



**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT VE STABİL DÖNEM PULMONER EMBOLİDE AKUT FAZ
REAKTANI PENTRAKSİN-3 İLE KLİNİK, FONKSİYONEL VE DİĞER
SİSTEMİK İNFLAMATUAR PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

ARŞ. GÖR. DR. ASİYE BÜŞRA ÇİMEN

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

KIRIKKALE

2020



**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT VE STABİL DÖNEM PULMONER EMBOLİDE AKUT FAZ
REAKTANI PENTRAKSİN-3 İLE KLİNİK, FONKSİYONEL VE DİĞER
SİSTEMİK İNFLAMATUAR PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

ARŞ. GÖR. DR. ASIYE BÜŞRA ÇİMEN

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**PROF. DR. AYŞE FÜSUN KALPAKLIOĞLU
TEZ DANIŞMANI**

KIRIKKALE

2020

TEŞEKKÜR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlığım süresince benden yardımını ve desteğini esirgemeyen, tüm tecrübesini ve bilgi birikimini paylaşan, hayat görüşüme katkıda bulunan, tezimin her aşamasında yardım ve desteği sağlayan, tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe Füsün Kalpaklıoğlu'na

İhtisasım süresince deneyimleri, bilgi ve tecrübelerini aktarmaktan kaçınmayan, desteklerini her zaman hissettiğim kıymetli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Savaş Ekici, Prof. Dr. Aydanur Ekici ve Doç. Dr. Ayşe Baççioğlu'na

Uzmanlık eğitimin süresince her türlü mutluluğumu, sıkıntılarımı paylaştığım, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili eşkıdemim Dr. Şule İleri'ye ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma

Göğüs servisinde birlikte severek çalıştığım hemşirelerimize, sekreterimize ve personellerimize

...ve teşekkürün en büyüğünü hak eden, bugünlere gelmemi sağlayan, iyi günümde, kötü günümde desteklerini esirgemeyen, varlıkları ile bana güç veren babama, anneme ve kardeşlerime

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Asiye Büşra Çimen

2020

ÖZET

Amaç: Pulmoner tromboemboli (PTE); genellikle alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanan trombüslerin veya trombüs dışı maddelerin embolizasyonu sonucunda oluşan ve pulmoner arteriyel sistemin değişik derece ve lokalizasyondaki tıkaçıcı hastalığıdır. Pentraksin 3 (PTX-3) C-reaktif protein (CRP) ile aynı aileden olan, pentraksin ailesinin bir üyesidir. PTX-3, bakteriyel ürünler, interlökin-1 ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi akut enflamatuar uyaranlarla indüklenir. İnflamasyon venöz tromboembolizmin ortaya çıkmasında ve gelişmesinde önemli rol oynar. Bu araştırmadaki amacımız PTE hastalarındaki plazma PTX-3 seviyesinin PTE tanısının yanısıra hastalığın prognozu ile de yakından ilişkili olabileceğini ortaya koymaktır. Bu nedenle PTX-3 aktivitesine bakılarak PTE'nin takibi yapılabilir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya alınan hastaların; demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, ağırlık), özgeçmişi (bilinen kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, diyabetes mellitus, hipertansiyon, malignite varlığı, immobilizasyon ve cerrahi operasyon öyküsü), tanı anında (1. vizit) ve 3 ay antikoagülan tedavi sonrası 3. ayda (2. vizit) laboratuvar bulguları platelet, hemoglobin, hematokrit, WBC, CRP, sedimentasyon, D-dimer, troponin T, pro-BNP değerleri kaydedildi. Hastaların tanı anında kan gazı değerlendirildi. Pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESİ) skorları hesaplandı. Doppler USG incelemesi sonucu DVT saptanıp saptanmadığı kaydedildi. Sağ ve sol kalp yetmezliği açısından EKO'su değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastalardan tanı anında ve 3. ay rutin kontrollerinde ve kontrol grubundan PTX-3 çalışılması için için kan alınarak 5 cc plazma alınarak -80 derecede saklandı.

Bulgular: Çalışma protokolüne uygun toplam 74 hastadan; PTE grubu içinde 50 hasta, kontrol grubunda ise 24 hasta yer aldı. 3 aylık antikoagülan kullanan hastalardan 2. vizit için 35 hasta kontrole geldi, 4'ü exitus oldu, 11 hasta kontrole gelmedi. PTE hastalarının demografik özelliklerinin, eşlik eden hastalıkların, akciğer grafisi bulgularının ve risk faktörlerinin PTX-3 düzeyleri ile karşılaştırılmasında dispne ($p<0.05$) ve kardivasküler sistem hastalıkları ($p<0.05$) dışında PTX-3 düzeyi

ile anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$). PTE grubu ile kontrol grubu karşılaştırılmasında sedimentasyon, troponin T, pro-BNP, CRP ve D-dimer düzeylerinin de hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek seviyede olduğu bulundu (p değerleri <0.001). PTX-3 düzeylerinde kontrol grubuna göre (0.21 ng/ml) hasta grubunda (0.46 ng/ml) anlamlı olarak artış tespit edildi ($p<0.05$). PTE tanısı konan hastaların 3. ayda yapılan kontrol sonuçlarıyla (2. ziyaret) ilk tanı anındaki sonuçların (1. ziyaret) karşılaştırılmasında PTX-3 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulunmadı ($p>0.05$). PTE hastalarındaki PTX-3 ile D-dimer, CRP, pro-BNP, troponin T değerleriyle korelasyonunda anlamlı bir ilişki saptanmazken; D-dimer, pro-BNP, troponin T değerlerinin birbirleriyle korele olduğu bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: PTX-3'ün, pulmoner emboli hastalarının erken tanısında kullanılabileceği ancak risk sınıflandırmasının ve hastaların prognozlarının PTX-3 ile belirlenmesindeki yeri konusunda dikkatli olunması gerekmektedir. Bu konuda daha fazla sayıdaki hastalarla daha fazla çalışma yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pentraksin 3, Pulmoner tromboemboli, PESİ

ABSTRACT

Aim: Pulmonary thromboembolism (PTE); It is an obstructive disease of the pulmonary arterial system of varying degrees and localizations that occurs as a result of embolization of thrombus or non-thrombus substances, usually caused by deep veins of the lower extremities. Pentraxin 3 (PTX-3) is a member of the pentraxin family, which is from the same family of C-reactive protein (CRP). PTX-3, like CRP, is stimulated by acute inflammatory stimuli such as bacterial products, interleukin (IL)-1 and tumor necrosis factor (TNF). Inflammation plays an important role in the emergence and development of venous thromboembolism. Our hypothesis is that plasma PTX-3 levels in PTE patients are helpful in the diagnosis of PTE and are closely related to the prognosis of PTE, as well. Therefore, monitoring of PTX-3 activity can be followed to evaluate the disease and its treatment.

Methods: Patients included in the study; demographic features (age, gender, height, weight), medical history (diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, diabetes mellitus, hypertension, presence of malignancy, history of immobilization, history of surgical operation), at the time of diagnosis (1st visit) and 3 months after. The laboratory findings; platelet, hemoglobin, hematocrit, WBC, CRP, sedimentation rate, D-dimer, troponin T, pro-BNP values were recorded at the 3rd month of the anticoagulation treatment. Patient's blood gases were evaluated at the time of diagnosis. The Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) scores were calculated. Result of Doppler USG examination recorded whether DVT was detected or not. EKO was evaluated in case of left and right cardiac insufficiency. The blood (5cc plasma) taken from the control group and the patients participating in the study at the time of diagnosis, and the control of the 3rd month, were stored at -80 degrees for the measurement of PTX-3.

Results: Of 74 patients in accordance with the study protocol; there were 50 patients in the PTE group and 24 patients in the control group. Of the patients who were treated with anticoagulants for 3 months, 35 patients were evaluated for the second visit, 4 were dead, 11 patients were lost to follow up. In comparison of the

demographic characteristics, concomitant diseases, chest x-ray findings, and risk factors of PTE patients with PTX-3 levels, no significant relationships were found ($p > 0.05$) except higher PTX-3 level with dyspnea ($p < 0.05$), and cardiovascular system diseases ($p < 0.05$). In comparison of PTE group and control group, sedimentation, troponin T, pro-BNP, CRP and D-dimer levels were also found to be higher in the patient group than in the control group (p values < 0.001). There was a significant increase in PTX-3 levels of pulmonary PTE patients (0.46 ng/ml) compared to the control group (0.21 ng/ml) ($p < 0.05$). However there was no significant change in PTX-3 levels at the time of the first diagnosis (1st visit) and after 3 months (2nd visit) of the diagnosis of PTE ($p > 0.05$). In PTE patient group PTX-3 was not correlated with CRP, pro-BNP, troponin T values; but D-dimer, pro-BNP, troponin T values correlated with each other. CRP was also found to be correlated with D-dimer and troponin T values ($p < 0.0001$).

Conclusion: PTX-3 can be used in the early diagnosis of patients with pulmonary embolism, but care must be taken in determining the risk classification and prognosis of patients using PTX-3. More studies are recommended on this subject.

Keywords: Pentraxine 3, Pulmonary tromboembolism, PESI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3.Patofizyoloji.....	4
2.4. Risk Faktörleri.....	6
2.5. Klinik Semptom ve Bulgular.....	9
2.6. Tanısal Testler.....	10
2.6.1. Klinik olasılık skorlamaları	10
2.6.2. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri.....	12
2.7. Pulmoner Emboli Sınıflandırılması.....	17
2.7.1. Masif Pulmoner Emboli.....	17
2.7.2. Submasif Pulmoner Emboli.....	18
2.7.3 Nonmasif Pulmoner Emboli.....	18

2.8 Pulmoner Emboli Şiddet Skorlamaları ve ESC kılavuzluğunda tanı stratejileri.....	19
2.8.1 Pulmoner Emboli Şiddet Skorlamaları.....	19
2.8.2 ESC kılavuzluğunda tanı stratejileri	21
2.9 Tedavi.....	23
2.10 Pentraksin 3(PNX-3).....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1 Çalışma Bireylerinin Seçilmesi	31
3.2 Değerlendirme Parametreleri.....	31
3.3 Pentraksin 3 (PTX3) Seviyesinin Enzim Bağlı İmmünosorbant Analiz (ELISA) ile Ölçülmesi.....	32
3.4 İstatistiksel analiz.....	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR.....	47
7. KAYNAKLAR.....	49
EK: ETİK KURUL ONAY BELGESİ.....	64

KISALTMALAR

PTE: Pulmoner tromboemboli

DVT: Derin ven trombozu

VTE: Venöz tromboembolizm

PTX-3: Pentraksin 3

CRP: C-reaktif protein

TNF: Tümör nekroz faktörü

PESİ: Pulmoner embolizm şiddet indeksi

sPESİ: Basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi

USG: Alt ekstremite venöz doppler ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı tomografi

MR: Manyetik rezonans anjiyografi

V/Q: Akciğer ventilasyon perfüzyon sintigrafisi

RV: Sağ ventrikül

PA : Pulmoner arter

LV: Sol ventrikül

EKG: Elektrokardiyografi

BNP: Brain natriuretik peptit

BTA: Bilgisayarlı Tomografi Toraks Anjiyografi

iv: İntravenöz

UFH: Unfraksiyone heparin

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

INR: İnternational normalized ratio

VKA: Vitamin K antagonistleri

YOAK: Yeni nesil oral antikoagulanlar

rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü

TLR: Toll like reseptör

MI: Miyokard infarktüsü

PIOPED: Çok merkezli Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis

SAP: Serum amiloid P

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Venöz tromboembolizm risk faktörleri.....	7
Tablo 2. Pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular.....	10
Tablo 3. Wells skorlaması	11
Tablo 4. Modifiye Genevre skoru.....	12
Tablo 5. PESİ (Pulmoner Emboli Şiddet Endeksi) ve basitleştirilmiş PESİ (sPESİ).....	19
Tablo 6. ESC kılavuzuna göre pulmoner emboli riskN sınıflaması	20
Tablo 7. PTE hastalarının demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, akciğer grafisi bulguları ve risk faktörlerine göre PTX-3 düzeyleri.....	35
Tablo 8. PTE hastalarının klinik bulgularına göre PTX-3 düzeyleri	36
Tablo 9. Kontrol ve hasta grubunun kan parametrelerinin, beden kütle indeksinin ve PTX-3 düzeylerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 10. PTE grubunda emboli ve PESİ sınıflandırması ve sigara içme durumları arasında PTX-3 düzeylerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 11. PTE hastalarında çalışılan parametrelerin korelasyonu.....	39
Tablo 12. PTE hastalarının 1. vizit ve 2. vizitte AKG, hematolojik, inflamatuvar parametreleri ve PTX-3 düzeyleri.....	40
Tablo 13. Hasta grubunda yaşayan hastalar ile ölen hastaların karşılaştırılması	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Akut pulmoner embolide hemodinamik instabiliteye neden olan temel faktörler.....	6
Şekil 2. Şok ve hipotansiyon olan olguya yaklaşım.....	21
Şekil 3. Şok ve hipotansiyon olmayan hastaya yaklaşım.....	22
Şekil 4. Pentraksin ailesi.....	28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE); genellikle alt ekstremite derin venlerinden kaynaklanan trombüslerin veya trombüs dışı maddelerin embolizasyonu sonucunda oluşan ve pulmoner arteriyel sistemin değişik derece ve lokalizasyondaki tıkaçıcı hastalığıdır. Pulmoner arteriyel sistemdeki tıkanıklık sıklıkla derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonu olarak derin bacak venlerinden kopan trombüs veya trombüs parçasına bağlı gelişmektedir (1). Pulmoner tromboemboli (PTE) hastalığı mortalitesi ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan, tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hastaneye başvuran hastalarda en sık görülen semptomlar dispne, plöretik göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi olsa da bu semptomların hiçbiri PTE hastalığına özgün değildir (2).

Pulmoner emboli; kardiyovasküler hastalık kaynaklı ölümler içerisinde koroner arter hastalığı ve inmeden sonra 3. sırada yer almaktadır (3). Venöz tromboembolizmin (VTE) yıllık ortalama insidansı 23-269/100.000 arasındadır (4). Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e kadar düşer (5). Cerrahi servislerinde yatan hastaların %40'ında, dahiliye servislerinde yatan hastaların %20'sinde VTE gelişmektedir (6). Hastanedeki ölümlerin % 5-15' inin sebebi PTE'dir (7).

Pentraksin 3 (PTX-3) iyi bir akut faz belirteci olan C-reaktif protein (CRP) ile aynı aileden olan, pentraksin ailesinin yeni bir üyesidir (8). CRP gibi, PTX3, bakteriyel ürünler, interlökin-1 ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi akut enflamatuvar uyarılarla uyarılır. PTX-3, vasküler endotelden salındığından dolayı, hepatositlerden salgılanan CRP'den daha iyi bir akut faz belirteci olabilir (9). İnflamasyon venöz tromboembolizmin ortaya çıkmasında ve gelişmesinde önemli rol oynar (10). Yapılan birçok çalışma, inflamatuvar mediatörler ve PTE arasındaki korelasyonu doğrulamıştır (11,13). PTX-3'ün kardiyovasküler hastalıklarda oynadığı rol çok geniş çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte, PTE hastalarında plazma PTX-3 düzeyinin PTE ile nasıl ilişkili olduğu ve bunun hastalığın prognozundaki etkisi ile ilgili pek fazla çalışma yapılmamıştır. Bu araştırmanın amacı PTE hastalarındaki plazma PTX-3 seviyelerinin PTE tanısında yardımcı olabileceği gibi

hastalığın prognozu ile de yakından ilişkili olabileceğini ortaya koymaktır. Bu nedenle PTX-3 aktivitesine bakılarak PTE'nin takibinin yapılabileceği düşünülebilir.

Pulmoner embolide tanıya giden yol kuşku ile başlar. Klinik ve fizik muayene bulguları özgün değildir. Bundan dolayı PTE tanısında pek çok yardımcı test kullanılır. Bunlar; arteriyel kan gazı (AKG), D-dimer, akciğer grafisi, alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), pulmoner anjiyografi, manyetik rezonans (MR) anjiyografi, pulmoner arteriyografi ve akciğer ventilasyon perfüzyon (V/Q) sintigrafisidir (14) .

Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi (PESİ) skorlaması, özellikle bir aylık erken mortalite, nüks ve nonfatal majör kanama gibi komplike klinik seyiri tahmin etmede yardımcı bir skorlamadır. PESİ skorlamasında sınıf 1 ve 2, 30 günlük mortalite açısından düşük riskli, ayaktan tedavi edilebilecek olan hasta grubunu belirlemede %97 gibi yüksek negatif prediktif değere sahiptir. Pulmoner emboli şiddet indeks skorlaması ile yapılan doğrulama çalışmasında düşük riskli grupta (sınıf 1 ve 2) erken mortalite %0.7 ve %1.2 iken, yüksek riskli grupta (sınıf 3-5) sırayla %4.8, %13.6, %25 olarak bildirilmiştir (15).

PTE'deki komorbiditeler; semptomları, komplikasyonları ve hastalığın mortalitesini etkilemektedir. Sigara içenlerde, obez kişilerde ve hipertansif ya da metabolik sendromu olan hastalarda pulmoner emboli riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Tedavi edilmemiş olgularda mortalite yüksek olup, kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş erken mortalite ile doğrudan ilişkilidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Pulmoner emboli ; genellikle alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanan trombüslerin veya trombüs dışı maddelerin (tümör parçacıkları, hava, yağ, septik materyal ve amniyotik sıvı) embolizasyonu sonucunda oluşan, pulmoner arter ve dallarının tıkanmasıdır. Pulmoner emboli sıklıkla (%90) derin bacak venlerinden kopan trombüs veya trombüs parçasına bağlı gelişmektedir (16,17).

