

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT PULMONER EMBOLİ CİDDİYETİNİ
GÖSTEREN BELİRTEÇLER İLE PLAZMA ALFA
DEFENSİN 1 DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ADEM ÇELİK
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ASİFE ŞAHİNARSLAN

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
UZM. DR. BURAK SEZENÖZ

ANKARA
HAZİRAN 2021

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT PULMONER EMBOLİ CİDDİYETİNİ
GÖSTEREN BELİRTEÇLER İLE PLAZMA ALFA
DEFENSİN 1 DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ADEM ÇELİK
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ASİFE ŞAHİNARSLAN

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
UZM. DR. BURAK SEZENÖZ

ANKARA
HAZİRAN 2021

KABUL ve ONAY



TEŞEKKÜR

Bir üyesi olmaktan onur ve gurur duyduğum Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki ihtisasım süresince eğitimim için her türlü destek ve ilgilerini gördüğüm, bilgi ve birikimleriyle yetişmemde her zaman yanımda olan, bizlere büyük bir aile olduğumuzu hissettiren birbirinden değerli saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Atiye Çengel'e, Prof. Dr. N. Bülent Boyacı'ya, Prof. Dr. Mehmet Rıdvan Yalçın'a, Prof. Dr. Adnan Abacı'ya, Prof. Dr. H. Murat Özdemir'e, Prof. Dr. Mustafa Cemri'ye, Prof. Dr. Sedat Türkoğlu'na, Prof. Dr. Gülten Aydoğdu Taçoy'a, Doç. Dr. M. Kadri Akboğa'ya, Dr. Öğr. Üyesi Salih Topal'a, Uzm. Dr. Serkan Ünlü'ye, Uzm. Dr. Mustafa Candemir'e,

Anabilim Dalımız kurucu öğretim üyeleri Prof. Dr. Halis Dörtlemez ile Prof. Dr. Öğsev Dörtlemez'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübeleriyle kendisinden çok şey öğrendiğim, tez konumun planlanması ve hazırlanmasında büyük emeği olan ve de hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen çok değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Asife Şahinarslan'a,

Tezimin tüm aşamalarında yardımları olan, katkı ve desteklerini esirgemeyen değerli ağabeylerim Uzm. Dr. Emrullah Kızıltunç'a ve Uzm. Dr. Burak Sezenöz'e,

Tezimin hayata geçirilmesinde yardımını esirgemeyen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. İpek Kıvılcım Oğuzülgen'e ve araştırma görevlisi arkadaşlara,

Ayrıca Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Canan Yılmaz'a ve araştırma görevlisi Dr. Zakir Osmanov'a,

Birlikte çalışmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum, tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm kardiyoloji kliniği çalışanlarına,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, karşılıksız sevgi ve destekleriyle bana güç katan, bugünlere gelmemde şüphesiz en büyük pay sahibi olan canım anneme, babama, kardeşlerime,

Öğrencilik yıllarımdan bu yana hayatıma anlam katan, desteği, sabrı, hoşgörüsü ve güleryüzlülüğüyle hep yanımda olan sevgili eşim Op. Dr. Elif Kaya Çelik'e,

Kardiyoloji ihtisasım sürecinde dünyaya gelen, hayatıma tarif edilmesi imkansız mutluluklar katan, en yoğun zamanlarımda bile yorgunluğumu unutturan oğullarım Aybars Tuna ve Yaęmur Mete'ye,

Eęitimimin ilk anından bugüne kadar üzerimde emeği olan tüm öğretmenlerime ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Adem Çelik



Bu çalışma, Türk Kardioloji Derneği desteği ile yapılmıştır.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Pulmoner Tromboemboli:.....	4
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji:	4
2.2. Patogenez:.....	5
2.3: Risk Faktörleri:	8
2.4:Pulmoner Embolide Tanı:.....	11
2.4.1:Tanı Öncesi Klinik Değerlendirme:	11
2.4.2:Klinik Skorlamalar:.....	13
2.4.3:Başlangıç İncelemeleri :	15
2.4.4:Laboratuar Testleri	16
2.4.5:Görüntüleme Yöntemleri:	17
2.5:Pulmoner emboli şiddeti ve erken ölüm riskinin değerlendirilmesi.....	21
2.5.1:Pulmoner emboli şiddetinin klinik parametreleri:	22
2.5.2: Sağ ventrikül boyutunun ve fonksiyonunun görüntülenmesi:	22
2.5.3:Kan Biyobelirteçleri:.....	22
2.6:Tanı Yaklaşımı	24
2.6.1:Masif PTE Kuşkusu Olan Hastalarda Tanısal Yaklaşım	24
2.6.2.Akut PTE Kuşkusu Olan Stabil Hastalarda Tanısal Yaklaşım	26
2.7.Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi	28
2.8.Tedavi:	30
2.8.1. Destekleyici Tedavi.....	30
2.8.2.Antikoagülan Tedavi.....	31
2.8.3. Trombolitik Tedavi	32

2.8.4.Cerrahi Embolektomi:	33
2.9.Defensinler:.....	33
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	36
3.1.Çalışma Tasarımı:	36
3.2.Rutin Laboratuvar İnceleme	39
3.3.Serum alfa defensin 1 düzeyi ölçümü:.....	39
3.4.İstatiksel Analiz:	40
4.BULGULAR	42
4.1.Hastaların Bazal Demografik ve Klinik Özellikleri	42
4.2.Akut PTE hastalarının hastaneye başvuru sırasındaki semptomları ve hazırlayıcı faktörleri.....	43
4.3.Akut PTE hastaların laboratuvar, EKG ve ekokardiyografik Özellikleri: ...	44
4.4.Akut PTE Hastalarının Erken Mortalite Risk Sınıflaması ve Klinik Skorlaması	44
4.5.Akut PTE hastalarının ve kontrol grubun karşılaştırılması:	46
4.6.Alfa Defensin 1 Düzeylerinin Kısa Dönem Mortalite Belirteçleri ile İlişkisi:	48
4.7.Alfa Defensin 1 Düzeylerinin Klinik Skorlama Belirteçleri ile İlişkisi	50
4.8.Alfa Defensin 1 düzeylerinin HT, DM, KAH, HPL ve Kanser Hastalarındaki Düzeyleri	54
5.TARTIŞMA.....	57
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	69
6.SONUÇ	71
7.KAYNAKLAR.....	72
8.ÖZET.....	80
9.SUMMARY	83
10. ÖZGEÇMİŞ.....	85

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Pulmoner tromboemboli için risk faktörleri:	11
Tablo 2: Akut PTE’de semptom ve klinik bulgular	13
Tablo 3. Modifiye Ceneva skorlaması	14
Tablo 4. Wells skorlaması	14
Tablo 5. Akut PTE’li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları.....	15
Tablo 6. Hemodinamik instabilite kriterleri:	21
Tablo 7. Akut PTE’nin klinik tabloları	24
Tablo 8. Pulmoner emboli şiddeti ve erken (hastanede veya 30 gün) ölüm riskinin sınıflandırılması.....	29
Tablo 9. PESİ ve sPESİ skorlaması.....	30
Tablo 10. Akut PTE hastalarının ve kontrol grubun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	42
Tablo 11. Pulmoner tromboemboli hastalarında tespit edilen hazırlayıcı faktörler	43
Tablo 12. Akut PTE hastalarının acil servise başvuru anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri.....	45
Tablo 13. Akut PTE hastalarının ve kontrol grubun ekokardiyografi ve laboratuvar özellikleri.....	47
Tablo 14. Alfa defensin 1 düzeylerinin PESİ, sPESİ, NT-proBNP, D-dimer ve troponin düzeyleri ile korelasyonu	51
Tablo 15. Erken mortalite risk gruplarına göre akut pulmoner emboli hastalarının karşılaştırılması	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Akut PTE’de hemodinamik kollaps ve ölüme neden olan mekanizma.	8
Şekil 2. Masif PTE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması.....	25
Şekil 3: Hemodinamik olarak stabil olan PTE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması.	27
Şekil 4. Alfa defensin 1 ile NT-pro-BNP düzeyi arasındaki ilişki.....	48
Şekil 5. Alfa defensin 1 ile hs-troponin T düzeyi arasındaki ilişki	49
Şekil 6. Alfa defensin 1 ile D-dimer düzeyi arasındaki ilişki	49
Şekil 7. Alfa defensin 1 ile sPESİ skoru arasındaki ilişki	50
Şekil 8. Alfa defensin 1 ile PESİ skoru arasındaki ilişki.....	50
Şekil 9. Alfa defensin 1 ile erken mortalite risk grupları arasındaki ilişki.....	51
Şekil 10. Alfa defensin 1 düzeyi ile hipertansiyon (HT) arasındaki ilişki	54
Şekil 11. Alfa defensin 1 düzeyi ile diyabet mellitus (DM) arasındaki ilişki	55
Şekil 12. Alfa defensin 1 düzeyi ile koroner arter hastalığı (KAH) arasındaki ilişki.....	55
Şekil 13. Alfa defensin 1 düzeyi ile hiperlipidemi (HPL) arasındaki ilişki	56
Şekil 14. Alfa defensin 1 düzeyi ile kanser arasındaki ilişki.....	56

