk faktörleri genetik risk faktörleri ve kazanılmış risk faktörleri olarak iki farklı grupta yer alır. Genetik risk faktörleri kalıcı, edinsel risk faktörleri ise genellikle geçici risk faktörleridir. Risk faktörünün geçici veya kalıcı olduğunu belirlemek hem tedavi süresinin planlanması açısından hem de nüks riskini öngörme açısından önem arz etmektedir (1,3,5)

Genetik risk faktörleri genellikle koagülasyona eğilimi arttıran Faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin gen mutasyonu, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Antitrombin III eksikliği gibi faktörleri kapsar. Dünyada ve ülkemizde en sık görülen genetik risk faktörü Faktör V Leiden mutasyonudur (3,8). Bunlar dışında artmış Faktör II, VIII, IX, XI ve fibrinojen seviyeleri de hiperkoagülasyona yatkınlık açısından rapor edilmiştir (14).

Edinsel risk faktörleri ise oldukça çeşitlilik göstermektedir ve VTE gelişme ihtimalini farklı oranlarda arttırmaktadır. Edinsel risk faktörleri arasında ileri yaş, immobilizasyon, kanserler, üriner sistem ve respiratuar sisten gibi sistemleri etkileyen ciddi enfeksiyonlar, majör travmalar, cerrahiler, komorbiditelerin bir kısmı, obezite, antifosfolipit sendrom gibi edinsel trombofili vb. faktörler yer almaktadır. Bunlara ek olarak kadınlara özgü risk faktörü olarak oral kontraseptif kullanımı ve gebelik de bulunmaktadır. Oral kontraseptiflerden özellikle 3. Kuşak olanlarda (desogestrel veya gestodene içeren) VTE riskinde, 2. Kuşak olanlara göre daha belirgin bir artış izlenmiştir. Edinsel risk faktörlerinin özellikle altta yatan genetik risk faktörlerinin varlığında VTE'ye neden olma ihtimallerinde artış söz konusudur (3,5,7,15).

Edinsel risk faktörlerinde majör travma ve geçirilmiş cerrahi öyküsü iyi bilinen risk faktörlerindendir. Cerrahiler içerisinde VTE'ye en fazla yatkınlık oluşturan ortopedik cerrahilerdir. Özellikle diz ve kalça protez replasmanları VTE'de ciddi bir artışa neden olmaktadır (8).

Venöz tromboembolili hastaların %75'inde altta yatan en az bir tane risk faktörü bulunmaktadır (15).

Risk faktörünün varlığını belirlemek önemlidir. Eğer altta yatan bir risk faktörü bulunmuyorsa uygun endikasyonlu hastada genetik risk faktörlerinin varlığını belirlemek açısından tarama yapmak gerekebilir. Yapılan çalışmalarda tekrarlayan embolileri olan ve altta yatan risk faktörü bulunamayan hastaların %20'sinin daha sonraki dönemlerde kanser tanısı aldıkları gösterilmiştir (3).

Türk Toraks Derneği (TTD) ve European Respiratory Society (ERS)'nin yeni yayınlanan kılavuzlarında risk faktörleri, VTE'ye neden olma riskine göre yüksek (majör) riskli, orta riskli ve düşük riskli olarak sınıflandırılmıştır (Tablo-1).

Tablo 1: VTE için Risk Faktörleri

Major Risk Faktörleri	Orta Risk Faktörleri	Zayıf Risk Faktörleri
Risk oranı > 10 kat artmış	Risk oranı 2-9 kat artmış	Risk oranı < 2 kat artmış
Alt ekstremité kırığı	Artroskopik diz cerrahisi	Üç günden fazla yatak istirahati
Kalp yetmezliği veya atriyal fibrilasyon/flutter nedeniyle son 3 ay içinde hastanede yatmak	Otoimmün hastalık	Diyabetes mellitus
Kalça veya diz protezi	Kan transfüzyonu	Arteriyel hipertansiyon
Major travma	Santral venöz katater	İleri yaş
Son 3 ay içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü	İntravenöz katater	Uzun süreli hareketsiz oturmak (uçak ya da araba yolculuğu)
Geçirilmiş VTE	Kemoterapi	Laparoskopik cerrahi (kolesistektomi)
Spinal kord hasarı	Konjestif kalp yetmezliği veya solunum yetmezliği	Obezite
	Eritropoez uyarıcı ajanlar	Gebelik
	Hormon replasman tedavisi	Variköz venler
	İn vitro fertilizasyon	
	Oral kontraseptif kullanımı	
	Postpartum dönem	
	Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve HIV)	
	İnflamatuvar bağırsak hastalığı	
	Kanser (metastaz varlığında risk daha yüksek)	
	Paralitik inme	
	Süperfisyal ven trombozu	
	Trombofili	
HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü		

2.3. Fizyopatoloji

Pulmoner tromboembolizm (PTE), %70-80 oranında alt ekstremitenin derin venlerinden (popliteal, femoral ve iliak venler) kaynaklanır (13). Derin ven trombozunu oluşturan trombüsten kopan bir parça iliak venler aracılığı ile önce sağ atriüme gelir. Buradan sağ ventriküle geçer ve sağ ventrikülden de pulmoner arterlere ilerler. Trombüsün büyüklüğüne göre etkilediği damar sayısı ve trombüsün yerleşimi değişebilmektedir. Ancak PTE tanılı hastaların yaklaşık yarında DVT gösterilemeyebilir, bu durumda hipotetik olarak

var olan DVT'nin tamamının embolize olduğu kabul edilmektedir(16). Çok daha az olarak PTE üst ekstremitenin venlerinden de kaynaklanabilir. Özellikle intravenöz katater veya girişimsel işlemlerin yapıldığı hastalarda ya da altta yatan genetik bir trombofili durumu olan kişilerde görülebilir.

Pulmoner Tromboembolide görülen patofizyolojik olaylar temelde 4 tane mekanizmaya bağı olarak gelişir:

1. Akciğerlere ulaşan embolinin boyutu ve yerleşim yeri
2. Hastanın PTE öncesinde var olan kardiyopulmoner rezervi
3. Hücrelerden salınan ve vazokonstruksiyona neden olan mediatörler
4. Hipoksemiye refleks olarak gelişen vazokonstruksiyon (17).

Trombüs parçaları akciğere ulaştığı zaman boyutu ve miktarına bağı olarak pulmoner arter yatağında farklı yerleri tıkar. Bu tıkanma sonucunda pulmoner arterlerde hem mekanik tıkanma hem de fonksiyonel tıkanma oluşur (3). Mekanik tıkanma var olan tromboembolinin pulmoner arter akımında meydana getirdiği kısıtlılıktır. Fonksiyonel tıkanma ise iki şekilde gerçekleşir. Birincisi, pulmoner arter endoteli ve burada bulunan trombositlerden serotonin, histamin ve tromboxan A gibi çeşitli mediatörler salgılanır ve bu mediatörler vazokonstruksiyona neden olur. İkinci mekanizma ise pulmoner tromboemboli ile birlikte bir hipoksemi gelişir ve bu hipokseminin indüklemiş olduğu bir vazokonstruksiyon oluşur (3,17,18)

Oluşan bu vazokonstruksiyonun amacı, tıkalı pulmoner arterlere giden kan akımını azaltarak bu akımın açık olan damarlara doğru kaydırılması ve bu sayede oksijenizasyonun iyileştirilmesidir.

PTE'de hipoksemi genellikle sık görülen bir bulgudur. Hipoksemi gelişmesinde de farklı faktörler etkilidir. Bunlardan biri oluşan ventilasyon/perfüzyon (V/P) dengesizliğidir. Kan akımı tıkalı damarlarda azaltılarak açık damarlara yönlendirilir. Ancak hem tıkalı damarların bulunduğu alandaki akciğer dokusu ventilasyona devam ettiği için bu alan ölü boşluk solunumu yapmış olur hem kan akımının açık olan damarlara kaydırılmasıyla bu damarlardaki kan miktarı artar ve pulmoner vasküler dirençte (PVR) artış meydana gelir ve oksijenizasyon için yeterli zaman kalmaz hem de akciğer dokusunun beslenmesinin bozulmasına bağı olarak sürfaktan sentezinde bozulmalar olabilir ve bu da atelektazilere

neden olarak V/P dengesizliğine katkıda bulunur ancak etkisi genellikle azdır. Bunlara ek olarak pulmoner arter basıncının artmasıyla sağ ventrikül ve atrium basınçlarında da artış gelişir ve bu da sağ atrium ile sağ ventrikül arasında bazı hastalarda patent foramen ovalenin açılmasına neden olabilir. Bu durum hem mikst venöz kanın saturasyonunda düşmeye hem de mortal seyredabilen paradoksal embolilere neden olabilir (1,3,5,8,17)

Pulmoner tromboembolide diğer önemli konu ise kardiyovasküler sistemde meydana gelen değişikliklerdir. Pulmoner arter yatağında var olan embolinin oluşturmuş olduğu mekanik obstrüksiyon ve nörohumoral mekanizmaların neden olmuş olduğu fonksiyonel obstrüksiyon nedeniyle PVR artar. PVR'deki artış beraberinde pulmoner arter basıncında (PAB) artışı getirir. Bu durum sağ ventrikülün ard yükünü arttırır (7,8,17,19)

PTE'nin miktarı ve yerleşim yerine göre sağ ventrikülün ard yükü değişir. Pulmoner arter yatağın tıkanıklığının >%50 olması durumunda PAB yaklaşık 40 mmHg'ya ulaşır (8). Pulmoner vasküler yatağın daha fazla trombus ile tıkanması sonucunda bu basınç daha da artar.

Sağlıklı kişilerde dahi, ince duvar yapısına sahip olan sağ ventrikül genellikle ani artan yüksek seviyede olan(>50 mmHg) basıncı tolere edemez ve genişler. Sağ ventrikülün genişlemesi ile miyositlerin arasındaki gerilim artar ve disfonksiyon gelişir. İki ventrikül arasında desenkronizasyon oluşur ve bu da intraventriküler septumun sağdan sola doğru deviye olmasına (D-shape bulgusu) neden olarak sol ventrikülün dolumunu etkiler. Aynı zamanda oksijen arz-talep dengesindeki bozulmadan dolayı miyokardial bozukluk meydana gelir ve sol ventriküldeki fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur. Bunların sonucunda ise PTE'de korkulan bulgu olan hipotansiyon gelişir ve PTE'de ana mortalite nedeni olduğu için acil tanı ve tedavi gerektirir (3,8).

2.4. Klinik Değerlendirme

Pulmoner tromboembolizmde görülen semptomlar bu hastalığa özgü değildir, başka pulmoner veya ekstrapulmoner hastalıklarda da görülebilen semptom ve bulgulardır. PTE'li bir hasta asemptomatik rahat bir klinikten kardiyak arreste kadar uzanan geniş bir klinik prezantasyon ile karşımıza çıkabilir.

Gün geçtikçe PTE ile ilgili farkındalığın artması, tanı yöntemlerinin artması ve bu yöntemlere erişilebilirliğin kolaylaşması ile PTE insidansı giderek artmaktadır. Hastalığa tanı koyma oranının artması ve tedavi seçeneklerine ulaşılabilirlik gibi etmenlerle giderek de mortalitesi azalan bir hastalıktır (3).

Daha önceki bölümlerde PTE'nin genellikle DVT ile birlikte bulunduğu bahsedilmişti. Buna bağlı olarak sadece PTE değil aynı zamanda DVT'nin de semptom ve bulgularını bilmek önemlidir.

2.4.1. Derin Ven Trombozunun Semptom ve Bulguları

DVT bulgularından en sık görülenler, etkilenen bacakta olan şişlik, ısı artışı, pembe-mor renk ve ağrıdır. Hastalar asemptomatik klinikten şiddetli kliniğe kadar değişen aralıkta olabilir. Semptomlar DVT'ye özgü değildir, bu yüzden semptomların ne zaman başladığını bilmek önemlidir. DVT'de genellikle akut başlangıçlı bir klinik bulunmaktadır.

Fizik muayenede tek bacakta çap farkı (>3 cm), gode bırakan ödem, ayağın dorsifleksiyona getirilmesiyle baldırda ağrı (Homans bulgusu), öksürme veya valsava manevrasıyla tromboz olan vende ağrı olması (Louvel bulgusu), gode bırakan ödem ve bacağın yüzeysel venlerinde variköz dilatasyonlar izlenebilir (3,20)

Daha önce yapılan ve tek merkezli olan, hastanede yatışı sırasında ölen 2388 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, bu hastalara PTE ve DVT açısından otopsi yapılmış ve 239'unda PTE tespit edilmiş. PTE'li hastaların da %83'ünde eşlik eden DVT'nin olduğu kanıtlanmıştır (21).

Pulmoner tromboembolizmin kadınlar ve erkeklerdeki klinik prezantasyonunu inceleyen bir çalışmada, PTE'ye DVT eşlik etmesi erkeklerde kadınlara göre daha istatistiksel olarak yüksek oranda izlenmiştir (22).

2.4.2. Pulmoner Tromboembolizmin Semptom ve Bulguları

PTE hastadan hastaya farklılık gösteren bir hastalıktır. Hasta karşımıza asemptomatik bir klinikle gelebileceği gibi kardiyak arrest ile de gelebilir. Klinik prezantasyonu bu kadar geniş bir yelpazede olmasına karşın semptomları PTE'ye özgü semptomlar değildir. Bu yüzden pulmoner emboli tanısını koyabilmek için ilk önce bu hastalıktan şüphe etmek gereklidir ki bu da beraberinde hastalığın tanınmasını, PTE oluşturabilecek risk faktörlerinin bilinmesini ve klinik olarak nasıl karşımıza çıkabileceğinin bilinmesini gerektirir.

Semptomları tanımadaki bir diğer zorluk hastanın halihazırda var olan kardiyopulmoner hastalıklarıdır. Bu iki hastalığın semptomları birbiri ile örtüşebilir ve tanılarının atlanmasına veya yanlış tanı konulmasına neden olabilir (18).

PTE’de karşımıza en sık çıkan semptom dispnedir. Dispne dışında göğüs ağrısı (plöretik tarzda), senkop, hemoptizi, öksürük, baş dönmesi, çarpıntı ve DVT semptomları da tarifleyebilir hastalar. Klinik bulgulara bakıldığında ise karşımıza en sık çıkan bulgu sinüs taşikardisidir (7,17). Pulmoner tromboembolizmde görülen semtom ve bulgular Tablo-2’de özetlenmiştir.

Tablo 2 : PTE'nin Semptom ve Bulguları

Semptomlar	Bulgular
Sık görülen semptomlar: Dispne, ani başlangıçlı dispne, plöretik göğüs ağrısı Daha az sıklıkla görülenler: Öksürük, baş dönmesi, senkop, bacaklarda şişlik ve/veya ağrı Nadir görülenler: Yavaş gelişen dispne, ortopne, hemoptizi, angina benzeri göğüs ağrısı, çarpıntı, hırıltı	• Taşikardi (>100 bpm) • Takipne (solunum sayısı >20/dk) • Ateş • Anksiyete • Bacakta şişme veya hassasiyet • Göğüs duvarında hassasiyet • Sibilan ronküsler • Sağ ventrikül yetmezliği bulguları (periferik ödem, boyun venlerinde dolgunluk vb)

Bir çalışmada yaşlı (≥ 65 yaş) ve genç (<65 yaş) hastalar semptomlar açısından karşılaştırılmış, dispne yaşlılarda gençlere oranlar daha fazla görülmüştür. Gençlerde ise plöretik tipte göğüs ağrısı yaşlılara oranla daha fazla görülmüştür (23).

Yine yapılan başka bir çalışmada genç (<65 yaş), yaşlı-genç (65-84) ve yaşlı (≥ 85 yaş) gruplar karşılaştırılmış ve en sık rastlanan semptom bu çalışmada da dispne iken, göğüs ağrısı şikayetinin yaş ilerledikçe azaldığı görülmüş. Ek olarak yaşlı hasta grubunda deliryumun da PTE’nin atipik bir bulgusu olabileceği izlenmiştir (24).

PTE’nin yerleştiği pulmoner arter dalına göre de semptomlar farklılık göstermektedir. Periferik dallarda yerleşen bir PTE’de dispne biraz daha geri planda kalırken, plevra irritasyonu sebebiyle plöretik tarzda göğüs ağrısı ve parankimde enfarkt veya alveolar hemoraji gelişmesi nedeniyle hemoptizi ön planda olabilir. Ancak santral dal embolilerinde pulmoner arter yatağının daha büyük dalları etkileneceğinden dolayı dolaşım etkilenir, hipoksemi oluşur ve bu durum hipoksemiye, dispneye, sağ ventrikül yetmezliğine, kardiyovasküler kollapsa ve hatta kardiyak arreste neden olabilir (3,7,17,25).

PTE, oluşturduğu klinik duruma göre 3 gruba ayrılır; masif, submasif ve nonmasif PTE. Masif PTE’de akut sağ kalp yetmezliği bulunur ve PTE’nin en ağır klinik grubudur. Akut sağ kalp yetmezliğine bağlı olarak hastalar hipotansiyon, şok ve kardiyak arrest tablosunda olabilirler ve mortaliteleri yüksektir diğer gruplara göre. Özellikle senkop bu hasta grubunda daha çok karşımıza çıkmaktadır ve senkop ile başvuran hastalar mutlaka PTE açısından da değerlendirilmelidir. Emboli daha çok ana dallarda bulunmakla birlikte, düşük kardiyopulmoner rezervli hastalarda daha küçük dallardaki emboliler de bu tabloya neden olabilir (3).

Submasif PTE’de ise sağ kalbin yüklenme bulguları vardır ancak hipotansiyon bulunmamaktadır. Nonmasif PTE’de ise hem sistemik tansiyon doğal hem de sağ kalp normal fonksiyonlardadır.

PTE’nin fizik muayenede genellikle akciğer sesleri normaldir. Plevral efüzyon gelişmişse o bölgede solunum seslerinde azalma veya alveolar hemoraji gelişmişse krepitan raller duyulabilir. Nadiren ronküs duyulabilir. Kardiyak seslerde ise pulmoner arterdeki basıncı artışına bağlı olarak pulmoner ikinci seste sertleşme, sağ ventriküler S3, boyun venlerinde venöz dolgunluk, triküspit odakta triküspit yetmezliğine bağlı gelişen pansistolik üfürüm duyulabilir.

2.4.3. Klinik Olasılık Skorlamaları

Pulmoner tromboembolizmin en sık karşılaştığımız bulguları dispne ve gėės ağrısıdır. Ancak bu bulgular pulmoner embolizme özgü değildir ve başka hastalarda da ortaya çıkabilir. Bu yüzden klinik pratikte kullanılabilecek ve gereksiz tetkik ve tanı yöntemlerin kullanımlarını azaltacak, çeşitli çalışmalarla etkinliği doğrulanmış klinik olasılık skorlamaları geliştirilmiştir.

Bu skorlamalarla hasta PTE olasılığı açısından düşük-orta-yüksek olarak sınıflandırılır ve tanı ve tedavi yaklaşımı kolaylaştırılmış olur. Bu amaçla en yaygın kullanılan klinik risk skorlamaları, Wells skorlaması ve Modifiye Geneva skorlamasıdır. Bu skorlamalar Tablo-3 ve 4’te gösterilmiştir.