Ölüm nedenleri arasında Amerika Birleşik Devletlerinde miyokard enfarktüsü ve inmeden sonra üçüncü sıradadır (3). Ayaktan hastalarda olduğu kadar hastanede yatan hastalarda da mortalite oranı %12 gibi yüksek orandadır (18). Tanımlanamayan kardiyak arrestlerin %8-13 oranında PTE kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir (19,20).

2.2. Epidemiyoloji

Toplumda VTE insidansı ile ilgili birçok ülkeden farklı verilere rastlanmaktadır. VTE'nin yıllık insidansı 100.000 kişide 23-269 olarak rapor edilmektedir (21).VTE erkek ve kadınlar arasında genelde benzer oranda görülmekle birlikte, özellikle genç kadın hastalarda oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve postpartum dönemde artan tromboz riski nedeniyle biraz daha yüksektir (22-25). Gebelerde VTE rölatif riski, hiç gebe kalmayan kadınlara kıyasla 5 kat fazla iken, postpartum 3 ay boyunca 60 kat artar. Gebelik ile ilişkili VTE riskinin en yüksek olduğu dönem ise gebeliğin üçüncü trimesteri ile postpartum 6 haftadır (26).

PTE'nin mortalitesi tedavi edilmemiş olgularda yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e kadar düşer (27). Semptomatik PTE'li hastalar arasında erken ölüm riski, sadece DVT olanlara göre 18 kat daha yüksektir (22). Bir çalışmada DVT için 30 günlük mortalite oranı %4.6 iken, PTE'de %9.7 saptanmış olup, 1 yıllık mortalite oranı DVT için %21, PTE için ise %22.9 oranında saptanmıştır (28).

Avrupa ve Kuzey Amerika’da yedi ülke, 52 hastaneden toplam 2454 akut PTE tanılı hastaların kayıtlarının incelendiği ICOPER çalışmasında, 3 aylık mortalite oranı %17.4 olup, mortalite ile ilişkili en önemli prognostik faktörler ise; >70 yaş, kanser, konjestif kalp yetmezliği, KOAH, sistemik arteriyel hipertansiyon, takipne ve ekokardiyografide sağ ventriküler hipokinezi saptanması olarak sıralanmıştır (29).

VTE olgularının %5-30’unda tedaviye rağmen rekürrens görülmektedir (27). Nüks ilk ataktan itibaren 10 yıla kadar görülebilirse de, riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır. İdiyopatik olgularla, kanser, nörolojik hastalığı olanlar ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları en yüksek iken, geçici risk faktörleri (cerrahi, travma) olan hastalarda en düşüktür (30). Protein C, Protein S ve Antitrombin eksikliği olanlar 2 kat yüksek nüks riskine sahiptir. Antikoagülan tedavi sonrası kontrollerde D-dimer seviyelerinin yüksek seyretmesi nüks için bağımsız bir faktördür (27).

2.3. Patofizyoloji

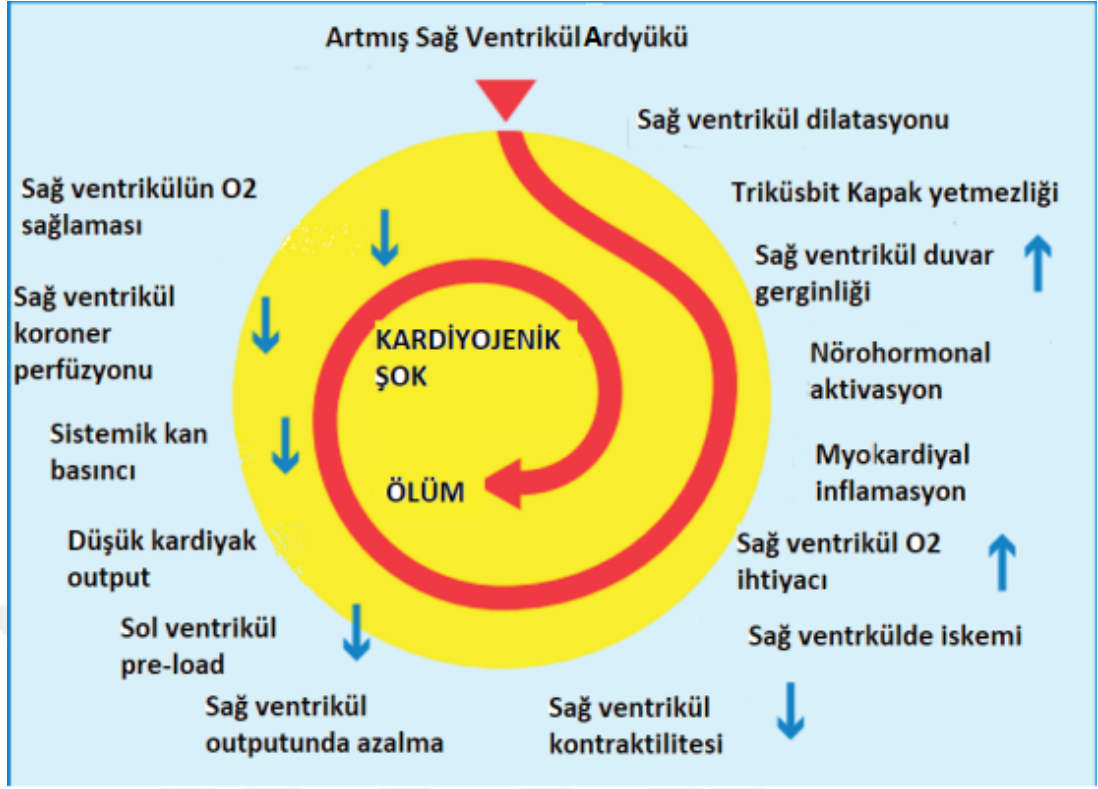
Pulmoner emboli, çoğu zaman DVT’ nin bir komplikasyonudur. PTE olgularının %75’ inden fazlası bacaklardaki derin venlerden kopan trombus veya trombus parçaları ile oluşmaktadır (1,31).

İlk kez 1856’da patolog Rudolf Virchow tarafından venöz sistemde trombus oluşumunda rolü olan 3 faktör tanımlanmıştır. Bunlar :1- endotel hasarı, 2- staz, 3- hiperkoagülabilitedir. Bu faktörler birbirlerinde bağımsız olarak rol alabileceği gibi birlikte de trombus oluşumuna neden olabilirler. Bunların yanında fibrinolitik mekanizmalarda defekt ya da inhibisyon olması trombus riskini artırır (32-34). PTE’ de ortaya çıkan klinik bulgular ve patofizyolojik değişiklikler 4 ana faktöre bağlıdır (35,36):

- 1- Tıkanan damar yatağının çapı ve embolinin büyüklüğü
- 2- Hastanın kardiyopulmoner rezervi
- 3- Trombositlerden salgılanan serotonin, tromboksan ve fibropeptid B’ye bağlı oluşan vazokonstriksiyon
- 4- Pulmoner arter dilatasyonuna bağlı refleks vazokonstriksiyon

DVT'den gelen trombüsler sağ kalpten geçerek pulmoner arterlere ulaşır. Pulmoner arterlerde oluşturduğu kısmi veya tam tıkanıklığa göre klinik bulgu verir. Büyük trombüsler ana pulmoner arterlere ve lobar dallara yerleşerek hemodinamik instabiliteye neden olurken, daha küçük trombüsler distal pulmoner arter dallarına ulaşıp parietal plevrada inflamatuvar yanıtı tetikleyerek plevral ağrıya, irritasyon öksürüğüne, hemoptiziye, ateşe ve plevral konsolidasyona neden olurlar. Tüm olguların %10 kadarında enfarktüs oluşur, bu küçük trombüslerin distale giderek subsegmental ve segmental dallara yerleşmesinden kaynaklanır (37,38).

Akut PTE fizyopatolojisinde temel mekanizma trombotik obstrüksiyon kaynaklı pulmoner vasküler rezistansın ani artışıdır. Akut PTE'deki hipoksemiden sorumlu ana faktör vasküler obstrüksiyon sebebiyle alveolar ölü boşluğun artması ve gaz değişim alanının azalmasıdır. Bunun yanında iritan reseptörlerin uyarılmasından dolayı meydana gelen alveolar hiperventilasyon, bronkokonstrüksiyon kaynaklı hava yolu direncinde artış, surfaktan kaybı, pulmoner hemoraji ve pulmoner ödem sebebiyle azalmış pulmoner kompliyans sonucu ortaya çıkan hipoksemi ve hiperkarbi tablosuna katkıda bulunmaktadır. Akut PTE'de sağ ventrikül (RV) yetersizliğinin ortaya çıkmasını belirleyen faktörler ise vasküler obstrüksiyonun yaygınlığı altta yatan kardiyopulmoner hastalıklar ve meydana gelen nörohormonal yanıtın büyüklüğüdür. Pulmoner vasküler rezistansın ani yükselmesi pulmoner arterial (PA) basınçta ve dolayısı ile RV art yükünde ani bir artışa sebep olmakta bu durum da RV duvar geriliminde artışa neden olmaktadır. Sol ventriküle (LV) oranla daha ince bir miyokard tabakasına sahip olan RV ise bu artmış duvar gerilimine akut olarak adapte olamayıp genişlemeye ve sistolik fonksiyonunu yitirmeye başlar. Akut olarak dilate olan RV, interventriküler septumun sola şift yaparak LV'nin diyastolik doluşunu ve kompliansını kısıtlar. LV'nin diyastolik doluşunun azalması kardiyak outputun ve sistolik arteryel basıncın düşmesine neden olur ve potansiyel olarak koroner perfüzyonda azalmaya ve miyokardial iskemiye neden olur. Masif akut PTE sonrası yükselen sağ ventrikül duvar gerilimi sağ koroner arter akımının azalmasına, RV'nin oksijen ihtiyacının artmasına ve bunların sonucu olarak myokard iskemisinin artmasına neden olur. Bu oluşan kısır döngü neticesinde meydana gelen sağ ventrikül infarktüsü, dolaşım kollapsı ve ölümlerle sonuçlanabilir (39) (şekil1).



Şekil 1. Akut pulmoner embolide hemodinamik instabiliteye neden olan temel faktörler

2.4. Risk Faktörleri

Pulmoner emboli ve derin ven trombozunun risk faktörleri benzerdir. PTE için çevresel ve genetik çok fazla risk faktörü vardır. Genetik ve kazanılmış risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Venöz tromboembolizm risk faktörleri

GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ	KAZANILMIŞ RİSK FAKTÖRLERİ
Aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden)	Alt ekstremitte kırığı
Protrombin G20210A mutasyonu	Kalça veya diz protezi replasmanı
Protein C eksikliği	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Protein S eksikliği	Majör travma
Antitrombin III eksikliği	Miyokard infarktüsü
Hiperhomosisteinemi	Spinal kord yaralanması
Faktör VII eksikliği	İmmobilizasyon
Faktör VIII artışı	Konjestif kalp yetmezliği
Faktör IX artışı	Kemoterapi
Plazminojen eksikliği	Antifosfolipid sendromu
Konjenital disfibrinojemi	Oral kontraseptif kullanımı Östrojen tedavisi Kanser İnme Şişmanlık İleri yaş Gebelik/Lohusalık Santral venöz katater Polisitemia vera Uzun süreli seyahat Nefrotik sendrom

Kalıtsal risk faktörleri VTE olgularının yaklaşık olarak %25-50'sinde bulunur. Faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin G 20210A mutasyonu en sık rastlanan kalıtsal trombofili nedenleridir. Bu ikisi dışında sık görülenler protein C, protein S ve

antitrombin III eksikliğidir. Faktör V Leiden mutasyonu, aktive protein C direncine neden olarak pıhtılaşma eğilimini artırır. Heterozigot taşıyıcılarda yaşam boyu VTE riski 5-10 kat, homozigot olanlarda ise 80 kat artar (40). Protrombin G20210A mutasyonunun toplumlarda yaklaşık %2-4 oranında olduğu tahmin edilmektedir (41). Ülkemizde herediter trombofili ile ilgili yapılan çalışmalarda, faktör V Leiden mutasyonunun en sık rastlanan kalıtsal neden olduğu, taşıyıcılığın sağlıklı toplumda %2-12, VTE'li grupta ise %5-25 arasında değiştiği bildirilmektedir (21). Homosistein düzeyinin sağlıklı toplumda da yüksek bulunması nedeniyle anlamlı risk faktörü olarak tanımlanamamıştır. Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan, tekrarlayan VTE atakları olan, ailesinde VTE öyküsü olan, olağan dışı bölgelerde tromboz gelişen, neonatal dönemde tromboz öyküsü olan, varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olan hastalarda kalıtsal risk faktörlerinin araştırılması gerekir (42).

Venöz tromboemboli insidansı yaşla belirgin olarak artar ve 40 yaşından sonra her 10 yılda bir risk iki katına çıkar. 80 yaşından sonra 40-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 kat yükselir (40,43).

Majör cerrahi girişim, venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim, VTE riskini 4-22 kat arttırmaktadır (5-7, 21).

Kısa süreli (bir hafta) immobilizasyon bile VTE riskini artırır (44). Cerrahi servislerinde yatan hastaların %40'ında, dahiliye servislerde yatan hastaların %20'sinde VTE gelişmektedir. Hastanedeki ölümlerin yaklaşık olarak % 10'unun sebebi de yine PTE'dir (6).

Sigara içimi, obezite, kolesterol yüksekliği, hipertansiyon ve diyabet direkt ya da indirekt yaygın risk faktörleri olarak kabul edilebilir (42,45). Miyokard infarktüsü (MI) ve kalp yetmezliği PTE riskini artırır, ejeksiyon fraksiyonu düştükçe emboli riski daha da artar (46). Öte yandan VTE'li hastalar ilk yılda MI için 2.6 ; inme için 2.9 oranında artmış riske sahiptir (47).

Malign hastalıklar ile VTE ilişkisi iyi bilinmektedir (Trousseau sendromu). Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır. Batın ve toraks kaynaklı kanserler ile beyin tümörlerinde risk daha yüksektir. Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1.4-21.5 kat fazladır. İmmüsupresif ya da sitotoksik kemoterapi alan hastalarda risk daha da artar (21).

Antifosfolipid sendromu olgularının üçte birinde DVT saptanırken ancak %10'unda PTE saptanır (48).

2.5. Klinik Semptom ve Bulgular

Pulmoner emboliye bağlı klinik bulgular heterojendir; asemptomatik olgulardan, kardiyojenik şok ve ani ölüme kadar çeşitlilik gösterir. Klinik semptom ve bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmamasına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir (49). Pulmoner tromboemboliye ilişkin başlıca semptom ve bulgular Tablo 2'de görülmektedir (21).

Hastalarda DVT' na bağlı tek taraflı bacakta ağrı, şişlik, duyarlılık, eritem, ısı artışı, pretibial ödem veya ayağın dorsofleksiyonu ile gelişen baldır ağrısı olarak tanımlanan Homan's belirtisi gibi klinik semptom ve belirtiler, olguların yarısına yakınında bulunur (3,21).

Miniati ve arkadaşlarının çalışmasında PTE'li olgularda dispne en sık rastlanılan semptom olarak bulunurken, ateş ve "wheezing" PTE olmayanlarda daha sık gözlenmiştir (50). Çok merkezli Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) çalışmasında ise semptomlardan dispne ve göğüs ağrısı; fizik bulgulardan ise takipne ve taşikardi en sık görülen bulgular olarak belirtilmektedir (51).

Olguların %60-70'inde daha küçük trombuslar daha periferik ve küçük pulmoner arterlere ulaşarak, pariyetal plevrayı etkileyen inflamatuvar yanıtı başlatıp, plöretik göğüs ağrısına ve plevral sıvıya neden olabilirler. İnfarktüs gelişme olasılığı daha yüksek olup, %10 civarındadır. Altta yatan kardiyopulmoner hastalığa ait damar problemleri infarktüs gelişimini kolaylaştırır ve hemoptizi gelişme olasılığı artmıştır. Santral damarların tıkanmalarında dispne ve hipoksemi bulguları ön plandadır. Pulmoner damar yatağının %50 ve daha fazlası tıkanığında ani başlayan dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu gelişir. Tıkanma çoğunlukla bilateraldir. Siyanoz, apati, oligüri, mental konfüzyon, ciddi takipne, taşikardi ve

hipotansiyon (Sistolik kan basıncı < 90 mmHg) saptanır. Pulmoner 2. ses sert, sağ ventriküler S3 galo sesi, venöz dolgunluk, sternumun sol kenarı boyunca triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm bulunabilir (21).