KISALTMALAR

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
AEDUS	:Alt Ekstremitte Venöz Doppler Ultrasonografi
AKG	:Arteriyel Kan Gazı
aPTT	:Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
BMİ	:Vücut Kitle İndeksi
BNP	:Beyin Natriüretik Peptid
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
BTPA	:Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografisi
CO	:Kardiyak Output
DM	:Diyabetes Mellitus
DMAH	:Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DOAK	:Direk Oral Antikoagulanlar
DVT	:Derin Ven Trombozu
EKG	:Elektrokardiyogram
EKO	:Ekokardiyografi
ESC	:Avrupa Kardiyoloji Derneği
GFR	:Glomerüler Filtrasyon Hızı
HNP	:İnsan Nötrofil Peptidi
HPL	:Hiperlipidemi
HT	:Hipertansiyon
INR	:International Normalization Ratio
KUSG	:Kompresyon Ultrasonografi
LDL	:Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LV	:Sol Ventrikül
Mm	:Milimetre
NT-proBNP	:N-Terminal proBNP
PAB	:Pulmoner Arteriyel Basıncı
PaO2	:Parsiyel Oksijen Basıncı
PaCO2	:Parsiyel Karbondioksit Basıncı

PESİ	:Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi
PT	:Protrombin Zamanı
PTE	:Pulmoner Tromboemboli
PVR	:Pulmoner Vasküler Rezistans
RV	:Sağ Ventrikül
RVD	:Sağ Ventrikül Disfonksiyonu
SaO2	:Oksijen Satürasyonu
sPESİ	:Basitleştirilmiş PESİ
SPSS	:Statistical Package For The Social Sciences Programı V
SS	:Standart Sapma
TAPSE	:Triküspit Anulüs Sistolik Düzlem Değişimi
TTE	:Transtoraksik Ekokardiyografi
UFH	:Fraksiyone Olmamış Heparin
USG	:Ultrasonografi
V/Q Sintigrafisi	:Ventilasyon Perfüzyon Sintigrafisi
VTE	:Venöz Tromboemboli

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Pulmoner emboli (PE), ana pulmoner arterler ve alt dallarına çeşitli materyallerin (trombotik ve nontrombotik tıkaçlar) yerleşmesi sonucu oluşan, son yıllarda bilgisayarlı tomografinin artmış kullanımına paralel olarak klinik pratikte nispeten daha sık karşılaştığımız, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir klinik tablodur. Trombotik tıkaçlar klinikte en sık karşılaştığımız nedenler iken; travma ile birtakım kanserler nedeniyle oluşan doku ve yağ parçaları, gebeliğe bağlı amniyon sıvısı, hava embolisi, infektif endokardit gibi çeşitli enfeksiyonlara bağlı septik emboliler, kateter ucu gibi intravasküler yabancı cisimler ve vaskülitlere bağlı emboliler ise trombotik olmayan emboli nedenleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca, alt ekstremité venleri gibi vücudun farklı bölge venlerinden kaynaklanan trombüslerin, ana pulmoner arterleri veya alt dallarını tıkaması sonucu oluşan klinik tablo ‘’ Pulmoner tromboemboli (PTE)’’ olarak adlandırılır. Klinik pratikte ise PTE, çoğunlukla derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Bu nedenle PTE ve DVT birlikteliği venöz tromboembolizm (VTE) olarak da adlandırılır[1].

PTE tanısında ilk ve belki de en önemli basamak, PTE tanısından şüphelenilmesidir; çünkü eşlik eden hastalıklara ve durumlara bağlı olarak klinik bulgu ve belirtiler maskelenebilir, böylece tanı koymak zor olabilir(9). Ayrıca fizik muayene ve klinik bulgular PTE tanısı için spesifik değildir. Dolayısıyla tanıda laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri gibi pek çok tanısal test kullanılmaktadır. Bunlar; arter kan gazı ve D-dimer gibi laboratuvar yöntemleri; akciğer grafisi, alt ekstremité venöz doppler ultrasonografi (AEDUS),

ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografisi (BTPA), manyetik rezonans anjiyografi ve pulmoner arteriyografi gibi görüntüleme yöntemleridir. Son yıllarda özellikle BTPA, akut PTE tanısında ilk başvurulacak görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir [2].

Klinik pratikte akut PTE'li hastalarda uygun terapötik yaklaşımı belirlemek için risk sınıflaması yapmak zorunludur. Hemodinamik bozukluk ölüm riskini en fazla arttıran durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte ilk başvuru risk sınıflandırması erken ölüm riskinin yüksek olduğunu gösteren klinik semptomlara ve hemodinamik instabiliteye dayanmaktadır. Hemodinamik instabilite bulgusu olmayan PTE'li hastaların kalan büyük grubunda ise, daha ileri risk sınıflandırması, iki prognostik kriterin değerlendirilmesini gerektirir. Bu kriterler; sağ ventrikül disfonksiyon göstergeleri (klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle belirlenen) ve erken prognozu olumsuz etkileyebilecek komorbiditeler ile diğer ağırlaştırıcı koşulların varlığıdır[3].

Takipne veya hipoksiyle karakterize solunum yetmezliği, düşük sistolik kan basıncı, senkop ve taşikardi, akut PTE'de olumsuz kısa dönem prognozla ilişkilendirilen klinik göstergelerdendir. Transtorasik ekokardiyografi (sağ kalp boyutlarının artması, $RV/LV > 1$ veya TAPSE < 16 mm) ve BTPA'da sağ ventrikül disfonksiyon bulgularının saptanması ise görüntüleme yöntemleriyle belirlenebilen kötü prognoz ile ilişkilendirilen bulgulardandır. Bunların yanında miyokardiyal hasarı gösteren troponinler (troponin I ve T), vücuttaki tromboembolik yük göstergesi olan D-dimer, sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri olan BNP ile NT-proBNP gibi birtakım natriüretik peptidler ile laktat, copeptin, lipokalin, sistatin C ve kreatin gibi değerlerin artmış serum düzeyleriyle

birlikte azalmış serum sodyum (Na) düzeyleri, benzer şekilde akut PTE’de kısa dönem olumsuz prognozla ilişkilendirilen laboratuvar göstergeleri olarak sayılabilir[3].

Bağıışıklık sisteminin doğumdan itibaren bir üyesi olan antimikrobiyal peptitlerden alfa defensinler; mikrobisidal aktivitesi olan, yaklaşık 30 amino asitlik küçük, sistein açısından zengin moleküllerdir. Ayrıca kökenleri nedeniyle alfa defensinler, insan nötrofil peptitleri (HNP) olarak da adlandırılırlar. Alfa-defensin grubu, alfa-defensin 1, 2 ve 3’ün birçok özelliğini paylaştığı altı farklı peptid yapısını oluştururlar ve insanda en fazla bulunanı alfa defensin 1’lerdir. Ayrıca alfa defensinler, kemik iliğindeki nötrofil öncül hücrelerinde sentezlenirler ve sonrasında dolaşımdaki nötrofillerde biyoaktif molekül halinde saklanırlar. Defensinlerin gram pozitif ve gram negatif bakterilere, mikobakterilere, mantarlara ve virüslere karşı erken konak savunmasında çok önemli rolleri vardır[4-6]. Bununla birlikte alfa-defensinler, fibrin polimerizasyonunu hızlandırır, lif yoğunluğunu ve dallanmayı artırır, yeni oluşan fibrin pıhtılarına dahil olurlar ve ayrıca in vitro fibrinolizi engellerler[7]. Bu nedenle; akut PTE hastalarında serum alfa defensin 1 düzeylerinin yüksek olması, yanı sıra patofizyolojisindeki olası katkısı gözönünde bulundurulduğunda serum alfa defensin 1 düzeylerinin yüksek olmasının, hastalığın prognozunu kötü yönde etkileyebileceği beklenmektedir.

Biz bu çalışmada; akut PTE tanısı olan hastalarda alfa defensin 1 düzeylerini ve hastalığın seyri açısından faydası kanıtlanmış diğer belirteçler ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Tromboemboli:

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji:

Klinik olarak DVT veya PTE olarak ortaya çıkan VTE, tüm dünyada miyokard enfarktüsü ve inmenin arkasından 3. en sık akut kardiyovasküler sendromdur[3, 8].

Klinik olarak ölümle sonuçlanabilen masif emboliden, önemsiz submasif emboliye kadar değişebilen klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Epidemiyolojik çalışmalarda, PTE için yıllık insidans oranları 100.000 kişide 39-115; DVT içinse 100.000'de 53-162 kişi arasında değişmektedir. Venöz tromboemboli (VTE), Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl yarım milyondan fazla hastaneye yatış ile ilişkilidir [9] ve 100.000'den fazla ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir[9-11]. Toplam nüfusu 454,4 milyon olan altı Avrupa ülkesinde, bir epidemiyolojik çalışmada 2004 yılında 370.000'den fazla ölüm VTE ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalardan % 34'ünün, tanı konulduktan hemen sonra henüz tedaviye başlanamadan birkaç saat içerisinde kaybedildiği saptanmıştır. Diğer hastaların % 59'unda ancak ölüm sonrası otopsiyle PTE saptanmıştır ve erken ölen hastaların sadece % 7'sine ölümden önce doğru şekilde PTE tanısı konulmuştur[3, 12]. Kesitsel veriler, PTE insidansının 80 yaş ve üzeri bireylerde beşinci dekada göre neredeyse sekiz kat daha fazla olduğunu göstermektedir[3, 13]. PTE genel olarak her iki cinsiyette de benzer sıklıkta görülmektedir[14]. PTE mortalitesi tedavi edilmeyen hastalarda ortalama %25-30 iken, tedavi edilenlerde %2-8'e kadar düşmektedir ve son yıllarda erken tanı konma aşamasındaki