Tablo 3: Wells Klinik Olasılık Skorlaması

Bulgular	Puan
Derin ven trombozu semptom ve bulgularının varlığı	3.0
PTE dışında alternatif tanı olasılığı düşük	3.0
Taşikardi (>100 bpm)	1.5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5
Daha önce geçirilen DVT veya PTE öyküsü	1.5
Hemoptizi	1.0
Kanser varlığı	1.0
<2 puan: Düşük klinik olasılık 2-6 puan: Orta klinik olasılık >6 puan: Yüksek klinik olasılık ≤4 puan: PTE olası değil >4 puan: PTE olası	

Tablo 4: Modifiye Geneva Klinik Olasılık Skorlaması

Bulgu	Puan
>65 yaş	1
Daha önce DVT veya PTE öyküsünün olması	3
Bir hafta içinde ekstremitte fraktürü ve cerrahi öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı; 75-94 bpm ≥95 bpm	3 5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek bacakta ödem, şişlik	4
0-3 puan: Düşük klinik olasılık 4-10 puan: Orta klinik olasılık ≥11 puan: Yüksek klinik olasılık 0-5 puan: PTE olası değil ≥6 puan: PTE olası	

Klinik kullanımda üç basamaklı Wells veya Geneva skorunda düşük veya orta klinik olasılık ve iki basamaklı skorlamada PTE olası değil grubunda pulmoner emboliyi dışlamak veya pulmoner emboli için ileri tetkik kararını vermede d-dimer seviyesinin kullanılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda düşük veya orta klinik olasılıklı hastalarda eğer D-dimer de negatifse PTE tanısının dışlanabileceği öngörülmüştür (3).

2007 yılında yapılan Wells skorlamasının klinikte kullanımının yararı ile ilgili olan bir çalışmada, Wells skoru <2 olanlarda PTE riski %4, 2 ile 6 arasında olanlarda %13, >6 olanlarda ise %67 olarak bulunmuş ve >2 olanlarda görüntüleme yöntemleri ile tanının doğrulanması veya dışlanması önerilmiştir (26).

2015 yılında yapılan, prospektif ve retrospektif 11 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde Wells skorunun Modifiye Geneva skoruna göre PTE'den şüphelenilen kişilerde daha yüksek prediktif değere sahip olduğu izlenmiştir (27). Yine yapılan bir çalışmada yüksel PTE

şüpheli olan olgularda Wells skorunun Modifiye Geneva skoruna göre daha iyi performans gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (28).

Yapılan bir çalışmada Wells skorunun yatan hastalar ve acil servise başvuran hastalarda doğruluk oranının daha iyi olduğu, Modifiye Geneva skorlamasının ise klinik olarak PTE açısından daha yüksek güvenilirlikli hastalarda kullanılabileceğini önermiştir (29).

2.5. Tanı, Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri

2.5.1 Tanı

Daha öncesinde de bahsedildiği gibi kendine özgü semptom ve fizik muayene bulgusu olmamasından dolayı PTE tanısı koyabilmek için önce hastalıktan şüphe etmek gerekir. Sonrasında ise tanı koymak veya tanıyı dışlamak için algoritmalara uygun şekilde tetkik etmek gereklidir.

2.5.2. Laboratuvar İncelemeleri

PTE kuşku edilen her hastadan mutlaka hemogram, biyokimya ve koagülasyon tetkikleri rutin olarak değerlendirilmelidir. Bu tetkikler hem diğer hastalıklar açısından ayırıcı tanı için hem olası PTE durumunda tedavi düzenlemesi için hem de PTE'nin neden olabileceği komplikasyonları değerlendirmek adına önemlidir.

Bunlar dışında PTE'de ek olarak kan gazı, d-dimer, troponin vb. tetkiklerin de bakılması gerekmektedir.

Kan Gazı

Arteriyel kan gazı (AKG), PTE'de hastalığın tanısını koymaktan ziyade daha çok ayırıcı tanının yapılmasında ve PTE'de hastalığın şiddetini belirlemede önemlidir. PTE'de karşımıza en sık çıkan AKG bulgusu hipoksemi, hipokapni ve eşlik eden solunumsal alkalozdur (3). Ancak masif PTE olgularında hiperkapni eşlik edebilmektedir. Yine de PTE tanılı hastaların %20'sinde arteriyel kan gazı doğal olabilir (30). Pulmoner emboli tanılı hastalarda olmayanlara göre artmış alveolar-arteriyel oksijen gradienti ve azalmış PaO₂ ve SpO₂ gösterilmiştir (31).

D-Dimer

D-dimer endojen fibrinolitik sistemin pıhtıdaki fibrini parçalamasıyla serbest dolaşıma katılan bir fibrin yıkım ürünüdür. Pulmoner tromboemboli şüphesinde en fazla kullanılan

testlerden biridir. Yüksek sensitivitesi olmasına karşın düşük spesifiteye sahiptir (17). Maligniteler, cerrahi sonrası, ağır travmalar, gebelik gibi durumlarda yükselebileceği gibi PTE semptomlarını taklit eden konjestif kalp yetmezliği (KKY), enfeksiyon gibi durumlarda da yükselebilmektedir (32). Yapılan çalışmalar baz alınarak cut-off değer 500 ng/ml olarak belirlenmiştir (33).

D-dimer yüksek sensitivitesi ve düşük spesifitesi nedeniyle özellikle PTE'yi dışlama açısından daha kullanışlı bir testtir. D-dimer 500 ng/ml altında iken negatif prediktif değeri %97 ile %100 arasındadır ve ileri bir görüntüleme yöntemine gerek kalmadan PTE dışlanabilir (13). Ancak klinik olasılık skorlamalarında yüksek klinik olasılık grubunda olan hastalarda D-dimer cut-off değerinin altında olsa daha görüntüleme yöntemleri ile ileri tetkik edilmesi uygundur (18).

D-dimerin halihazırda düşük olan spesifitesi özellikle >80 yaş hastalarda da yaklaşık %10 oranında düşmektedir. Yaşlı hastalarda çeşitli komplikasyonlara yol açabilen ileri tetkikleri engellemek amacıyla etkinliği kanıtlanmış yaşa göre düzeltilmiş D-dimer düzeyi kullanılmaktadır (5). 50 yaş üstünde her yaş için cut-off değere (500 ng/ml) 10 ng/ml eklenmesi ve bu yeni hesaplanan cut-off değere göre değerlendirme önerilmektedir (34). Bu şekilde ek olarak yanlış negatif sonuç olmadan %6,4 ile %30 oranında PTE dışlanabilmektedir (5).

Troponin, Natriüretik Peptidler (BNP ve ProBNP)

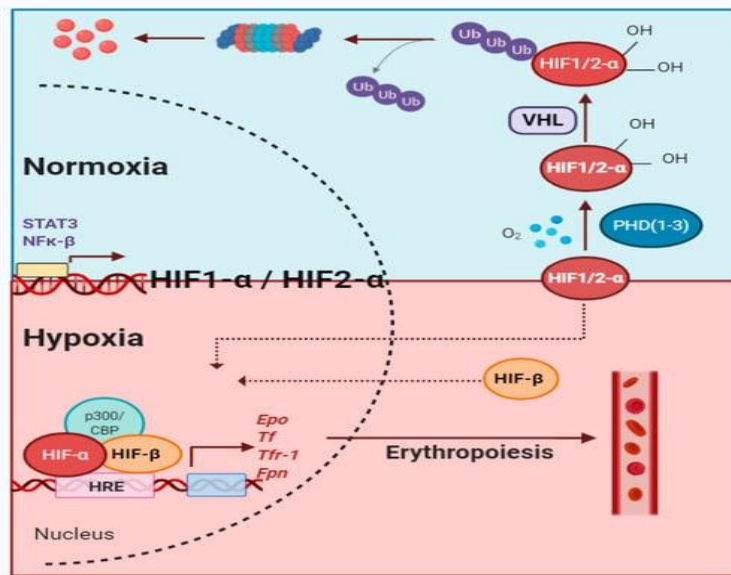
Akut PTE'de pulmoner tromboemboliye ve hastaya bağlı faktörlere göre kardiyak bulgular olabilir. Bu artan pulmoner arter basıncına karşılık genellikle sağ kalpte meydana gelen değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkar. Troponin bu değişiklikleri gösteren biyomarkernlardan biridir. Sağ ventrikül duvar geriliminin artımına bağlı olarak ve oksijen talep-sunumunda meydana gelen yetersizliğe bağlı olarak miyokarda iskemik değişiklikler oluşabilir ve bu durumda troponin yüksekliği izlenebilir. Yine sağ ventrikül duvar geriliminin artışına bağlı olarak dolaşımda Natriüretik Peptidler (BNP ve NT-proBNP) seviyelerinde artış görülebilir (1).

Dolaşımdaki bu kardiyak belirteçler PTE'de önemlidir. Çünkü bu belirteçlerden troponin hastalığın klinik ağırlığının ve prognozunun belirlenmesinde kullanılan parametrelerden biridir.

2.5.3. Diğer Biyobelirteçler

Hipoksi ile İndüklenen Faktör-1 alfa (HIF-1 alfa)

Hücrelerin hipoksiye verdiği bir yanıt olarak üretilmektedir. Hipoksi ile indüklenen faktör-1 (HIF-1) bir heterodimerik yapıda protein olup alfa ve beta subunitlerinden oluşmaktadır. Alfa subuniti esas olarak hipoksi ile indüklenen kısmı iken beta subuniti devamlı olarak üretilmektedir. HIF-1 hipoksi durumunda farklı sinyal yollarını kullanarak vasküler endotelial büyüme faktörü sentezini arttırarak angiogenezi ve eritropetin sentezini arttırarak eritropoezi arttırmaktadır. (35,36,37). Daha önce yapılan ve pulmoner emboli tanılı hastaların bakıldığı bir çalışmada HIF-1 alfa düzeylerinin pulmoner emboli tanılı grupta sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik olduğu ve yüksek mortalite riski olan grupta orta mortalite riski olan gruba göre yine HIF 1 alfa seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik olduğu görülmüştür (38).

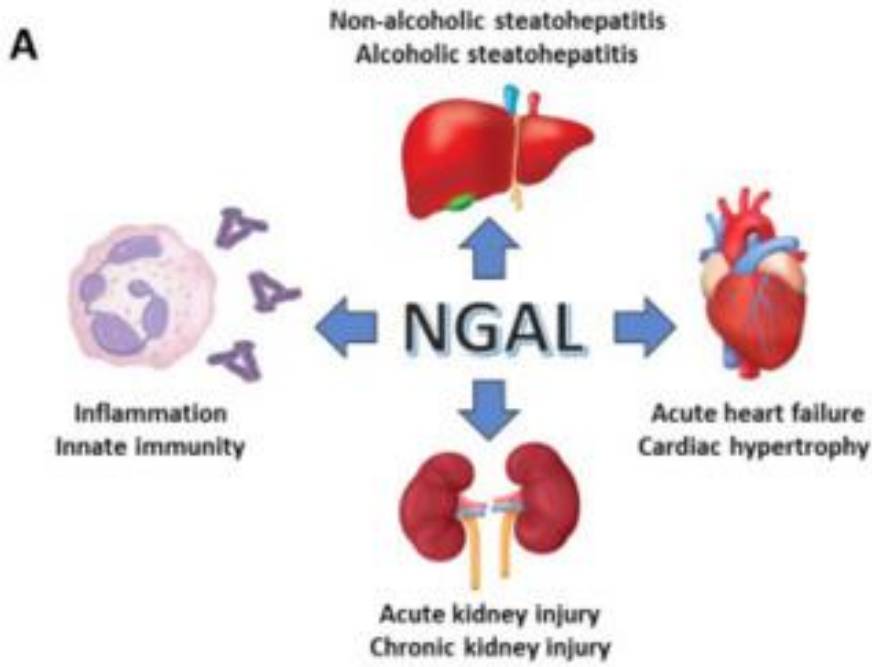


Resim 1: HIF-1 alfanın normoksi ve hipoksi durumlarındaki yolları. Normoksi durumunda VHL supresyon geni ve ubiquitin aracılığı ile yıkılırken hipoksi durumunda HIF 1 beta subuniti ile birleşerek nükleusta translokasyona neden olur ve eritropoezi indükler. WATTS, Deepika, et al. Hypoxia pathway proteins are master regulators of erythropoiesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21.21: 8131.

Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL)

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), lipokalinler ailesinde olan küçük yapıli bir proteindir (39). NGAL'in ilk başta nötrofillerin granüllerinden sentezlenen bir protein olduğu bulunmuştur ancak sonrasında böbreklerin proksimal tübüllerinde, kemik iliği hücrelerinde, akciğer, bronş ve kolon epitelinde de üretildiği gösterilmiştir (40). Enfeksiyon, inflamasyon,

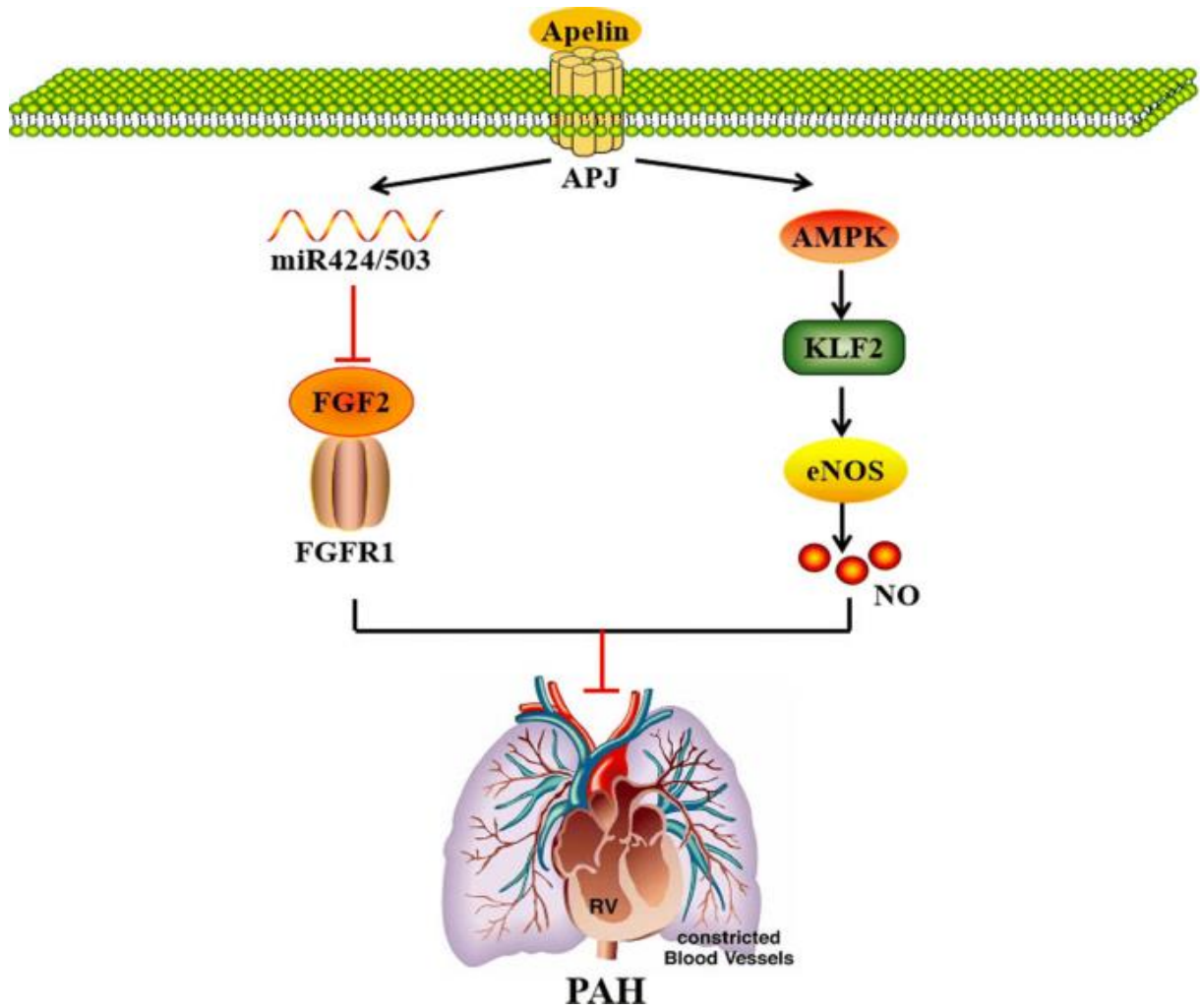
iskemi gibi durumlarda ekspresyonunda artış olduğu izlenmiştir (41). NGAL ve pulmoner emboli ilişkisini inceleyen bir çalışmada sağlıklı grup ve hasta grup karşılaştırıldığında hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu ve pulmoner emboli ciddiyet indeksi (PESI) skoruna göre hasta grup yüksek riskli ve düşük riskli olarak ayrıldığında da yine yüksek riskli grupta düşük riskli gruba göre NGAL seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiştir (42). Yine başka bir çalışmada pulmoner embolili hasta grup ve sağlıklı grubun NGAL seviyeleri karşılaştırıldığında hasta grupta sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu ve NGAL'ın PTE tanısı koyma ve dışlamada yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (43).



Resim 2: NGAL sentezini etkileyen patolojik olaylar. CRESCENZI, Elvira; LEONARDI, Antonio; PACIFICO, Francesco. NGAL as a potential target in tumor microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22.22: 12333.

Apelin 13

Apelin 13, 13 aminoasitten oluşan bir oligopeptittir ve endojen apelin reseptörü (APJ) reseptörünün ligandı olarak çalışmaktadır. Hipotansif ve nöroprotektif etkiler bulunmaktadır (44). Kalp yetmezliğinin erken döneminde ekspresyonu arter ve miyokardın kontraktibilitesinin artmasını sağlar (45). Yapılan bir çalışmada pulmoner embolili hastalardan oluşan grup ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve Apelin 13 seviyelerinin pulmoner embolisi olan hasta grupta daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (46).



Resim 3: Pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişince Apelin reseptörü olan APJ ekspresyonunda upregülasyon oluşur ve Apelin 13'ün etkinliği artar. Apelin 13 fibroblast büyüme faktörü (FGF) 1 ve 2'yi inhibe ederken nitrik oksit (NO) üretimini arttırır. YAN, Jialong, et al. Apelin/APJ system: an emerging therapeutic target for respiratory diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2020, 77: 2919-2930.

Elektrokardiyografi (EKG)

EKG bize hem PTE varlığında kardiyak etkilenme hakkında bilgi verir hem de dispne ve başta göğüs ağrısının sık bir nedeni olan akut miyokardiyal enfarktüs ile perikardiyal tamponad, perikardit vb. diğer kardiyak patolojilerin ayırıcı tanısında yardımcı olur.

Pulmoner tromboembolizm de farklı EKG bulguları oluşabilir. Bunlardan en sık görüleni sinüs taşikardisidir (47). Bunun dışında atriyal aritmiler, P pulmonale, sağ aks sapması, komplet ya da inkomplet sağ dal bloğu, V1'de S₁Q₃T₃ paterni, DIII ve aVF'de Q paterni, nonspesifik ST segment değişiklikleri (elevasyon veya çökme), V1-V4' te T dalga negatiliğinin olması gibi bulgular görülebilir (3,48).

Atrial aritmiler, komplet sağ dal bloğu, periferik düşük voltaj, DIII ve aVF'de yalancı enfarkt paterni (Q dalgası), ST segmentinde meydana gelen elevasyon veya çökmenin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (49).

2.5.4. Görüntüleme Yöntemleri

Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi pulmoner emboliden şüphelenilen hastada daha çok diğer alternatif tanıları (pnömoni, pnomotoraks, plevral efüzyon vb.) ayırt etmek için kullanılan kolay ve genellikle ulaşılabilir bir yöntemdir. PTE'li hastaların %20-25'inde akciğer grafisinde herhangi bir bulgu izlenmemektedir (3). PTE'li hastalarda görülebilecek akciğer grafisi bulguları Tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: PTE'nin Akciğer Grafisi Bulguları

- Lineer atelektaziler
- Plevral efüzyon
- Hampton hörgücü (tabanı plevraya tavanı hiler bölgeye bakan üçgen şeklinde dansite artışı)
- Diyafragma elevasyonu
- Pulmoner arter genişlemesi
- Ani damar kesilmesi
- Sağ ventrikül genişlemesi
- Westermark işareti (lokal damarlarda kan akımının azalmasına bağlı olarak saydamlığın artması, oligemi)

PTE'de en sık karşılaşılan akciğer grafisi bulguları atelektazi ve plevral efüzyondur (17). Yapılan bir çalışmada oligemi, hiler pulmoner arterin ani kesilmesi ve enfarkta bağlı konsolidasyonda PTE'li olgularda PTE'li olmayan olgulara göre belirgin yüksek bulunmuştur (50).