Tablo 2. Pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular

Semptomlar	Bulgular
Açıklanamayan dispne	Takipne (>20/dk)
Batıcı veya atipik göğüs ağrısı	Taşikardi (>100/dk)
Hemoptizi	Raller
Çarpıntı	DVT bulguları
Senkop/presenkop	Ateş
Anksiyete	3. veya 4. kalp sesi
Öksürük	Pulmoner 2. seste şiddetlenme
Bacakta şişlik, kızarıklık, ağrı	Triküspid yetmezliği üfürümü

2.6. Tanısal Testler

2.6.1. Klinik olasılık skorlamaları

Pulmoner emboli kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. D-dimer ve klinik skorlamanın birlikte kullanılması PTE kuşkulu hastaların yaklaşık %30'unda görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan tanının dışlanmasını sağlar (52). PIOPED çalışmasında; PTE klinik şüphesi olan hastalar yüksek, orta ve düşük klinik olasılık olarak 3 gruba ayrılmıştır. Sınıflamaya göre yüksek olasılık grubundakilerden %68'ine, orta olasılık grubundakilerden %30'una, düşük klinik olasılık grubundakilerden %9'una PTE tanısı konulmuştur (53).

Wells (Kanada) skorlaması ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması, yaygın olarak kullanılan, geçerliliği kabul edilmiş klinik skorlama yöntemleridir (Tablo 3,4) (54,55). Pulmoner tromboembolizm kuşkulu normotansif hastalarda, negatif D-dimer (ELISA) ve düşük-orta klinik olasılık saptanıp tedavi verilmeyen hastalarda, 3 ay içinde VTE insidansı %0.14 olarak bildirilmiştir (56). Wells ve Geneva skorlamasının uygulandığı hastalarda; kliniği düşük olasılıklı olarak bulunanlarda kanıtlanmış PTE prevalansı %10, orta olasılıklılarda %30-40 ve yüksek olasılıklı bulunanlarda %67-81 olarak tespit edilmiştir (57).

Tablo 3. Wells skorlaması

Kriterler	Orijinal Puanlama	Basit Puanlama
DVT'ye ait klinik bulgu	3	1
PTE'den daha öncelikli düşünülebilecek başka bir ön tanının bulunmaması	3	1
Kalp hızı >100/dakika	1.5	1
Son bir ay içinde geçirilmiş operasyon ya da immobilizasyon	1.5	1
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	1.5	1
Hemoptizi	1	1
Malignite	1	1
Orijinal Puanlama: <2: Düşük olasılık, 2-6: Orta olasılık, >6: Yüksek olasılık Basit Puanlama: PTE olası değil:0- 1, PTE olası: ≥2		

Tablo 4. Modifiye Genevre skorlaması

Kriterler	Orijinal Puanlama	Basit Puanlama
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	3	1
Kalp hızı 75-94 /dk	3	1
Kalp hızı >94 /dk	5	2
Son bir ay içerisinde geçirilmiş cerrahi/ alt ekstremite kırığı	2	1
Hemoptizi	2	1
Malignite	2	1
Tek taraflı alt ekstremite ağrısı	3	1
Alt ekstremite venlerde palpasyonla ağrı ve tek taraflı ödem	4	1
Yaş > 65 yıl	1	1
Orijinal Puanlama: 0-3: Düşük olasılık, 4-10: Orta olasılık, ≥ 10 : Yüksek olasılık, 0-5 PTE riski yok, ≥ 6 var Basit skorlamada puan 0-2 PTE riski yok, ≥ 3 var		

2.6.2. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri

Potansiyel risk faktörlerinin detaylı değerlendirmesi de dahil olmak üzere dikkatli özgeçmiş ve fizik muayene uygun tanı değerlendirmelerine rehberlik etmek için esastır. Pulmoner tromboembolizme özgü klinik ve fizik muayene bulgusunun olmayışı tanıyı zorlaştırır. Akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazlarının klinik değerlendirmeye katkısı vardır ancak, bu tetkikler özellikle diğer nedenlerin dışlanmasında yararlıdır, kesin tanı için yeterli olamazlar.

D-dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür. PTE'den şüphelenilen birçok hasta için ilk başvuru testidir. D-dimer çeşitli yöntemlerle ölçülebilmektedir. Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri, kalitatif ölçümler için mikrolateks, "Red cell" aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır. Bu testler arasında ELISA ve turbidimetrik test en duyarlı olanlardır (58,59).

Klinik olasılık ve D-dimer birlikte değerlendirildiğinde, tanı için ileri işlemler %30 oranında azaltılabilir. 3306 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada, D-dimer'i negatif ve Wells kriterlerine göre PTE olasılığı düşük olan hastalarda, 3. ayın sonunda %0.4 oranında nonfatal PTE görülmüştür (60,61). Bu testin negatif prediktif değeri önemlidir, ancak özgüllüğü düşük bir testtir. Gebelik, pnömoni gibi enfeksiyonlar, sepsis, travma, gecirilmiş cerrahi müdahalelerde de yükselebilmektedir (62,63). Dolayısıyla bu grup hastadaki D-dimer yükseklikleri klinik olarak PTE'yi desteklemiyorsa, göz ardı edilebilir. Testin normal değeri yaşla beraber eşik değeri olan 500 ng/mL (ELISA yöntemiyle) üzerine çıkmaktadır. Son ESC rehberinde 50 yaş üstü hastalarda yaşı 10 ile çarpılması önerilmektedir (örneğin; 60 yaşındaki bir hasta için normal değer $60 \times 10 = 600$ ng/mL) (18,64).

Arter kan gazı

Akut PTE'li hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır (52). Ancak solunumsal alkalozun akciğer ödemi, pnömoni, gebelik ve sepsis gibi birçok durumda oluşabileceği unutulmamalıdır. Arteriyel oksijen saturasyonu %95 ve üzerinde olan hastalarda mortalite daha düşüktür (65).

Kardiyak biyobelirteçler

Hastanın klinik bulguları kadar kardiyak biyobelirteçler de tedavi şeklini belirlemede son derece önemlidir. Solunum ve dolaşım rezervi düşük olan çok

büyük olmayan trombüs bile ağır bir klinik tablo oluşturabilir. Bu durumda klinik, ekokardiyografik ve laboratuvar bulgularla birlikte reperfüzyon tedavisine karar verilmelidir.

Kardiyak belirteçlerden özellikle troponin I veya troponin T yüksekliği, sağ ventrikül miyokard mikroinfarktüsünü gösterir. Troponin yüksekliği olan PTE olgularında kısa dönemde ölümlerin beş kat fazla olduğu bulunmuştur (66). Yüksek duyarlı Troponin T testinin negatif prediktif değerinin daha iyi olduğu ve %98 duyarlılıkla PTE'yi dışlayabildiği gösterilmiştir (67).

Sağ ventrikül yüklenmesiyle ortaya çıkan gerilim sonucu brain natriuretik peptit (BNP) veya N-Terminal-(NT)-pro-BNP salınır. Akut PTE'de sağ ventrikül disfonksiyonunun ve hemodinamik bozukluğun önemli bir göstergesidir (68,69). Hemodinamik olarak stabil olgularda düşük mortalite nedeniyle BNP veya NT-pro BNP yüksekliği olmayan hastaların erken taburcu olabileceği veya ayaktan tedavi edilebileceği ileri sürülmektedir (70).

Akciğer grafisi

PTE'li hastaların yaklaşık %20-40'ında akciğer grafisi normaldir. Akciğer grafisinin normal olması PTE olasılığını dışlamaz. Pulmoner emboli hastalarında posteroanterior akciğer grafisinde çizgisel atelektazi, plevral efüzyon, parankimal infiltrasyon, Hampton hörgücü (tabanı plevrada üçgen şekilli opasite), diyafragma elevasyonu, pulmoner arterde belirginleşme, kardiyomegali, ani damar kesilmesi, pulmoner arter trasesesinde budanmış ağaç manzarası ve Westermark işareti (lokal saydamlık artışı/damarlanma azalması) izlenebilir. En sık görülen bulgular atelektazi, parankimal infiltrasyonlar/opasiteler ve masif olmayan plevral efüzyondur (3,21,71).

Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi

Ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi teknesyum-99m etiketli makroagratlı albümin partiküllerinin intravenöz enjeksiyonu sonrası ventilasyon ve

perfüzyon görüntülerinin sintigrafik olarak incelenmesi esasına dayanır (72). Akut PTE’de ventilasyonun normal, perfüzyonun bozuk olması beklenir.

V/Q sintigrafisi düşük radyasyon maruziyeti ve kontrast madde kullanımı gerektirmeyen bir yöntem olması sebebiyle, ayaktan başvuran, PTE yönünden düşük klinik olasılığa ve normal akciğer grafisine sahip hastalarda daha kullanışlıdır. Genç hastalarda, gebelerde, kronik böbrek yetersizliği, kontrast alerjisi öyküsü, miyelom ve paraproteinemisi olan hastalarda tercih edilmektedir (73).

V/Q sintigrafisi sonuçları PIOPED çalışmasında 4 şekilde sınıflandırılmıştır. Bunlar sırasıyla; normal veya normale yakın, düşük, orta (non-diyagnostik), yüksek olasılıklı PTE şeklindedir (74). İlerleyen dönemlerde klinisyenler arasında ortak ve basit bir tanımlama getirmek amacıyla klasifikasyon normal sintigrafi (PTE’yi dışlar), yüksek olasılıklı sintigrafi (PTE tanısını düşündür) ve non-diyagnostik sintigrafi şeklinde modifiye edilmiştir (75,76).

Aynı zamanda PTE sebebiyle antikoagülan tedavi altındaki bir hasta için normal bir perfüzyon sintigrafisi tedavinin sonlandırılmasına karar verme yönünden güvenlidir (77).

Elektrokardiyografi

Nonmasif PTE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. Submasif ve masif PTE olgularında, akut sağ ventrikül yüklenmesi ve iskemiye ilişkin EKG bulgularına sıkça rastlanır. Mevcut bulgular non spesifik olup alternatif tanıların dışlanması için daha çok tercih edilir. En sık olarak non spesifik ST –T dalga değişiklikleri, sağ aks deviasyonu, S1Q3T3 paterni, atriyal fibrilasyon ve flutter, inkomplet sağ dal bloğu ve DII, DIII ve aVF’de büyük p dalgaları görülebilir (50,78).

Ekokardiyografi (EKO)

Ekokardiyografi (EKO) pulmoner emboli hastalarında hem tanıyı doğrulamak hem de alternatif tanıları dışlamak için kullanılır. Ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikül yetmezliği, sağ kalpte serbest dolaşan trombus, pulmoner hipertansiyon ve McConnell belirtisi (sağ ventrikül serbest duvarı akinetik iken, kalbin

apeksinin normal kasılması) görülebilir (79). Pozitif prediktif değeri yüksekken, negatif prediktif değeri %40-50 civarındadır. Bu yüzden normal saptanması PTE tanısını dışlamaz (80,81). Sağ kalpte serbest trombus görülmesi ve McConnel belirtisi PTE için özgüdür ve pozitif prediktif değeri yüksektir. Ekokardiyografide sağ kalp yetmezliği uzamış hastanede yatış ve yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (82). EKO'da orta veya ağır RV hipokinezisi, persistan pulmoner hipertansiyon, açılmış patent foramen ovale ve sağ kalp boşluklarında mobil trombus varlığı mortalite ve reküran tromboemboli açısından yüksek riski ifade etmektedir (83).

Bilgisayarlı Tomografi Toraks Anjiyografi (BTA)

İntravenöz kontrast madde verilerek yapılan çekimlerde ana pulmoner arter ve dalları en distale kadar görüntülenerek trombotik yapıyı izlemek amaçlanır. Emboli görüntüsünün yanında akciğer parankimi, mediastinal ve plevral patolojiler ve kardiyak patolojileri tespit etmeye fırsat sağlar. Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ile karşılaştırıldığında PTE tanısını koymada daha etkin olduğu, V/Q sintigrafisi gibi farklı sonuçlar vermediği, daha kolay ulaşılabilirdiği, daha hızlı ve kolay yorumlanabilirdiği ve ekartasyon tanılarında daha iyi sonuç verdiği için PTE tanısında ana görüntüleme yöntemidir (84). PIOPED II çalışmasında pulmoner emboli tanısında BTA'nin sensitivitesi %83, spesifitesi %96, pozitif prediktif değer %96 olarak saptanmıştır (85). BTA sırasında verilen kontrast nefrotoksik olduğu için kontrast nefropatisine ve alerjisine karşı dikkatli olunmalıdır.

Manyetik rezonans anjiyografi

Manyetik rezonans anjiyografi son zamanlarda PTE tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Manyetik rezonans anjiyografinin etkinliğini araştırmak amacıyla yapılan PIOPED III çalışmasında 371 olgudan 92 tanesi yorumlanamaz olarak değerlendirilmiş, hastaların %67'sinde subsegmenter dallara kötü kontrast ulaştığı izlenmiş ve hastaların %36'sında hareket artefaktı izlenmiş. Yorumlanabilen hastalar değerlendirildiğinde manyetik rezonans anjiyografisi PTE tanısında sensitivitesi %78, spesifitesi %99 olarak saptanmıştır (86). Ulaşma imkanı zor olduğundan ve hastaların

büyük kısmında kötü kontrast ve artefakt nedeniyle değerlendirilemediğinden primer tanı aracı olarak kullanılması önerilmez (87).

Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

Pulmoner tromboembolizm sıklıkla alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır (88). Klasik venografi kullanılarak yapılan bir çalışmada, PTE tanısı kanıtlanmış hastalarda DVT'lerin %60'ının proksimal venlerde, %20'sinin ise distal venlerde yer aldığı, ayrıca bu hastaların yaklaşık %50'sinin asemptomatik olduğu gösterilmiştir (89). PTE şüphesi olan bir hastada, alt ekstremitte ultrasonografi (USG)'nin pozitif sonuçlanması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar.

Günümüzde DVT şüphesi olan hastalarda, ilk olarak yapılması gereken görüntüleme yöntemi kompresyon USG'dir. Kompresyon USG'nin proksimal DVT için duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %98 civarındadır. DVT ile ilgili klinik bulgular mevcutsa, kompresyon USG'si ile proksimal trombus tanı şansı artmaktadır. PTE şüphesi olan fakat USG'si tanısal olmayan hastalarda USG ile takip önerilir. Komplet kompresyon USG yöntemi, başlangıçta DVT saptanmayan hastalarda seri USG gereksinimini azaltabilir. Bu yöntemle DVT saptanamayan hastalara antikoagülan tedavi verilmesi önerilmez (21).

2.7. Pulmoner Emboli Sınıflandırılması

Pulmoner emboli klinik tabloları; masif, submasif ve non-masif olarak sınıflandırılır.

2.7.1. Masif Pulmoner Emboli

Sistolik kan basıncı < 90 mmHg saptanan veya sistolik kan basıncında 15 dakikayı geçen sürelerde ≥ 40 mmHg'lık düşme saptanan PTE, masif embolizm

olarak tanımlanır. Bu tanım için yukarıda belirtilen sistolik tansiyon değerlerine hipovolemi, sepsis veya yeni bir aritmi gibi patolojiler neden olmamalıdır. Masif PTE hastalarında kardiyojenik şok, çoklu organ yetersizliği ve ölüm riski yüksektir. PA yatağın %50'den fazlası trombüsle tıkalıdır ve genelde bilateral veya ana PA'de ata biner tarzda trombüs izlenir. Masif PTE'de genellikle ani başlayan ciddi dispne ve senkop tablosu mevcuttur. Siyanoz, takipne, taşikardi, hipotansiyon, pulmoner odakta ikinci sesin sertleşmesi en sık rastlanan klinik bulgulardır. Bu tabloya juguler venöz dolgunluk ve sağ ventriküler üçüncü ses gibi sağ ventrikül yetersizliği bulguları da eşlik edebilir. Sternumun sol kenarı boyunca triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm duyulabilir (91).

2.7.2. Submasif Pulmoner Emboli

Submasif PTE grubunda, hastalar normotansif olmakla birlikte Avrupa Kardiyoloji Derneği PTE Tanı ve Tedavi Kılavuzu bu grubu düşük ve yüksek riskli olmak üzere iki subgruba ayırmıştır. Görüntüleme yöntemleri ile saptanmış RV dilatasyonu ya da disfonksiyonu ile birlikte, kanda troponin ya da pro-BNP gibi miyokardiyal hasara işaret eden biyobelirteçlerin yüksekliğinin eş zamanlı olarak saptanması hastaları orta-yüksek risk grubuna sokarken, RV disfonksiyonu veya biyobelirteçlerden herhangi birinin yüksek olduğu hastalar orta-düşük risk grubuna sokar. Eşlik eden kardiyovasküler ve pulmoner hastalık yoksa genel durumları stabil seyrederek ve yaşam beklentisi iyidir. Ancak bu grupta hastalar uygun antikoagülan tedavi alsalar da rekürren PTE için risk altındadırlar. Bazen inotropik veya mekanik ventilatörle desteklenmiş tedavi ihtiyaçları olabileceği gözardı edilmemelidir (92-97).

2.7.3 Nonmasif Pulmoner Emboli

Küçük ve orta dereceli PTE grubunda, hastalar klinik olarak iyidir, yaşam beklentileri yüksektir. Normotansif olup, kardiyak biyomarkerları ve sağ ventrikül fonksiyonları normal hasta grubudur. Uygun antikoagülasyon tedavisi yeterlidir (95,97).

2.8 Pulmoner Emboli Şiddet Skorlaması ve ESC kılavuzluğunda tanı stratejileri

2.8.1 Pulmoner Emboli Şiddet Skorlaması

Pulmoner emboli şiddeti için çeşitli sınıflandırmalar kullanılmakla birlikte en yaygın kullanılan sistem PESİ (Pulmoner Embolizm Severity İndex-Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi) skorlama sistemidir (93) (Tablo 5).