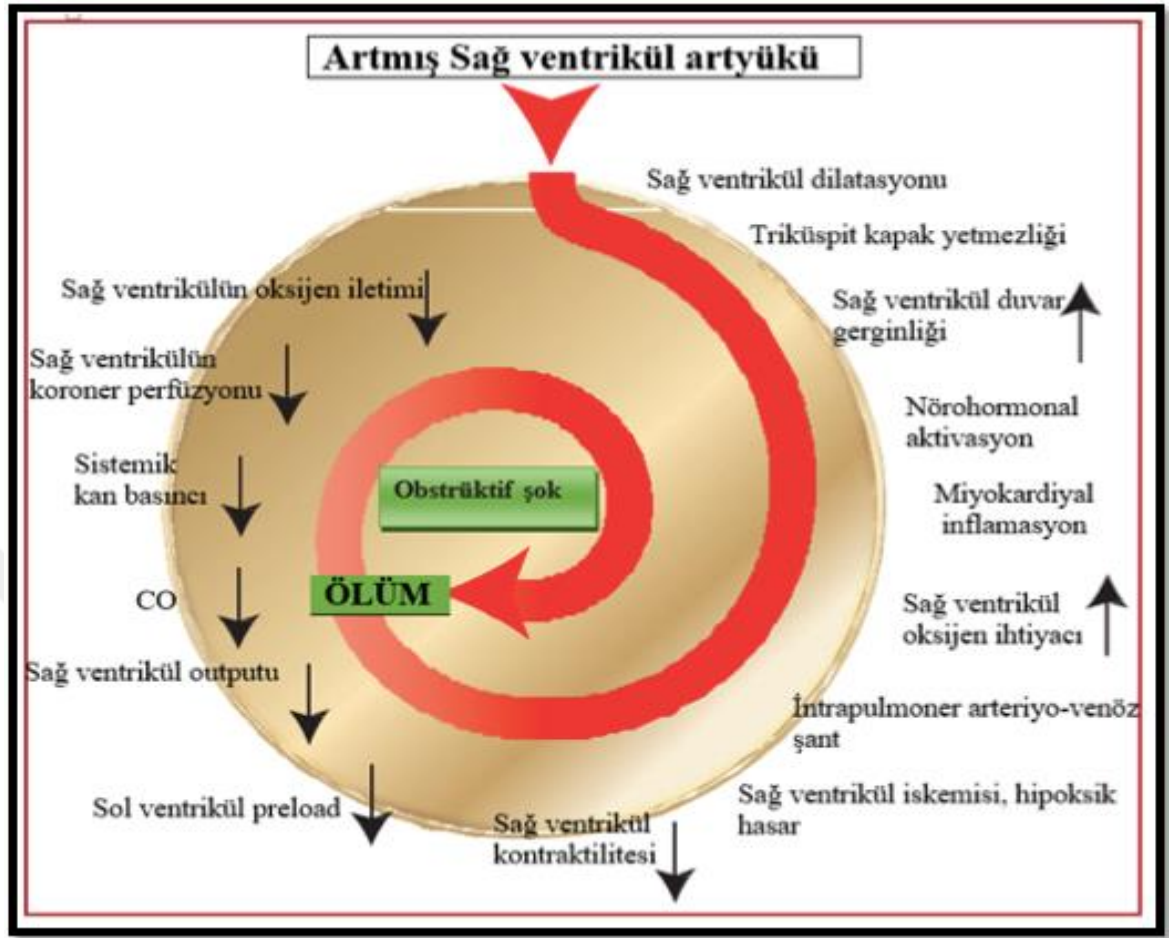
gelişmelere bağlı olarak bu oranın daha da düşebileceği beklenmektedir. Nitekim son yıllarda dinamik toraks bilgisayarlı tomografinin artan kullanımı ile birlikte PTE insidansında belirgin bir artış saptanmış, aynı zamanda erken tanı ve tedavi ile PTE mortalitesi de azalmıştır[15]. Ayrıca PTE hastalarının % 5-23'ünde uygun tedaviye rağmen nüks görülebilmekte, nüks riskinin en yüksek olduğu dönemler tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aylar arası olarak bilinmektedir[16].

2.2. Patogenez:

Normal hemostaz; damarlar içerisindeki kanın pıhtılaşmadan akışkanlığının sağlanmasını ve herhangi bir damar hasarı meydana geldiğinde hızlıca hemostatik tıkaç oluşturarak kanamanın durmasını sağlayan mekanizmaları içerir. Bu süreçte pıhtılaşma sistemi, trombositler, endotel ve endotel altı dokular rol oynamaktadır. 1856 yılında Virchow, trombüs oluşumuna yatkınlık oluşturan faktörleri staz, hiperkoagülabilité ve endotel hasarı olarak belirlemiştir. Yavaşlayan kan akımı, damar duvarındaki bozulmalar ve koagülasyon mekanizmasındaki bozukluklar homeostatik dengeyi bozar ve dengeyi tromboz lehine değiştirir. VTE vakalarının yaklaşık %75'inde bu üç faktörden en az birine neden olan kazanılmış ve/veya kalıtsal faktörler saptanır[17]. Akut PTE hem dolaşım sistemini hem de gaz değişimini engeller. Ciddi PTE'de artmış preloada sekonder gelişen sağ ventrikül yüklenmesinin, bu durumdaki hastaların ölümünden sorumlu olan asıl mekanizma olduğu düşünülmektedir. Venöz sistemden kaynaklanan trombüs akciğer damarlarına ulaşp PTE oluşturunca, birçok ciddi pulmoner etkilere yol açar. Ortaya

çıkabilecek fizyolojik ve klinik etkiler tıkanan pulmoner arter yatağının miktarına, tromboembolinin akciğerlerde oluşturacağı sekonder etkilere (lokal olarak nörohümorale maddelerin salınımı ve reseptör aracılığı ile refleks nöral mekanizmaların etkileri) ve hastanın emboli öncesi kardiyopulmoner rezervine bağlıdır. Pulmoner arteriyel yatağın yaklaşık % 20'sinin trombüsle tıklandığı PTE hastalarında, pulmoner arteriyel genişleme ve yeni akım alanlarının açılması gibi destekleyici mekanizmaların etkisiyle, pulmoner arter basıncı normale yakın sınırlarda tutulmaya çalışılır. Aynı zamanda sağ ventrikül debisi ve kalp atım hızı da artırılarak kardiyak debi normale yakın oranda devam ettirilir. Ancak pulmoner arteriyel yatağın % 30-40'ının tıklandığı durumlarda, bu destekleyici mekanizmalar yeterli olmaz ve hastalarda pulmoner vasküler direnç artışına bağlı olarak sağ kalpte orta derecede basınç artışı meydana gelir. Bir alanı besleyen arterlerin % 30-50'sine yakın kısmı tıklandığında pulmoner arter basıncında artma görülmeye başlar. Pulmoner arteriyel yatağın % 50'sinden fazlasının trombüsle aniden tıklandığı sağlıklı kişilerde, ortalama pulmoner arter basıncı 30-40 mmHg'yi geçebilir. Pulmoner vasküler dirençteki ve pulmoner arter basıncındaki ani artış, sağ ventrikül dilatasyonuna yol açar; bunun sonucunda ise kardiyak kan atım hacminde düşme ve sistemik hipotansiyon meydana gelir. Ayrıca PTE'nin sebep olduğu vazokonstriksiyon neticesinde salgılanan tromboksan A₂ ile serotonin gibi vazoaaktif maddeler, pulmoner vasküler direncin artmasına katkıda bulunurlar. Neticede sağ ventrikülde dilatasyon gelişir. Sağ ventrikül hacminin ve basıncının artması, duvar tansiyonunu ve gerilimini artırır. Sağ ventrikül kontraksiyon süresi uzar. Sistemik vazokonstriksiyonla beraber tüm kompensatuvar mekanizmalar vasküler basıncın artmasını sağlar ve bir süre bu

mekanizmalar sayesinde kan basıncı normal olarak sağlanır. Ancak pulmoner arter basıncı >40 mmHg olduğunda artık ince duvarlı sağ ventrikül pompa fonksiyonu yetersiz hale gelmeye başlar. Sağ ventrikül kontraksiyon süresi uzadıkça erken diyastolik fazda interventriküler septumda sola doğru balonlaşma meydana gelir. Ventriküllerin desenkronizasyonu sonucunda sağ dal bloğu gelişebilir. Ayrıca, sol ventrikülün diyastolik dolumu da azalmıştır ve bunun sonucunda kardiyak outputun azalmasıyla birlikte sistolik arteriyel basınç azalması ve hemodinamik instabilite meydana gelir. Solunum yetmezliği de embolideki hemodinamiyi bozan diğer mekanizmayı oluşturur. Tıkalı damarlar üzerinden azalmış kan akımı ve tıkalı olmayan kapiller yataktaki artmış kan akımı sonrasında ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu gelişir ki bunun sonucunda hipoksemi görülür. Hastaların yaklaşık üçte birinde atriumlar arası basınç dengesinin tersine dönmesi nedeniyle açık foramen ovaleye bağlı sağdan sola şant görülebilir ve bunun sonucunda daha derin hipoksemi, paradoksal embolizasyon ve inme meydana gelebilir. Distal küçük emboliler hemodinamiyi bozmasalar bile alveolar hemorajiye neden olabilir ve bunun sonucunda hemoptizi ile plevral efüzyon görülebilir. Bu duruma pulmoner enfarkt denir ve bu durumun gaz değişimine etkisi hafif olup daha önceden kardiyopulmoner hastalığı olmayan hastalarda genellikle hafif bir klinikle seyreder[3].



PTE: Pulmoner tromboemboli, CO: Kardiyak output

Şekil 1. Akut PTE’de hemodinamik kollaps ve ölüme neden olan mekanizma[3].

2.3: Risk Faktörleri:

PTE’ye neden olan çok fazla çevresel ve genetik risk faktörü vardır. Bu risk faktörleri iki şekilde sınıflandırılabilir:

- hiperkoagülabilitateye sebep olan genetik risk faktörleri,
- endotel hasarı ile stazın ön planda olduğu kazanılmış risk faktörleri.