Ekokardiyografi (EKO)

Ekokardiyografi normalde akut pulmoner emboliden şüphelenildiği zaman rutin olarak yapılması önerilen bir tetkik değildir ancak diğer tanı yöntemlerine kontrendikasyon olduğu zaman, hipotansif hastada yatakbaşı değerlendirmenin gerekli olduğu durumlarda, klinik tabloya yol açabilecek diğer kardiyak nedenleri dışlamada ve PTE tanılı bir hastada prognozu öngörmeye kullanılabilecek bir yöntemdir.

Akut PTE'de PVR ve PAB'daki ani artışa bağlı olarak sağ ventrikülde yüklenme bulguları oluşur ve bunlar EKO ile görüntülenebilir. Ancak PTE tanılı hastaların %71'inde belirgin bir EKO bulgusu bulunmamaktadır (51).

PTE'ye bağlı kardiyak etkilenme olan hastada EKO'da sağ ventrikül serbest duvarında akinezi veya hiopkinezi, interventriküler septumun sola deviye olması, triküspit yetmezliği, sağ atriumda trombüs varlığı ve inspiryumda vena cavanın kollabe olmaması gibi bulgular görülebilir (52). Ancak bu bulgular PTE'ye özgü bulgular olmayıp sağ ventrikülde yüklenme bulguları oluşturan hastalıklarda da görülebilir.

Yüksek pozitif prediktif değere sahip daha spesifik ekokardiyografi bulguları tanımlanmıştır PTE için. Bunlar ‘60/60’ bulgusu ve ‘McConnell’ bulgusudur. ‘60/60’ bulgusu pulmoner ejeksiyon akselerasyon zamanının <60 msn olması ve eşlik eden pik sistolik triküspit kapak gradientinin <60 mmHg olmasının birlikteliğidir. McConnell işareti ise sağ ventrikülün serbest duvarında ekokardiyografi ile görülebilen kontraktilesinin azalmış olması durumudur (5).

EKO iki farklı şekilde yapılabilir, transtorasik (TTE) veya transözefagial (TÖE) olarak. TTE’nin direk olarak pulmoner arterleri görüntüleyebilme imkanı daha azken, TÖE sağ kalbin yapısını ve ana pulmoner arteri daha kolay görüntüleyebilir (53).

EKO akut PTE’ye bağlı mortalite sınıflamasını yaparken sağ ventrikül disfonksiyonunu göstermede önemlidir. Buna ek olarak masif PTE’li hastalarda hemodinamik instabileden dolayı bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri her zaman kullanılamayabilir. Yatak başı yapılan EKO ve alt ekstremitte venöz kompresyon doppler ultrasonografi kıymetlidir bu hasta grubunda. EKO’da sağ ventrikül disfonksiyonu belirtileri yoksa ve alt ekstremitte venöz kompresyon doppler ultrasonografide de normal ise PTE hemodinamik instabilite yapan nedenlerin içinden yüksek oranda (%96) dışlanır.

Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) günümüzde pulmoner tromboembolinin tanısında altın standart yöntemdir. BTPA’nın noninvaziv olması, kısmen ulaşılabilir olması ve sonuca hızlı ulaşılması bunda etkindir (54). Ancak mevcut olan radyasyon, iyot içeren kontrast maddenin böbrek üzerine etkisi ve alerji gibi riskler göz önünde bulundurulmalıdır.

BTPA kullanımı yaygınlaştıkça, PTE tanısında da artış olmaya başlamıştır. Özellikle multidetektör BTPA’lar pulmoner arter dallarını segment ve subsegment düzeylerine kadar daha iyi görüntüleyerek burada bulunan trombüsleri de gösterebilirler (55).

BTPA’nın diğer bir avantajı ise pulmoner tromboemboli dışında diğer patolojileri de gösterebilmesidir (pnömoni, plevral efüzyon, pnömotoraks vb.).

Ancak günümüzde BTPA’nın önerilere bağlı kalınmadan sık kullanılması bir sorun oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada klinisyenlerin %54,5’inin tanı algoritmalarına uygun olmadan PTE tanısında BTPA’nın kullanıldığını göstermektedir (56).

Mevcut kanıtlar pulmoner emboli şüpheli bir hastada klinik olasılık skorlaması düşük-orta ise ve d-dimer testi negatifse BTPA'ya gerek kalmadan PTE %95 duyarlılıkla dışlanabilir (3,56).

Klinik olasılık skorlaması düşük veya orta olgularda eğer BTPA negatifse PTE'yi dışlamak için yeterlidir. Ancak yüksek klinik olasılık grubundaki olgularda BTPA negatifse ek tetkiklerin yapılması gerekmektedir (3,5,57).

Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi

Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi (V/P) akciğerin perfüzyonu ve ventilasyonu arasındaki oranı göstermeye yarayan bir görüntüleme yöntemidir. PTE şüphesinde BTPA kullanıma girmeden önce daha fazla kullanılmaktaydı. Günümüzde BTPA kadar sık kullanılmamakla birlikte ulaşılabilirliği de daha azdır.

PTE'li bir hastada beklenen V/P sintigrafisi sonucu uyumsuz defektler olmasıdır. Uyumsuz defekt, ventilasyonun normal olduğu bir alanda perfüzyonda kısıtlılık olmasıdır. Perfüzyon sintigrafisinin özgüllüğü yüksek değildir ve kronik obstruktif akciğer hastalığı, amfizem, bronşiektazi vb. akciğer hastalıklarında da perfüzyon defekti izlenebilir. Bu gibi durumlarda perfüzyon sintigrafisinin ventilasyon sintigrafisi ile kombine edilmesi önerilir. Bilinen kardiyopulmoner hastalık öyküsünün olmadığı durumlarda akciğer grafisi normalse eğer ventilasyon sintigrafisine gerek kalmayabilir ve ventilasyon normal kabul edilebilir, perfüzyon sintigrafisinde olan defektler ise uyumsuz defektler olarak yorumlanabilir (3,5).

V/P sintigrafisi ile düşük doz bilgisayarlı tomografi (BT) birleştirildiği durumlarda özellikle altta yatan başka akciğer hastalığı olan olgularda V/P sintigrafisinin sonuçlarının spesifitesinin artacağı gösterilmiştir (58).

V/P sintigrafisi The European Association of Nuclear Medicine (EANM)'nin 2019 da güncellenen rehberine göre sınıflandırılmaktadır ve Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: EANM 2019 Rehberine Göre V/P Sintigrafisi Sınıflandırması

PTE var
Pulmoner vasküler anatomi izlenerek, bir segment veya 2 subsegment V/P uyumsuz defekti mevcut
PTE yok
- Akciğerin normal anatomik sınırlarında normal perfüzyon paterni mevcut - Uyumsuz defekt olmadan farklı boyutlarda, şekilde veya sayıda uyumlu veya tersine dönmüş V/P defektleri - Herhangi bir lobe, segment veya subsegment paterni izlemeyen uyumsuz defektler
PTE için tanısal değil
Herhangi bir akciğer hastalığı paterni ile uyuşmayan yaygın V/P anormallikleri

Yapılan prospektif çalışmalarda V/P sintigrafisinin normal olduğu çalışmalarda antikoagülan güvenle verilmeyebileceği veya kesilebileceği gösterilmiştir. Aynı zamanda PİOPED II çalışmasında da V/P sintigrafisinin PTE açısından yüksek riskli olarak sonuçlandığı durumların PTE varlığını doğruladığı gösterilmiştir (5).

BTPA'nin olmadığı yerlerde, BTPA kontrast maddesine karşı alerji veya kronik böbrek yetmezliği (KBY) varlığında, gebelerde, BTPA'nın negatif olduğu klinik olarak yüksek şüpheli olgularda V/P sintigrafisi tercih edilebilir (3).

Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

Daha önceki bölümlerde belirtildiği üzere PTE en sık alt ekstremitenin derin venlerindeki trombüslerden kaynaklanmaktadır. DVT için altın standart test kontrast venografi olmasına rağmen bu modalite hem kolay ulaşılabilir değildir hem de komplikasyonlara neden olabilir (3). Bundan dolayı günümüzde daha kolay ulaşılabilen, non-invaziv, herhangi bir komplikasyona neden olmayan alt ekstremitte venöz kompresyon doppler ultrasonografi (KDU) sıklıkla kullanılmaktadır (15). Proksimal semptomatik DVT'lerde KDU'nun sensitivitesi >%90 ve spesifitesi %95'tir.

PTE'li hastalarda DVT tespiti tedavi başarısında, takip ve tedavi düzenlemelerinde önemlidir (59).

KDU özellikle PTE şüphesi olan gebe hastalarda ve acil servise başvuran hemodinamik instabilitesi olan hastalarda yatak başı EKO ile kullanıldığında avantaj sağlar (3).

Pulmoner Anjiyografi

Pulmoner anjiyografi daha önceki dönemlerde PTE'nin tanısı için altın standart yöntemdi ancak günümüzde yerini BTPA'ya bırakmıştır (5). Pulmoner anjiyografi pulmoner arter dallarına direk olarak kontrast madde verilmesi ve dijital teknolojik yöntemlerle görüntülerin alınmasına dayanmaktadır. Bu yöntemde pulmoner arterlerin içinde görülen dolum defektinin olması veya pulmoner arterin aniden kesilmesi PTE tanısını düşündürür (60).

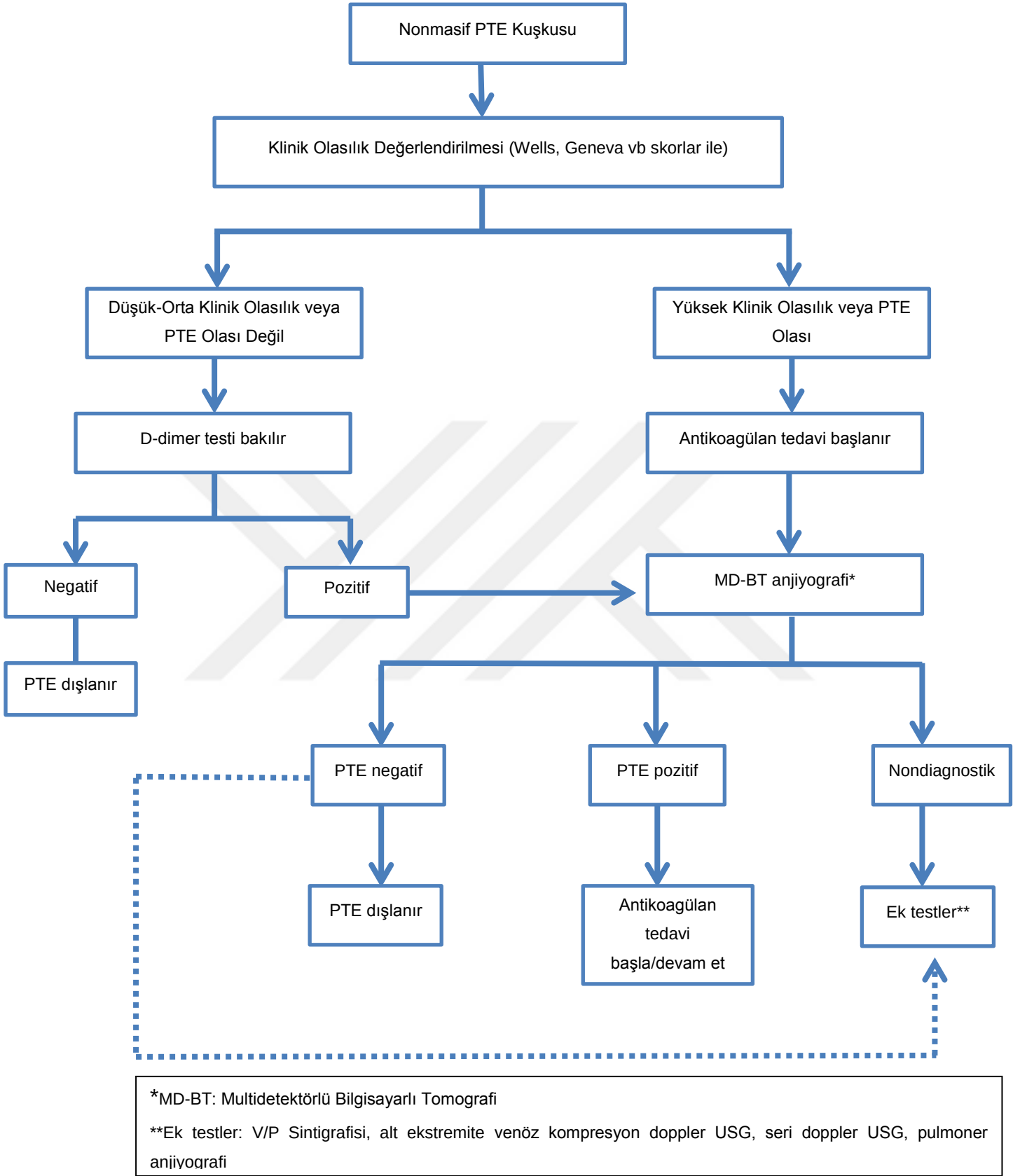
Klinik olarak yüksek olasılıklı olan ancak noninvaziv yöntemlerle PTE tanısı dışlanmamış olan olgularda endikedir (3).

2.5.5. Tanı Algortimaları

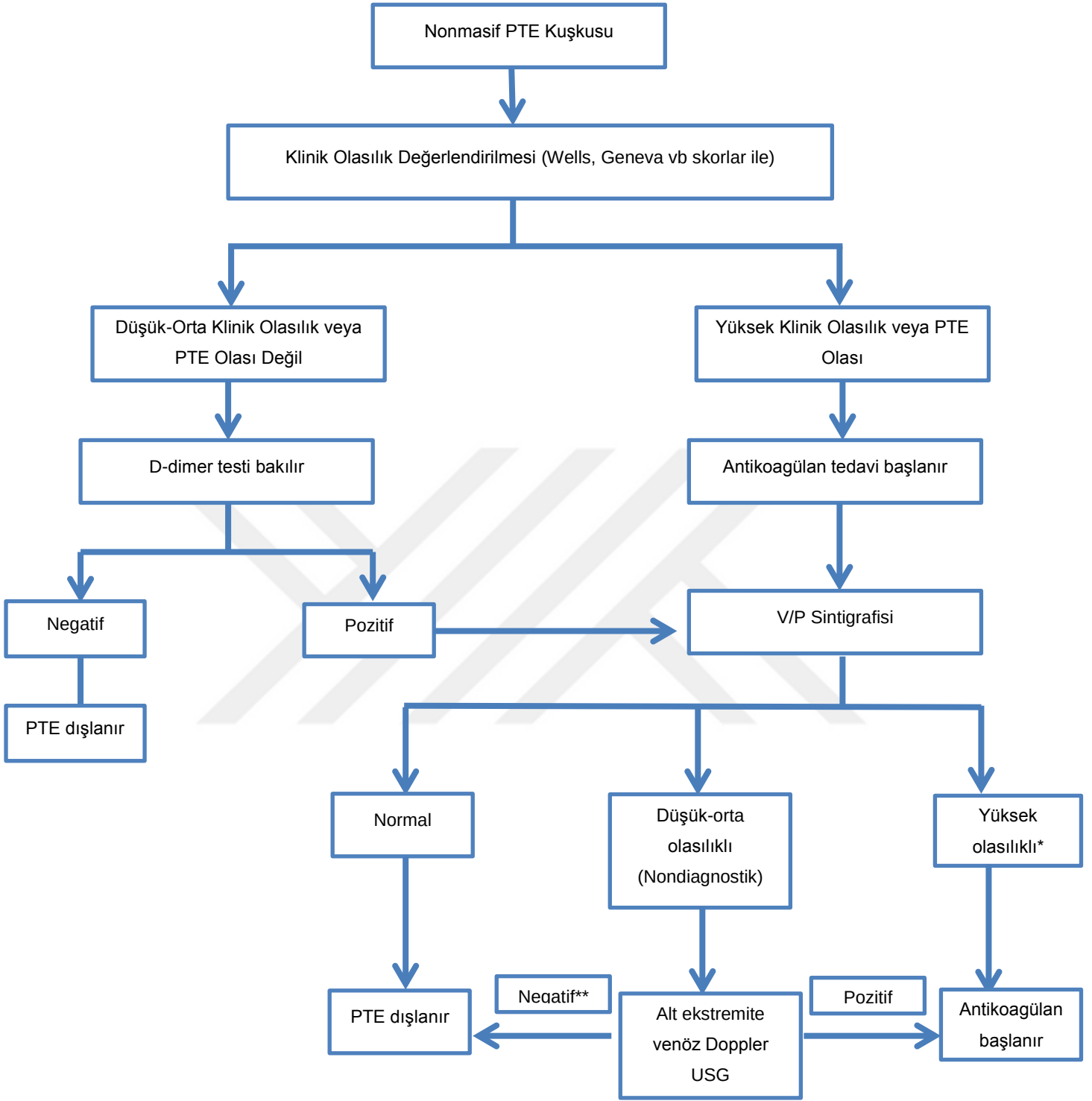
Diğer bölümlerde de bahsedildiği gibi PTE tanısını koyabilmek için öncelikle PTE'den şüphe etmek gereklidir. PTE şüpheli bir hastada ilk değerlendirilmesi gereken durum hemodinamik stablitedir. Hemodinamik olarak instabil bir hastanın mortalite oranı yüksektir ve acil tanı ve tedavi gerektirir. Bu nedenle hemodinamik stabil hastalara göre yöntemi daha farklıdır.

Tanıya giden yolda hasta hemodinamik olarak stabil ise öncelikle klinik olasılık skorlamaları önerilir. Klinik olasılık ihtimaline göre sonrasında laboratuvar teknikleri veya görüntüleme teknikleri yapılır (3).

Aşağıda yer alan Şekil 3-4-5'te PTE tedavisinde kullanılan algoritmalar yer almaktadır (3).