Tablo 5. PESİ (Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi) ve basitleştirilmiş PESİ (sPESİ)

Parametre	Orijinal Versiyon (Puan)	Basitleştirilmiş Versiyon (Puan)
Yaş	Yıl	1 puan (> 80 yaş üzeri)
Erkek Cinsiyet	+10	-
Kanser	+30	1
Kronik Kalp Yetmezliği	+10	1
Kronik Akciğer Hastalığı	+10	-
Nabız hızı; ≥ 110 /dak	+20	1
Sistolik Kan Basıncı; <100 mmHg	+30	1
Solunum Hızı;> 30/dak	+20	-
Vücut Isısı; <36°C	+20	-
Değişen Bilinç Durumu	+60	-
Arteriyel Oksihemoglobin Satürasyonu <%90	+20	1
Risk sınıflaması		
Sınıf I=<65 puan çok düşük risk (30 günlük mortalite %0-1.6)		Düşük Risk: <input type="checkbox"/> 0 puan Yüksek Risk: <input type="checkbox"/> 1 \geq puan:
Sınıf II=66-85 puan düşü risk (30 günlük mortalite %1.7-3.5)		
Sınıf III=86-105 puan orta risk (30 günlük mortalite %3.2-7.1)		
Sınıf IV=106-125 puan yüksek risk (30 günlük mortalite %4.0-11.4)		
Sınıf V>125 puan çok yüksek risk (30 günlük mortalite (%10.0-24.5)		

PESI pulmoner embolili hastalarda 30 günlük mortalite için klinik öngörü sağlamak için geliştirilmiştir ve vital bulgular ile ek hastalıkları mortalite riskinin tahmininde birleştirir (94). PESI Sınıf I deki hastalar çok düşük riskli hastalar olarak değerlendirilir ve 30 gün içinde mortalite oranı \leq %1.6 dır. PESI Sınıf II deki hastalar düşük risk olarak nitelendirilir ve mortalite oranı %3.5 dır. PESI Sınıf III, IV ve V'te ise sırayla %3.2-7.1; %4-11.4; %10-24.5 aralığında mortalite oranları saptanmıştır. PESI'nin başlıca güçlü özelliği 30 günlük mortalite bakımından düşük risk altında olan hastaların (PESI Sınıf I ve II) güvenli şekilde belirlenmesidir (21).

Jimenes ve ark. tarafından oluşturulan ve RIETE den edinilen verilerle onaylanan sPESI, yaş > 80 yıl, kanser, kronik kardiyopulmoner hastalık, nabız \geq 110/dk, sistolik kan basıncı <100 mmHg ve arteriyel kan oksijen saturasyonu <%90 gibi akılda tutulması kolay ve kullanımı basit 6 değişkene bağlı bir skorlama çeşididir. Sadece düşük risk ve yüksek risk olarak iki sınıf tanımlanmıştır. Düşük risk olması için sıfır puan alması hiçbir değişkenin pozitif olmaması gerekmektedir (94).

ESC rehberine göre risk sınıflaması tablo 6'da verilmiştir. Şok ve hipotansiyonu olan ve sağ ventrikül yetmezliği ve/veya dilatasyonu bulunan hastalar yüksek riskli sınıftadır. Şok ve hipotansiyonu olmadan sağ ventrikül yetmezliği/dilatasyonu olan ve kardiyak biyobelirteçleri pozitif olan hastalar orta-yüksek sınıfa girerken; ikisinden bir tanesinin pozitif olması durumunda orta - düşük sınıfa girer. Bütün yukarıdaki belirteçlerin negatif olması durumunda düşük risk sınıfa girer (21).

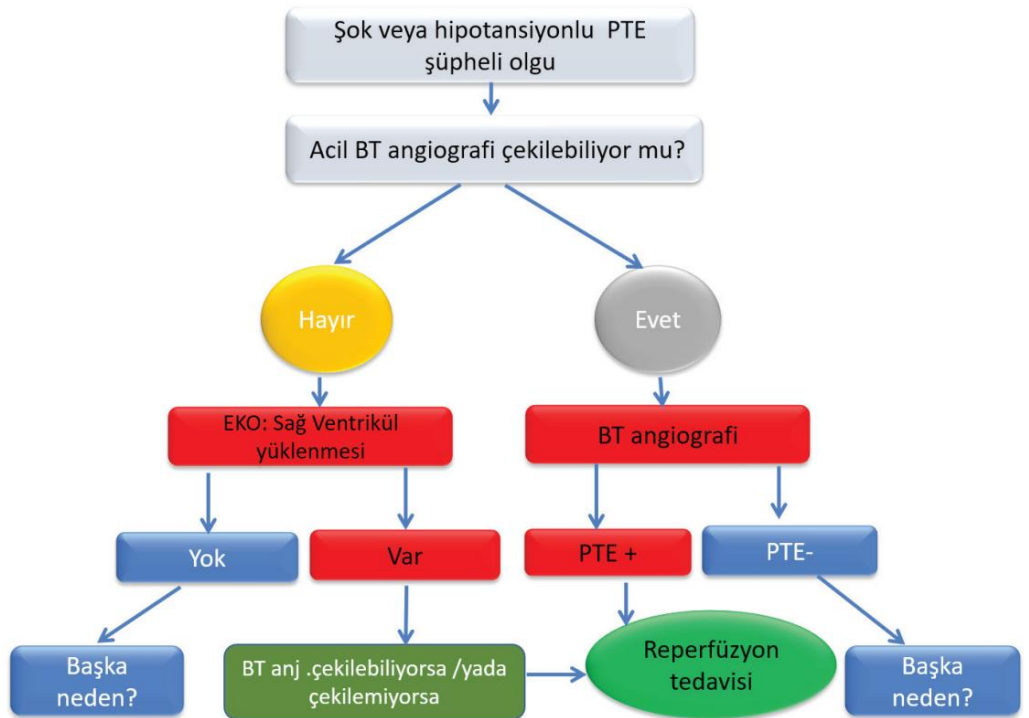
Tablo 6. ESC* kılavuzuna göre Pulmoner Emboli Risk Sınıflaması

Risk sınıfı	Şok/hipotansiyon	PESI> Sınıf II	Sağ ventrikül yetmezlik/dilatasyon	Kardiyak biyobelirteç
Yüksek	+	+ **	+	+ **
Orta-yüksek	-	+	+	+
Orta düşük	-	+	+/- ***	+/- ***
Düşük	-	-	-	-

* European Society of Cardiology
** Şok ve hipotansiyon varken PESI ve kardiyak biyobelirteçlere bakılmasına gerek yoktur
***İkisinden biri pozitif olmalı

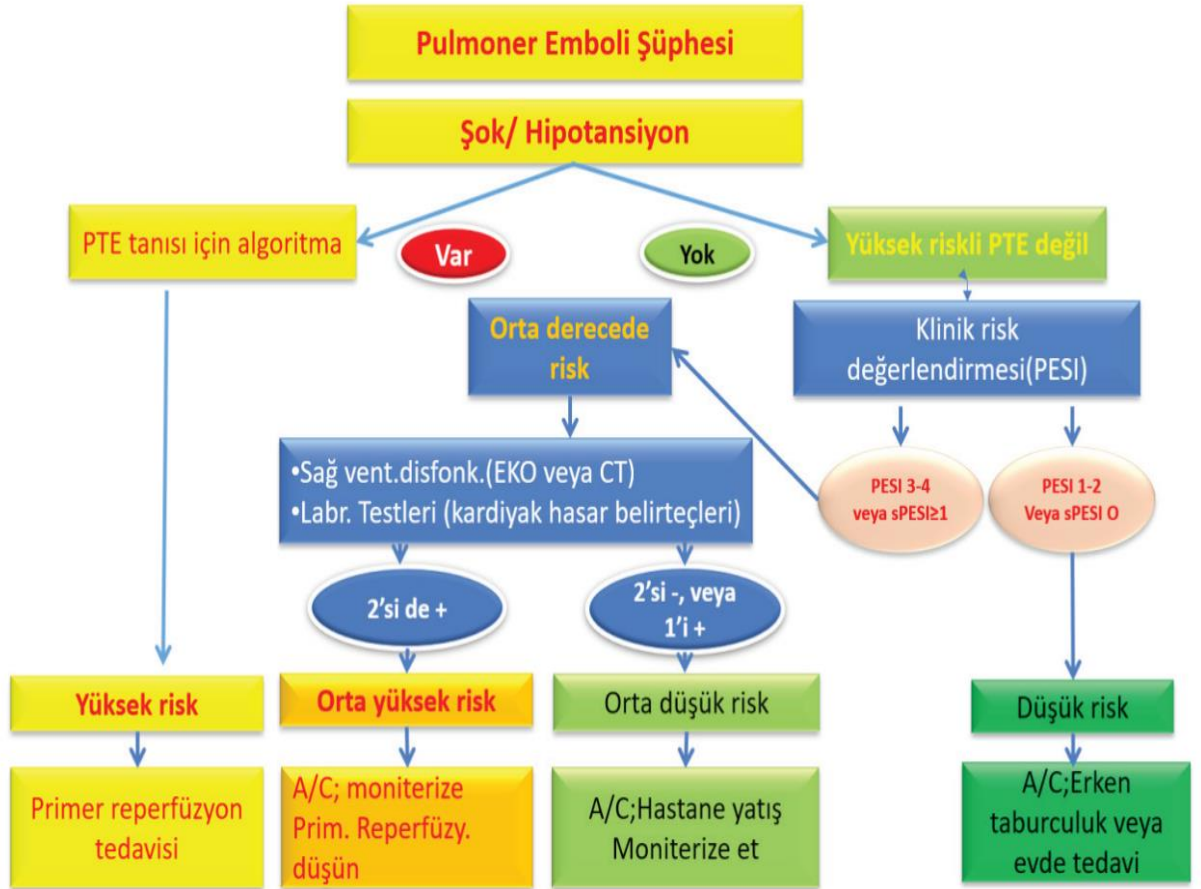
2.8.2 ESC kılavuzluğunda tanı stratejileri

Klinik bulgular, PTE tahmin skorları, Wells ve Cenevre gibi skorlamaları ile yüksek riskli olan ve hemodinamik stabilitesi olmayan durumlarda hızla tanı koyup bir an önce tedaviye başlamak hayat kurtarıcıdır. Bu olgularda tanı algoritmasında D-dimer'in yeri yoktur. Şok ve hipotansiyona neden olan bir başka kardiyak problemin ayırımında yapmaya yarayacağı için aslında ulaşılabilirse yatak başı EKO yapılması önerilmektedir. Varsa intrakardiyak trombusun de EKO ile görülmesi mümkündür. Yapılabilirse yatak başı transözefajiyal EKO ile ana pulmoner arterlerdeki trombus de görülebilir (3,97). Bu esnada en kısa sürede BTA çekilerek tanı kesinleştirilmelidir. Şok ve hipotansiyonla gelen bir olguda tanı algoritması Şekil-2'de özetlenmiştir (98). Buna göre eğer BTA çekilebiliyorsa öncelik bunundur, eğer bu mümkün değilse EKO ile tanı konulabilir (97). Rutin olarak yapılması gereken elektrokardiyografi (EKG), akciğer grafisi, biyokimyasal tetkikler, kardiyak belirteçler, derin venlerin Doppler USG'si gibi tanısal yardımcı tetkikler de bir an önce yapılmalıdır. EKG'de sinusal taşikardi, göğüs derivasyonları da (V1-5) T dalga negatiflikleri, S1Q3T3 ve sağ yüklenme bulguları PTE'de beklenen değişikliklerdir.



Şekil 2. Şok ve hipotansiyon olan olguya yaklaşım

Şok ve hipotansiyon olmayan olgularda ise öncelikle Wells ve Geneva skorlama sistemi gibi klinik olasılık sistemleri kullanılarak hastalar puanlanır. Düşük ve orta olasılıklı hastalara D-dimer düzeyi istenir. D-dimer düzeyi normal aralıkta gelen olgularda PTE'ye yönelik ileri tetkik ve tedaviye gerek duyulmaz. Ancak düşük ve orta riskli grupta olup D-dimer düzeyi yüksek gelen olgulara tanıyı doğrulamak amacıyla BTA çekilir, Bilgisayarlı tomografi anjiyografi'de PTE tanısı doğrulanırsa tedavi verilir, BTA'da tanı doğrulanmazsa alternatif tedaviler araştırılır. Klinik olasılık skorlarından yüksek olasılıklı PTE şüphesi olan olgularda ise laboratuvar tetkikleri ile vakit kaybetmeden direkt BTA çekilir, BTA'da tanı doğrulanırsa tedavi verilir, PTE saptanmazsa alternatif tanı araştırılır. Şok ve hipotansiyon olmayan olguya yaklaşım şekil-3'de özetlenmiştir (98).



Şekil 3. Şok ve hipotansiyon olmayan hastaya yaklaşım

2.9. Tedavi

DESTEK TEDAVİSİ

Acil servise PTE ön tanısı ile başvuran hastaların %25'inde sağ ventrikül dilatasyonu (RVD) nedeniyle hipoksemi ve takipne mevcuttur. Parmak ucu saturasyonu >92 olacak şekilde oksijen desteği verilmelidir. Hipotansiyon ile başvuran hastalara intravenöz sıvı tedavisi verilmesi pek önerilmez. 500 ml'den fazla verilen sıvı tedavisinin yüklenmeye bağlı sağ ventrikül basıncını daha da arttırabileceği ve hemodinamik kollapsa neden olabileceği saptanmıştır (96).

Vazopresör kullanımı farmakolojik, cerrahi veya girişimsel reperfüzyon tedavisi yapılana kadar ki süreçte sıklıkla gerekmektedir. Norepinefrin sağ ventrikül fonksiyonunu pozitif inotrop etkiyle, sağ ventrikül koroner perfüzyonunu ve sistemik kan basıncını artırarak iyileştirmektedir. Kullanımı hipotansif hastalarla sınırlı olmalıdır. Dopamin ve dobutaminin kullanımı ventilasyon perfüzyon bozukluğunu tıkalı damarlardan tıkanmamış damarlara daha ileri akış şekliyle dağıtarak derinleştirebilir (97). Epinefrin pulmoner emboli ve şok tablosu gelişen hasta grubunda yararlı etkileri nedeniyle kullanılabilir. Solunum desteği ihtiyacı duyulan hastalar için mekanik ventilatörde düşük PEEP, alt sınırdaki tidal volüm (<6ml/kg) ve plato basıncının 30 cmH₂O'yu geçmemesi önerilmektedir (99).

ANTIKOAGÜLASYON

Parenteral antikoagülasyon tanısal çalışmaların sonuçlanması beklenmeden orta ve yüksek klinik olasılığı olan PTE hastalarında başlanmalıdır (100). Bu dönemde akut faz antikoagülasyon tedavisi ilk 5-10 gün içinde parenteral antikoagülan olan intravenöz (iv) unfraksiyone heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), veya fondaparinuxs verilmesinden oluşmaktadır (22).

Heparin

Ciddi renal yetmezlikde (CrCl<30 ml/dk), obezlerde ve girişimsel reperfüzyon tedavisi öncesi parenteral antikoagülan unfraksiyone heparin (UFH) öncelikli

tedavidir. 80 IU/kg yükleme dozunun ardından 18 IU/kg dozundan intravenöz infüzyon dozunda başlanılır. UFH alan olguların takibi 4-6 saatte bir alınan APTT (aktive parsiyel tromboplastin time) ile takip edilerek doz titrasyonu yapılır (hedef APTT 1.5-2.5 kat arası). APTT ile kolay takip edilmesi ve etkisinin protamin ile engellenebilmesi diğer avantajlarıdır. Heparin ile indüklenen trombositopeni dezavantajıdır (99).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

Başlangıç tedavisinde heparin kadar etkinliği olduğu gösterilmiştir. Etki süresi heparinden uzun, biyoyararlanımı ve güvenlik profili heparine kıyasla daha iyidir . Kanama riski ve heparin ile indüklenen trombositopeni gelişme olasılığı UFH'den daha düşüktür. Operasyon öncesi veya gebelikte etkinliği ölçmek istenirse son kullanımdan 4 saat sonra anti-faktör 10a düzeyi bakılabilir. Hedef anti-faktör 10a düzeyi 1.0-2.0 IU/ml(1x1 alanlarda) ve 0.6-1.0 IU/ml(2x1 alanlarda) düzeyinde olmalıdır.

Pratikte kullanılan farklı DMAH çeşitleri bulunmaktadır. Hepsi subkutan olarak kullanılır. Enoxaparin 2x1 (günlük doz 2.0 mg/kg), tinzaparin 1x1 (175 unite/kg), nadroparin 2x1 veya 1x1 (günlük doz 171 IU/kg), bemiparin sodyum 1x1 (günlük doz 115 IU/kg) veya deltaparin 1x1 (günlük doz 200 IU/kg) olarak kullanılır (99).

Vitamin K antagonistleri (VKA)

Vitamin K antagonistleri uzun yıllardır PTE tedavisinde oral olarak kullanılan etkisi kanıtlamış ajanlardır. En sık kullanılan VKA olan warfarin vitamin K epoksit redüktazı aktive ederek K vitamini bağımlı faktörler olan faktör II-VII-IX-X inhibisyonu yapar. Etkileri geç başladığı için başlangıç tedavisine 5-7 gün DMAH/UFH eklenerek doz titrasyonu sağlanıncaya kadar devam edilir. Doz titrasyonu INR (international normalized ratio) ile ölçülür ve hedef INR 2.0-3.0 arası tutulmalıdır. Tedavi başlangıcında günlük INR takibi yapılır, titrasyon sağlanınca 2 haftada bir ölçüm yeterlidir. Teratojen olduğu için gebelikte kontrendikedir. İlaçlarla

sık etkileşime girer, karaciğer sirozunda ve aşırı yeşil sebze tüketimi ile etkinliği artar (99).

Yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK)

Pulmoner emboli tedavisinde varfarin tedavisi dışında yeni nesil oral tedaviler mevcuttur. PTE tedavisinde kullanılabilen YOAK'lar; dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksabandır. Hepsinin varfarine alternatif olarak kullanılabileceği, kanama profillerinin daha iyi olduğu yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Dabigatran ve rivaroksaban kreatin klirensi <30 ml/dk'nın altında, apiksaban ve edoksaban kreatin klirensi <15 ml/dk altında kontrendikedir.

Dabigatran oral tek trombin inhibitörüdür. Dabigatran etkinlik ve güvenlik çalışması olan RE-COVER II çalışmasında dabigatran varfarin kadar etkili bulunmuş (rekürren+fatal PTE %2.3/%2.2, mortalite %2/%1.9) majör ve minör kanama dabigatran kolunda daha az (majör kanama %1.2%/1.7, minör kanama %15.6/%22.1) görülürken istatistiksel fark saptanmamıştır. YOAK içinde yalnızca Dabigatranın antidotu (idarucizumab) bulunmaktadır (101).

Apiksaban oral direkt faktör Xa inhibitörüdür. Apiksaban etkinlik ve güvenlik çalışması olan AMPLIFY çalışmasında DVT ve PTE hastalarını içeren çalışmada apiksaban ve varfarin karşılaştırılmış, etkililik çalışmasında apiksaban varfarin kadar etkili bulunmuş (rekürren PTE/fatal emboli %2.3/%2.7 mortalite %1.5/%1.9), majör kanama apiksaban kolunda daha az (majör kanama %0.6/%1.8 minör %3.8/%8.0) ve kanama konusunda apiksaban istatistiki olarak daha anlamlı saptanmıştır (102).

Rivaroksaban oral direkt etkili faktör Xa inhibitörüdür. Rivaroksaban etkinlik ve güvenlik çalışması olan EINSTEIN-PE çalışmasında 4832 olguluk sadece PTE hastalarını içeren çalışmada rivaroksaban ve varfarin karşılaştırılmış, etkililik çalışmasında varfarine yakın etkili bulunmuş (rekürren PTE/fatal emboli %2.1/%1.8 mortalite %2.4/%2.1), majör kanama rivaroksaban kolunda daha az (majör kanama %1.1/%2.2 minör %9.5/%9.8) ve minör kanamada fark yokken majör kanama konusunda rivaroksaban istatistiki olarak daha anlamlı saptanmıştır (103).

Trombolitik tedavi

Acil kliniklerde şok ve hipotansiyonla gelen olgularda/ perioperatif PTE gelişenlerde trombolitik tedavi verilebilir. Trombolitik tedavi periferik damar yolundan veya kateter aracılığı ile direkt trombüse enjeksiyon şeklinde yapılabilir. Mutlak endikasyonları şok ve persistan hipotansiyondur . Hipotansiyonu olmayan ancak sağ ventrikülde serbest trombüs olan veya geniş perfüzyon defekti olan olgularda klinisyen kararına göre verilir. Kullanılan antitrombolitik ajanlar streptokinaz, ürokinaz ve rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA) (104). Çabuk etki göstermesi, kısa sürede uygulanabilmesi ve yarılanma süresinin kısa olması (dört-altı dakika) nedeniyle rt-PA tercih edilmektedir. Fibrine özgü bir trombolitik ajandır. Streptokinaz ise fibrine özgü değildir, sistemik etkilidir, ancak ucuz olduğu için tercih edilmektedir. Streptokinazın verilmesi uzun süre almaktadır. Son altı ay içinde streptokoksik boğaz enfeksiyonu geçirenlerde alerjik reaksiyon gelişme riski vardır. Bu nedenle tedavi yetersiz kaldığında ikinci kez uygulanamamaktadır. Alteplase verildiğinde fibrinojen düzeylerinde bir miktar düşmeye neden olmaktadır. Bu nedenle uygulamadan önce serum fibrinojen düzeyine bakılmalıdır. Trombolitik tedavinin amacı kısa dönemde pulmoner arter trombozunu çözerek sağ ventrikül disfonksiyonunu düzeltmek, hipotansiyonu ve hipoksiyi düzeltmek, uzun vadede ise hem PTE komplikasyonlarını engelleyerek yaşam kalitesini arttırmak, hem de mortaliteyi azaltmayı amaçlar (105).

Trombolitik tedavinin kesin kontrendikasyonları; herhangi bir zamanda hemorajik inme veya kaynağı bilinmeyen inme, son 6 ay içerisinde iskemik inme, santral sinir sistemi hasarı veya malignitesi, yakın tarihli travma/cerrahi/kafa yaralanması (son 3 hafta), son ay içerisinde gastrointestinal kanama ve bilinen kanama riskidir. Rölatif kontrendikasyonlar ise; son 6 ayda geçici iskemik atak, oral antikoagulan tedavi, hamilelik, veya doğum sonrası ilk hafta, komprese edilemeyen yara alanı, travmatik resusitasyon, refrakter hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mm Hg), ilerlemiş karaciğer hastalığı, infektif endokardit, aktif peptik ülserdir (21,105).

Cerrahi embolektomi

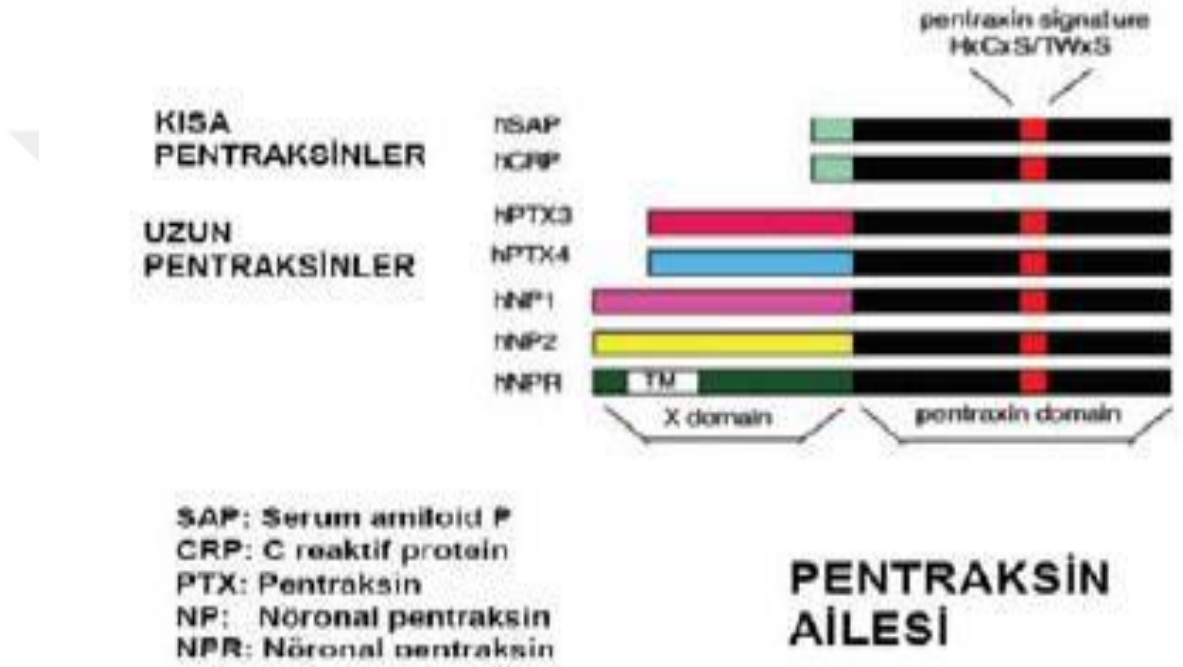
Şok ve arterial hipotansiyon olup trombolitik tedavi kontrendike olan veya trombolitik tedaviye rağmen kliniği düzelmeyen, sağ kalpte trombüs veya foramen ovalette trombüs saptanan olgularda kullanılır. Ancak deneyimli cerrah ihtiyacı ve yüksek perioperatif mortalite riski mevcuttur. Düşük riskli veya masif olmayan PTE olgularında klinikte bozulma yoksa tercih edilmez (97,106-108).

İnferior vena cava filtreleri

İnferior vena cava filtreleri trombolitik tedavinin ve antikoagulasyon tedavinin kontrendike olduğu veya antikoagulan tedaviye rağmen tekrarlayan PTE vakalarında kullanılır. Kalıcı veya geçici filtreler yerleştirilebilir. İnfrarenal olarak vena cava inferiora yerleştirilir. Mortaliteyi ve tekrarlayan PTE'yi azalttığı gösterilmiştir ancak inferior vena cava filtrelerinin zaman içinde tıkanabileceği gösterilmiştir, o yüzden kontrendikasyon yoksa antikoagulan tedaviye devam edilmelidir(109,110).

2.10 PENTRAKSİN 3 (PNX-3)

Pentraksin ailesi yapılarına göre kısa ve uzun pentraksinler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Kısa pentraksinler ailesinin en bilinen üyeleri C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P (SAP)' dir. Uzun pentraksinlerin ptototipi PTX-3'tür (111,112). (Şekil 4)



Şekil 4. Pentraksin ailesi

PTX-3'ün yapısında CRP ve SAP'dan farklı olarak, 174 aminoasitlik uzun aminoterminal zincir bulunur (113). PTX-3 geni 3. kromozom q25 de lokalize olup 2 intron tarafından 3 ekzona ayrılmıştır (114). PTX-3 proteini 17 aminoasitlik bir sinyal peptidi içeren 381 aminoasit uzunluğundadır. 178 aminoasitlik N-terminal parça ile eşlenmiş 203 aminoasitlik C-terminal pentraksin benzeri bölgeden oluşmaktadır. Salgılanan olgun protein yaklaşık 40,165 dalton moleküler ağırlıktadır (115).

Pentraksin 3, TLR (toll like reseptör) agonistleri, IL-1 β ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler tarafından üretilir (116). T lenfosit, B lenfosit ve natural killer hücreler PTX-3 ifade edemezler. PTX-3 daha çok nötrofil içindeki spesifik granüllerde depolanır ve TLR'lerin mikroorganizmalarla uyarılması sonucunda salgınır. IL-1 β periferel mononükleer hücrelerden bol miktarda PTX-3 salınımını uyarır. IL-6 ve IL-10, PTX-3 salınımını artırırken; İnterferon-gama, dentritik hücre, monosit ve makrofajlar PTX-3 üretimini inhibe eder. Ayrıca IL-4, deksametazon, prostoglandin E2 ve D3 de PTX-3 üretimini baskılar (117).

PTX-3 yapımında myeloid dendritik hücreler, monosit, makrofaj, vasküler endotel hücreler, düz kas hücreleri, böbrek epitel hücreleri, fibroblast, adiposit, glial hücreler, kumulus ooforus hücreleri, mezenşial hücreler ve sinovyal hücreler görev alır. . Serum düzeyi inflamasyon başlamasından hemen sonra yükselmeye başlamaktadır. Ortalama 7.5 saat sonra en yüksek değerine ulaşmakta ve 3-5 gün içinde normale dönmektedir. PTX-3 direk hasarlı doku tarafından salgınmakta, vasküler yapının inflamatuvar durumunu doğrudan yansıtmakta iken buna karşılık CRP karaciğerden salgılanmakta ve lokal inflamasyona sistemik yanıt göstermektedir. Dolaşımdaki bazal seviyesi 2 ng/ml'den düşüktür. PTX-3 düzeyindeki dramatik yükseliş (200-800 ng/ml'den 1500 ng/ml'ye kadar) endotoksik şok, sepsis, meningokok infeksiyonu, tüberküloz, leptospiroz gibi infeksiyöz ve diğer inflamatuvar durumlarda gözlenebilir (118-120).

PTX-3 klinikte romatizmal hastalıkları otoimmün hastalıklar, küçük kan damarlarını tutan vaskülitler, kadınlardaki infertilite, preeklampsi, erken membran rüptürü ve intraamniyotik enfeksiyonların tanısı, myokardiyal hastalıklar, akut myokard infarktüsü, ateroskleroz, enfeksiyöz hastalıklar, hipoksik iskemik beyin hasarı, obezite gibi çok çeşitli hastalıklarda takip ve tedaviyi yönlendirmede kullanılmaya başlanmıştır (114).

Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen bir akut faz enflamasyon proteini olan Pentraxin 3 uzun zamandır yaşa bağlı kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için olası bir biyolojik belirteç olarak tanımlanmaktadır. Her ne kadar vasküler ve immün sistemlerde bugüne kadar çeşitli etki mekanizmaları tanımlanmış olsa da, PTX-3'ün izole edilmiş endotel hücreleri üzerindeki morfolojik ve metabolik seviyelerde doğrudan etkileri bilinmemektedir.

Pentraksin 3'ün çeşitli hastalıklarda takip ve tedaviyi yönlendirmedeki kullanımı yapılan çalışmalarda belirtilmektedir. Ancak pulmoner emboli ve PTX-3 arasındaki ilişki yapılan çalışmaların yetersiz olması nedeni ile net olarak belli değildir. Yapılan bir çalışmada 117 PTE hastasında Wells skorlaması ile karşılaştırılmıştır. PTX-3 seviyesinin PTE risk seviyesi ile korele olduğu ve PTX-3 seviyesinin yüksek olduğu sınıfta kardiyak ölüm ve tekrarlayan PTE riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (121).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma tek merkezli, prospektif, zaman sınırlamalı kesitsel bir klinik çalışmadır. Çalışma protokolü için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan izin alınmıştır (KÜTF-KAEK karar no: 09/04, tarih: 14.05.2019).

3.1 Çalışma Bireylerinin Seçilmesi

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine ve acil servise başvurmuş ve BT anjiyografi çekilerek pulmoner emboli tanısı konulan 18 yaş üstü, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu hastalar arasında akut koroner sendrom, akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, hemorajik inme, serebro vasküler hastalık, karaciğer yetmezliği, akut pulmoner ödem, karidiyopulmoner arrest, akut mezenter iskemi ve aktif enfeksiyonu olanlar çalışmaya alınmamıştır.

18 yaş üstü, bilinen kronik hastalığı olmayan, 24 gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

3.2 Değerlendirme Parametreleri

Çalışmaya alınan hastaların; demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, ağırlık), özgeçmişi (bilinen kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, diyabetes mellitus, hipertansiyon, malignite varlığı, immobilizasyon öyküsü, cerrahi operasyon öyküsü), tanı anında (1. vizit) ve 3 ay antikoagulan tedavi sonrası 3. ayda (2. vizit) laboratuvar bulguları platelet, hemoglobin, hematokrit, WBC, CRP, sedimentasyon, D-dimer, troponin T, pro-BNP değerleri kaydedildi. Hastaların tanı anında kan gazları değerlendirildi.

PESİ Skorları hesaplandı. Doppler USG incelemesi sonucu DVT saptanıp saptanmadığı kaydedildi. Sağ ve sol kalp yetmezliği açısından EKO'ları değerlendirildi. Hastalara acil serviste veya göğüs hastalıkları polikliniğinde pulmoner tromboemboli tanısı konduktan sonraki ilk 15 dakika içinde alınan

kanlarından 5 cc plazma ayrıldı ve PTX-3 çalışması için -80 derecede saklandı. 3 aylık antikoagülasyon sonrası yine 2. vizit sırasında rutin alınan kanlarından 5 cc plazma ayrılarak PTX-3 çalışması için -80 derecede saklandı.

3.3 Pentraksin 3 (PTX-3) Seviyesinin Enzim Bağlı İmmünosorbant Analiz (ELISA) ile Ölçülmesi

ELISA, antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanan kantitatif ölçüm yöntemidir. Antijene karşı antikor ya da antikora karşı antijen aramak mümkündür. İmmobilize edilmiş antijen kullanılarak kompetitif olmayan indirekt boyama yöntemi kullanılmaktadır.

Örneklerin hazırlanması:

Serumda PTX-3 çalışması için çalışma gruplarından 8-10 cc kan alınmış 30 dakika bekledikten sonra, steril koşullarda 1000 devir/dk'da 20 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve alındıktan sonra 30 dakika içinde derin dondurucuya kaldırılıp çalışılacakları güne kadar -80°C'de saklandı. Numuneler çalışmadan 3 saat önce oda ısısına çıkarılarak çalışıldı.

Serum örneklerinde PTX-3 seviyesi üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda ticari olarak hazır satılan Human PTX-3/Pentraxin 3 PicoKine™ ELISA Kit (Boster Biological Technology, Cat No: EK0861, Pleasanton, USA) kullanılarak otomatik mikroelisa cihazı (ChemWell Awareness Technology, INC.)'nda ölçüldü.

Standartların hazırlanması:

20.000 pg/mL, 10.000 pg/mL, 5.000 pg/mL, 2.500 pg/mL, 1.250 pg/mL, 625 pg/mL ve 312 pg/mL konsantrasyonlarında PTX-3 standart serisi hazırlandı.