PTE için kazanılmış ve genetik risk faktörleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Majör travma, cerrahi, alt ekstremitte kırıkları, eklem replasmanları ve omurilik yaralanması PTE için güçlü provoke edici faktörlerdir[18]. İmmobilizasyon, özellikle de ekstremitelerin hareketsiz kalması staza yol açacağından PTE için yüksek risk faktörüdür. Sedanter yaşam ve artan sanayileşme, bu risk faktörlerinin önemini giderek arttırmaktadır. Kansere ise PTE için iyi bilinen bir risk faktörüdür. PTE riski farklı kanser türlerine göre değişebilmektedir; en yüksek risk hematolojik maligniteler, akciğer kanseri, gastrointestinal kanser, pankreas kanseri ve beyin kanserindedir [19]. Üreme çağındaki kadınlarda oral kontrasepsiyon kullanımı, PTE için en sık saptanan kolaylaştırıcı faktördür [20]. Enfeksiyon, PTE'li hastaların hastanede yatışı için ortak bir tetikleyici faktör olarak kabul edilmektedir. Ayrıca kan nakli ve eritropoezi uyarıcı ajanlar artan PTE riski ile ilişkilidir [21]. Obezite PTE riskini 2-3 kat artırır ve kilo arttıkça PTE olasılığı da artar[22]. PTE riski gebelikte yaklaşık beş kat artmıştır. Özellikle 35 yaşın üzerinde, 3.trimesterde, postpartum dönemde, preeklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk daha yüksektir [23]. Çocuklarda PTE genellikle DVT ile ilişkilidir ve çok nadir olarak bu yaş grubunda altta yatan tetikleyici bir faktör bulunamaz. Ciddi kronik hastalıklar ve santral venöz kateterler de embolinin olası tetikleyicileri olarak kabul edilirler[24]. Kardiyovasküler sistem hastalıklarının bir komponenti olarak değerlendirilen PTE için sigara, obezite, yüksek kolesterol, hipertansiyon (HT) ve diyabetes mellitus (DM) yaygın risk faktörleri olarak görülmektedir[25]. PTE oranı miyokard infarktüsü geçiren hastalarda %5-35, konjestif kalp yetersizliği (KKY) hastalarında % 9-21 arasındadır[26]. Kalp yetmezliği hastalarında ejeksiyon fraksiyonu düştükçe emboli riski

artar[27].Ayrıca kullanılan ilaçlar da PTE riskini arttırabilir. Nonsteroid anti inflamatuvar ilaç kullanımının riski 2 kat artırdığına dair bulgular mevcuttur[28].

Hereditör trombofili PTE olgularının yaklaşık % 25- 50'sinde bulunur. Antifosfolipid sendromlu olgularının üçte birinde DVT ve % 10'unda PTE saptanır. Antitrombin III eksikliği, protein C ile S eksiklikleri ve homozigot faktör V leiden mutasyonu PTE riskini artırır[29].

Yukarıda belirttiğimiz faktörlerin yanında akılda tutulması gereken önemli bir nokta ise hastaların yaklaşık %30'unda hiçbir risk faktörün olmayabileceğidir.

Bazı klinik durumlarda genetik risk faktörlerinin araştırılması mutlak surette gereklidir. Özellikle 40 yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan, tekrarlayan tromboemboli atakları olanlar, ailesinde DVT veya PTE öyküsü olanlar, olağan dışı bölgelerde (üst ekstremiteler, batin içi venler) tromboz gelişenler, varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlar ve neonatal tromboz öyküsü olanlarda trombofili araştırılmalıdır. Trombofili araştırmasına öncelikle faktör V leiden, protrombin 20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikoru varlığı incelenerek başlanması, ardından da daha az sıklıkta rastlanan antitrombin III, protein C ve protein S eksikliğinin araştırılması uygun bir yaklaşım yöntemidir.

Tablo 1. Pulmoner tromboemboli için risk faktörleri:

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

2.4:Pulmoner Embolide Tanı:

2.4.1:Tanı Öncesi Klinik Değerlendirme:

PTE'nin klinik belirti ve semptomları spesifik değildir. Bu yüzden tanıda ilk ve belki de en önemli basamak PTE'den şüphelenilmesidir. Bununla birlikte, son yıllarda tromboembolik hastalıklara ilişkin artan farkındalık ve noninvaziv görüntüleme yöntemlerinin sürekli artan kullanılabilirliği, klinisyenlerin PTE için geçmişe göre daha sık bir tanısal çalışma başlatması ve şüphelenmesi yönünde bir eğilim yaratmıştır[3]. Tanıda önemli bir nokta ise mevcut kolaylaştırıcı faktörlerin

sayısı ile artan hastalığın klinik olasılığının belirlenmesinde, PTE için yatkınlık oluşturan faktörlerin bilgisi önemlidir; ancak embolili hastaların yaklaşık % 40'ında herhangi bir yatkınlık oluşturan faktör bulunamamıştır[17]. Çoğu durumda nefes darlığı, göğüs ağrısı, presenkop, senkop veya hemoptizi gibi semptomları olan hastalarda PTE'den şüphelenilir. Hemodinamik instabilite, ciddi şekilde azalmış hemodinamik rezervi olan santral ve yaygın emboliyi gösterdiğinden, nadir fakat önemli bir klinik durumdur. Hastalarda senkop oluşabilir ve bu durum daha yüksek hemodinamik instabilite ve RV işlev bozukluğu prevalansı ile ilişkilidir[30]. Bazı durumlarda, PTE asemptomatik olabilir ve başka bir hastalık araştırılırken tesadüfen saptanabilir. Dispne, küçük alt dalları tutan PTE'de genellikle hafif ve geçicidir; tam aksine santral PTE'de ise akut ve şiddetlidir. Akciğer hastalığı veya önceden kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda, kötüleşen nefes darlığı, PTE'nin tek belirtisi olabilir. Göğüs ağrısı ise embolinin sık görülen bir semptomudur ve genellikle distal emboli neticesinde oluşan pulmoner enfarkta bağlı plevral iritasyondan kaynaklanır. Santral PTE'de göğüs ağrısı tipik bir anjina özelliğine sahip olabilir, bu durum muhtemelen sağ ventrikül (RV) iskemisini yansıtır ve akut koroner sendrom veya aort diseksiyonundan ayırıcı tanı gerektirir. Bunların yanında akılda tutulması gereken önemli bir nokta ise akut PTE'de semptom ve bulguların; yaşa, kardiyak ve pulmoner rezerve, emboli büyüklüğüne, tutulum yerine ve pulmoner enfarktüs gelişimine bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğidir. Akut PTE'de semptom ve klinik bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Akut PTE’de semptom ve klinik bulgular

Semptomlar	Klinik Bulgular
Dispne	Taşikardi (>100/dk)
Plöritik göğüs ağrısı	Takipne (>20/dk)
Çarpıntı	Ateş
Hemoptizi	3. veya 4. kalp sesi
Anksiyete	Raller
Öksürük	Triküspit yetersizliği üfürümü
Senkop	3. veya 4. kalp sesi
DVT bulgusu (Bacakta şişme, kızarıklık, ağrı)	DVT bulguları
PTE: Pulmoner tromboemboli, DVT: Derin ven trombozu	

2.4.2:Klinik Skorlamalar:

Semptomların ve klinik bulgularla birlikte predispozan faktörlerin varlığı, akut PTE şüphesi olan hastalarda farklı klinik veya test öncesi risk sınıflandırılmasına izin verir. Bu hastaları bulgu, semptom ve risk faktörlerine göre skorlayarak klinik olarak ‘‘düşük, orta ve yüksek olasılıklı’’ olarak kategorize etmek, tanı ve tedavide önemli avantajlar sağlar. Bunlardan klinikte en sık kullanılan skorlama yöntemleri, revize edilmiş Cenevre kuralı ve Wells kurallarıdır. Her iki yöntem de klinik uygulamaya geçişlerini artırmak amacıyla basitleştirilmiştir. Ayrıca D-dimer ve klinik skorlama sistemlerinin birlikte kullanılması, PTE şüphesi olan hastaların yaklaşık % 30’unda ek tetkik ihtiyacına gerek kalmadan tanının dışlanmasını sağlamaktadır.

Tablo 3. Modifiye Ceneva skorlaması

<u>BULGU</u>	<u>PUAN</u>
>65 yaş	1
Daha önce DVT ya da PTE öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi ya da ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitte ağrısı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75 – 94/dakika	3
Kalp hızı:> 95/dakika	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı ya da tek taraflı bacadaki ödem / şişlik	4
<u>Toplam Puan</u>	
0 – 3 Puan: Düşük olasılık	
0 – 5 Puan: PTE olası değil	
4 – 10 Puan: Orta olasılık	
> 6 Puan: PTE olası	
≥ 11 Puan: Yüksek olasılık	
PTE: Pulmoner tromboemboli, DVT: Derin ven trombozu	

Tablo 4. Wells skorlaması

<u>BULGU</u>	<u>PUAN</u>
DVT semptom ve bulguları varlığı	3.0
Alternatif tanı olasılığı düşük	3.0
Taşikardi (Nabız> 100/dk.)	1.5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon ya da cerrahi öyküsü	1.5
Daha önce DVT ya da pulmoner emboli öyküsü	1.5
Hemoptizi	1.0
Kanser varlığı	1.0
DVT: Derin ven trombozu	
<2.0 Puan: Düşük klinik olasılık ≤ 4 Puan: PTE olası değil	
2.0 – 6.0 Puan: Orta klinik olasılık > 4 Puan: PTE olası	
>6.0 Puan: Yüksek klinik olasılık	
PTE: Pulmoner tromboemboli, DVT: Derin ven trombozu	

2.4.3:Başlangıç İncelemeleri :

Akciğer Grafisi:

Daha öncesinde kardiyak veya pulmoner hastalık öyküsü bulunmayan akut PTE'li hastalarda akciğer grafisi yaklaşık % 20-40 arasında normaldir. Akciğer grafisi günümüzde tanıdan ziyade çoğunlukla ayırıcı tanıda kullanılmaktadır. Subsegmental atelektazi, plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü), plevral efüzyon, diafragma elevasyonu, damarlanma azalışı, pulmoner arter genişlemesi, sağ ventrikül belirginleşmesi ve saydamlık artışı (Westermarck işareti) akut PTE'li hastalarda akciğer grafisinde saptanabilen bulgulardandır.