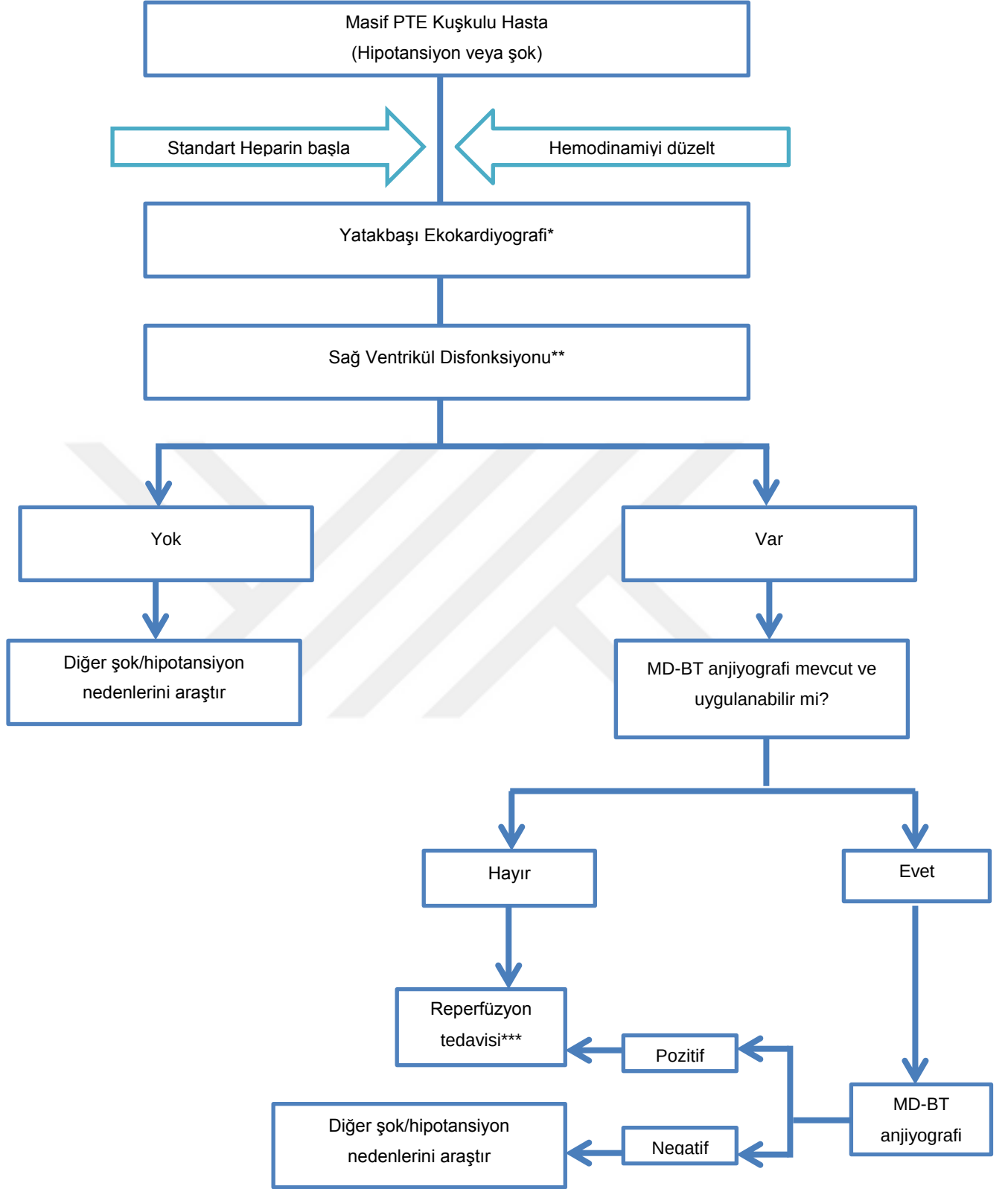
Şekil 2: Nonmasif PTE Kuşkulu Hastada Bilgisayarlı Tomografi Temelli Tanı Yaklaşımı



*Eğer daha önce geçirilmiş PTE öyküsü yoksa tanı koydurucudur.

**Yüksek klinik olasılıklı hastada düşük-orta olasılıklı V/P sintigrafisi varlığında, alt ekstremitte venöz Doppler USG negatif olsa bile BTP çekilmesi önerilir.

Şekil 3: Nonmasif PTE Kuşkulu Hastada V/P Sintigrafisi Temelli Tanı Yaklaşımı



*Transtoraksik Ekokardiyografi (TTE)

**TTE'de sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan ve hemodinamik instabilitesi olan hastaya varsa yatakbaşı transözefagial EKO (TÖE) ve bilateral alt ekstremitte vñöz Doppler USG yapılabilir.

***Trombolitik tedavi, embolektomi, perkütan katater teknikleri±düşük doz lokal trombolitik

Şekil 4: Masif PTE Kuşkulu Hastada Tanı Yaklaşımı

2.6. Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi

Pulmoner tromboembolizm hayatı tehdit edici olabilen, mortalitenin görülebileceği acil tanı ve tedavi gerektiren vasküler bir hastalıktır (61). Tedavi öncesi risk değerlendirmesi hastanın 30 günlük erken mortalite riskinin sınıflamasını yapmaktır. Bu sınıflama tedavi seçenekleri ve tedavinin nerde yapılacağı gibi önemli konularda karar vermeyi sağlamaktadır.

Sınıflamanın temelinde hastanın hemodinamik olarak stabilitesi, sağ ventrikül disfonksiyonunun değerlendirilmesi, dolaşımda bulunan kardiyak belirteçlerin miktarı ve pulmoner embolinin prognozunu öngörmeye yardımcı olan klinik skorlama sistemi kullanılır (62).

PTE'de hemodinamik instabilite 3 farklı şekilde karşımıza çıkabilir ve Şekil-5'te özetlenmiştir (3).

Kardiyak Arrest	• Kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi
Obstruktif Şok	• Sistolik kan basıncı <90 mmHg olması veya • Yeterli sıvı desteğine rağmen sistolik kan basıncını $\geq$ 90 mmHg'da tutabilmek için vazopressör ihtiyacı ve • Uç organ hipoperfüzyonunun bulunması
Persistan Hipotansiyon	• Sistolik kan basıncının <90 mmHg olması veya • Sistolik kan basıncında 40 mmHg'dan fazla düşüş olması (15 dk'dan fazla süren ve yeni başlayan aritmi, hipovolemi veya sepsis ile açıklanamayan düşüş)

Şekil 5: PTE'de Hemodinamik İnstabilitenin Tanımları

PTE'nin risk skorlamasında kullanılan ve prognozu belirlemeye yönelik bir skorlama sistemi olan pulmoner emboli ciddiyet indeksi (PESI) ve basitleştirilmiş pulmoner emboli ciddiyet indeksi (sPESI) skorlamaları da Tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: PESI ve Basitleştirilmiş PESI Sınıflandırması

Skor		
Değişkenler	Orijinal PESI	Basitleştirilmiş PESI
Yaş >80 yıl	Yaş/Yıl	1
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser varlığı	+30	1
Kalp yetmezliği öyküsü	+10	1*
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Kalp hızı ≥ 110 bpm	+20	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	+30	1
Solunum hızı ≥ 30 /dk	+20	
Vücut ısı < 36°C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
SpO ₂ < %90	+20	1
*Kronik kardiyovasküler hastalık, birinin varlığında 1 puan alır		
	PESI	sPESI
	Düşük risk Sınıf I: ≤ 65 Sınıf II: 66-85	Yüksek risk Sınıf III: 86-105 Sınıf IV: 106-125 Sınıf V: >125
		Düşük risk: 0 puan Yüksek risk: ≥ 1 puan

Geniş katılımcı sayılı bir çalışmada PESI ile yapılan grup sınıflandırması ile 30-günlük erken mortalite ilişkisine bakılmış ve PESI sınıf I'de erken mortalite riski % 0-1,6, sınıf II'de %1,7-3,5, sınıf III'de %3,2-7,1, sınıf IV'de %4,0-11,4, sınıf V'de %10-24,5 olarak izlenmiştir (63).

PTE'nin erken mortalite risk sınıflamasında kullanılan başka bir belirteç sağ ventrikül disfonksiyonudur. Normalde ince duvar yapısına sahip olan sağ ventrikül akut basınç artışında 40 mmHg'dan daha fazla basınç üretemez. Eğer PVR sağ ventrikülün yenebileceği basınçtan daha fazla artarsa sağ ventrikül outputu azalır ve sağ ventrikül dilatasyonu olur. Sağ ventrikül dilatasyonu ile sağ ventrikül ve sol ventrikül arasındaki senkronizasyon bozulur ve sol ventrikül dolumu azalır. Sağ ventrikül dilatasyonunun artması aynı zamanda iskemiye de

neden olur ve bu durumun daha kötü hale gelmesine sebebiyet verir. Bunun sonucunda sol ventrikülün outputu da azalır ve sistemik hipotansiyon oluşmasına neden olur (64).

EKO sağ ventrikül disfonksiyonunu saptamada pratik, hızlı sonuç veren duyarlı bir testtir ve akut PTE’de sağ ventrikül disfonksiyonunu saptamada en sık kullanılan yöntemdir. EKO’da pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren bulgular; sağ pulmoner arter dilatasyonu, sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülde hipokinetik alan, interventriküler septumun düzleşmesi veya sola doğru paradoksik hareketi, triküspit kapak yetmezliği, sağ ventrikül diyastol sonu çapının sol ventrikülünküne göre artması gibi bulgulardır (3,65).

Giderek artan sayıda çalışma sağ ventrikül disfonksiyonunu belirlemede çok detektörlü bilgisayarlı tomografinin de kullanılabileceğini göstermektedir. Bilgisayarlı tomografide (BT) sağ ventrikül çapı/sol ventrikül çapının oranı en sık kullanılan ve en yüksek duyarlılık (%83) ile en düşük negatif olasılık oranına (0.23) sahiptir ve BT ile sağ ventrikül disfonksiyonunu dışlamak için kullanılabilir. İnterventriküler septumun sola deviasyonu ise en yüksek duyarlılık (%98) ve en yüksek pozitif olasılık oranına (13,6) sahiptir (66). Sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı hemodinamik instabilitenin olmadığı durumlarda da kısa dönem mortalite riskini artırır (67).

Erken mortalite riskinin belirlenmesinde kullanılan son belirteç kardiyak biyomarkerlardır. Troponin bu belirteçler içerisinde kardiyak hücre hasarını ve iskemik durumu göstren en spesifik ve sensitif ve sıklıkla kullanılan belirteçtir. Troponinin yüksek olması ile erken dönem mortalite ve komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (68).

BNP ve Pro-BNP, natriüretik peptidlerdir ve konjestif sağ kalp yetmezliğini belirlemede kullanılmaktadırlar. Akut PTE’de oluşan sağ ventrikül dilatasyonunda miyositlerin gerilimine bağlı olarak dolaşımda seviyeleri artabilir (69).

Bu belirteçlerin hepsi ile kombine değerlendirme yapılmaktadır ve akut PTE’li hastalar erken (30 günlük) mortalite riskine göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre tedavi belirlenmektedir. Erken mortalite riskine göre sınıflandırma Tablo-8’de özetlenmiştir (3).

Tablo 8: PTE Olgularında Erken Mortalite Riskine Göre Sınıflama

		Risk Belirteçleri			
30 Günlük Mortalite Riski		Hemodinamik İnstabilite	PTE şiddetinin klinik parametreleri: PESI sınıf III-V veya sPESI ≥1	TTE veya BT anjiyoda sağ ventrikül işlev bozukluğu	Artmış kardiyak troponin seviyeleri
Yüksek		+	+	+	+
Orta	Yüksek	-	+	+	+
	Düşük	-	+	İkisi de negatif veya biri pozitif	
Düşük		-	-	-	-

PTE’li hastalar bu kriterlere göre erken mortalite riski açısından yüksek, orta-yüksek, orta-düşük ve düşük olarak sınıflandırılırlar. Yüksek mortalite riskli grupta olan hastalar hemodinamik olarak instabildirler ve hızlıca tanı ve tedavi uygulamaları yapılmalıdır. Bu hasta grubunda erken dönem hastane içi mortalite %15’e kadar ulaşmaktadır (3). Orta mortalite riskli grupta olan hastalarda ise hemodinami stabildir ancak sağ ventrikül disfonksiyon bulguları bulunmaktadır. Bu grupta özellikle sağ ventrikül disfonksiyon bulguları ile kardiyak biyobelirteç düzeyi yüksek olan orta- yüksek mortalite riskli hastaların hemodinamisi yakından takip edilmelidir ve eğer hemodinamik bozulma meydana gelirse reperfüzyon tedavi açısından değerlendirilmelidirler. Düşük mortalite riskli grupta ise sağ ventrikül disfonksiyon bulguları yoktur ve PESI veya sPESI değerleri düşük olup mortalite açısından en düşük riskli gruptur ve mortalite oranı < %1’dir. Bu grup hastalar erken taburculuk açısından değerlendirilebilir (3).

2.7. Tedavi

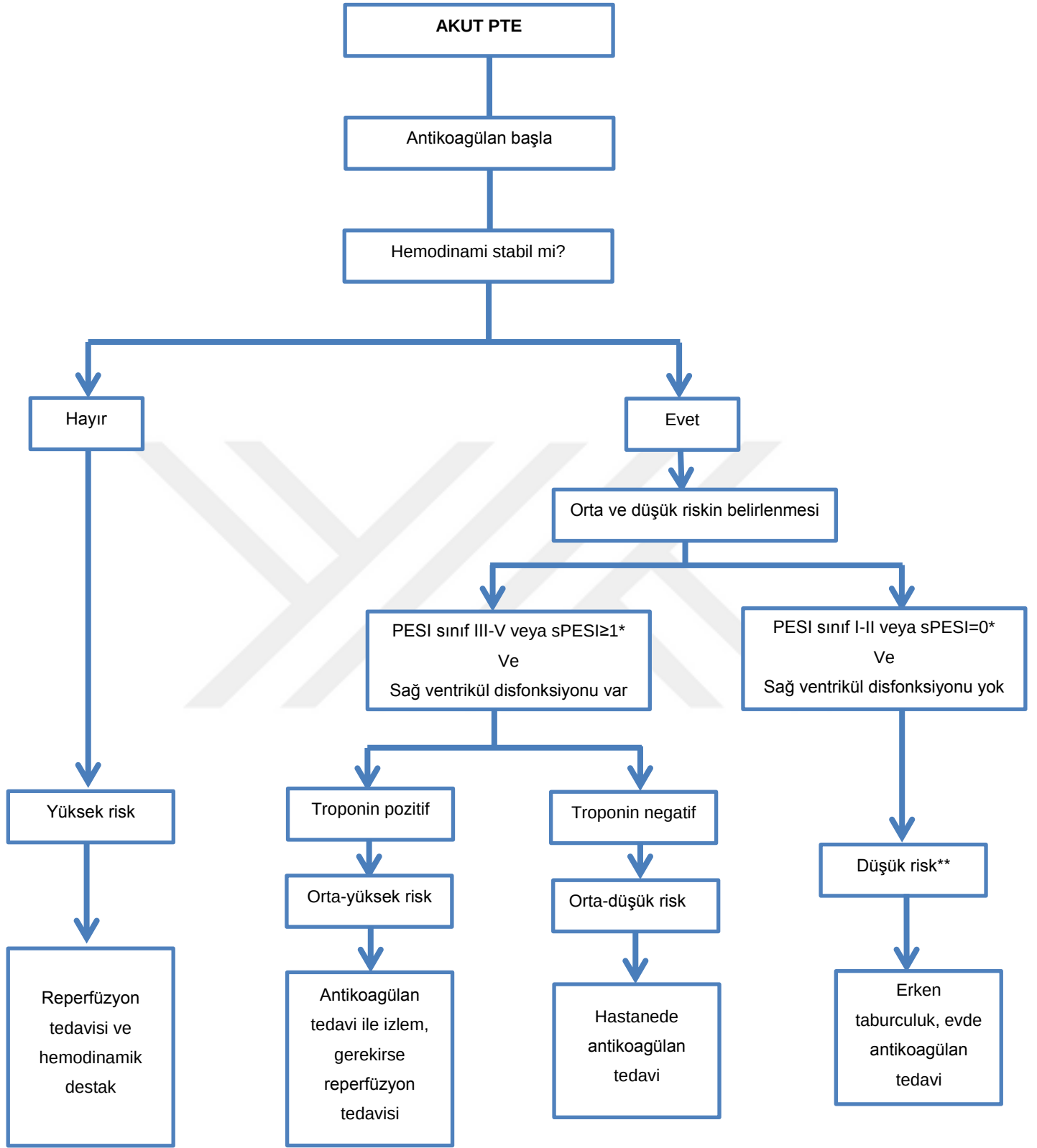
Pulmoner tromboembolizm’de tedavinin amacı kardiyopulmoner desteğin sağlanması, var olan trombüsün progresyonunu veya rekürrensini engellenmesi için antikoagülan tedavi ve gerekli durumlarda pulmoner arterin reperfüzyonunun sağlanmasıdır (70). Kardiyopulmoner destek genellikle oksijen desteği, hipervolemi ve sağ ventrikül disfonksiyonuna dikkat ederek sıvı replasmanı ve gerekli durumlarda inotropik ajanların verilmesini kapsar. Antikoagülasyon oral veya parenteral yolla yapılabilmektedir. Oral olarak K vitamini antagonistleri (varfarin) ve doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAKlar;

rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban), paranteral olarak standart heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) , fondaparinux vb kullanılabilir.

SH ve DMAH antitrombin III'ün aktivitesini arttırarak Faktör Xa'yı inhibe ederek, K vitamini antagonistleri karaciğerde K vitamini aracılığı ile üretilen Faktör 2,7,9 ve 10'un üretimini azaltarak, DOAK'lerden rivaroksaban, apiksaban, edoksaban direk Faktör Xa, dabigatran ise direk olarak trombin üzerine inhibitör etki göstererek etki oluşturlar.

Mortalite risk değerlendirmesine göre önerilen tedavi algoritması Şekil-6'da özetlenmiştir (3,5).





*Alternatif olarak Hestia kriterleri kullanılabilir.

**Sağ ventrikül disfonksiyonu olmayan ancak tek başına kardiyak beliteçleri yüksek olan hastalar yakından izlenmeli ve orta-düşük risk grubunda yer almalıdırlar.

Şekil 6: Risk Değerlendirmesine Göre Tedavi Yaklaşımı

Masif PTE, hastanın PTE'ye bağı olarak hemodinamik olarak instabil olduğı durumu tariflemektedir ve erken müdahalesi yapılmazsa mortal seyredebilmektedir. Bu hasta grubunda tanı kesinleşinceye kadar kontrendikasyon yoksa antikoagölan başlanmalıdır. Özellikle bu hastaların sonrasında sistemik trombolitik tedavi, katater veya cerrahi olarak embolektomiye gidecekleri göz önüne alındığında antikoagölasyon için en sık tercih edilen standart heparindir (71). Bu grupta akciğer perfüzyonun yeniden sağlanması önemlidir. Bu amaçla kullanılan tedavi yöntemleri reperfüzyon tedavisi olarak adlandırılmaktadır. Reperfüzyon tedavi seçenekleri, sistemik trombolitik uygulanması, perkütan katater tekniğı ile embolektomi uygulanması veya cerrahi embolektomidir. Bunlardan en sık kullanılanı sistemik trombolitik uygulamasıdır (72). Güncel rehberler PTE'li ve hemodinamik olarak instabil olan bir hastada eğer kontrendikasyon yoksa sistemik trombolitik tedavisini öncelikli reperfüzyon tedavisi olarak önermektedir.

Orta mortalite risk grubunun tedavisinde ise antikoagölasyon önerilmektedir. Antikoagölasyonun mortaliteyi ve rekürren tromboemboliyi azalttığı yönünde birçok kanıt bulunmaktadır (73). Antikoagölasyon tedavisi için farklı seçenekler bulunmaktadır. Orta risk grubunun tedavisi hastanede yapılmalıdır ve öncelikle bu hastalara standart heparin (SH) veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlanmalıdır. İlk 24 saat içinde tedaviye K vitamini antagonisti eklenip INR aralığı 2-3 arasına gelinceye kadar günlük takip edilmelidir. INR 2-3 arasına gelince SH veya DMAH kesilip tedaviye K vitamini antagonisti ile devam edilmelidir. Yakın zamanda PTE'de etkinlikleri kanıtlanan DOAK'larda antikoagölasyonda kullanılabilir. DOAK'lardan rivoroksaban ve apiksaban PTE'nin akut döneminde kullanılabilir. Dabigatran ve edoksaban ise bir haftalık akut dönemde SH veya DMAH kullanımından sonra başlanabilmektedir (74). Orta mortalite risk grubu kendi içerisinde kardiyak biyobelirteç pozitifliğine göre orta-yüksek ve orta-düşük olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. Bu grupta hem sağ ventrikül disfonksiyonu bulunan hem de kardiyak belirteçleri yüksek olan orta-yüksek grubun antikoagölan altında yakın takip edilmesi gereklidir. Sağ ventrikül disfonksiyonu olan bu grupta izlem altında hemodinamik açıdan bozulma meydana gelirse bu grup hastalar reperfüzyon tedavisi açısından değerlendirilmelidir (3).