PTX-3 için ELISA Kitinin Test Prensipleri ve Ölçümü:

Boster PicoKine™ Human PTX-3 Ön Kaplamalı ELISA kiti özel olarak hazırlanmış katı fazlı bir immünoassaydır. Human PTX-3'ü, PTX-3'e özgü antikor ile önceden kaplanmış 96 kuyucuklu bir plate ile ölçmek için tasarlanmıştır. Standartlar ve örnekler PTX-3'e özgü bir biotin konjuge antikorlu uygun microplate kuyucuklarına eklendi. 37°C'de 90 dakika inkübe edildi. Üzerine 100 µL hazırlanan

biyotin ile muamele edilmiş Anti-Human PTX-3 antikoruna eklendi. 37°C'de 60 dakika inkübasyondan sonra kuyucuklara PBS ile 3 kez yıkama yapıldı. Avidin-Biotin-Peroxidase Kompleksinden (ABC-HRP) 100 µL her kuyucuğa eklendi. 37°C'de 30 dakika inkübasyon sonrası PBS ile 5 kez yıkama yapıldı. Her kuyucuğa 90 µL Renk Geliştirme Reaktifi TMB eklendi. TMB HRP'ye spesifik substrattır ve asidik durdurma çözeltisi eklendikten sonra sarıya dönüşen mavi renkli bir ürün üretmek için katalize edilir. 37°C'de 15-25 dakika inkübasyon sonrası her kuyucuğa 100 µL asidik durdurma solüsyonu eklendi. 30 dakika içinde renk değişikliği, 450 nm ± 10nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Sarı renk yoğunluğu, numunedeki insan PTX-3 düzeyi ile doğrusal olarak orantılıdır. Numunelerdeki PTX-3 seviyeleri bu standart grafik kullanılarak pg/mL cinsinden hesaplandı.

Testin sensitivite değeri: < 10 pg/mL'dir.

Ölçüm Aralığı: 312 – 20.000 pg/mL'dir

Intra-assay %CV : % 5'dir

Inter-assay %CV : % 5.4'dir

3.4 İstatistiksel analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), *Median (IQR)* değerleri olarak verildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk, normallik testi ve *Q-Q* grafikleri ile değerlendirildi. İki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde bağımsız örneklem T testi ile, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise Mann-Whitney U analizi ile yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrasındaki değişkenlerin analizinde normal dağılım gösteren değişkenlerde Bağımlı örneklem T testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Wilcoxon-Signed Rank testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma protokolüne uygun toplam 74 hasta çalışmaya dahil edildi. PTE grubu içinde 50 hasta, kontrol grubunda ise 24 hasta yer aldı. 3 aylık antikoagülan kullanan hastalardan 2. vizit için 35 hasta kontrole geldi, 4'ü exitus oldu, 11 hasta kontrole gelmedi. PTE hastalarının yaş ortalamaları 60.7 yıl \pm 17.17 iken kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerin ise yaş ortalamaları 45.88 yıl \pm 10.90 idi.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 7'de görülmektedir. PTE hastalarının 34'ü kadın (%68), 16'sı (%32) erkekti. PTE'ye eşlik eden diğer hastalıklar sorgulandığı zaman 13 (%26) hastanın diyabetes mellitus, 18 (%36) hastanın hipertansiyon, 4 (%8) hastanın malignite, 11 (%22) hastanın kardiyovasküler hastalıklar ve 15 (%30) hastanın ise obstrüktif akciğer hastalığına sahip olduğu görülmüştür. Hastaların ilk tanı anındaki semptomları sorgulandığında 46'sında (%92) dispne, 32'sinde (%64) göğüs ağrısı, 26'sında (%52) yan ağrısı, 26'sında (%52) öksürük, 21'inde (%42) bacakta şişlik, 5'inde (%10) hemoptizi olduğu bulunmuştur. Hastaların radyografik bulgularının incelenmesinde 18 (%36) hastanın akciğer grafisi bulgularının normal iken, 10 (%20) hastanın akciğer grafisinde plevral efüzyon, 5 (%10) hastada lineer atelektazi, 6 (%12) hastada diyafragma elevasyonu, 1 (%2) hastada hampton hörgücü görülmüştü ve 10 (%20) hastanın kardiyomegalisi mevcuttu. Kontrol grubunun radyolojik incelemesinde tamamında akciğer grafilерinin normal olduğu saptanmıştır.

Tablo 7: PTE hastalarının demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, akciğer grafisi bulguları ve risk faktörlerine göre PTX-3 düzeyleri

Cinsiyet	N (%)	PTX-3 (ng/ml)	
Kadın	34 (%68)	0.34 (0.16-0.91)	
Erkek	16 (%32)	0.50 (0.32-1.47)	
Eşlik Eden Hastalıklar			
Diyabetes Mellitus	13 (%26)	0.36 (0.21-0.70)	
Hipertansiyon	18 (%36)	0.40 (0.16-1.37)	
Malignite	4 (%8)	0.44 (0.16-7.93)	
Kardiyovasküler Hastalıklar	11 (%22)	1.77 (0.36-10.35)	P=0.028
Obstrüktif Akciğer Hastalığı	15 (%30)	0.52 (0.16-1.23)	
Semptomlar			
Dispne	46 (%92)	0.48 (0.21-0.99)	P=0.025
Göğüs ağrısı	32 (%64)	0.35 (0.16-0.77)	
Yan ağrısı	26 (%52)	0.43 (0.19-0.81)	
Öksürük	26 (%52)	0.50 (0.16-1.34)	
Bacakta şişlik	21 (%42)	0.52 (0.18-1.64)	
Hemoptizi	5 (%10)	0.16 (0.13-25.79)	
Akciğer Grafisi Bulguları			
Normal	18 (%36)	0.52 (0.16-1.99)	
Plevral efüzyon	10 (%20)	0.38 (0.27-0.69)	
Lineer atelektazi	5 (%10)	1.25 (0.16-21.59)	
Diyafagma elevasyonu	6 (%12)	0.43 (0.19-3.73)	
Hampton hörgücü	1 (%2)		
Kardiyomegali	10 (%20)	0.72 (0.12-1.96)	
PTE risk faktörleri			
4 hafta içerisinde geçirilmiş operasyon	7 (%14)	0.26 (0.21-0.75)	
İmmobilizasyon	9 (%18)	0.29 (0.16-0.53)	
Gebelik	0	0	
Seyahat	5 (%10)	0.39 (0.17-5.44)	
Geçirilmiş PTE veya DVT öyküsü	8 (%16)	0.52 (0.17-1.13)	
Sigara	9 (%18)	0.52 (0.16-1.99)	
Kardiyovasküler hastalıklar	11 (%22)	1.23 (0.24-6.79)	P=0.024
Malignite	4 (%8)	0.44 (0.16-7.93)	

Dispne dışında diğer semptomlara ve farklı akciğer grafisi bulgularına göre PTX-3 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). PTE hastalarının eşlik eden hastalıklarına göre PTX-3 düzeyi analiz edildiğinde kardiyovasküler hastalığı olanlarda PTX-3 düzeyi ortalaması 1.23 ng/dl ($p=0.028$) olup, diğer eşlik eden hastalıklara göre anlamlı farklılık bulunmuştur.

PTE hastalarının klinik bulgularına göre PTX-3 düzeyleri analiz edildiği zaman; tablo 8'de verildiği üzere dispne ($p=0.025$) dışında, göğüs ağrısı, yan ağrısı, öksürük, bacakta şişlik ve hemoptizi tarifleyen hastaların PTX-3 düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 8: PTE hastalarının klinik bulgularına göre PTX-3 düzeyleri

Hastaların klinik bulguları	PTX-3 (ng/ml)	<i>P</i>
Cinsiyet		
Erkek	0.50 (0.32-1.47)	0.308
Kadın	0.34 (0.16-0.91)	
Dispne		
Var	0.48 (0.21-0.99)	0.025
Yok	0.16 (0.12-0.23)	
Göğüs ağrısı		
Var	0.35 (0.16-0.77)	0.436
Yok	0.50 (0.23-1.10)	
Yan ağrısı		
Var	0.43 (0.19-0.81)	0.726
Yok	0.48 (0.18-1.15)	
Öksürük		
Var	0.50 (0.16-1.34)	0.969
Yok	0.42 (0.22-0.64)	
Bacakta şişlik		
Var	0.52 (0.18-1.64)	0.262
Yok	0.31 (0.18-0.76)	
Hemoptizi		
Var	0.16 (0.13-25.79)	0.746
Yok	0.47 (0.21-0.84)	

Tablo 9’de kontrol ve hasta grubunun kan parametreleri, beden kütle indeksleri ve PTX-3 düzeyleri karşılaştırıldı. PTX-3 düzeylerinde kontrol grubuna (0.21 ng/ml) göre hasta grubunda (0.46 ng/ml) anlamlı olarak yükseklik tespit edildi ($p=0.038$). WBC ve platelet değerleri dışında sedimentasyon, troponin T, pro-BNP, D-dimer, CRP ve hemoglobin düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek seviyede olduğu bulundu ($p < 0.001$). BKİ düzeylerinde iki grup arasında farklılık saptanmadı.

Tablo 9: Kontrol ve hasta grubunun kan parametrelerinin, beden kitle indeksinin ve PTX-3 düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n:24)	Hasta Grubu (n:50)	<i>P</i>
WBC	7.163.31±2.514.91	8.269.93±3.565	0.177
Hemoglobin	14.22±1.44	12.36±2.02	0.000
Platelet	283.08±67.29	276.26±113.52	0.787
Sedimentasyon	8.00 (6.00-14.75)	26.50 (13-35.5)	0.000
CRP	2.50 (0.93-7.3)	9.00 (3.58-19)	0.000
Troponin T	0.00 (0.00-0.01)	0.01 (0.01-0.03)	0.000
Pro-BNP	46.00 (19.00-80.95)	431.00 (115.50-1.385.25)	0.000
D-dimer	87.00 (75.50-139.50)	474.00 (247.25-1.431.75)	0.000
BKİ	27.65 (24.00-33.05)	31.10 (25.00-37.25)	0.106
PTX-3	0.21 (0.08-0.58)	0.46 (0.19-0.91)	0.038

PTE hastalarının ana pulmoner arter çapının ortalaması 29.50±5.95 mm santral pulmoner arter basınçlarının ortalaması (sPAB) 35.54±11.79 mmHg olarak ölçülmüş ve PESİ skor ortalaması ise 88.60±36.43 olarak bulunmuştur.

Tablo 10'da pulmoner tromboemboli ve PESİ sınıflandırması ile sigara içme durumuna göre PTX-3 düzeylerinin karşılaştırılması görülmektedir. Buna göre; emboli sınıflandırmalarına göre (p=0.607), PESİ sınıflandırmasına göre (p=0.152) ve sigarayı kullanma, bırakma ve kullanmamış olma durumlarına göre (p=0.771) PTX-3 düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

Tablo 10: PTE grubunda emboli ve PESİ sınıflandırması ile sigara içme durumları arasında PTX-3 düzeylerinin karşılaştırılması

Emboli Sınıflandırması:	Masif (N:2)	Submasif (N:31)	Non-masif (N:17)			<i>P</i>
PTX-3 düzeyi	0.79 (0.34-0.00)	0.47 (0.21-0.78)	0.39 (0.14-0.91)			0.607
PESİ Sınıflandırması:	PESİ 1 (N:15)	PESİ 2 (N:9)	PESİ 3 (N:13)	PESİ 4 (N:6)	PESİ 5 (N:7)	
PTX-3 düzeyi	0.51 (0.25-1.67)	0.16 (0.12-0.61)	0.44 (0.20-0.88)	0.61 (0.27-1.74)	0.34 (0.16-1.77)	0.152
Sigara içme durumu:	Kullanıyor (N:9)	Bırakmış (N:11)	Kullanmamış (N:30)			
PTX-3 düzeyi	0.52 (0.16-1.99)	0.44 (0.31-0.53)	0.34 (0.19-0.91)			0.771

50 PTE hastasının tanı anında çalışılan tüm hematolojik, inflamatuvar ve kardiyak parametreler ile PTX-3 değerinin korelasyonu Tablo 11’de verilmiştir. PTX-3 değerinin hiçbir parametre ile korele olmadığı; ancak diğer parametrelerin birbirleri ile korele olduğu bulunmuştur ($p < 0.0001$).

Tablo 11: PTE hastalarında çalışılan parametrelerinin korelasyonu

		PTX-3	D-dimer	CRP	pro-BNP	Troponin T
PTX-3	Korelasyon Katsayısı	1.000	-0.077	0.077	0.044	-0.037
	p değeri		0.596	0.597	0.764	0.799
D-dimer	Korelasyon Katsayısı	-0.077	1.000	0.447	0.426	0.579
	p değeri	0.596		0.001	0.002	0.000
CRP	Korelasyon Katsayısı	0.077	0.447	1.000	0.274	0.545
	p değeri	0.597	0.001		0.054	0.000
Pro-BNP	Korelasyon Katsayısı	0.044	0.426	0.274	1.000	0.722
	p değeri	0.764	0.002	0.054		0.000
Troponin T	Korelasyon Katsayısı	-0.037	0.579	0.545	0.722	1.000
	p değeri	0.799	0.000	0.000	0.000	

PTE tanısı alan 50 hastanın 4'ü exitus olurken; 11'i çeşitli nedenlerden dolayı takipten çıktı. Geriye kalan 35 hasta antikoagülan kullanırken 3. ay kontrolündeki sonuçlarıyla (2. ziyaret) ilk tanı anındaki sonuçların (1. ziyaret) karşılaştırılması tablo 12'de verilmiştir. Hastaların pCO₂ ve hematokrit değerlerinde 3. ay kontrollerine göre istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. Bunun yanısıra inflamatuvar ve kardiyak parametrelerin hepsinde de anlamlı düzelme mevcuttu. Ancak PTX-3 düzeyleri 1. ziyarette 0.47 ng/ml iken, 2. ziyarette azalmamıştı (p>0.05).

Tablo 12: PTE hastalarının 1. ziyaret ve 2. ziyarette AKG, hematolojik, inflamatuvar parametreleri ve PTX-3 düzeyleri

	1. Ziyet	2. Ziyet	P
PO₂	65.93±18.45	70.61±14.21	0.159
PCO₂	32.90(28-36.90)	36.30 (33-41)	0.043
SPO₂	93.70 (86-96)	95 (92-96)	0.100
WBC	7.880 (6.030-11.690)	6.970 (5.940-8.720)	0.057
Hemoglobin	12.42±1.95	12.74±1.98	0.097
Hematokrit	39.32±5.40	40.77±5.93	0.025
Platelet	249.54±100.57	274.23±103.38	0.191
Sedimentasyon	27.69±16.48	17.20±10.34	0.000
CRP	10 (3-19)	3.80 (2-11)	0.000
D-dimer	494 (271-1.410)	160 (93-533)	0.000
Pro-BNP	385 (86-1.044)	167 (60 -969)	0.020
Troponin T	0.01 (0.01-0.03)	0.01 (0.01-0.02)	0.008
PTX-3	0.47 (0.21-0.91)	0.51 (0.26-0.88)	0.191

Ölen 4 hastanın yaş ortalaması yaşayanlara göre oldukça ileriydi (79.5 yıl, 63.5 yıl, $p=0.053$). Ölen hastaların SPAB düzeyi yaşayan hastalara göre yüksek saptandı ($p=0.051$). PTE hasta grubunda 3 aylık takip sonucunda yaşayan ve ölen hastaların ilk tanı anındaki değerlerinin karşılaştırılmasında ise PESİ skorunun, D-dimer, pro-BNP ve troponin T düzeylerinin ölen hastalarda istatistiksel olarak çok belirgin yüksek olduğu tespit edildi. PESİ skoru ortalaması yaşayan hastalarda 84.7 iken ex olan hastalarda 133.50 idi ($p=0.009$). Ancak PTX-3 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı

Tablo 13: Hasta grubunda yaşayan hastalar ile ex olan hastaların karşılaştırılması

	YAŞAYAN (N:46)	EX OLAN (N:4)	P
Yaş	63.50 (46-72)	79.50 (59.25-89.25)	0.053
Ana pulmoner arter çapı	29.86±6	25.38±3.66	0.150
sPAB	34.58±11.40	46.50±12.07	0.051
PESİ skoru	84.70±33.98	133.50±37.90	0.009
PTX-3	0.46 (0.19-0.99)	0.36 (0.16-0.55)	0.452
D-dimer	378.50 (240.25-918.75)	2.603 (1.228-3.370)	0.015
Pro-BNP	377.50 (89-1.064)	5.097 (1.149-13.755)	0.010
Troponin T	0.01 (0.01-0.02)	0.04 (0.03-0.05)	0.008

5. TARTIŞMA

PTE hastalarında hastaların klinik ciddiyetindeki farklılıklar hastaların prognozlarını ve tedavi stratejilerini etkilemektedir (121). Hızlı progresyon gösteren ve hipotansif şok, sağ kalp yetmezliği gibi komorbid hastalıkların eşlik ettiği PTE hastalarında tromboliz, trakeal intubasyon ve intravenöz vazopressör tedavisi gerekebilir (122-124). Bu yüzden prognostik belirteçleri kullanarak hastaların risk skorlarının belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Düşük risk grubundaki hastaların ayaktan tedavisi yapılabilirken, yüksek riskli hastalarda daha agresif tedavi seçenekleri düşünülmelidir (125).