EKG:

Akut PTE'li hastalarda EKG, özellikle PTE'yi akut miyokard enfarktüsünden ayırt etmede önemli rol oynar. EKG'de saptanan bulguların altında yatan ana neden sağ ventrikül basıncının ani artmasıdır. Tablo 5'te akut PTE'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları gösterilmiştir.

Tablo 5. Akut PTE'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları

Sinüs taşikardisi (en sık)
Atriyal ekstrasistol
Yeni gelişen atriyal fibrilasyon
Komplet veya inkomplet sağ dal bloğu
Akut sağ ventrikül disfonksiyon örneği (S1Q3T3)
DIII ve aVF'de Q dalgası
V1'de QR
Sağ aks sapması
Sağ ventrikül yüklenme bulguları
• V1'den V3 ya da V4' e kadar T dalgasında negatifleşme, V5' de S dalgası, sağ dal bloğu
• V4-6'da ST çökmesi, V1,aVR ve DIII'de ST yükselmesi

2.4.4:Laboratuvar Testleri

Arter kan gazı(AKG):

PTE tanısı alan hastaların arter kan gazlarında (AKG) hipoksi, hipokapni ve solunumsal alkaloz gözlenmekle birlikte, hastaların % 18'inde AKG'ları normal saptanabilir. Akciğer patolojilerinin birçoğu hipoksi ve hipokapniye neden olabileceğinden, AKG analizi PTE tanısı için spesifik değildir. Bunun yanında akut PTE'li hastalarda alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti de artabilir. Ayrıca arteriyel kan gazı, hastalığın ciddiyeti hakkında da fikir verebilir. Arteriyel oksijen saturasyon değerleri % 95 ve üzeri olan hastalarda mortalite daha düşüktür.

D-Dimer:

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür. Venöz tromboembolik hastalıkların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Vücutta D-dimer, trombüs oluşumundan sonra 1 saat içinde ortaya çıkar. Yarılanma ömrü 4 ila 6 saat olmasına rağmen devam eden fibrinolizis neticesinde, PTE'li hastalarda D- dimer seviyeleri en az bir hafta kanda yüksek seviyede kalmaya devam eder (51). Plazmadan temizlenmesi retiküloendotelyal ve üriner sistem yoluyla olur. D-dimer testinin negatif öngördürü değeri daha yüksektir ve normal bir D-dimer seviyesi akut PTE veya DVT olasılığını ortadan kaldırır. Öte yandan, yükselmiş D-dimer seviyelerinin pozitif öngördürü değeri ise düşüktür, bu yüzden PTE'nin doğrulanması için kullanılmaz. D-dimer ayrıca kanserli hastalarda, enfeksiyon veya enflamatuvar hastalıklarda, akut miyokard enfarktüsünde, travmalarda ve hamilelik sırasında daha sık yükselir[3]. Kantitatif testlerin duyarlılığı >%95, özgüllüğü ise % 40 civarındadır. Bu nedenle, bu testler PTE olasılığı düşük ya da

orta olan hastalarda PTE'nin dışlanması için kullanabilir. Acil serviste negatif D-dimer testi saptanması halinde, hastaların yaklaşık % 30'unda başka test yapılmasını gerektirmeksizin PTE olasılığını dışlayabilir[3]. Yapılan bir çalışmada D-dimer için negatif test sonucuna göre tedavisiz bırakılan hastalarda 3 aylık tromboembolik riskin % 1'in altında olduğu gösterilmiştir[31]. D-dimerin şüpheli PTE'deki özgüllüğü, yaşla birlikte sürekli azalma gösterir ve 80 yaşından sonra yaklaşık %10'a kadar düşebilir. Yaşa göre ayarlanmış eşik değerlerin kullanılması, yaşlılarda D-dimer testinin performansını artırabilir[32]. Özetle, D-dimer sonucunun negatif olması, klinik olasılığının düşük ya da orta düzeyde olduğu hastalarda PTE tanısını güvenli bir şekilde dışlarken; yüksek klinik olasılıklı hastalarda emboliyi ekarte ettirmez ve bu hastalarda ileri incelemelere gereksinim vardır. Ayrıca; hastanede yatan ve komorbiditesi bulunan yaşlı hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşük olduğundan kullanımı önerilmemektedir.

2.4.5:Görüntüleme Yöntemleri:

Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografisi :

PTE vakalarının büyük kısmında trombüsün kaynağı alt ekstremitte derin venleridir. Alt ekstremitte venöz kompresyon ultrasonografisi; kolay ulaşılabilir ve noninvaziv görüntüleme yöntemi olması, iyonize radyasyon içermemesi, tekrarlanabilir ve hızlı sonuç alınabilmesi gibi nedenlerle DVT'yi göstermede ilk seçenek görüntüleme yöntemidir. Kompresyon ultrasonografisinin proksimal DVT için duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %98 civarındadır[33]. Alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografisinin negatif çıkması PTE'yi ekarte ettirmez. Ancak,

pulmoner tromboembolizm kuşkulu hastada, alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisinin (KUSG) pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanması için yeterlidir.

Transtorasik Ekokardiyografi (TTE):

Akut PTE, ekokardiyografik olarak tespit edilebilen sağ ventrikül işlev bozukluğuna yol açabilir. Sağ ventrikülün kendine özgü geometrisi göz önüne alındığında, RV boyutu veya işlevi hakkında hızlı ve güvenilir bilgi sağlayan tek bir ekokardiyografik parametre yoktur. Bu nedenle PTE tanısı için ekokardiyografik kriterler çalışmalar arasında farklılık göstermiştir. Diğer yandan, akut PTE yokluğunda da sağ ventrikül aşırı yüklenmesi veya işlev bozukluğu belirtileri bulunabilir; bu durum eşlik eden kalp veya solunum hastalığına bağlı olabilir[3].

Sağ ventrikül dilatasyonu, TTE’de PTE’li hastaların yaklaşık % 25’inde bulunur ve hastalığın risk sınıflandırması için faydalıdır[34]. Diğer bulgular olarak septal duvarda paradoksal hareket ile sola deviasyon, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ atriyumda mobil trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı ve triküspit kapak yetmezliği PTE’li hastaların ekokardiyografilerinde gözlenebilecek değişikliklerdendir. Pulmoner emboli tanısı için daha spesifik bulgular ise McConnell belirtisi (sağ ventrikül ile apeksi ayıran bölgesel duvar hareket anormallikleri), triküspit anüler düzlemde sistolik yer değiştirmenin (TAPSE) <16 mm olması ve bozulmuş sağ ventrikül ejeksiyon paternidir (60°/60° bulgusu) [3].

Ekokardiyografik inceleme, PTE şüphesi olan ve hemodinamik açıdan stabil hastalarda rutin tanısal çalışmanın bir parçası olmak zorunda değildir, ancak

akut dispnenin ayırıcı tanısında önemli katkı sağlayabilir [35]. Benzer şekilde TTE; perikardiyal tamponad, akut kapak disfonksiyonu, şiddetli global veya bölgesel sol ventrikül disfonksiyonu, aort diseksiyonu veya hipovolemiyi saptayarak şok nedeninin ayırıcı tanısında klinisyenlere hayati bilgiler sağlayabilir[36]. Bu yüzden acil serviste şok tablosunda karşılaşılan ve masif pulmoner emboliden şüphelenen ancak BT çekilemeyen hastalarda, TTE seçilecek ilk inceleme yöntemi olmalıdır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) :

Çok dedektörlü BTPA, pulmoner emboli şüphesi olan hastalarda pulmoner vasküler yapıların görüntülenmesi için tercih edilen yöntemdir. Pulmoner arterlerin subsegmental seviyeye kadar yeterli görüntülenmesini sağlar. Tanı için pulmoner BT anjiyografide, vasküler yapıyı tıkayan pıhtının direkt görüntülenmesi veya pulmoner arter dalının devamlılığının görülmemesi gerekir. Yapılan bir çalışmada akut PTE tanısında BTPA için % 83 duyarlılık ve % 96 özgüllük saptanmıştır[37]. Ayrıca kısa zamanda sonuç vermesi, noninvaziv bir yöntem olması, nispeten ucuz ve kolay ulaşılabilir olması en önemli avantajları arasındadır. Diğer yandan kontrast madde gerekliliği nedeni ile böbrek yetmezliği ve alerji öyküsü olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Kontrastlı spiral BT anjiyografisi, pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmental düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Santral/lobar trombüsleri %97, segmental trombüsleri %68 ve subsegmental trombüsleri %25 oranında gösterir. Birlikte ele alındığında mevcut veriler, negatif bir BTPA sonucunun, düşük veya orta klinik PE olasılığı olan hastalarda embolinin dışlanması için yeterli bir kriter olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu yöntem; mediastinal yapılar, akciğer parankimi, plevra

ve göğüs duvarındaki patolojiler hakkında da alternatif tanılarla ilgili bilgi verebilen bir testtir.

Ventilasyon-Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi:

PTE tanısında kullanılan ve noninvaziv bir yöntem olan V/Q sintigrafisi, güvenli bir tanısal testtir ve allerjik reaksiyona neden olma ihtimali çok düşüktür. PTE hastalarında ventilasyon normalken perfüzyon bozulmuştur. PTE'nin dışlanması klinik olasılık ile birlikte değerlendirildiğinde V/Q sintigrafisi son derece güvenli olmasına rağmen, son on yılda BTPA'nın yaygın kullanımı nedeniyle daha az tercih edilmektedir. Günümüzde V/Q sintigrafisi klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT'nin tanı sağlamadığı durumlarda, tercihen düşük klinik risk sınıfındaki hastalarda, özellikle genç kadınlarda, gebelikte, kontrast madde allerjisi olanlarda, ileri böbrek yetmezliğinde ve multiple myelom hastalarında ayaktan uygulanabilir[38].