Düşük risk grubunda yine orta risk grubunda olduğı gibi antikoagölasyon tedavisi önerilmektedir. Antikoagölasyon SH, DMAH veya DOAK'larla orta risk grubunda olduğı gibi yapılabilir. Düşük risk grubundaki önemli bir konu yeni rehberlerin bu hasta grubu için evde tedavi seçeneğini sunmasıdır (75). Bu grup hemodinamik olarak stabil, sağ ventrikül disfonksiyonu bulunmayan, kardiyak belirteçleri normal aralıkta olan ve komorbiditesi

olmayan grubu kapsamaktadır. Erken taburculuk/evde tedavi kararı için bakılması gereken kriterlerden biri de Hestia kriterleridir. Bu kriterlerden birinin varlığı hastanın hospitalize edilerek tedavi alması gerektiğini göstermektedir. Hestia kriterleri Tablo-9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Hestia Dışlama Kriterleri

• Stabil olmayan hemodinami (sistolik TA < 100 mmHg, kalp hızı >100 bpm)
• Trombolitik veya embolektomi gereksinimi
• Aktif kanama varlığı veya yüksek kanama riski
• 24 saatten fazla oksijen ihtiyacı
• Hasta antikoagülan tedavi almakta iken pulmoner tromboemboli tanısının konulması
• 24 saatten fazla analjezi gereksinimi
• Hospitalizasyon için edikal veya sosyal nedenlerin olması
• Kreatinin klirensinin 30 ml//dk’nın altında olması
• Ciddi karaciğer yetmezliği
• Gebelik olması
• Daha önce heparin ile ilişkili trombositopeni öyküsünün olması

Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada erken taburcu edilen ve ayaktan antikoagülan (rivaroksaban) alan hastalar 12 ay takibe alınmış ve tüm nedenlere bağlı mortalite oranı %2,4 olarak gösterilmiştir (76).

Bölüm 3

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan onay alınarak (Karar Tarihi: 02.03.2022, Karar Numarası:02), Helskinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmamız kontrollü kesitsel prospektif klinik çalışma olarak yapılmıştır. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi'nde Ocak 2022/Aralık 2022 tarihlerinde Göğüs Hastalıkları servisi ve yoğun bakım ünitesinde yatışlı olan ve çeşitli sebeplerle başka branşlarda yatışlı olan veya ayaktan başvuran ve kontrastlı bilgisayarlı tomografi yöntemi ile akut pulmoner tromboembolizm (PTE) tanısı alan 18 yaş üstü ve çalışmaya katılmayı kabul eden 94 akut PTE tanılı hastalar ile kronik hastalığı bulunmayan ve hastanemize başvuran 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 124 olgu çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların başvuru tarihleri, demografik özellikleri (cinsiyet, yaş), kronik hastalıkları, laboratuvar tetkikleri; ek olarak hasta grubun risk faktörleri ve risk dereceleri, pulse oksimetri ile ölçülen saturasyon değerleri, semptomları, basitleştirilmiş PESI skorları, pulmoner tromboemboli ve sağ kalp disfonksiyonunun bilgisayarlı tomografi özellikleri, ekokardiyografi ile kardiyak bulguları, erken mortalite risk grupları not edildi. Hasta ve sağlıklı gruptan rutin olarak hemogram, kreatin, üre, kan üre nitrojeni (BUN), D-dimer, troponin tetkikleri istendi. Her iki gruptan da bir defaya mahsus olmak üzere 5 mL kan örneği alınarak santrifüj edilerek daha sonra HIF-1 alfa, NGAL ve Apelin 13 çalışmak üzere -40°C'de saklandı. Alınan kan örneklerinin hemolizli olmamasına dikkat edildi.

Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Pulmoner tromboemboli tanısında bilindiği üzere en sık kullanılan test bir fibrin yıkım ürünü olan d-dimerdir. D-dimer yüksek sensitivitesi olmasına rağmen düşük spesifitesi olan bir testtir (17). Malignite, post operatif dönem, gebelik, kronik böbrek yetmezliği gibi durumlarda yanıltıcı sonuçlar verebilmekte, gereksiz incelemelere neden olabilmektedir. Bu nedenle akut pulmoner emboli tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olan yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. HIF-1alfa (Hipoksi ile İndüklenen Faktör 1alfa), NGAL (Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin) ve Apelin 13 ile d-dimer ve troponin düzeylerini karşılaştırarak, pulmoner tromboemboli için yeni kullanılabilecek bir biyobelirteç var mıdır sorusuna cevap aramak amacı ile bu çalışmayı planladık.

Çalışmamıza hastanemiz göğüs hastalıkları bölümü veya diğer bölümlerde yatışlı veya bu bölümlere başvuran 18 yaş üstü, kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografi ile akut pulmoner tromboemboli tanısı konulan hastalar dahil edilmiş olup, 18 yaş altı veya daha önceden kronik tromboembolik hastalık/hipertansiyon tanısı alan hastalar dışlanmıştır.

Kriterlere uygun 94 hasta ve 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 124 olgu dahil edilmiştir.

3.1. Laboratuvar Değerlendirme Yöntemleri

Hastaların kan örnekleri yatışlı oldukları dönemde veya ayaktan başvurdıkları dönemde alındı. Biotek elisa reader elx800 isimli cihaz ile biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır. Daha önce olgulardan toplanan ve santrifüj edildikten sonra -40°C derecede saklanan kanlar çalışılacağı zaman oda sıcaklığında bekletilmiş ve sonrasında ELISA yöntemi ile HIF-1 alfa, NGAL ve Apelin 13 çalışılmıştır.

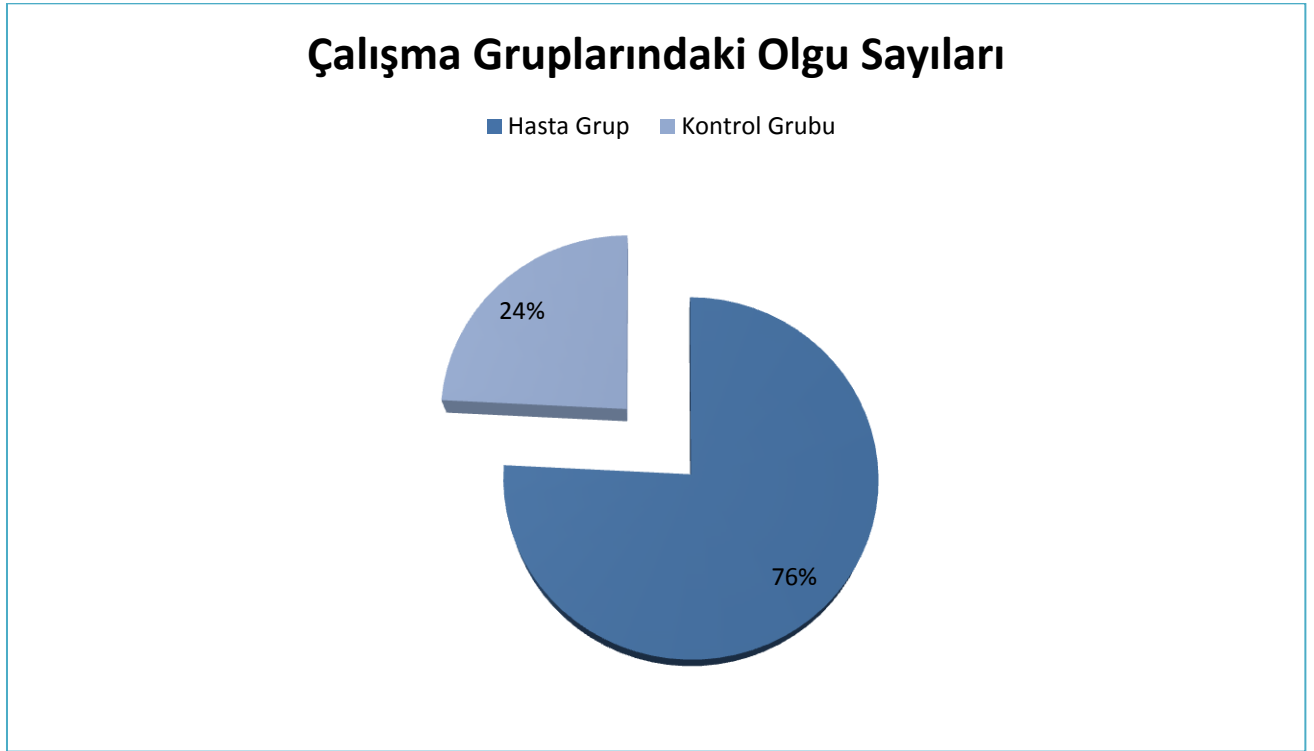
3.2. Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel analizlerde SPSS 23 programı kullanıldı. Sayısal veriler median ve IQR (inter quartiline range) olarak ifade edildi. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılımını tespit etmek için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı ancak verilerimizin normal dağılıma sahip olmadığı izlendi. Bu nedenle iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığının test edilmesinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin kullanılmasında ki-kare testi kullanıldı. PTE tanılı grup mortalite düzeylerine göre 4 gruba ayrılmıştır. Bu dört grup ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Hangi iki grup arasında fark olduğu yine her bir grubun Mann-Whitney U testi ile ikili karşılaştırması yapılarak belirlendi ve Bonferoni düzeltmesi yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bölüm 4

Bulgular

Çalışmamıza göğüs hastalıkları veya diğer branş servis ve yoğun bakımlarında yatışlı olan veya ayaktan başvuran 94 adet akut pulmoner tromboemboli (PTE) tanılı hasta ile 30 adet kontrol gurubu olgudan oluşmaktadır (Grafik-1).



Grafik 1: Çalışma Gruplarındaki Olgu Sayıları

PTE tanılı hastaların 52'si (%55,3) kadın ve 42'si (%44,7) erkek, kontrol grubunda 13'ü (%43,3) kadın ve 17'si (%56,7) erkekti (Tablo-10). Cinsiyet dağılımlarını değerlendirirken ki-kare testi kullanıldı.

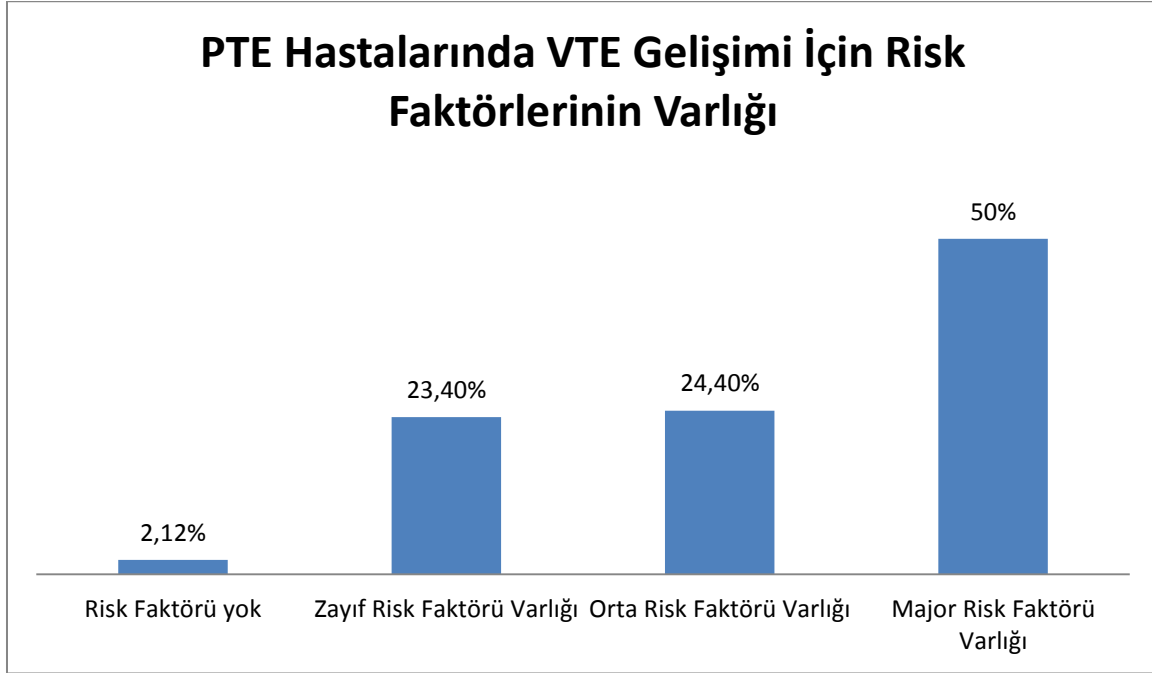
Tablo 10: Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Dağılımları

		Gruplar				p değeri
		Sağlıklı Kontrol Grubu		Hasta Grubu		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	0,252
Cinsiyet	Kadın	13	43.3	52	55.3	
	Erkek	17	56.7	42	44.7	

Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

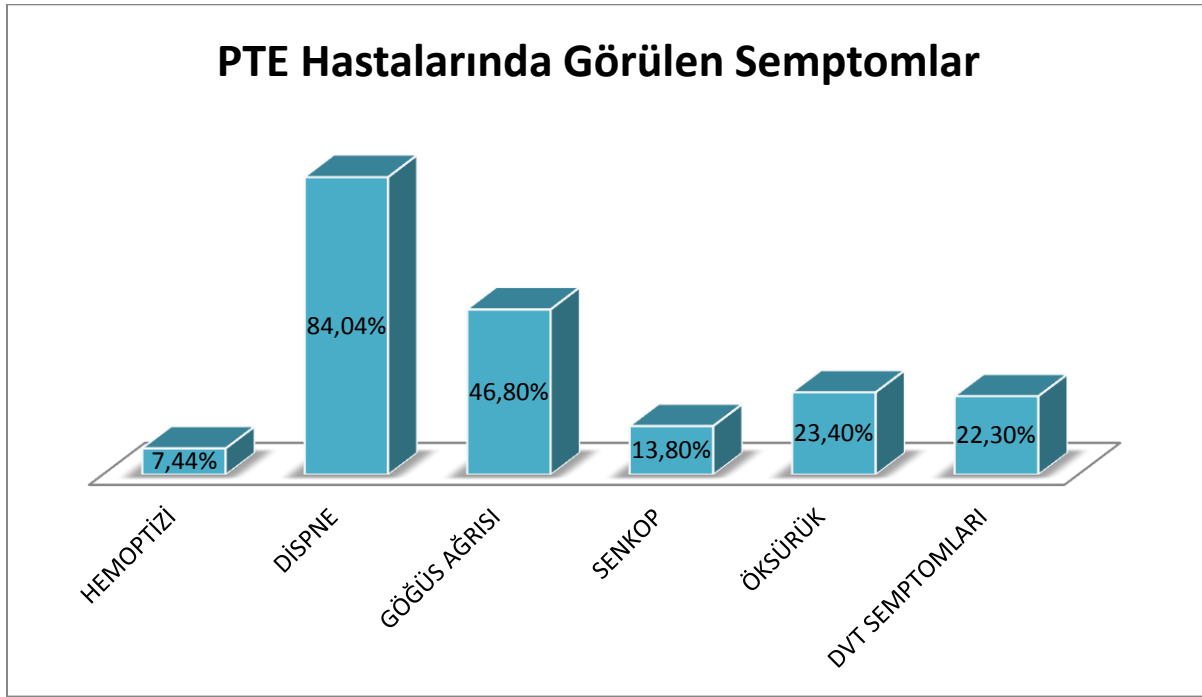
Çalışmamızda grupların yaş verileri median ve IQR (inter quartiline range) olarak ifade edildi. Sağlıklı kontrol grubun yaş medianı ve IQR'si 61,50 (56,00-67,00) ve hasta grubun yaş medianı ve IQR'si 68,00 (56,00-76,00) idi. ($p<0,054$)

Pulmoner tromboemboli tanılı grubun allta yatan risk faktörlerine baktığımızda, 94 hastanın 2'sinde (%2,12) herhangi bir risk faktörü tespit edilmedi, 23'ünde (%24,4) zayıf risk faktörleri, 47'sinde (%50) orta risk faktörleri, 22'sinde (%23,4) majör risk faktörleri bulunmaktaydı (Grafik-2).



Grafik 2: PTE Hastalarında VTE Gelişimi İçin Risk Faktörlerinin Varlığı

En sık görülen semptomlara bakıldığı zaman, 94 hastanın 79'unda (%84,04) dispne, 44'ünde (%46,8) göğüs ağrısı, 22'sinde (%23,40) öksürük, 21'inde (%22,30) derin ven trombozu (DVT) semptomları, 13'ünde (%13,8) senkop ve 7'sinde (%7,44) hemoptizi bulunmaktaydı (Grafik-3).



Grafik 3: PTE Hastalarında Görülen Semptomlar

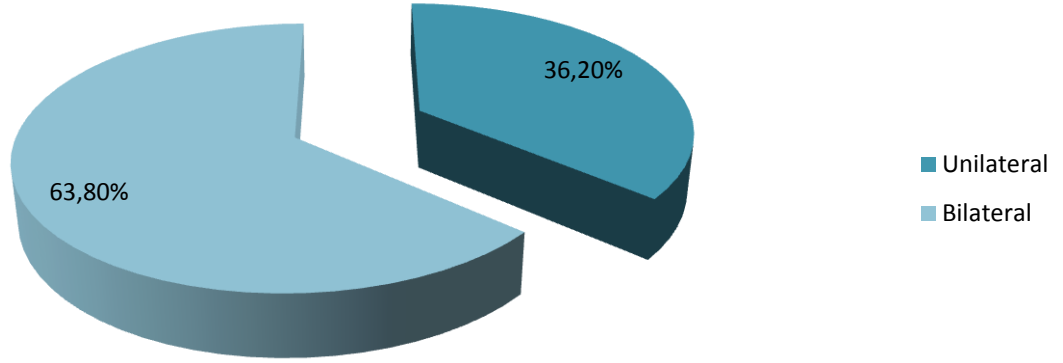
Pulmoner tromboemboli tanılı olgularda oda havasında pulse oksimetre ile ölçülen SpO₂ değeri ortalama %81,2 idi.

Hastaların 14 tanesinin (%14,8) basitleştirilmiş PESI (sPESI) değeri 0, geri kalan 80 (85,2) tanesinin sPESI değeri ≥ 1 'di.

Pulmoner emboli tanılı grubun yapılan EKO'da ortalama PAB değeri 35,35 mmHg olarak izlendi

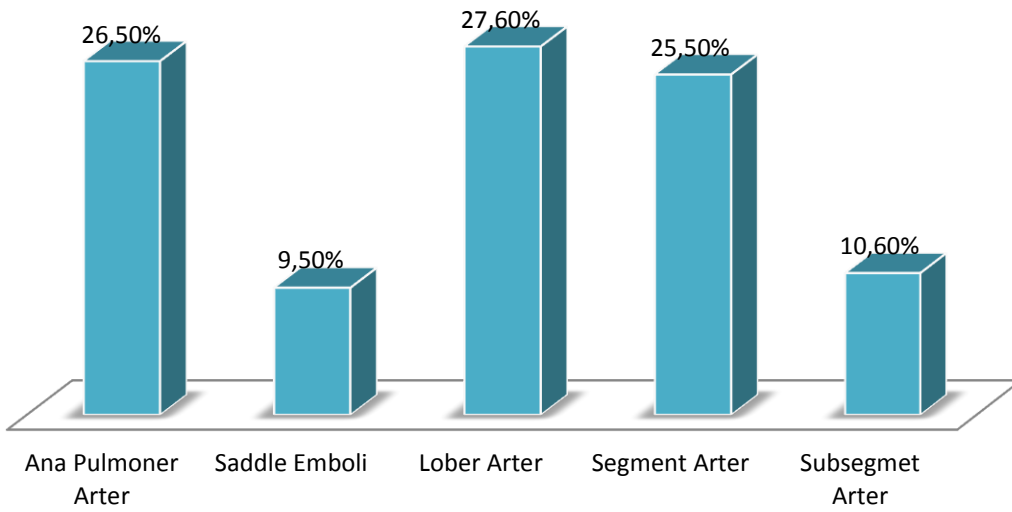
PTE tanılı hastalarda tromboembolinin kontrastlı toraks BT'de özelliklerine baktığımız zaman, 94 hastanın 60'ında (%63,8) tromboemboli bilateral, 34'ünde (%36,2) tromboemboli unilateral olarak izlendi (Grafik-4). Tromboembolilerin yerleşim yerlerine baktığımız zaman, 94 hastanın 25'inde (%26,5) emboli ana dallarda, 9'unda (%9,5) saddle emboli şeklinde bifurkasyon alanında, 26'sında (%27,6) emboli lobar arter dallarında, 24'ünde (%25,5) emboli segment dallarda, 10'unda (%10,6) emboli subsegment dallarda izlendi (Grafik-5).