Bu çalışmaya dahil edilen 50 PTE hastasının yaklaşık 2/3'ü kadın, 1/3'ü erkek cinsiyete sahip olup yaş ortalaması 60.7 yıldır. Eşlik eden hastalıklar arasında en fazla hipertansiyon, ikinci sıklıkta obstrüktif akciğer hastalıkları yer almaktaydı. Hastaların %90'ından fazlasında dispne en sık semptom olarak ortaya çıkarken, bunu sırasıyla göğüs ağrısı ve öksürük takip ediyordu. Ancak PTE tanısında önemli bir yakınma olarak geçen hemoptizi sadece 5 olguda yani hastaların %10'unda mevcuttu. Pollack ve arkadaşları (126) tarafından 1880 hasta üzerinde yapılan çalışmada da en sık iki semptomun dispne ve göğüs ağrısı olduğu saptanmıştır. Öte yandan, bizim çalışmamızda da Pollack ve ark. yaptığı çalışmada olduğu gibi eşlik eden en sık ek hastalık hipertansiyondu (126).

Çalışmamızda PTE hastalarının üçte birinden fazlasında akciğer grafileri normal olarak yorumlandı. En sık bulgular; plevral effüzyon ve kardiyomegali olarak bulundu. Ölen 4 hastanın akciğer grafilerinde 3 hastada bilateral plevral effüzyon saptanmış olup, bir hastada normal olarak yorumlanmıştır. Ancak 1063 hastanın alındığı PIOPED çalışmasında akciğer grafi bulguları yalnızca %12 hastada normal olarak yorumlanırken, en sık bulgu atelektazi ve/veya parankim opasitesiydi (126). 2322 pulmoner emboli hastası ile yapılan çok merkezli ICOPER çalışmasında normal grafiye sahip hasta oranı biraz daha yüksek bulunurken (%24), en sık saptanan akciğer grafisi bulguları %27 ile kardiyomegali ve %23 ile plevral effüzyon idi (127). Bizim çalışmamız da ICOPER çalışmasında olduğu gibi en sık iki bulgu plevral effüzyon ve kardiyomegalidir. Görüldüğü üzere farklı hasta

sayılarına sahip çeşitli çalışmalarda radyolojik bulgular çok değişkenlik gösterdiği için, hastaların yalnızca grafilerine bakarak PTE tanısı koymak oldukça sakıncalıdır.

Bizim çalışmamızda PTE tanısında kullanılan yardımcı parametreler sedimentasyon, CRP, troponin T, pro-BNP ve D-dimer seviyelerinin kontrol grubuna göre PTE hastalarında anlamlı olarak daha yüksek seviyede olduğu bulundu. PTE değerlendirmesinde sıklıkla kullanılan tüm bu laboratuvar parametrelerinin yanısıra PTX-3 düzeylerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yükseklik saptandı (sırasıyla PTX-3 düzeyleri 0.21 ng/ml, 0.46 ng/ml).

Yaşayan ve ölen hastaların değerlendirilmesinde; ex olan hastaların D-dimer, pro-BNP, troponin T ve PESİ skorlarının çok yüksek olduğu ve iki grup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olduğu ortaya konuldu. Ancak PTX-3 seviyelerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bu durumun ex olan hasta sayısının sadece 4 olgu ile sınırlanmış olmasından dolayı olabileceği düşünülmektedir.

Hastaların klinik bulgularının, emboli şiddet sınıflandırmasının ve PESİ sınıflandırmasının alt grupları arasında PTX-3 seviyelerinde anlamlı farklılıklar saptanmadı. Masif emboli grubunda yalnızca iki hasta bulunurken, submasif grupta 31, nonmasif grupta ise 17 hastanın olması nedeniyle tüm gruplarda sağlıklı istatistiksel analiz yapabilmek için yeterli hasta sayısına sahip olunmadığı görülmektedir. Bu yüzden emboli sınıflaması ve PESİ sınıflamasına göre PTX-3 seviyeleri değerlendirilirken her alt grupta eşit ve yeterli miktarda hasta olmamasının tüm gruplar arasında herhangi bir farklılık bulunamamasına yol açtığı düşünülebilir.

Uzun pentraksin olarak da bilinen PTX-3, immün sistemde önemli bir rol oynayan akut faz reaktanıdır (128). CRP olarak da bilinen kısa pentraksin ise karaciğerde üretilirken, PTX-3 sadece inflamasyonun görüldüğü alanda endotelial, epitelyal, mezenşimal hücreler, düz kas hücreleri, sinoviyositler, adipositler, nötrofiller, monositler ve tümör hücreleri tarafından üretilmektedir (128,129). PTX-3 klasik kompleman kaskadının ilk komponentini aktifleştirerek akut veya kronik inflamasyonu indükleyebilir (130).

PTX-3'ün çeşitli organlarda birçok biyolojik fonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Mikropların tanınırlığının ve immünitinin arttırılması yoluyla bakteriler, mantarlar veya virusler sebebiyle oluşan sepsis gibi infeksiyonlarda,

endotelial disfonksiyon sebebiyle kardiyovasküler hastalıklarda, metabolik hastalıklarda, fibrin degradasyonu ve matrix depozisyonu etkisiyle yara iyileşmesi ve dokuların yeniden yapılandırılmasında (remodelling), otoimmün inflamatuvar romatoid hastalıklar gibi anti-anjiyogenik veya pro/anti tümörojenik fonksiyonları tetikleyerek kanserlerde rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (129, 131-134).

Barbul ve ark.'nın (135) miyeloproliferatif hastalarda CRP ve PTX-3'ün trombotik olaylarda oynadığı rolün araştırıldığı çalışmada majör trombotik olaylarda CRP için odds oranı 2.61, PTX-3 için ise 2.27 olarak bulunmuştur. Yüksek CRP düzeylerinin genel popülasyonda miyokard infarktüsü, inme ve venöz trombozla ilişkili olduğu bilindiği gibi, PTX-3'ün seviyelerindeki artışın bu çalışmada da kardiyovasküler risk faktörleri ve trombotik olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. PTX-3'ün trombotik olaylarda oynadığı rol deneysel çalışmalarda inflamasyon sırasında nötrofillerden salındığı gibi trombositlerden de salınması sonucunda anti-trombotik etkilerinin olması ile açıklanabilir (136-138).

Literatürde PTX-3'ün PTE hastalarında oynadığı rolü araştırın yeteri kadar çalışma yoktur. Bu nedenle bizim çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CRP düzeylerindeki belirgin artışların yanısıra PTX-3 düzeylerinde de anlamlı farklılıklar bulundu. Ancak tedavi öncesi ve 3. ay takipleri ile karşılaştırıldığında PTX-3 düzeyinde anlamlı farklılık olmamasının nedeni karaciğerden salınan CRP'den farklı olarak PTX-3'ün inflamasyonun başladığı yerden lokal olarak salınması olabilir. İnflamasyonun başlangıcından itibaren 7. saatte pik yapan ve 3-5 gün içerisinde normal sınırlara dönen PTX-3'ün PTE hastalarında tanı konduğu sırada beklendiği kadar anlamlı yükseklikte bulunmaması PTE hastalarının geç tanı almış olabileceğini de akla getirmektedir.

Bonacina ve ark.'nın (139) fareler üzerine yaptığı çalışmada da benzer şekilde PTX-3 eksikliğinin hematopoietik hücrelerde olmamakla beraber vasküler hücrelerde artmış arteriyel tromboz ile uyumlu olduğu bulunmuştur. Bunun arteriyel tromboz üzerinde pro-trombotik etki gösteren fibrinojen ve kollajeni inhibe ederek protektif etkisinden dolayı olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Naito ve ark. (140) 70 kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastasında PTX-3'ün CRP, pro-BNP sonuçlarıyla pozitif olarak korele olduğunu

bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda PTX-3, diğer inflamatuvar ve kardiyak belirteçlerle korele bulunamamıştır. Bu durum çalışmaya katılan hastaların 3. ay takiplerinde PTX-3 değerinin ilk tanıdan sonra beklendiği üzere düşmemesi, bu hastalarda erken dönemde kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona gidişin olabileceğini ve bu nedenle daha uzun süre takip edilmeleri gerektiğini düşündürmektedir.

PTX-3 birçok çalışmada ateroskleroz gelişimi ve koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Peri ve ark.'nın (141) yaptıkları çalışmada serum PTX-3 düzeylerindeki artış ile akut miyokard infarktüsü geçirme riskinde artış olduğunu bulmuşlardır. Mjelve ve ark. (142) ise PTX-3 düzeylerinin koroner arter hastalığında mortalite ile ilişkili olduğunu göstermekle beraber kalp hastalarında PTX-3 düzeylerinin prediktivitesinin D-dimer ve pro-BNP ile korele olduklarını da bulmuşlardır. Bu korelasyon PTX-3'ün CRP ile olan ilişkisinde olduğu gibi antitrombotik etkileri sebebiyle görülmüş olabilir. Bizim çalışmamızda da pro-BNP ve D-dimer düzeylerinin hasta grubunda hem kontrol grubuna göre hem de 3. ay kontrolüne göre tedavi öncesinde anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. PTX-3 düzeyleri de benzer şekilde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PTE hastalarında anlamlı şekilde yüksekti.

Sigara içiciliği, akciğer kanseri ve KAH için önemli bir risk faktörüdür. Sigara kullanımı, akciğer içinde parankim ve damar hasarına neden olmaktadır ve yapmış olduğu damar hasarı nedeni ile PTE için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (143). Anders G. ve arkadaşlarının PTE risk faktörlerini belirlemek için yaptığı prevelans çalışmasında sigaranın PTE için anlamlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (144). Bizim çalışmamızda yalnızca %18 oranında sigara içiciliğinin bulunmasına karşın, hiç sigara kullanmamış veya kullanıp bırakmış grubun da pasif sigara içiciliğinin olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda sigarayı kullanıyor, kullanmamış ve bırakmış olma durumuyla PTX-3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Pauwels ve ark. (146) farelerin in vivo sigara dumanına maruz kalmalarının PTX-3 ekspresyonunu pulmoner venlerde arttırdığını bulmuşlardır. Ancak bu çalışma klinik çalışmalarla doğrulanmamış olup farelerde kronik obstruktif akciğer hastalığının gelişmesi sonrasında PTX-3 ekspresyonuna bakıldığı için bu ilişki sigara ile değil de, daha çok kronik obstruktif akciğer hastalığının inflamatuvar yanıt üzerindeki etkileri sebebiyle

olabilir. Bizim çalışmamızda ise yüzde 30 gibi az oranda obstrüktif havayolu hastalığına sahip hastalar mevcut olduğu için sigara ve PTX-3 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamış olabilir.

Pulmoner embolide erken tanı konulmasındaki zorluklar sebebiyle PTE’de yanlış ve kaçırılmış tanı oranları yüksektir. Bu yüzden hızlı ve etkili bir tarama stratejisinin geliştirilmesi hayati önem taşımaktadır (144). Hassine ve ark. (148) 224 hasta üzerine yaptıkları kohort çalışmasında PESİ skoruması sisteminin hastaların kardiyojenik şok ve mekanik ventilasyon gerekliliği gibi kötü sonuçların prediktivitesinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda hastaların risk değerlendirmesinde PESİ skoruması ve embolinin masif, submasif ve non-masif olarak sınıflandırılması kullanılmıştır. Ölen hastalarımızın PESİ değeri ortalaması 133 iken, yaşayan hastaların PESİ değeri ortalaması 84 idi. Bu sonuçlar ışığında PESİ nin mortalite ve morbidite için önemli bir belirteç olduğunu bir kez daha ortaya konmaktadır.

PTX-3 seviyelerinin PTE hastalarında Well skoruması sistemine ve hastaların prognozlarına göre karşılaştırılmasının yapıldığı literatürdeki tek çalışma olan Yang ve ark.’ları (120) tarafından yapılan çalışmada 117 PTE hastasının PTX-3 düzeylerinin Well skorları ile bir dereceye kadar korele olduğu ve PTE hastalarının prognozuyla anlamlı olarak ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise kesin PTE tanısı almış hastaları çalışmaya dahil ettiğimizden dolayı klinik tahmin skoruması olan Wells skoruması sistemi kullanılmamıştır. Ancak bu hastaların prognoz ve mortalitesini değerlendirmek için PESİ skoruması sistemi kullanılmıştır. Bu çalışmada PTE hastalarında kontrol grubuna göre PTX3 seviyelerinin daha yüksek seviyede olduğu görülmesine rağmen PTX-3’ün PESİ skorları ve emboli sınıflarına göre alt gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatürde bu konu hakkında çok fazla çalışma bulunmaması nedeniyle mevcut verilerimiz PTX-3’ün, pulmoner emboli hastalarının erken tanısında kullanılabileceğini ancak risk sınıflandırmasının ve hastaların prognozlarının belirlenmesinde diğer parametrelere ek bir katkı sağlamadığını ortaya koymaktadır. Bu bilgiler ışığında PTE hastalarında PTX-3’ün rolü konusunda dikkatli olunması ve daha fazla sayıdaki hasta ile daha uzun süreli çalışmalara gereksinim duyulduğu sonucuna varılabilir.

6. SONUÇLAR

Pulmoner emboli hastalarının erken tanı ve tedavilerinde hastaların ölümcül komplikasyonlar yaşamaması için ilk klinik değerlendirme çok önemlidir. Bu amaçla çeşitli sınıflandırma sistemleri ve laboratuvar kriterleri belirlenmiştir. Sınıflandırma sistemleri arasında kullanılan PESİ skorlaması ve pulmoner emboli sınıflandırması bizim çalışmamızda da kullandığımız önemli klinik parametrelerdendir. Sağ ventrikül disfonksiyon belirteci olarak BNP veya pro-BNP, trombotik yük belirteci olarak D-dimer ve miyokardiyal hasar belirteci olarak troponin T düzeylerinin de PTE hastalarının tedavi öncesi durumlarının ve prognozlarının belirlenmesinde kullanılması önerilmektedir. Bu çalışmada PESİ skorlamasının, pro-BNP, D-dimer ve troponin T kan düzeylerinin takipler sırasında ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek düzeyde saptanması bu parametrelerin prognostik önemini destekler niteliktedir.

Son yıllardaki çalışmalarda artan bir önem ile araştırılan ve koroner kalp hastalıklarında tromboz ile ilişkili yolaklarda görev aldığı gösterilmiş bir molekül olan PTX-3'ün serum düzeylerinin belirlenmesi PTE hastalarının prognozlarının değerlendirilmesinde öne çıkan bir moleküldür. Literatürde PTE hastalarında diğer prognostik faktörler ile karşılaştırılmasının yapıldığı çalışma sayısı çok sınırlı olmakla birlikte bu çalışmada PTX-3'ün PTE hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Ancak PTE hastalarının emboli sınıflandırmasına, PESİ skorlamasına ve klinik bulgulara göre gruplandırıldığında yapılan analizler sonucunda PTX-3 düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar bulunamadı.

Buna göre PTX-3'ün pulmoner emboli tanısında kullanılabileceğini ancak PTE hastalarının prognozlarının belirlenmesinde ve risk sınıflandırmasının yapılmasında uygun olmadığı sonucuna varmaktayız. Prognostik öneminin olabilmesi için PESİ skoru arttığında ve masif veya submasif pulmoner emboli durumlarında PTX-3 düzeyinin anlamlı olarak artmış olması beklenirdi. Ancak ilk tanı anında PTE tanısında ki yararı ve prognostik önemi kanıtlanmış olan D-dimer,

pro-BNP, troponin T, sedimentasyon ve CRP gibi kan parametreleriyle beraber hasta grubunda kontrol grubuna göre PTX-3 düzeyinin anlamlı olarak artması PTE tanısından Şüphelenilen durumlarda tanıya yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre PTE hastalarında güvenle kullanılabilmesi için PTX-3’n önemi üzerine daha geniş hasta gruplarında daha uzun süreli çok sayıda çalışmanın yapılması gerekliliği ortadadır.



7. KAYNAKLAR

1. Güzel, A., et al., A Retrospective Evaluation of Patients Admitted to Emergency Departments with Pulmonary Thromboembolism. *J Acad Emerg Med.* 2015. 14(1): p. 8.
2. Daniel F. Worsley, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED Study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med.* 1995;36:2380-2387.
3. Konstantinides, S., Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008. 359(26): p. 2804-2813.
4. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: Result from the Copenhagen city heart study. *Circulation* 2010;121:1896-903
5. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007;131:517-23..
6. Dalen JE. Pulmonary Embolism: What have we learned since Virchow? Natural History, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002;122:1440-56.
7. Stein, P.D., A. Beemath, and R.E. Olson, Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol.* 2005. 95(12): p. 1525-1526.
8. Goodman AR, Cardozo T, Abagyan R, et al. Long pentraxins: an emerging group of proteins with diverse functions. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1996;7:191-202.
9. Manfredi AA, Rovere-Querini P, Bottazzi B, et al. Pentraxins, humoral innate immunity and tissue injury. *Curr Opin Immunol.* 2008;20:538-44.
10. A. Saghazadeh and N. Rezaei, "Inflammation as a cause of venous thromboembolism," *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* vol. 99, pp. 272–285, 2016.