Magnetik Rezonans Anjiyografi (MRA):

PTE şüphesiyle başvuran hastalarda manyetik rezonans anjiyografinin (MRA) kullanımı son yıllarda değerlendirilme aşamasındadır. Diğer yandan büyük ölçekli çalışmaların sonuçları, bu tekniğin umut verici olmasına rağmen, düşük duyarlılığı, pahalı bir tetkik olması, artefaktlar nedeniyle değerlendirilme zorluklarıyla karşılaşılması ve çoğu acil durumda düşük kullanılabilirliği nedeniyle henüz klinik uygulamaya hazır olmadığını göstermektedir[39].

Pulmoner Anjiyografi :

Pulmoner anjiyografi, akut PTE tanısında uzun bir zaman boyunca altın standart tetkik olarak kabul edilmiştir, ancak son yıllarda daha az invaziv bir yöntem olan BTPA'nın benzer tanısal doğruluk oranları ve de olası

komplikasyonları nedeniyle artık nadiren kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, işleme bağlı mortalite % 0,5, majör ölümcül olmayan komplikasyonlar % 1 ve minör komplikasyonlar ise % 5 olarak saptanmıştır[40].

2.5:Pulmoner emboli şiddeti ve erken ölüm riskinin değerlendirilmesi

Akut PE'li hastaların risk sınıflandırması, uygun terapötik yönetimi belirlemek için zorunludur. Daha önce de belirtildiği gibi ilk risk sınıflandırması, erken ölüm riskinin yüksek olduğunu gösteren klinik semptomlara ve hemodinamik instabiliteye dayanmaktadır.

Hemodinamik olarak stabil geniş PE'li hasta grubunda, daha ileri risk sınıflandırması ise iki prognostik kriterin değerlendirilmesini gerektirir. Bu kriterler; klinik, görüntüleme ve PE şiddetini gösteren laboratuvar bulguları (çoğunlukla RV işlev bozukluğunun varlığıyla ilişkilidir) ile erken prognozu olumsuz etkileyebilecek komorbidite ve diğer ağırlaştırıcı koşulların varlığıdır.

Tablo 6. Hemodinamik instabilite kriterleri:

Kardiyak arrest	Şok	Dirençli Hipotansiyon
-Kardiyopulmoner resusitasyon gereksinimi	-Sistolik kan basıncının <90 mmHg olması veya 90 mmHg'nin üzerinde tutmak için inotrop ihtiyacı olması, -End- organ hipoperfüzyonu (mental durumda değişiklik; soğuk, nemli cilt; oligüri / anüri; serum laktatında artış)	15 dakikadan uzun süren ve yeni başlayan aritmi, hipovolemi veya sepsisin neden olmadığı sistolik kan basıncı <90 mmHg veya sistolik kan basıncı düşüşü > _40 mmHg

2.5.1:Pulmoner emboli şiddetinin klinik parametreleri:

Akut RV yetmezliği, taşikardi, düşük sistolik kan basıncı, solunum yetmezliği (takipne ve / veya düşük SaO₂) ve senkop, akut PTE'de olumsuz kısa vadeli prognozla ilişkilendirilmiştir.

2.5.2: Sağ ventrikül boyutunun ve fonksiyonunun görüntülenmesi:

TTE: Genel olarak, ekokardiyografide RV işlev bozukluğuna dair kanıt, akut PTE'li hastaların yaklaşık % 25'inde bulunur. Ayrıca, ekokardiyografik olarak RV'nin morfolojisi ve fonksiyonunun değerlendirilmesi, klinik uygulamada akut PTE'li normotansif hastaların prognostik değerlendirmesi için değerli bir araç olarak yaygın şekilde kabul görmektedir. Bununla birlikte McConnel işaretinin bulunması, RV/LV oranının 1'in üzerinde olması, TAPSE'nin 16 mm'nin altında olması ve sağ kalpte trombüs saptanması olumsuz prognozla ilgili en sık bildirilen bulgulardandır.

BT: Kalbin BT anjiyografisi ile sağ ventrikül disfonksiyon göstergesi olarak sağ ventrikül boyutunun artması (enine veya dört boşluk görüntülerde ölçülen RV diyastol sonu çapı ve RV / LV oranı) tespit edebilir.

2.5.3:Kan Biyobelirteçleri:

a)Miyokardiyal hasar belirteçleri: Başvuru sırasındaki yükselmiş plazma troponin seviyeleri, PTE'nin akut fazında kötü prognozla ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada, yüksek troponin konsantrasyonlarının hem seçilmemiş hastalarda hem de başvuru sırasında hemodinamik olarak stabil olanlarda artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[41]. Kendi başlarına, dolaşımdaki

artmış kardiyak troponin seviyeleri, nispeten düşük özgüllükle akut PTE'li normotansif hastalarda erken mortalite için pozitif öngördürücü değere sahiptir. Bununla birlikte, klinik ve görüntüleme bulguları ile birlikte yorumlandıklarında, emboli ile ilişkili riskin belirlenmesini ve bu tür hastaların daha ileri prognostik sınıflandırmasını iyileştirebilirler[42].

b)Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri: Akut PTE'ye bağlı RV basıncının aşırı artması, artmış miyokardiyal gerilme ile ilişkilidir, bu da B-tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal (NT) -proBNP'nin salınmasına yol açar. Bu nedenle, natriüretik peptitlerin plazma seviyeleri, akut PTE'de RV işlev bozukluğunun ve hemodinamik bozulmanın ciddiyetini yansıtır[43]. Yükselmiş BNP veya NT-proBNP konsantrasyonları, PTE'li normotansif hastalarda erken mortalite açısından düşük özgüllük ve pozitif öngördürücü değere sahiptir, ancak düşük BNP veya NT-proBNP seviyeleri, yüksek hassasiyet ve negatif öngördürücü değerleriyle olumsuz bir erken klinik sonucu dışlayabilir[44].

c) Diğer laboratuvar belirteçleri: Doku oksijen arzı ile talebi arasındaki dengesizliği gösteren artmış serum laktat düzeyi, vücuttaki tromboembolik yük göstergesi olan artmış serum D-dimer düzeyleri, yüksek serum kreatin değerleri ve azalmış GFR, hiponatremi, akut renal hasarı gösteren serum jelatinazla ilişkili artmış lipokalin ve sistatin C düzeyleri, endojen stres, düşük kardiyak output ve hipotansiyonda salgılanan artmış copeptin düzeyleri, akut PTE'de 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuştur[3].

2.6:Tanı Yaklaşımı

PTE’de başlangıç tanısal yöntem klinik şüphe olmakla birlikte geliştirilen algoritmik yaklaşımlarda ilk aşama; PTE’nin dışlanması ve gereksiz tanısal testlerin uygulanmasının önlenmesidir. Tanı stratejileri; klinik tabloya (masif olmayan-submasif-masif), yaşa, akciğer rezervine, ek hastalıkların varlığına ve şiddetine göre farklılıklar gösterebilir. Girişimsel olmayan tanı stratejileri; klinik değerlendirme, D-dimer, alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi, spiral BT anjiyografi ve V/Q sintigrafisi gibi yöntemlerin değişik kombinasyonlarından oluşmaktadır.

Tablo 7. Akut PTE’nin klinik tabloları

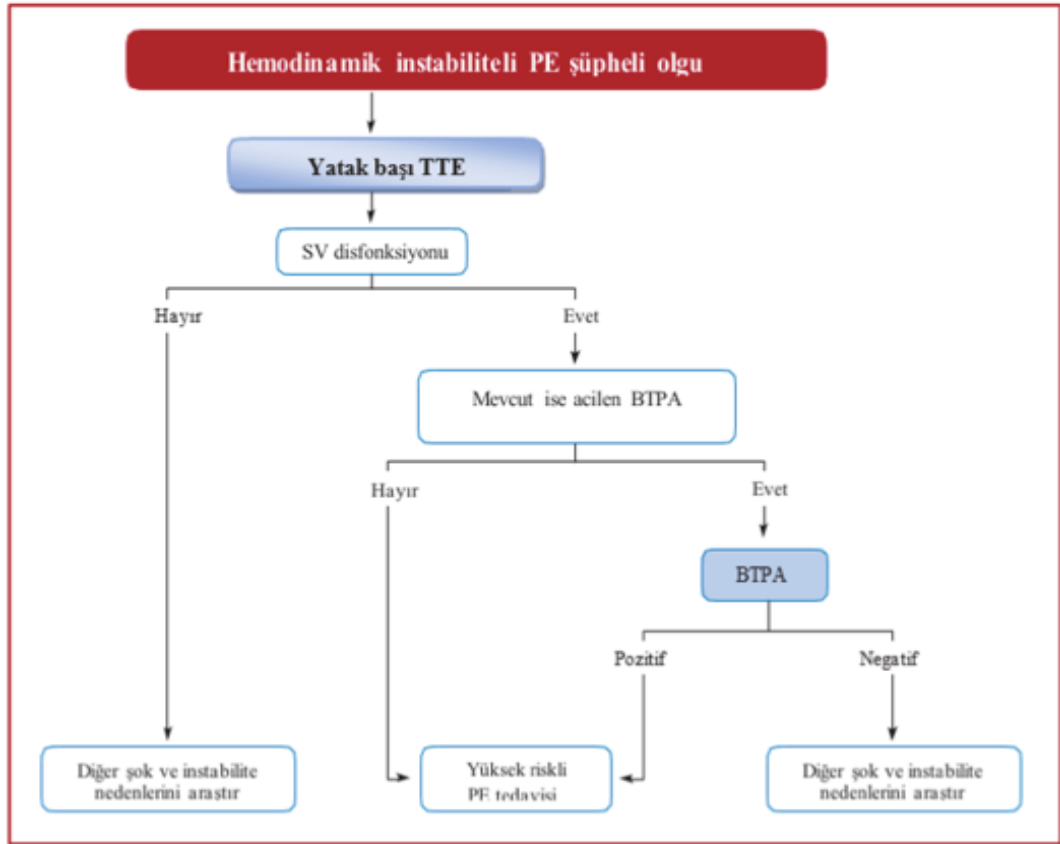
Masif PTE	Hipotansiyon, Şok, Akut sağ ventrikül yetmezliği
Submasif PTE	Sağ ventrikül distansiyonu, Normal kan basıncı
Masif olmayan PTE	Normal kan basıncı, Normal sağ ventrikül fonksiyonları