Toraks BT'de Embolilerin Unilateral/Bilateral Olma Oranları



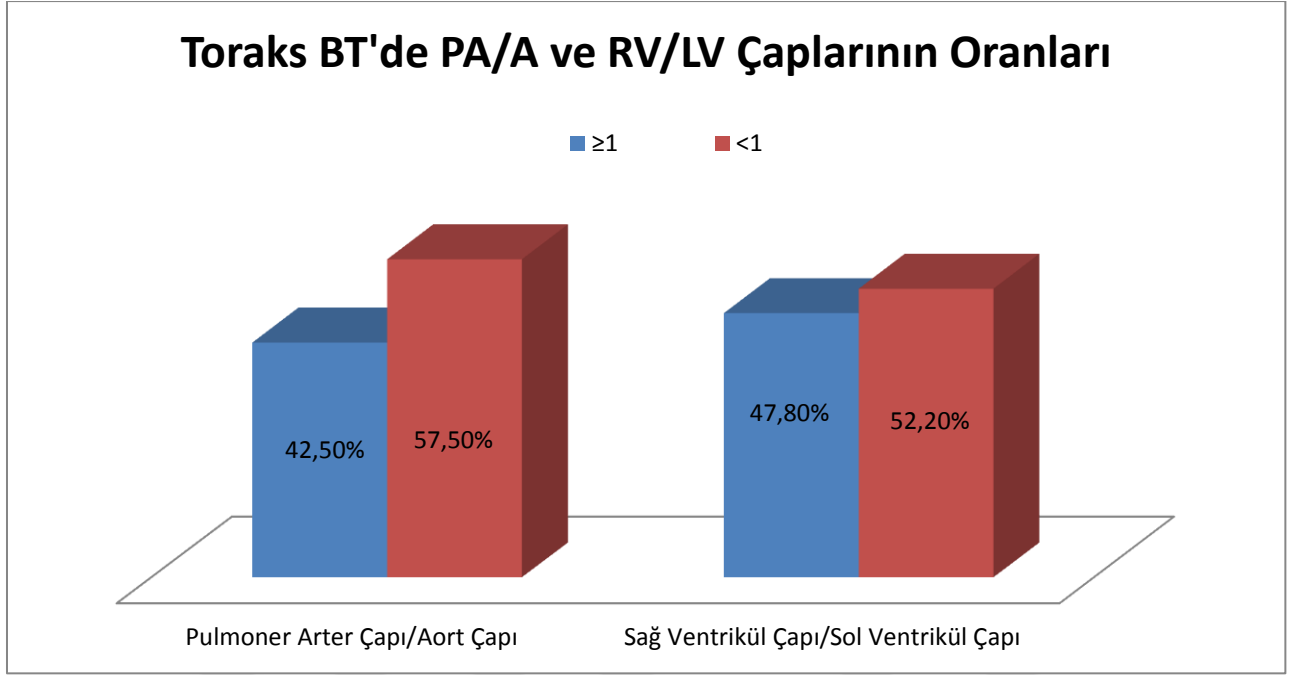
Grafik 4: Toraks BT'de Embolilerin Unilateral/Bilateral Olma Oranları

Toraks BT'de Pulmoner Tromboembolinin Lokalizasyonu



Grafik 5: Toraks BT'de Pulmoner Tromboembolinin Lokalizasyonu

Hastalardan 40 tanesinin (%42,5) kontrastlı toraks BT'sinde pulmoner arter çapı/aort çapı ≥ 1 , 84 tanesinin (%57,5) pulmoner arter çapı/aort çapı (PA/A) <1 olarak ölçüldü. Hastalardan 45 tanesinin (%47,8) sağ ventrikül/sol ventrikül çap (RV/LV) oranı ≥ 1 iken 49 tanesinde (%52,2) sağ ventrikül/sol ventrikül çap oranı <1 'in altındaydı (Grafik-6).



Grafik 6: Toraks BT'de PA/A ve RV/LV Çaplarının Oranları

Hastaların 2 tanesi (%2,1) ayaktan, 30 tanesi (%31,9) serviste, 42 tanesi (%44,6) yoğun bakımda takip edildi. Hastaların hastanede ortalama yatış süresi 9,9 gündü. Tüm nedenlere bağlı hastane içi mortalite 8 hastada (%8,5) gerçekleşti.

Hasta grubun ve kontrol grubunun laboratuvar verileri median ve IQR (inter quartiline range) olarak ifade edilmiştir. Kontrol grubu ve hasta grubun karşılaştırılmasında; hemoglobinin (g/dL) değeri sırasıyla 14,9 (13,6-16,2) ve 13,05 (11,1-14,5) idi ve istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Hemotokrit (%) değeri sırasıyla 43,8 (41,3-47,7) ve 39,5 (34,8-44,3) idi ve istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Platelet ($10^3/\mu\text{L}$) değeri sırasıyla 261 (221-277) ve 213 (155-291) idi ve istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Beyaz küre (WBC) değeri ($10^3/\mu\text{L}$) sırasıyla 7,2 (6,0-8,3) ve 10,3 (7,6 ve 12,6) idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). D-dimer değeri ($\mu\text{g/mL}$) sırasıyla 0,36 (0,22-0,57) ve 6,25 (2,85-15,75) idi ve istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p<0,05$). BUN değeri (mg/dL) sırasıyla 16,2 (12,9-19,6) ve 21 (15,0-28,0) idi ve istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Üre değeri (mg/dL) sırasıyla 34,45 (26,05-41,5) ve 45 (33,0-60,0) idi ve istatistiksel açıdan

anlamli fark vardi ($p<0,05$). Kreatinin değeri (U/L) sırasıyla 0,86 (0,66-1,0) ve 0,92 (0,74-1,19) idi ve anlamli fark yoktu ($p>0,05$). Troponin değeri ($\mu\text{g/L}$) sırasıyla 0,003 (0,001-0,005) ve 0,037 (0,006-0,160) idi ve istatistiksel olarak anlamli fark vardi ($p<0,05$). NGAL değeri (pg/mL) sırasıyla 262,85 (184,26-279,71) ve 255,62 (183,21-375,90) idi ve istatistiksel olarak anlamli fark yoktu ($p>0,05$). HIF-1 alfa değeri (pg/mL) sırasıyla 18,22 (12,6-23,62) ve 21,82 (17,52-26,44) idi ve istatistiksel olarak anlamli fark vardi ($p<0,05$). Apelin 13 değeri (pg/mL) sırasıyla 33,56 (26,68-45,68) ve 30,27 (20,88-39,28) idi ve istatistiksel olarak anlamli fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo-11).

Tablo 11: Kontrol Grubu ve Hasta Grubunun Verilerinin Karşılaştırılması

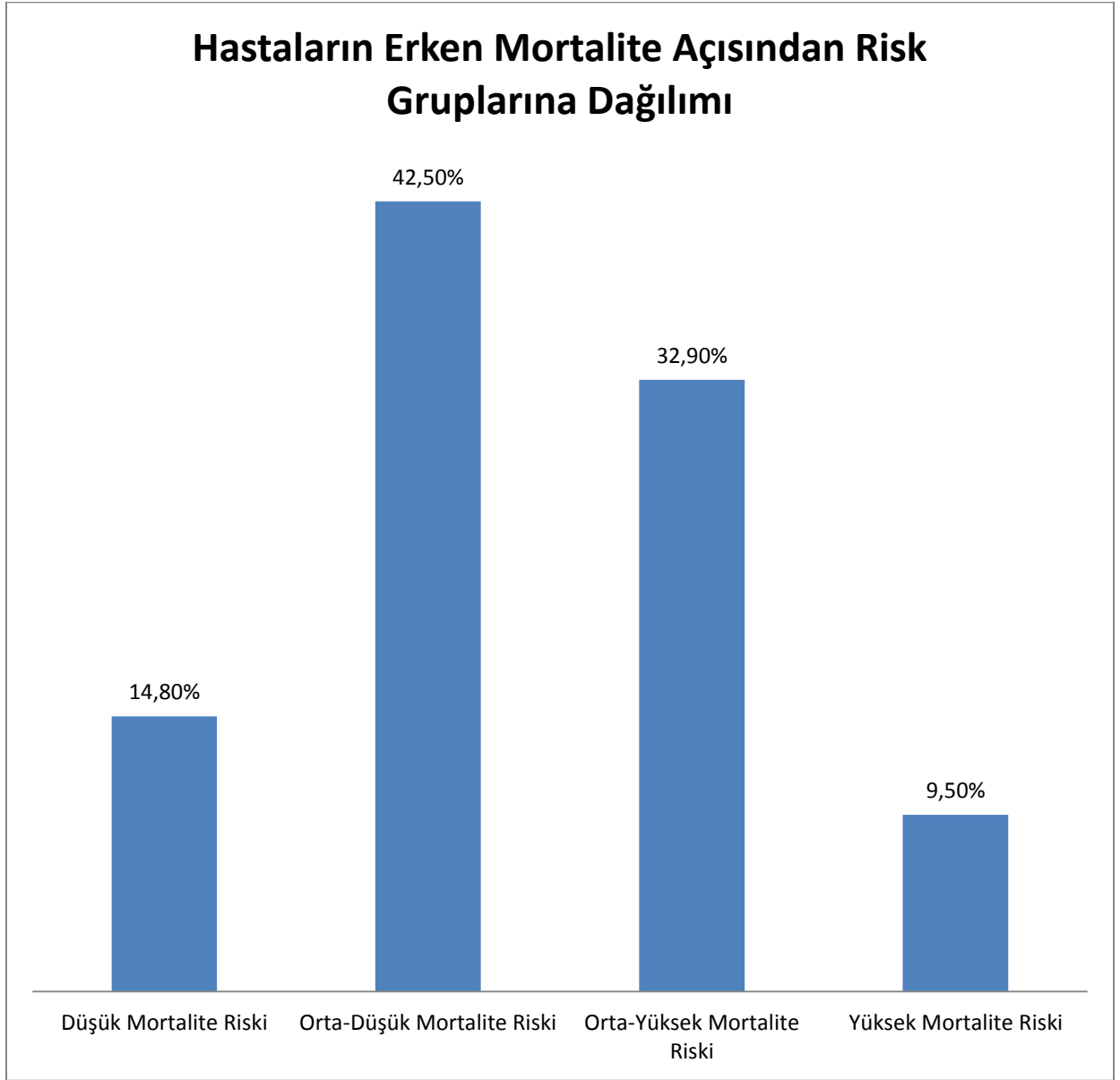
	GRUPLAR		p değeri
	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Hemoglobin (g/dL)	14,90 (13,60 – 16,20)	13,05 (11,10 – 14,50)	0.001
Hemotokrit (%)	43,80 (41,30 – 47,70)	39,50 (34,80 – 44,30)	0.001
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	261,00 (221,00 – 277,00)	213,50 (155,00 – 291,00)	0.027
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	7200 (6000 – 8300)	10300 (7600 – 12600)	0.001
D-Dimer ($\mu\text{g/mL}$)	0,36 (0,22 – 0,57)	6,25 (2,85 – 15,75)	0.001
BUN (mg/dL)	16,20 (12,90 – 19,60)	21,00 (15,00 – 28,00)	0.011
Üre (mg/dL)	34,45 (26,05 – 41,50)	45,00 (33,00 – 60,00)	0.005
Kreatin (U/L)	0,860 (0,665 – 1,000)	0,925 (0,740 – 1,190)	0.128
Troponin ($\mu\text{g/L}$)	0,003 (0,001 – 0,005)	0,037 (0,006 – 0,160)	0.0001
NGAL (pg/mL)	262,851 (184,256 – 279,708)	255,616 (183,205 – 375,903)	0.384
HIF-1 alfa (pg/mL)	18,215 (12,599 – 23,626)	21,821 (17,520 – 26,442)	0.03
Apelin 13 (pg/mL)	33,559 (28,681 – 45,683)	30,274 (20,880 – 39,277)	0.057

Hasta grubun ve kontrol grubundaki komorbiditelerin varlığı ki-kare testi kullanarak değerlendirildi. Diyabetes mellitus hasta grupta 22 kişide (%23,4) mevcuttu, kontrol grubunda ise 7 kişide (%24,1) kişide mevcuttu ve istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,935$). Hipertansiyon hasta grupta 34 kişide (%36,2) mevcuttu, kontrol grubunda ise 8 kişide (%27,6) mevcuttu ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p=0,394$). Konjestif kalp yetmezliği hasta grupta 11 kişide (%11,7) mevcuttu, kontrol grubunda ise 1 kişide (%3,4) mevcuttu ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p=0,190$). Veriler Tablo-12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Gruplar Arasında Komorbiditelerin Karşılaştırması

	Gruplar				
	Kontrol Grubu		Hasta Grup		p değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Diyabetes Mellitus					
Yok	22	75,9	72	76,6	0,935
Var	7	24,1	22	23,4	
Hipertansiyon					
Yok	21	72,4	60	63,8	0,394
Var	8	27,6	34	36,2	
Konjestif Kalp Yetmezliği					
Yok	28	96,6	83	88,3	0,190
Var	1	3,4	11	11,7	

PTE tanılı hastalar Tablo-8'deki kriterlere göre erken mortalite (30 günlük) riskine göre düşük mortalite riski, orta-düşük mortalite riski, orta-yüksek mortalite riski ve yüksek mortalite riski olarak 4 gruba ayrıldı. Düşük mortalite grubunda 14 hasta (%14,8), orta-düşük risk grubunda 40 hasta (%42,5), orta-yüksek risk grubunda 31 hasta (%32,9) ve yüksek risk grubunda 9 hasta (%9,5) yer almaktaydı (Grafik-7)



Grafik 7 : Hastaların Erken Mortalite Açısından Risk Gruplarına Dağılımı

Erken mortalite risk düzeylerine göre veriler kontrol grubuyla da karşılaştırılarak incelendi. Yaş, hemoglobin, hematokrit, platelet, WBC, d-dimer, BUN, üre, kreatin, troponin, HIF-1 alfa ve NGAL seviyelerinde kontrol ve mortalite grupları arasında anlamlı ilişki bulunurken ($p<0,05$), apelin 13 seviyesi için herhangi iki grup arasında herhangi bir ilişki bulunmadı (Tablo-13).

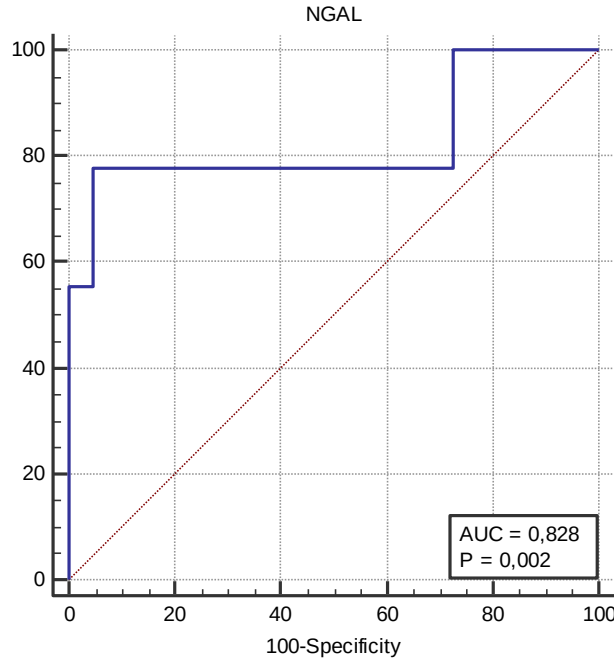


Tablo 13: Kontrol Grubu ve Mortalite Gruplarının Verilerinin Karşılaştırılması

	MORTALİTE RİSK DÜZEYLERİ					
	Sağlıklı Kontrol Grubu	Düşük Mortalite Grubu	Orta-Düşük Mortalite Grubu	Orta-Yüksek Mortalite Grubu	Yüksek Mortalite Grubu	p Değeri
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	
Yaş	61,50 (56,00 – 67,00)	40,50 (29,00-55,00)	68,50 (59,00-76,50)	74,00 (67,00-80,00)	66,00 (60,00-69,00)	0,000
Hemoglobin (g/dL)	14,90 (13,60 – 16,20)	11,75 (10,90-13,90)	13,10 (10,70-14,50)	12,40 (11,10-14,60)	12,30 (11,30-13,80)	0,000
Hemotokrit (%)	43,80 (41,30 – 47,70)	37,55 (34,30-41,00)	40,05 (34,05-44,40)	39,60 (35,00-44,70)	37,60 (35,80-44,00)	0,002
Platelet (10³/μL)	261.000 (221.000 – 277.000)	341.000 (256.000-391.000)	199.000 (154.500-261.000)	205.000 (157.000-253.000)	192.000 (96.000-256.000)	0,000
WBC (10³/μL))	7.200 (6.000 – 8.300)	9.800 (7.700-13.440)	10.200 (7.750-12.650)	11.000 (6.800-12.000)	11.200 (7.600-13.000)	0,002
D-Dimer (μg/mL)	0,36 (0,22 – 0,57)	2,93 (2,47-4,10)	5,80 (2,27-15,40)	8,00 (4,80-17,09)	10,70 (3,00-30,50)	0,000
BUN (mg/dL)	16,20 (12,90 – 19,60)	12,05 (9,80-15,00)	21,50 (16,30-27,90)	23,00 (17,29-35,5)	22,00 (18,00-29,00)	0,000
Üre (mg/dL)	34,45 (26,05 – 41,50)	26,00 (21,00-33,00)	46,00 (32,00-59,00)	49,00 (37,00-72,00)	48,00 (39,00-63,00)	0,000
Kreatin (U/L)	0,860 (0,665 – 1,000)	0,780 (0,59-0,86)	0,895 (0,695-1,155)	1,040 (0,86-1,36)	0,980 (0,85-1,30)	0,013
Troponin (μg/L)	0,003 (0,001 – 0,005)	0,002 (0,001-0,005)	0,012 (0,005-0,050)	0,180 (0,051-0,34)	0,020 (0,007-0,129)	0,000
NGAL (pg/mL)	262,851 (184,256 – 279.708)	78,360 (69,470-183,205)	238,927 (177,510-388,446)	293,424 (234,471-346,050)	458,720 (358,548-558,460)	0,000
HIF-1 alfa (pg/mL)	18,215 (12,599 – 23,626)	18,197 (11,230-24,777)	21,463 (18,697-24,669)	22,319 (17,667-29,895)	35,120 (25,556-36,450)	0,001
Apelin 13 (pg/mL)	33,559 (28,681–45,683)	29,751 (21,111-32,941)	30,555 (20,624-40,129)	34,182 (22,670-39,908)	22,741 (6,865-32,364)	0,100

Hangi iki grup arasında fark olduğu yine her bir grubun Mann-Whitney U testi ile ikili karşılaştırması yapılarak belirlendi ve Bonferoni dűzeltmesi yapıldı.

NGAL için baktığımız zaman; kontrol grubu ile yüksek mortalite riskli grup karřılařtırıldıđı zaman yüksek riskli grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$). Dűřük mortalite riskli grup ile orta-dűřük mortalite riskli grup karřılařtırıldıđı zaman orta-dűřük riskli grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,003$). Dűřük mortalite riskli grup ile orta-yűksek mortalite riskli grup karřılařtırıldıđı zaman, orta-yűksek riskli grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,000$). Dűřük mortalite riskli grup ile yüksek mortalite riskli grup karřılařtırıldıđında, yüksek riskli grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,000$). Orta-dűřük mortalite riskli grupla yüksek mortalite riskli grup karřılařtırıldıđı zaman, yüksek riskli grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,010$). NGAL'ın bu gruplardaki prediktif deđerine ait ROC eđrileri řekil-7,8,9,10,11'de sunulmuřtur.