11. K. M. Olsson, S. Olle, J. Fuge et al., "CXCL13 in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension," *Respir Res.* vol. 17, no. 1, p. 21, 2016.
12. J. Yun, Q. Duan, L. Wang et al., "Differential expression of leukocyte $\beta 2$ integrin signal transduction-associated genes in patients with symptomatic pulmonary embolism," *Molecular Medicine Reports.* vol. 9, no. 1, pp. 285–292, 2014.
13. N. Inami, S. Nomura, H. Kikuchi et al., "P-selectin and platelet-derived microparticles associated with monocyte activation markers in patients with pulmonary embolism," *Clin Appl Thromb Hemost.* vol. 9, no. 4, pp. 309–316, 2003.
14. Wells, P., Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2007. 5(s1): p. 41-50.
15. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, et al. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous ThromboEmbolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost* 2011;106:978-84.
16. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet.* 2001;109(4):369–84.
17. Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, et al. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders [Internet]. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 5e. 2015. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1122347234>
18. Virk H Ul H, Chatterjee S, Sardar P, Bavishi C, Giri J, Chatterjee S. *Intervent Cardiol Clin.* (2018) 71-80 doi. org/10.1016/j.iccl.2017.08.001
19. Hess EP, Campbell RL, White RD. Epidemiology, trends, and outcome of out-of-hospital cardiac arrest of non-cardiac origin. *Resuscitation* (2007) 72, 200-206.
20. Deasy C, Bray JE, Smith K, Harriss LR, Bernard SA, Cameron P. Out-of-hospital cardiac arrests in young adults in Melbourne, Australia-adding coronial data to a cardiac arrest registry. *Resuscitation* 2011; 82:1302-6.

21. TROMBOEMBOLİZM, P., TÜRK TORAKS DERNEĞİ PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU.
22. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):370-2.
23. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.
24. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med.* 2004;164(18):1965- 76.
25. Hannaford PC. Epidemiology of the contraceptive pill and venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2011;127 Suppl 3:S30- 4.
26. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Dogge CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008;6(4):632-7
27. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.* 2007; 44(2):62-9.
28. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):692-9
29. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353(9162):1386-9.
30. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Lorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2001;345(3):165- 9.
31. Jorens, P., et al., Nonthrombotic pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2009. 34(2): p. 452-474.

32. Mitchell RN, Cotran RS : Hemodynamic disorders, thrombosis and shock . In: Cotran RS, ed. Robbins pathologic basic of disease. 6th ed. Philadelphia: WV Saunders. 1999:13-130
33. Reddick RL, Bellinger DA. Hemostasis and thrombosis. In: Damjanov I, ed. Anderson's pathology, Vol 1. 10th ed. St. Louis: Mosby;1996: 472-81
34. Yenerman M. Genel Patoloji. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri; 1994: 526-34
35. Smulders YM. Contribution of pulmonary vasoconstriction to hemodynamic instability after acute pulmonary embolism. Implications for treatment?. Neth J Med 2001;58:241-7
36. Bobadilla RA, Garcia-Juarez JA, hong E, et al. Serotonergic receptors involved in the hemodynamic changes observed during pulmonary embolism. Proc West Pharmacol Soc 1991; 34: 439-42
37. Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS, Howe III JP, Ockene IS, Paraskos JA. Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. N Engl J Med. 1977;296(25):1431-5.
38. Burrowes K, Clark A, Tawhai M. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. Pulm Circ. 2011;1(3):365-76.
39. Zipes PD, Libby P, Bonow RO, et al. Braunwald's Heart Disease, a textbook of cardiovascular medicine, 11th edition, 2018.
40. Anderson Jr FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation. 2003;Vol. 107,
41. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: A qualitative overview and proposed classification system. Vol. 138,Ann Intern Med. 2003. p. 128–34.
42. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism Part I: Epidemiology and diagnosis. Vol. 114, Circulation. 2006

43. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med.* 2004;164(20):2260-5.
44. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21:1301-36.
45. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: A Danish follow up study. *J Thromb Haemost.* 2009;7(8):1297–303.
46. Sørensen HT, Horvath Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation.* 2011;124(13):1435–41.
47. Sørensen HT, Horvath Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20 year cohort study. *Lancet.* 2007;370(9601):1773–9.
48. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
49. Kokturk N, Oguzulgen IK, Demir N, et al. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. *Circ J* 2005; 69: 981-6
50. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-1,71.
51. The PIOPED Investigators. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: Results of the prospective investigators of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
52. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.

53. Investigators, P., Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*, 1990. 263(20): p. 2753.
54. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med*. 2001;135:98-107
55. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:957-70. 22.
56. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost*. 2009;101:886-92.
57. Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, et al. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *Eur Heart Acute Cardiovasc Care* 2014;2:1-6.
58. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162:747-56.
59. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1006- 11.
60. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
61. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9

62. Karalezli A, Hasanoğlu HC, Kaya S, et al. Cut off value of D dimer in pulmonary thromboembolism and pneumonia. *Turk Med J Science*. 2009; 39: 687-692. doi:10.3906/sag-0903-9.
63. Karalezli A, Hasanoğlu HC, Aydın R, Er M, Parlak EŞ, Kuşdemir A. D Dimer Levels Mostly Elevated on the Postoperative First Week. *Turkish Medical Journal* 2009; 3(2):73-78
64. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-Adjusted D-dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism The ADJUST-PE Study *JAMA*. 2014; 311: 1117-24. Doi: 10.1001/jama.2014.2135.
65. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, et al. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003;115:203-8.
66. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007; 116:427-433.
67. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010;31(15):1836-1844.
68. Henzler T, Roeger S, Meyer M, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012; 39(4):919-926.
69. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(4):425-430.
70. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1235-41.
71. Robin ED. Overdiagnosis and overtreatment of pulmonary embolism: the emperor may have no clothes. *Ann Intern Med*, 1977;87(6):775-81.

72. Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 1987;13(1):S6-S10.
73. Reid JH, Coche EE, Inoue T, et. al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(3):505–521.
74. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263(20):2753–2759.
75. Bajc M, Olsson B, Palmer J, et. al. Ventilation/Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med* 2008;264(4):379–387.
76. Glaser JE, Chamrathy M, Haramati LB, et. al. Successful and safe implementation of atrinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J Nucl Med* 2011;52(10):1508–1512.
77. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et. al. Computed tomographic pulmonary angiography vs. ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298(23):2743–2753.
78. A G, M Z, W K, Al. E. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2005;(25):843–8.
79. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788-830.
80. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101(24):2817-22.

81. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, et al. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J*, 1999;13(3):616-21.
82. Ten Wolde M, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2004;164(15):1685-9.
83. Koc M, Kostrubiec M, Elikowski W, et al. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J*. 2016;47:869–875.
84. den Exter PL, Klok FA, Huisman MV. Diagnosis of pulmonary embolism: Advances and pitfalls. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012;25(3):295-302.
85. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2317-27.
86. Sostman HD, Jablonski KA, Woodard PK, Stein PD, Naidich DP, Chenevert TL, et al. Factors in the technical quality of gadolinium enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism in PIOPED III. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(2):303-12.
87. Revel M, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM- EP' study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):743-50.
88. Girard, P., et al., Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *CHEST Journal*, 2005. 128(3): p. 1593-1600.
89. Uresandi, F., et al., Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of pulmonary embolism. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, 2004. 40(12): p. 580-594.
90. O Arseven - *Turkish Journal of Intensive care medicine*, 2004

91. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(8):1041-6.
92. Sista AK, Horowitz JM, Goldhaber SZ. Four key questions surrounding thrombolytic therapy for submassive pulmonary embolism. *Vasc Med.* 2016;21:47–52.
93. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost.* Temmuz 2010;8 (7):1509-14.
94. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, vd. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 09 Ağustos 2010;170 (15):1383-9.
95. Mercat A, Diehl J-L, Meyer G, Teboul J-L, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med.* 1999;27(3):540-4.
96. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis.* Ocak 1992;145 (1):130-6.
97. Authors/Task Force Members, Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, vd. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 14 Kasım 2014;35 (43):3033-80.
98. Ayşegül KARALEZLİ , Pulmoner emboli, Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2018; 6 (2): 16-35
99. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;327(21):1485–89.
100. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129(7):764-72.

101. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):799-808.
102. Investigators EP. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97
103. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):7S.
104. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(5):1018-23.
105. Dong B, Jirong Y, Liu G, Wang Q, Wu T. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004437.
106. Galeano-Valle F, Demelo-Rodríguez P, García-Fernández-Bravo I, Rodríguez-Abella H, Irabien-Ortiz Á, Fortuny-Ribas R, et al. Early surgical treatment in patients with pulmonary embolism and thrombus-in-transit. *J Thorac Dis*. 2018;10(4):2338.
107. Aymard T, Kadner A, Widmer A, Basciani R, Tevaearai H, Weber A, et al. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy—should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;43(1):90-4.
108. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112(2):e28-e32.
109. Group PS. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005;112(3):416-22.

- 110.Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B, Pentraxin3 a non redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity; *Vaccine* 2003;21(2):43-47
- 111.Ortega-hernandez OD, Bassi N, Shoenfeld Y, Anaya JM, The long Pentraxin3 and its role in autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum* 2009;39: 38-54
- 112.Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nat Immunol.* 2004;5(10):975-9.
- 113.Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B, Peri G, Doni A, Martinez de la Torre Y & Latini R: The long pentraxin PTX-3 in vascular pathology. *Vascul Pharmacol* 2006; 45: 326-330
- 114.Botazzi B, Bastone A, Doni A, Garlanda C, Valentino S, Deban L, et al. The long pentraxin PTX-3 as a link among innate immunity, inflammation and female fertility. *J Leukoc Biol.* 2006;79(5):909-12.
- 115.Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:337-66.
- 116.Moalli F, Jaillon S, Inforzato A, Sironi M, Bottazzi B, Mantovani A, et al. Pathogen recognition by the long pentraxin PTX3. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:830421.
- 117.Daigo K, Mantovani A, Bottazzi B. The yin-yang of long pentraxin PTX3 in inflammation and immunity. *Immunol Lett.* 2014;161(1):38-43.
- 118.He X, Han B, Liu M. Long pentraxin PTX-3 in pulmonary infection and acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;292(5):1039-49
- 119.Mauri T, Coppadoro A, Bellani G, Bombino M et al. Pentraxin3 in acute respiratory distress syndrome: an early marker of severity. *Crit Care Med,* 2008;36(8):2302-8
- 120.Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Botazzi B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX-3. *J Clin Immunol,* 2008; 28:1-13 55

121. Yang H, Zhang J, Huan Y, Xu Y, Guo R. Pentraxin-3 levels relate to the Wells score and prognosis in patients with acute pulmonary embolism. *Dis Markers*. 2019;2019:1-6. <https://doi.org/10.1155/2019/2324515>.
122. Barco S, Konstantinides SV. Risk-adapted management of pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2017;151:S92-S6.
123. Dudzinski DM, Giri J, Rosenfield K. Interventional treatment of pulmonary embolism. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(2):e004345.
124. Gouin B, Robert-Ebadi H, Righini M, Blondon M. Pharmacological management of pulmonary embolism. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2017;18(1):79-93.
125. Jaber WA, Fong PP, Weisz G, Lattouf O, Jenkins J, Rosenfield K, et al. Acute pulmonary embolism: with an emphasis on an interventional approach. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(8):991-1002.
126. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):700-6.9
127. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000; 118: 33-8.
128. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2016;6(4):e010324.
129. Doni A, D'Amico G, Morone D, Mantovani A, Garlanda C, editors. Humoral innate immunity at the crossroad between microbe and matrix recognition: The role of PTX3 in tissue damage. *Semin Cell Dev Biol.*; 2017: Elsevier.
130. Fornai F, Carrizzo A, Forte M, Ambrosio M, Damato A, Ferrucci M, et al. The inflammatory protein Pentraxin 3 in cardiovascular disease. *Immun Ageing*. 2016;13(1):25.
131. Baruah P, Dumitriu IE, Peri G, Russo V, Mantovani A, Manfredi AA, et al. The tissue pentraxin PTX3 limits C1q-mediated complement activation and

- phagocytosis of apoptotic cells by dendritic cells. *J Leukoc Biol.* 2006;80(1):87-95.
132. Doni A, Garlanda C, Mantovani A, editors. Innate immunity, hemostasis and matrix remodeling: PTX3 as a link. *Seminars in immunology. Semin Immunol.* 2016: Elsevier.
133. Giacomini A, Ghedini GC, Presta M, Ronca R. Long pentraxin 3: a novel multifaceted player in cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2018;1869(1):53-63.
134. Slusher AL, Huang C-J, Acevedo EO. The potential role of aerobic exercise-induced pentraxin 3 on obesity-related inflammation and metabolic dysregulation. *Mediators Inflamm.* 2017;2017.
135. Augusto J-F, Poli C, Beauvillain C, Subra J-F, Jaillon S, Renier G, et al. Anti-pentraxin antibodies in autoimmune systemic diseases: focus on anti-pentraxin-3 autoantibodies. *Int Rev Immunol.* 2017;36(3):145-53.
136. Barbui T, Carobbio A, Finazzi G, Vannucchi AM, Barosi G, Antonioli E, et al. Inflammation and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: different role of C-reactive protein and pentraxin 3. *Haematologica.* 2011;96(2):315-8.
137. Norata GD, Marchesi P, Pulakazhi Venu VK, Pasqualini F, Anselmo A, Moalli F, et al. Deficiency of the long pentraxin PTX3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2009;120(8):699.
138. Deban L, Russo RC, Sironi M, Moalli F, Scanziani M, Zambelli V, et al. Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3. *Nat Immunol.* 2010;11(4):328.
139. Zarbock A, Singbartl K, Ley K. Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking of platelet-neutrophil aggregation. *J Clin Invest.* 2006;116(12):3211-9.
140. Bonacina F, Barbieri SS, Cutuli L, Amadio P, Doni A, Sironi M, et al. Vascular pentraxin 3 controls arterial thrombosis by targeting collagen and fibrinogen induced platelets aggregation. *Biochim Biophys Acta. - Molecular Basis of Disease.* 2016;1862(6):1182-90.
141. Naito A, Tanabe N, Jujo T, Shigeta A, Sugiura T, Sakao S, et al. Pentraxin3 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a new biomarker for

- screening from remitted pulmonary thromboembolism. *PloS one*. 2014;9(11):e113086.
142. Peri G, Inrona M, Corradi D, Iacuitti G, Signorini S, Avanzini F, et al. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation*. 2000;102(6):636-41.
143. Akkoçlu A, Öztürk C. Akciğer Kanseri, Multidisipliner Yaklaşım. Toraks Kitapları No:I Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 1999, 238
144. Holst AG, Jensen G, Prescott E Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2010; 121(17):1896-903
145. Mjelva ØR, Pönitz V, Brügger-Andersen T, Grundt H, Staines H, Nilsen DW. Long-term prognostic utility of pentraxin 3 and D-dimer as compared to high-sensitivity C-reactive protein and B-type natriuretic peptide in suspected acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(11):1130-40.
146. Pauwels NS, Bracke KR, Maes T, Van Pottelberge GR, Garlanda C, Mantovani A, et al. Cigarette smoke induces PTX3 expression in pulmonary veins of mice in an IL-1 dependent manner. *Respir Res*. 2010;11(1):134.
147. Corrigan D, Prucnal C, Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin Exp Emerg Med*. 2016;3(3):117.
148. Hassine M, Touil H, Ben Massoued M, Mahjoub M, Bouchahda N, Dridi Z, et al. Correlation between acute pulmonary embolism severity index (PESI) and prognostic of acute pulmonary embolism. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019;11(1, Part 2):e293.

EK
ETİK KURUL ONAY BELGESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut ve stabil dönem pulmoner embolide akut faz reaktanı PTX-3 ile klinik, fonksiyonel ve diğer sistemik inflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Yenişehir Mahallesi Tahsin Duru Caddesi No:14 YAHSİHAN/KIRIKKALE
	TELEFON	0 318 333 50 10/5733
	FAKS	0 318 224 07 86
	E-POSTA	ketik@kku.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ayşe Füsün KALPAKLIOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Hastalıkları - Alerji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut ve stabil dönem pulmoner embolide akut faz reaktanı PTX-3 ile klinik, fonksiyonel ve diğer sistemik inflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mayıs 2019	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mayıs2019	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mayıs 2019	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BAŞVURU FORMU	Mayıs 2019	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
		SIGORTA
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>
	İLAN	<input type="checkbox"/>
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ
Karar No:09/04 **Tarih: 14.05.2019**
 Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.
 İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım	İmza	
Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN	Tıbbi Biyokimya	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Meral SAYGUN	Halk Sağlığı	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr. H. Ebru OLGUN	Periodontoloji	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Orhan Murat KOÇAK	Fizyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Gülten KARACA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hacer Fulya GÜLERMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gökçe ŞİMŞEK	KBB	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Vedat ŞİMŞEK	Kardiyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Özkan ÖZGÜL	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
 Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN
 İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Akut ve stabil dönem pulmoner embolide akut faz reaktanı PTX-3 ile klinik, fonksiyonel ve diğer sistemik inflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
Doktor Öğretim Üyesi Faruk PEHLIVANLI	Genel Cerrahi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doktor Öğretim Üyesi Mehmet Kürşat DERİCİ	Tıbbi Farmakoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Öğretim Görevlisi Hakan YAPICI	Hareket ve Antrenman	Kırıkkale Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzman Dr. Hüseyin KANDEMİR	Kardiyoloji	Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ecz. Burhan BİRİCİ	Serbest Eczacı	Kırıkkale- Merkez	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Halil MUTLU	Hukuk	Kırıkkale-Merkez	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.