2.6.1:Masif PTE Kuşkusuz Olan Hastalarda Tanısal Yaklaşım

Hemodinamik olarak instabil hastalarda hem acil reperfüzyon tedavi kararı için sağ ventrikül disfonksiyonunun saptanması, hem de bu tabloya neden olabilecek diğer durumların ayırıcı tanısı için acilen yatak başında TTE yapılmalıdır. TTE’da sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu yoksa şok veya hemodinamik instabilitenin diğer nedenlerini araştırmak gerekir. Ancak RV disfonksiyon bulguları varsa ve hastanın hemodinamik durumu imkan veriyorsa öncelikle BT anjiyografi çekilmeli, şayet BT anjiyografi imkanı yoksa veya çekilemiyorsa RV işlev bozukluğunun ekokardiyografik kanıtının olması, daha fazla test yapılmadan acilen reperfüzyon tedavisini başlatmak için yeterlidir.

Destekleyici tedavi kullanılarak hasta stabilize edilir edilmez, BT anjiyografi ile nihai tanının doğrulanması gerekir. Yardımcı yatak başı görüntüleme testleri, özellikle sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda pulmoner arter ve ana dallarındaki trombüsün doğrudan görüntülenmesine izin verebilen transözofageal ekokardiyografiyi (TEE) içerir. Hipoksemik hastalarda TEE dikkatli yapılmalıdır. Ayrıca, yatak başı alt ekstremitte venöz kompresyon ultrasonografisi proksimal DVT'yi tespit edebilir.

2019 yılında European Society of Cardiology (ESC) kılavuzunda yer alan akut PTE şüphesi olan hemodinamik açıdan instabil hastalar için oluşturulan algoritma aşağıda gösterilmiştir.



PE: Pulmoner emboli, TTE: Transtorasik ekokardiyografi, SV: Sağ ventrikül, BTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

Şekil 2. Masif PTE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması[3]

2.6.2.Akut PTE Kuşkusuz Olan Stabil Hastalarda Tanısal Yaklaşım

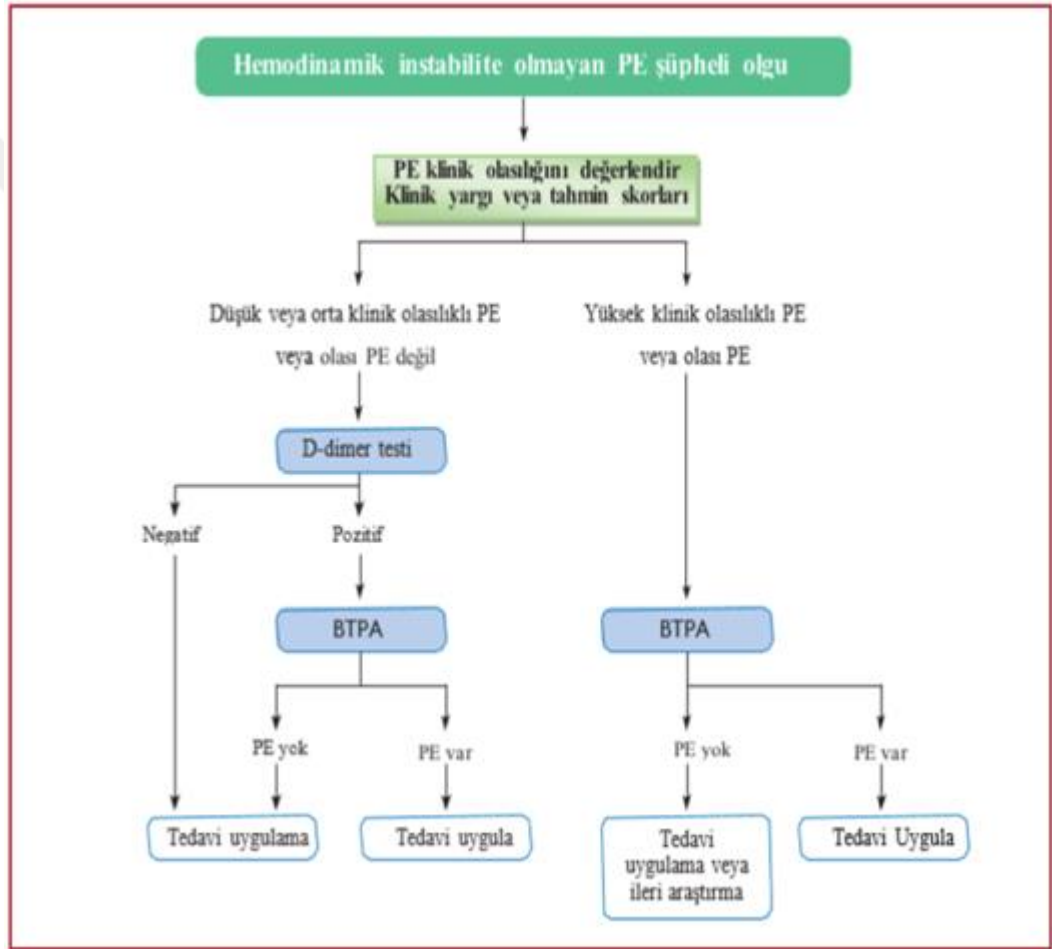
Akut PTE şüphesiyle acil servise başvuran hastalarda, plazma D-dimer seviyeleri ölçümü, klinik olasılığın değerlendirilmesinden sonraki akılcı ilk adımdır ve ayakta tedavi gören hastaların yaklaşık % 30'unda PTE'nin dışlanmasına izin verir. D-dimer, bu popülasyondaki düşük negatif öngördürücü değeri nedeniyle klinik PTE olasılığı yüksek olan hastalarda ölçülmemelidir[45]. Ayrıca, hastanede yatan hastalarda yararı nispeten daha azdır.

Çoğu merkezde, çok dedektörlü BTPA, yüksek D-dimer seviyesi olan hastalarda ikinci basamak testtir. Klinik skorlamanın yüksek olasılıklı olarak bulunduğu hastalarda, D-dimer incelemesi yapılmadan, BT anjiyografi gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir[3].

V/Q sintigrafisi, yüksek D-dimer düzeyleri olan ve BTPA için kontrendikasyonu bulunan hastalar için uygulanabilir bir seçenektir. Ayrıca özellikle genç hastalarda ve BT'nin yaşam boyu meme kanseri riskini artırabileceği kadın hastalarda gereksiz radyasyonu önlemek için V/Q sintigrafisi BTPA'ya tercih edilebilir. V/Q akciğer sintigrafisi, PTE şüphesi olan acil servis hastalarının % 30-50'sinde tanısaldır[46]. Ayrıca kontrast madde alerji öyküsü veya altta yatan renal bozukluğu olan hastalar için alternatif bir tanı seçeneğidir. Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi sonucu; yüksek ve orta klinik olasılıklı hastalar için büyük oranda tanı koydurucudur. Ancak, hastada önceden geçirilmiş PTE öyküsü varsa ya da klinik olasılık düşük ise ek testler (alt ekstremité doppler USG, BT anjiyografi, seri doppler USG gibi) önerilir. Ayrıca, akciğer grafisi

normal bulunan genç hastalarda tek başına perfüzyon sintigrafisinin tanı değeri yüksektir.

2019 yılında European Society of Cardiology (ESC) kılavuzunda yer alan akut PTE şüphesi olan hemodinamik açıdan stabil hastalar için oluşturulan algoritma aşağıda gösterilmiştir.



PE: Pulmoner emboli, BTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

Şekil 3: Hemodinamik olarak stabil olan PTE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması[3].

2.7.Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi

Akut PTE tanısı konulan hastaların erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (masif olmayan) olarak belirlenmesi, tedavi seçeneklerini (antikoagülan/trombolitik) ve prognozu belirler. PTE şiddetini ve komorbiditeyi birleştiren klinik skorlamalar arasında Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESİ) bugüne kadar en kapsamlı şekilde doğrulanmış olanıdır. Son yıllarda on bir farklı değişkeni içeren orijinal PESİ'nin karmaşıklığı göz önüne alındığında, basitleştirilmiş bir versiyonu (sPESİ) geliştirilmiş ve doğrulanmıştır. Orijinal ve basitleştirilmiş PESİ skorları, akut PTE tablosunun ağırlaştırıcı koşulları ve hastaların komorbiditeleri ile bütünleştirildiğinden, bugüne kadarki en kapsamlı şekilde doğrulanmış ve en yaygın kullanılan klinik skarlama sistemleridir. Eşlik eden DVT tanısı, akut PTE'den sonraki ilk 3 ay içinde bağımsız olarak ölümle ilişkilendirilen olumsuz bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır.