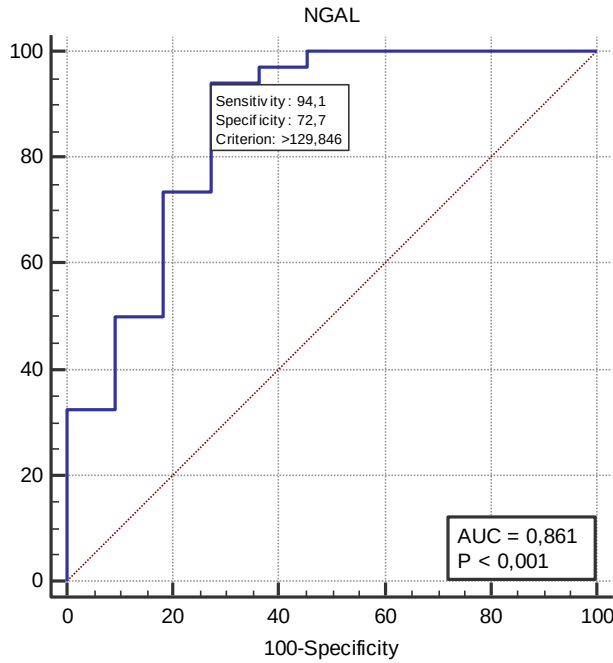


Youden index J	0,7323
Associated criterion*	>336,625
Sensitivity**	77,78 (40-97)
Specificity**	95,45 (72-99)

*Cut-off değeri

**Sensitivite ve Spesifitenin %95 güven aralığındaki değerleri

Şekil 7: Kontrol Grubu ile Yüksek Riskli Grubun Ayırımında NGAL'ın ROC Analizi

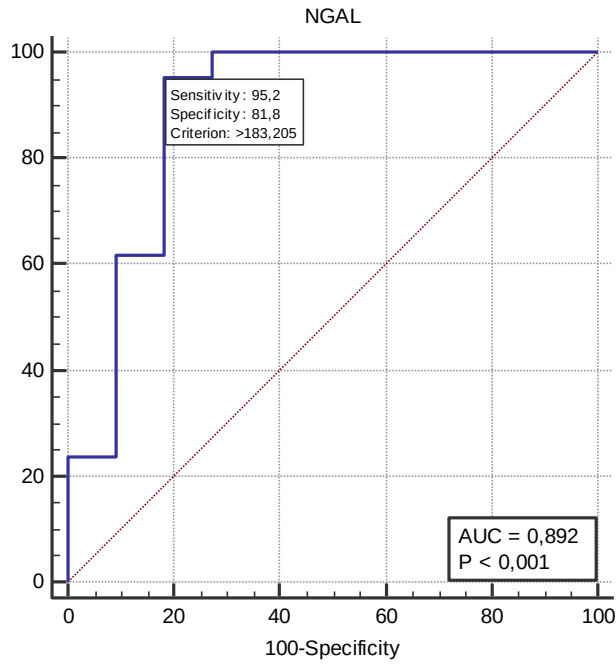


Youden index J	0,6684
Associated criterion*	>129,846
Sensitivity**	94,12 (80-99)
Specificity**	72,73 (59-94)

*Cut-off değeri

**Sensitivite ve Spesifitenin %95 güven aralığındaki değerleri

Şekil 8: Düşük Risk Grubu ile Orta-Düşük Riskli Grubun Ayırımında NGAL'ın ROC Analizi

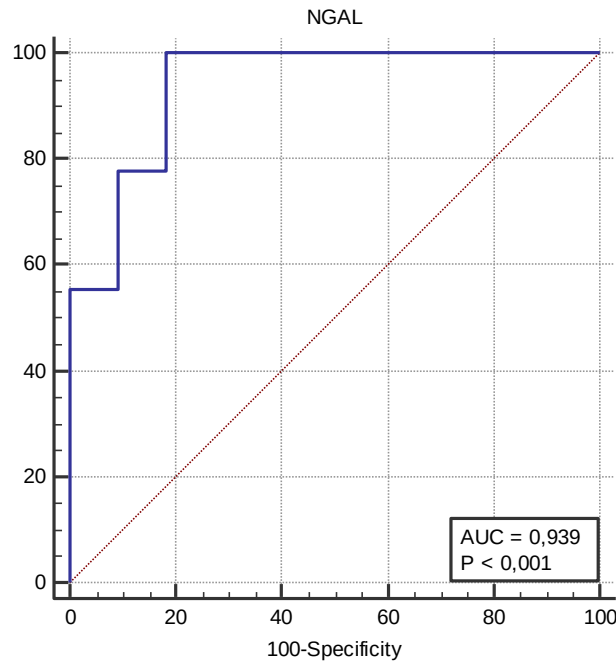


Youden index J	0,7706
Associated criterion*	>183,205
Sensitivity***	95,24 (76-99)
Specificity**	81,82 (48-97)

*Cut-off değeri

**Sensitivite ve Spesifitenin %95 güven aralığındaki değerleri

Şekil 9: Düşük Risk Grubu ile Orta-Yüksek Riskli Grubun Ayırımında NGAL'ın ROC Analizi

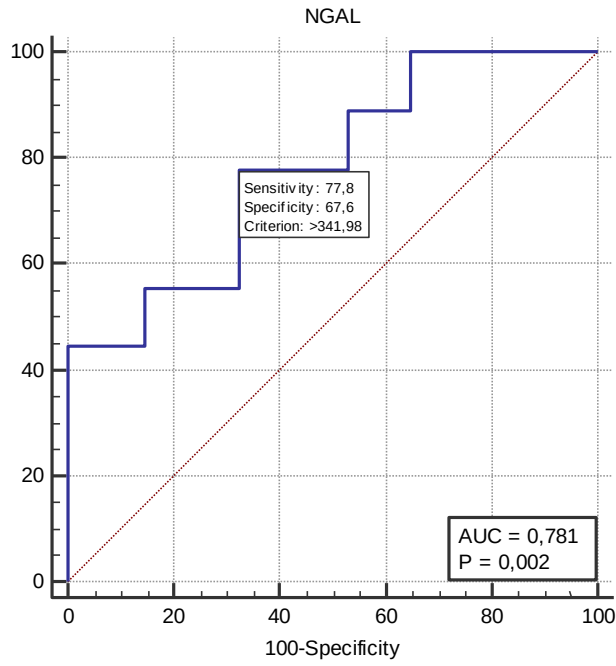


Youden index J	0,8182
Associated criterion*	>183,205
Sensitivity**	100,00(89-100)
Specificity**	81,82(71-92)

*Cut-off değeri

**Sensitivite ve Spesifitenin %95 güven aralığındaki değerleri

Şekil 10: Düşük Risk Grubu ile Yüksek Riskli Grubun Ayırımında NGAL'ın ROC Analizi



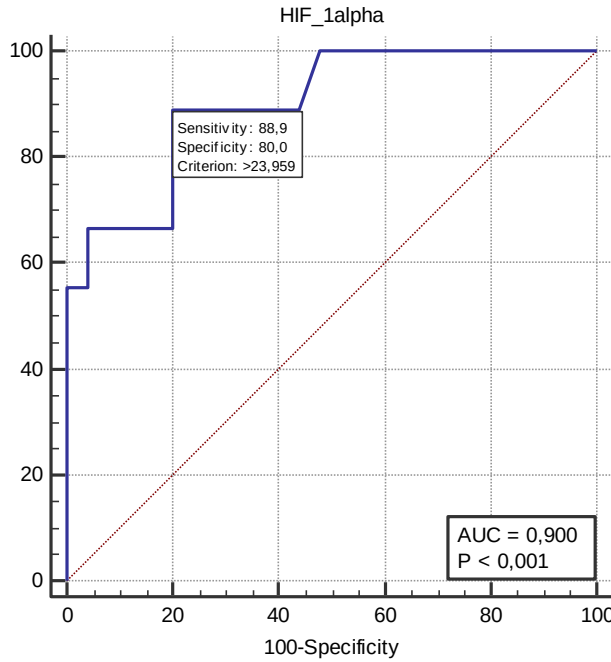
Youden index J	0,4542
Associated criterion*	>341,98
Sensitivity**	77,78(57-92)
Specificity**	67,65(45-89)

*Cut-off değeri

**Sensitivite ve Spesifitenin %95 güven aralığındaki değerleri

Şekil 11: Orta- Düşük Risk Grubu ile Yüksek Riskli Grubun Ayırımında NGAL'ın ROC Analizi

HIF-1 alfa'ya baktığımız zaman; kontrol grubu ile yüksek mortalite riskli grup karşılaştırıldığında, yüksek riskli grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,000$). Düşük mortalite riskli grup ile yüksek mortalite riskli grup karşılaştırıldığı zaman, yüksek riskli grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,011$). Orta-düşük mortalite riskli grup ile yüksek mortalite riskli grup karşılaştırıldığı zaman, yüksek riskli grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,002$). HIF-1 alfa'nın bu gruplardaki prediktif değerine ait ROC eğrileri Şekil-12,13,14'te sunulmuştur.

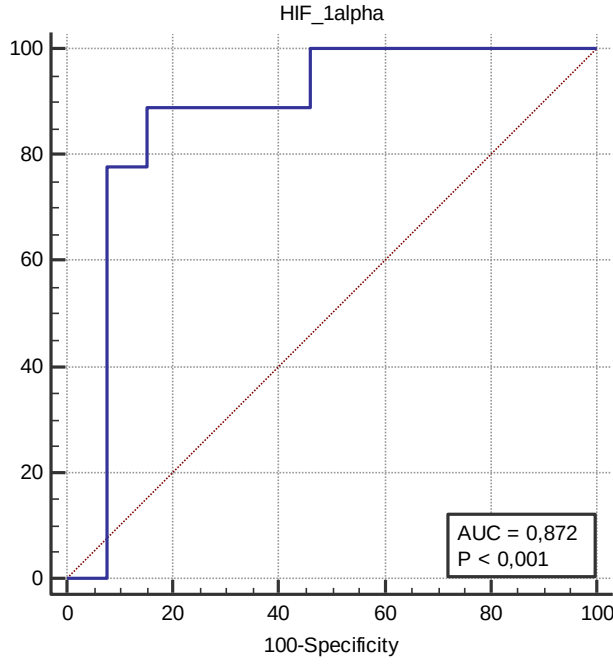


Youden index J	0,6889
Associated criterion*	>23,959
Sensitivity**	88,89 (61-99)
Specificity**	80,00 (59-93)

*Cut-off değer

**Sensitivite ve Spesifitenin %95 güven aralığındaki değerleri

Şekil 12: Kontrol Grubu ile Yüksek Riskli Grubun Ayırımında HIF-1 alfa'nın ROC Analizi

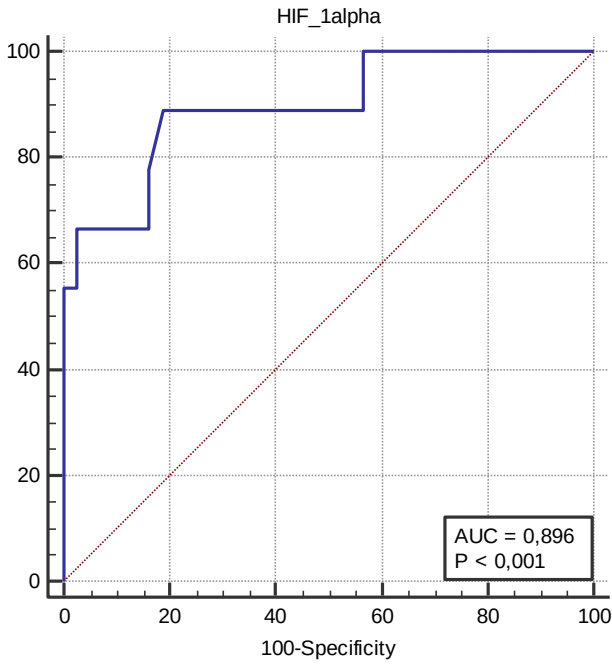


Youden index J	0,7350
Associated criterion*	>25,024
Sensitivity**	88,89 (71-99)
Specificity**	84,62 (69-92)

*Cut-off değeri

**Sensitivite ve Spesifitenin %95 güven aralığındaki değerleri

Şekil 13: Düşük Riskli Grup ile Yüksek Riskli Grubun Ayırımında HIF-1 alfa'nın ROC Analizi



Youden index J	0,6997
Associated criterion*	>25,139
Sensitivity**	88,89 (71-99)
Specificity**	81,08 (69-95)

*Cut-off değeri

**Sensitivite ve Spesifitenin %95 güven aralığındaki değerleri

Şekil 14: Orta-Düşük Riskli Grup ile Yüksek Riskli Grubun Ayırımında HIF-1 alfa'nın ROC Analizi

Apelin 13'ün kontrol grubu ve mortalite açısından riske göre ayrılan gruplarla karşılaştırma yapıldığında hiçbir iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı.

D-dimer için baktığımız zaman; kontrol grubu ile orta-düşük mortalite riskli grup, orta-yüksek mortalite riskli grup ve yüksek mortalite riskli grup karşılaştırıldığında, kontrol grubunda diğer 3 gruba göre D-dimer seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p değerleri sırasıyla 0,002, 0,000, 0,003). Mortalite grupları kendi içinde karşılaştırıldığında hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Troponin için baktığımız zaman; kontrol grubu ile orta-yüksek mortalite riskli grubu karşılaştırdığımız zaman, orta-yüksek grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,000). Düşük mortalite riskli grup ile orta-yüksek mortalite riskli grup karşılaştırıldığı zaman, orta-yüksek riskli grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,004). Orta-düşük riskli mortalite grubu ile orta-yüksek mortalite riskli grup karşılaştırıldığında, orta-yüksek riskli grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,000).

Beyaz küre (WBC) kontrol grubunda düşük, orta-düşük, orta-yüksek mortalite risk grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla p değerleri 0,042, 0,014, 0,038).

Bölüm 5

Tartışma

Çalışmamızda HIF-1 alfanın hasta grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu gözlemledik. Aynı zamanda HIF-1 alfanın erken mortalite riski yüksek olan grupta kontrol grubu, düşük mortalite riskli grup ve orta-düşük mortalite riskli gruba göre daha yüksek olduğunu izledik. NGAL’de kontrol grubu ve hasta grup arasında fark izlenmemesine rağmen mortalite grupları arasında farklılıklar izledik. NGAL düzeyini erken mortalite riski yüksek olan grupta kontrol grubu, düşük mortalite riskli grup ve orta-düşük mortalite riskli gruba göre daha yüksek olarak gözlemledik. Diğer bir çalıştığımız biyomarker olan Apelin 13 seviyesinde ise hem kontrol grubu ve hasta grup arasında hem de erken mortalite riskine göre ayrılan gruplar arasında anlamlı bir fark izlemedik.

Pulmoner tromboembolinin tanı basamağında kullanılan d-dimer testi yüksek sensitivitesine rağmen düşük spesifiteye sahiptir. Gebelik, enfeksiyon, malignite, cerrahi dönem sonrası, böbrek yetmezliği vb. durumlarda da seviyesinde artış olmaktadır. Bu yüzden pulmoner embolinin tanı algoritmsında kullanılabilecek daha spesifik belirteçlere ihtiyaç vardır. Çalışmamızda d-dimer seviyesinin hasta grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu gözlemledik. 11 çalışmanın dahil edildiği ve toplamda 2126 hastadan oluşan bir meta analizde ELİSA yöntemi ile d-dimer çalışılmış ve d-dimerin PTE tanısında sensitivitesinin %94, spesifitesinin %45 olduğu izlenmiştir ve spesifitenin yaş ilerledikçe azaldığı görülmüştür(78). Yine başka bir meta analizde 9 çalışma ve bu çalışmalara dahil olan 1901 hasta incelenmiş olup d-dimerin PTE tanısındaki sensitivitesi %93, spesifitesi %51 olarak bulunmuştur (79). 4 çalışmanın dahil edildiği bir derlemede 1585 hasta değerlendirilmiş ve d-dimerin sensitivite aralığı %80 ile %100 arasında, spesifite aralığı ise %23 ile %63 arasında bulunmuştur (80). Bizim çalışmamızda erken mortalite riskine göre ayrılan gruplar ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında d-dimer’in sensitivitesi %93-96 arasında spesifitesi %96-100 arasında bulunmuştur ancak bu durum kontrol grubumuzdaki bireylerin d-dimeri yükseltebilecek diğer hastalıklara sahip olmamalarına bağlayabiliriz.

Akut PTE tanısı alan bir hastada mortalite riskini belirlemek hem hastanın gözlemi açısından hem de tedavi planlanması açısından oldukça önemlidir. Biz çalışmamızda D-dimer seviyelerini mortalite grupları arasında değerlendirdiğimizde gruplar arasında herhangi bir fark olmadığını izledik. D-dimer değerlerinin mortalite grupları arasındaki farklılıklarını değerlendiren bir çalışmada d-dimer değerinin yüksek mortalite riskli grupta orta ve düşük

mortalite riskli gruba daha yüksek olduğunu ve yine orta mortalite riskli grupta düşük mortalite riskli gruba göre d-dimer değerinin daha yüksek olduğu izlenmiştir (81). Ancak bu çalışmada d-dimer seviyesini yükseltebilecek bazı ek hastalıklara sahip olan hastalar dahil edilmemiştir. Yine yapılan başka çalışmalarda hastalar mortalite gruplarına ayrılmamıştır fakat mortal seyreden akut PTE’de d-dimer seviyelerinin yaşayanlara göre daha yüksek olduğu izlenmiştir (82,83). Farklı biyobelirteçlerle hem tanı koyma hem de mortalite riskini belirlemede bizim çalışmamız önemlidir.

Erken mortalite açısından yapılan risk skorlamasında kullanılan bir parametre de troponindir. Yüksek troponin değerleri artmış mortalite riski ile ilişkilidir. Ancak biz çalışmamızda yüksek mortalite risk grubu ile kontrol grubu ve diğer mortalite grupları troponin değerleri arasında anlamlı bir fark gözlemlemedik. Kontrol grubu ile düşük mortalite riskli grup arasında da fark izlenmedi ve bu durum mortalite risk skorlamasında düşük mortalite grubunda troponinin negatif olması gerekliliğine bağlandı. Akut PTE tanısı alan 147 hasta ve akut PTE dışlanmış 594 hastanın dahil edildiği bir çalışmada PTE tanısı alan hastaların %16’sında, PTE dışlanan hastalarinsa %3’ünde troponin yüksekliği izlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (84). Yapılan bir çalışmada troponin T düzeylerinin PTE’li hastaların %32-45’inde yükseldiği izlenmiştir. Troponinin mortalite riskini belirlemedeki rolü ile ilgili yapılan 46 çalışma ve 10842 hastanın değerlendirildiği bir meta analizde troponin seviyesindeki yükselmenin artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu izlenmiştir (85). Yine başka bir meta analizde yüksek troponin düzeylerinin erken mortalite riski ile ve olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (86).

Özellikle d-dimerin bazı hastalıklarda veya yaş ile akut PTE olmaksızın yükselmesi ve spesifitesinin daha da düşmesi tanıyı zorlaştırmakta ve komplikasyonları da olabilen ek tetkik yöntemlerinin kullanılmasını arttırabilmektedir.

Troponin mortalite gruplarını belirlemede, kardiyak fonksiyonları belirlemede güvenilir bir belirteç olsa da her PTE’li hastada yükselmemektedir. Bu sebeplerle akut PTE tanısında kullanılabilecek hem tanıyı hem de mortalite riskini belirlemeyi kolaylaştıracak yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

HIF 1-alfa heterodimerik yapıda bir madde olup beta subuniti ve hipoksi ile yapımı artan alfa subunitiden oluşur ve oksijen duyarlı transkripsiyon aktivatörüdür (87). Hipoksi durumunda alfa subunit ve beta subunit birleşerek nükleusta çeşitli faktörlerin transkripsiyonunu arttırırlar ve angiogenesis ile eritropoez metabolizmasını indüklerler (88). Pulmoner arter düz kasında ve endotel hücrelerinde hipoksi varlığında indüklenen çoklu HIF’e ait hedef genler saptanmıştır (89). Çalışmamızda HIF-1 alfa seviyesini hasta grupta

sağlıklı gruba göre daha yüksek olarak bulduk. Aynı şekilde HIF-1 alfanın yüksek mortalite riskli grupta kontrol grubu, düşük risk grubu ve orta-düşük risk grubuna göre daha yüksek olduğunu gözlemledik. Daha önce 180 kişilik hasta grup ve 60 kişilik kontrol grubu ile yapılmış olan bir çalışmada HIF-1 alfa seviyesi hasta grupta kontrol grubuna göre daha yüksek ve yüksek mortalite riski olan hastalarda orta mortalite riski olan hastalara göre daha yüksek olarak bulunmuştur (38). Çalışmamızın sonuçları da bu çalışma ile örtüşmektedir. PTE'li fareler üzerinde yapılan bir çalışmada farelerde pulmoner arter ve sağ ventrikülde HIF 1-alfa mRNA ve proteininin sentezinin arttığı gösterilmiştir (90). Bu sonuçlara dayanarak HIF-1 alfa'nın pulmoner emboli tanı algoritmasında pulmoner emboli olan ve olmayan hastaların ayırımında kullanılabileceği ve aynı zamanda mortalite riskini belirlemede troponin yerine kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğu görüşündeyiz.

NGAL farklı patolojik durumlarda rol oynayan bir belirteçtir. Akut kalp yetmezliği ve kardiyak hipertrofiye neden olan durumlarda da seviyelerinde yükselme görülmektedir ve akut pulmoner tromboemboli buna neden olan durumlardan biridir (91). Çalışmamızda NGAL seviyelerini mortalite grupları arasında incelediğimizde yüksek mortalite riskli grupta kontrol grubu, düşük mortalite riskli grup ve orta-düşük mortalite riskli gruba göre daha yüksek olarak gözlemledik. Daha önce yapılan 60 kişilik hasta grubu ile 40 kişilik kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada NGAL seviyesi hasta grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ancak mortalite açısından yüksek, orta ve düşük olarak ayrılan gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (43). Yine 142 akut PTE'li hastanın dahil edildiği ve 30 gün içerisinde 14 hastanın PTE nedeniyle hayatını kaybettiği bir çalışmada NGAL seviyelerinin hayatını kaybeden grupta yaşayanlara göre daha yüksek olduğu izlenmiştir (92). Akut dekompanse yetmezliği hastalarında yapılan başka bir çalışmada yüksek üriner NGAL seviyelerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu izlenmiştir (93). Çalışmamızda NGAL seviyesinin yüksek riskli mortalite grubunda yüksek olması nedeniyle mortalite riskini belirleme konusunda troponinden daha duyarlı bir belirteç olarak kullanılabileceği görüşündeyiz.

G protein reseptörünün endojen bir ligandı olan apelin 13 kalp, karaciğer, böbrek ve akciğer dokusundan sentezlenir (94). Etki mekanizmasını temel olarak nitrik oksit aracılı vazodilatasyon ile göstermektedir. Apelin 13 ile ilgili 53 kişilik hasta grup ve 35 kişilik kontrol grubu ile yapılmış bir çalışmada hasta grupta kontrol grubuna göre Apelin 13 seviyesi daha yüksek olarak bulunmuştur (46). Ancak bizim çalışmamızda Apelin 13 seviyelerinde hem hasta grup ile kontrol grubu arasında hem de mortalite risk grupları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. 56 kişiden oluşan PTE'li hasta grubu ve 20 kişiden oluşan kontrol

grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada serum apelin seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (95). Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada da apelin 13 seviyesinin pulmoner tromboembolinin ilk birkaç saatinde akciğer dokusunda hızla yükseldiği ve 24 saatin sonunda azalmaya başladığı ancak bu değişimin pulmoner arterlerde olmadığı gösterilmiştir (96). Bu çalışma PTE tanısı konulduktan sonraki birkaç saat içinde bakılan apelin 13 seviyelerinin mortalite riskini belirlemede daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.



Bölüm 6

Sonuç

Günümüzde pulmoner tromboembolizm farkındalığının artması, tanı için kullanılan yöntemlerin artması gibi nedenlerle PTE insidansı artarken mortalite azalmaktadır. Ancak şu da bilinmektedir ki PTE’de tanıyı hızlıca koymak ve tedaviye erken dönemde başlamak hem nüksleri azaltarak hem de komplikasyon gelişmesinin önüne geçerek mortaliteyi azaltmaktadır. Bu sebeple hem tanıyı kolaylaştıracak hem de mortalite riskini ön görece ve hastanın takibine ve tedavisine yol gösterecek biyobelirteçlerin kullanılması önemlidir. Tanıda en yaygın olarak kullanılan d-dimer ve mortalite riskini belirlemede kullanılan troponin biyobelirteçleri her zaman tanı ve mortaliteyi ön görememektedir. Biz de bu nedenle HIF 1-alfa, NGAL ve apelin 13 biyobelirteçlerini çalışmamızda kullandık.

Çalışmamızdan yola çıkarak HIF-1 alfa’nın hem pulmoner emboli olan ve olmayan grubu ayırmada hem de mortalite açısından yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda NGAL’da yine PTE vakalarında yüksek mortalite riski olan grubu belirlemede umut vadetmektedir.

Bölüm 7

Kaynakça

1. BĚLOHLÁVEK, Jan; DYTRYCH, Vladimír; LINHART, Aleš. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Experimental & Clinical Cardiology*, 2013, 18.2: 129.
2. Tapson, V. and R. Hockberger, *Treatment, prognosis, and follow-up of acute pulmonary embolism in adults*. UpToDate, Waltham, MA (consultado 20-02-2017), 2017
3. ARSEVEN, ORHAN, et al. TÜRK TORAKS DERNEĞİ PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU. 2021.
4. Lindblad B, Eriksson A. Autopsy verified PTE in surgical department: analysis if period from 1951 to 1968. *Br J Surg* 1991;78:849-52.
5. KONSTANTINIDES, Stavros V., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 2020, 41.4: 543-603.
6. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest* 2001;120:791-5.
7. GOLDHABER, Samuel Z., et al. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet*, 1999, 353.9162: 1386-1389.
8. TURETZ, Meredith, et al. Epidemiology, pathophysiology, and natural history of pulmonary embolism. In: *Seminars in interventional radiology*. Thieme Medical Publishers, 2018. p. 92-98.
9. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016;118:1340-1347.
10. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756-764.

- 11.ÖZSU, Savaş; ÖZLÜ, Tefik; BÜLBÜL, Yılmaz. Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli. *Tüberküloz ve Toraks*, 2009, 57.4: 466-482.
12. PIAZZA, Gregory; GOLDHABER, Samuel Z. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation*, 2006, 114.2: e28-e32.
13. FREUND, Yonathan; COHEN-AUBART, Fleur; BLOOM, Ben. Acute Pulmonary Embolism: A Review. *Jama*, 2022, 328.13: 1336-1345.
14. FRANCO, Rendrik F.; REITSMA, Pieter H. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Human genetics*, 2001, 109.4: 369-384.
15. RAMZI, Dino; LEEPER, Kenneth V. DVT and pulmonary embolism: Part I. Diagnosis. *American Family Physician*, 2004, 69.12: 2829-2836.
16. GIORDANO, Nicholas J., et al. Epidemiology, pathophysiology, stratification, and natural history of pulmonary embolism. *Techniques in vascular and interventional radiology*, 2017, 20.3: 135-140.
17. KOSTADIMA, Eleni; ZAKYNTHINOS, Epaminondas. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment. *Hellenic J Cardiol*, 2007, 48.2: 94-107.
18. RIEDEL, Martin. Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Heart*, 2001, 85.2: 229-240.
19. VERHOEFF, Kevin; MITCHELL, Jamie R. Cardiopulmonary physiology: why the heart and lungs are inextricably linked. *Advances in physiology education*, 2017, 41.3: 348-353.
20. KAHN, Susan R. The clinical diagnosis of deep venous thrombosis: integrating incidence, risk factors, and symptoms and signs. *Archives of internal medicine*, 1998, 158.21: 2315-2323.
21. SANDLER, D. A.; MARTIN, JF1292084. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis?. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1989, 82.4: 203-205.
22. ROBERT- EBADI, Helia, et al. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in women and men. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2010, 8.4: 693-698.
23. KOKTURK, Nurdan, et al. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. *Circulation Journal*, 2005, 69.8: 981-986.
24. CHAN, Ting F., et al. Pulmonary embolism: clinical presentation and diagnosis in the oldest old. *Internal Medicine Journal*, 2020, 50.5: 627-631.
25. LEE, Lilly C.; SHAH, Kaushal. Clinical manifestation of pulmonary embolism. *Emergency Medicine Clinics*, 2001, 19.4: 925-942.

26. YAP, Kenneth SK, et al. A prospective reassessment of the utility of the Wells score in identifying pulmonary embolism. *Medical journal of Australia*, 2007, 187.6: 333-336.
27. SHEN, Jun-Hua, et al. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2016, 41.3: 482-492.
28. PENALOZA, Andrea; MELOT, Christian; MOTTE, Serge. Comparison of the Wells score with the simplified revised Geneva score for assessing pretest probability of pulmonary embolism. *Thrombosis research*, 2011, 127.2: 81-84.
29. CALISIR, Cuneyt, et al. Performance of the Wells and Revised Geneva scores for predicting pulmonary embolism. *European journal of emergency medicine*, 2009, 16.1: 49-52.
30. STEIN, Paul D., 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.
31. MASOTTI, L., et al. Arterial blood gas analysis and alveolar-arterial oxygen gradient in diagnosis and prognosis of elderly patients with suspected pulmonary embolism. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 2000, 55.12: M761-M764.
32. GHANIMA, W., et al. D-dimer level is associated with the extent of pulmonary embolism. *Thrombosis research*, 2007, 120.2: 281-288.
33. STEIN, Paul D., et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Annals of internal medicine*, 2004, 140.8: 589-602.
34. RIGHINI, Marc, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *Jama*, 2014, 311.11: 1117-1124.
35. ZIELLO, Jennifer E.; JOVIN, Ion S.; HUANG, Yan. Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia. *The Yale journal of biology and medicine*, 2007, 80.2: 51.
36. GREIJER, A. E., et al. Up- regulation of gene expression by hypoxia is mediated predominantly by hypoxia- inducible factor 1 (HIF- 1). *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 2005, 206.3: 291-304.
37. TEPEBAŞI, Muhammet Yusuf; ŞAHİN CALAPOĞLU, NİLÜFER. Hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1?) C111A gen polimorfizmi ile hemoglobin konsantrasyonu

arasındaki ilişkinin araştırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2016, 23.2: 53-59.

38. KERGET, Buğra, et al. Could HIF-1 α be a novel biomarker for the clinical course and treatment of pulmonary embolism?. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2020, 50.4: 963-968.

39. GOETZ, David H., et al. Ligand preference inferred from the structure of neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Biochemistry*, 2000, 39.8: 1935-1941.

40. KALOUSEK, I.; RÖSELOVÁ, P.; OTEVRELOVÁ, P. NGAL--neutrophil gelatinase associated lipocalin in biochemistry, physiology and clinical praxis. *Casopis lekaru ceskych*, 2006, 145.5: 373-376.

41. ALTEKIN, Emel; KENESARI, Yasin. Potansiyel Tanısal Bir Biyobelirteç Olarak Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin.

42. BUSCETI, M. T., et al. Pulmonary embolism, metalloproteinases and neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Acta Phlebol*, 2013, 14.3: 115-121

43. OZYURT, Songul, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential biomarker for pulmonary thromboembolism. *Turkish Journal of Biochemistry*, 2020, 45.1: 51-56..

44. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 25078060, Apelin-13; [cited 2023 Jan. 23].

45. DOĞAN, İbrahim, et al. Significance of apelin-13 for inflammation and cardiac morphology in peritoneal dialysis patients. *TURKISH NEPHROLOGY DIALYSIS AND TRANSPLANTATION JOURNAL*, 2018, 27.2.

46. SELIMOGLU ŞEN, Hadice, et al. Serum apelin 13 levels in patients with pulmonary embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2016, 22.6: 543-547.

47. FALTERMAN, Thomas J., et al. Pulmonary embolism with ST segment elevation in leads V1 to V4: case report and review of the literature regarding electrocardiographic changes in acute pulmonary embolism. *The Journal of emergency medicine*, 2001, 21.3: 255-261.

48. STEIN, Paul D., et al. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Progress in cardiovascular diseases*, 1975, 17.4: 247-257.

49. GEIBEL, A., et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *European respiratory journal*, 2005, 25.5: 843-848.

50. MINIATI, Massimo, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1999, 159.3: 864-871.

51. KURNICKA, Katarzyna, et al. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2016, 29.9: 907-913.
52. GOLDHABER, Samuel Z. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Annals of internal medicine*, 2002, 136.9: 691-700.
53. LEIBOWITZ, David. Role of echocardiography in the diagnosis and treatment of acute pulmonary thromboembolism. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2001, 14.9: 921-926.
54. SOFFER, Shelly, et al. Deep learning for pulmonary embolism detection on computed tomography pulmonary angiogram: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 2021, 11.1: 1-8.
55. PENA, E., et al. Difference in interpretation of computed tomography pulmonary angiography diagnosis of subsegmental thrombosis in patients with suspected pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 2012, 10.3: 496-498.
56. ADAMS, Daniel M., et al. Adherence to PIOPED II investigators' recommendations for computed tomography pulmonary angiography. *The American Journal of Medicine*, 2013, 126.1: 36-42.
57. STEIN, Paul D., et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354.22: 2317-2327.
58. BAJC, Marika, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2019, 46.12: 2429-2451.
59. ÖZBUDAK, Ömer, et al. Doppler ultrasonography versus venography in the detection of deep vein thrombosis in patients with pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2006, 21.2: 159-162.
60. CECIL, Russell La Fayette; GOLDMAN, Lee; SCHAFER, Andrew I. *Goldman's Cecil Medicine, Expert Consult Premium Edition--Enhanced Online Features and Print, Single Volume, 24: Goldman's Cecil Medicine*. Elsevier Health Sciences, 2012 page:596-603
61. PIOVELLA, Franco; IOSUB, Diana Irina. Acute pulmonary embolism: risk assessment, risk stratification and treatment options. *The Clinical Respiratory Journal*, 2016, 10.5: 545-554.

62. CORRIGAN, Daniel; PRUCNAL, Christiana; KABRHEL, Christopher. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clinical and experimental emergency medicine*, 2016, 3.3: 117.
63. AUJESKY, Drahomir, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2005, 172.8: 1041-1046.
64. ZHAO, Steven; FRIEDMAN, Oren. Management of right ventricular failure in pulmonary embolism. *Critical Care Clinics*, 2020, 36.3: 505-515.
65. LUALDI, John C.; GOLDHABER, Samuel Z. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *American heart journal*, 1995, 130.6: 1276-1282.
66. CHORNENKI, Nicholas LJ, et al. Detection of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism by computed tomography or echocardiography: A systematic review and meta- analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2021, 19.10: 2504-2513.
67. COUTANCE, Guillaume, et al. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Critical care*, 2011, 15.2: 1-10.
68. BECATTINI, Cecilia; VEDOVATI, Maria Cristina; AGNELLI, Giancarlo. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*, 2007, 116.4: 427-433.
69. KUCHER, Nils; GOLDHABER, Samuel Z. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*, 2003, 108.18: 2191-2194.
70. LICHA, Carlos R. Martinez, et al. Current management of acute pulmonary embolism. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2020, 26.2: 65.
71. PIAZZA, Gregory. Advanced management of intermediate-and high-risk pulmonary embolism: JACC focus seminar. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, 76.18: 2117-2127.
72. DUFFETT, Lisa; CASTELLUCCI, Lana A.; FORGIE, Melissa A. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *bmj*, 2020, 370.
73. RIVERA-LEBRON, Belinda, et al. Diagnosis, treatment and follow up of acute pulmonary embolism: consensus practice from the PERT Consortium. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2019, 25: 1076029619853037.
74. HOWARD, Luke. Acute pulmonary embolism. *Clinical Medicine*, 2019, 19.3: 243.

75. PRUSZCZYK, Piotr; KONSTANTINIDES, Stavros. Where to treat patients with acute pulmonary embolism?. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 2020, 78.1: 15-19.
76. BARCO, Stefano, et al. Survival and quality of life after early discharge in low-risk pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*, 2021, 57.2.
77. GOGGS, Robert, et al. Pulmonary thromboembolism. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 2009, 19.1: 30-52.
78. BROWN, Michael D., et al. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Annals of emergency medicine*, 2002, 40.2: 133-144.
79. BROWN, Michael D., et al. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clinical Chemistry*, 2003, 49.11: 1846-1853.
80. CRAWFORD, Fay, et al. D- dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, 8.
81. BI, Wenmiao, et al. The prognostic value of the serum levels of brain natriuretic peptide, troponin I, and D-dimer, in addition to the neutrophil-to-lymphocyte ratio, for the disease evaluation of patients with acute pulmonary embolism. *International Journal of General Medicine*, 2021, 303-308.
82. AUJESKY, Drahomir, et al. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*, 2006, 96.10: 478-482.
83. BECATTINI, Cecilia, et al. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2012, 33: 48-57.
84. YALAMANCHILI, Kiran, et al. Prevalence of increased cardiac troponin I levels in patients with and without acute pulmonary embolism and relation of increased cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*, 2004, 93.2: 263-264.
85. EL-MENYAR, Ayman; SATHIAN, Brijesh; AL-THANI, Hassan. Elevated serum cardiac troponin and mortality in acute pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *Respiratory Medicine*, 2019, 157: 26-35.
86. BECATTINI, Cecilia; VEDOVATI, Maria Cristina; AGNELLI, Giancarlo. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*, 2007, 116.4: 427-433.
87. KE, Qingdong; COSTA, Max. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Molecular pharmacology*, 2006, 70.5: 1469-1480.

88. WATTS, Deepika, et al. Hypoxia pathway proteins are master regulators of erythropoiesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21.21: 8131.
89. SEMENZA, Gregg L. Regulation of Erythropoiesis by the Hypoxia-Inducible Factor Pathway: Effects of Genetic and Pharmacological Perturbations. *Annual review of medicine*, 2023, 74: 307-319.
90. LIU, Wenjuan, et al. Expression and correlation of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) with pulmonary artery remodeling and right ventricular hypertrophy in experimental pulmonary embolism. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2017, 23: 2083.
91. CRESCENZI, Elvira; LEONARDI, Antonio; PACIFICO, Francesco. NGAL as a potential target in tumor microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22.22: 12333.
92. KOSTRUBIEC, Maciej, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart*, 2012, 98.16: 1221-1228.
93. NAKADA, Yasuki, et al. Prognostic value of urinary neutrophil gelatinase- associated lipocalin on the first day of admission for adverse events in patients with acute decompensated heart failure. *Journal of the American Heart Association*, 2017, 6.5: e004582.
94. YAN, Jialong, et al. Apelin/APJ system: an emerging therapeutic target for respiratory diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2020, 77: 2919-2930.
95. CELIK, Yasemin, et al. The role of NT-proBNP and Apelin in the assessment of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Age (years)*, 2016, 62: 24-94.
96. FENG, Jing-hui, et al. Hemodynamic effect of apelin in a canine model of acute pulmonary thromboembolism. *Peptides*, 2010, 31.9: 1772-1778.