Hemodinamik olarak instabil olan hastalar yüksek riskli gruba girmektedir. Hipotansiyon veya şok saptanmayan hemodinamik olarak stabil hastalarda ise ileri bir risk değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Tablo 8. Pulmoner emboli şiddeti ve erken (hastanede veya 30 gün) ölüm riskinin sınıflandırılması[3]

30 Günlük Mortalite Riski	Şok veya Hipotansiyon	PESİ sınıf III-IV veya sPESİ $\geq 1^a$	RV disfonksiyon bulguları ^b	Kardiyak belirteçler ^c
Yüksek	+	Gerekmez	+	Gerekmez
Orta	Yüksek	+	+	+
	Düşük	+	Birisi (+) veya ikisi de (-)	
Düşük	-	-	Değerlendirme gerekmez Yapılmış ise ikisi de (-) ^d	

^a PESİ (Pulmoner embolizm şiddet indeksi) sınıf II-IV veya sPESİ (basitleştirilmiş PESİ) ≥ 1 ise; 30 günlük mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir.

^b Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyon kriterlerinin (sağ ventrikül dilatasyonu ve/veya diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranı $>0,9$ veya 1; sağ ventrikül duvarında hipokinezi, triküspit jet regürjitasyon velositesinin artışı; veya bunların kombinasyonu) varlığı ya da MD-BT anjiyografide diyastol sonu RV/LV çap oranının $> 0,9$ veya 1 bulunması.

^c Miyokardiyal hasar belirteci (plazma troponin I veya T konsantrasyonunda artış) kalp yetersizliği belirteci (Plazma natriüretik peptid konsantrasyonunda artış)

^d PESİ: Sınıf I-II veya sPESİ: 0 bulunduğu kardiyak biyomarker pozitifliği veya sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu saptandığında bu hasta orta-düşük risk grubuna dahil edilmelidir.

Pulmoner emboli şiddet indeksi skorlaması (PESİ) veya basitleştirilmiş PTE şiddet indeksi (sPESİ) ile düşük ve orta riskli hastalar belirlenir. PESİ sınıf I-II veya sPESİ skoru 0 olarak hesaplanan hastalar düşük riskli olarak, PESİ sınıf III-IV veya sPESİ skoru ≥ 1 bulunan hastalar ise orta riskli olarak belirlenirler. Orta risk kategorisinde olup sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak biyobelirteçleri yüksek saptanan hastalar, orta-yüksek risk grubunda sınıflandırılırlar. Erken kötü prognoz için orta-yüksek riskli olan bu grubun, antikoagülan tedavi altında yakından izlenmesi gerekir ve hemodinamik bozukluk bulguları saptandığında bu hastalara kurtarıcı reperfüzyon tedavisi uygulanması önerilmektedir[47].

Tablo 9. PESİ ve sPESİ skorlaması

PESİ VE sPESİ SKORLAMASI		
<u>DEĞİŞKEN</u>	<u>ORJİNAL PESİ</u>	<u>BASİTLEŞTİRİLMİŞ PESİ</u>
Yaş	Yaş / Yıl	1 (Yaş> 80)
Erkek cinsiyet	+ 10	
Kanser öyküsü	+ 30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+ 10	
		1*
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+ 10	
Nabız ≥ 110/dakika	+ 20	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	+ 30	1
Solunum hızı ≥ 30/dakika	+ 20	
Vücut ısısı <36 ⁰ C	+ 20	
Mental durum değişikliği	+ 60	
Arteriyel O ₂ saturasyonu <%90	+20	1
* Kronik kardiyopulmoner hastalık (Birinin varlığında 1 puan alır)		
PESİ Düşük Risk Yüksek Risk Sınıf I: ≤ 65Sınıf III: 86 – 105 Sınıf II: 66 – 85 Sınıf IV: 106 – 125 Sınıf V:> 125		sPESİ Düşük Risk: 0 Yüksek Risk: ≥ 1
sPESİ: Basitleştirilmiş PESİ		

2.8.Tedavi:

2.8.1. Destekleyici Tedavi

Hipoksemi, şiddetli PTE'nin özelliklerinden biridir ve çoğunlukla ventilasyon ve perfüzyon arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanır. Akut PTE saptanan ve SaO₂ <% 90 olan hastalarda oksijen tedavisi endikasyonu vardır. Kardiyak arrest gibi hemodinaminin aşırı bozulduğu durumlarda mekanik ventilasyon gibi yöntemler hemen uygulanmalıdır ancak hipokseminin düzeltilmesinin eşzamanlı pulmoner reperfüzyon olmadan mümkün olamayacağı da dikkate alınmalıdır. RV yetmezliği olan hastalar sıklıkla hipotansiftir veya anestezi indüksiyonu, entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon sırasında şiddetli

hipotansiyon gelişimine oldukça duyarlıdır. Bu hastalarda mümkün olduğunca noninvaziv ventilasyon veya yüksek akışlı nazal kanül yoluyla oksijenizasyon tercih edilmelidir; şayet mekanik ventilasyon kullanılıyorsa, olumsuz hemodinamik etkilerini sınırlamak için özen gösterilmelidir. Özellikle, mekanik ventilasyonla artan pozitif intratorasik basınç, yüksek riskli PTE'li hastalarda sağ ventrikül yetmezliğine bağlı olarak venöz dönüşü azaltabilir ve düşük kardiyak outputu kötüleştirebilir. Sonuç olarak entübasyon, yalnızca hasta noninvaziv ventilasyonu tolere edemiyorsa veya noninvaziv yöntemlerle stabilizasyon sağlanamıyorsa tercih edilmelidir[3].

Santral venöz basınç düşükse, akut PTE'li hastalarda kardiyak indeksi artırabileceğinden orta düzeyde (<500 mL) sıvı yüklemesi yapılmalıdır. Yüksek santral venöz basınç belirtileri görülürse, daha fazla hacim yüklemesi kesilmelidir. Çeşitli reperfüzyon yöntemlerine bağlı olarak vazopresör kullanımı sıklıkla gereklidir. Çoğunlukla venoarteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ile mekanik kardiyopulmoner desteğin geçici olarak kullanılması, yüksek riskli PTE ve dolaşım kollapsı veya kardiyak arrest gelişen hastalarda yardımcı olabilir.

2.8.2.Antikoagülan Tedavi

Klinik PTE olasılığı yüksek veya orta düzeyde olan hastalarda tanısal testlerin sonuçları beklenirken antikoagülan tedavi hemen başlatılmalıdır. Günümüzde genellikle kullanılan antikoagülan ajanlar düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH), fondaparinux ve fraksiyone olmayan heparindir (UFH). Eşit derecede hızlı bir antikoagülan etki, vitamin K antagonisti olmayan oral

antikoagülanlar (NOAK: rivaroksaban, edoksaban, apiksaban, dabigatran) ile de elde edilebilir. DMAH ve fondaparinux tedavilerinde majör kanama ve heparine bağlı trombositopeni riski düşüktür, dolayısıyla PTE'de başlangıç antikoagülasyonu için UFH'ye tercih edilirler. Ne DMAH ne de fondaparinux tedavisinde, anti-Xa seviyelerinin rutin izlenmesine ihtiyaç duyulmaz. Günümüzde UFH'nin klinik kullanımı büyük ölçüde, birincil reperfüzyon tedavisinin gerekli olacağı hemodinamik instabilitesi olan hastalarla sınırlıdır. UFH ayrıca ciddi böbrek yetmezliği [kreatinin klirensi (CrCl) <_30 mL / dak] veya şiddetli obezitesi olan hastalarda kullanılmaktadır. UFH'nin dozajı, aktive parsiyel tromboplastin süresine (aptt) göre ayarlanır.

2.8.3. Trombolitik Tedavi

Trombolitik tedavi, tek başına UFH'ye kıyasla PTE'li hastalarda pulmoner obstrüksiyon, pulmoner arter basıncı (PAB) ve pulmoner vasküler rezistansta (PVR) daha hızlı iyileşmeye yol açar; bu iyileşmelere paralel olarak ekokardiyografide de RV genişlemesinde bir azalma meydana gelir. En büyük fayda, semptom başlangıcından sonraki ilk 48 saat içinde tedaviye başlanılan hastalarda gözlenir, ancak 6-14 gün boyunca semptomları olan hastalarda da yararlı olabilir[48].

Trombolitik tedavi için primer endikasyon; şok ve/veya başka nedenlerin ekarte edildiği (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) dirençli hipotansiyonun geliştiği masif PTE'dir[49]. Streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatörü günümüzde masif PTE'de en sık kullanılan trombolitik ajanlardandır.

2.8.4.Cerrahi Embolektomi:

Trombolitik tedavinin kontrendike olduğu veya trombolitik tedaviye cevap alınamayan yüksek riskli PTE hastalarında, cerrahi veya katater embolektomi endikasyonu mevcuttur. Yapılan son çalışmalarda, yüksek riskli PTE'li hastalarda, hatta seçilmiş bazı orta riskli PTE vakalarında olumlu cerrahi sonuçlar bildirilmiştir[50].

2.9.Defensinler:

Memelilerde en önemli antimikrobiyal peptid grubu defensinlerdir. Defensinler ağırlıklı olarak nötrofillerde ve epitel hücrelerinde eksprese edilen ana antimikrobiyal peptid ailesidir ve bulaşıcı patojenlere karşı doğal bağışıklık savunmasında önemli rol oynarlar. Defensinler üç disülfid bağı ile stabilize edilmiş baskın olarak beta yapraklı bir yapıya sahip küçük (29-42 aminoasit), katyonik, amfipatik peptidlerdir. Yapı ve disülfür bağ organizasyonu temelinde α -, β - ve θ defensinler olmak üzere üç gruba ayrılabilirler. İnsanlarda altı adet alfa defensin ve otuz bir adet beta defensin ekspere edilir ancak teta defensinler insanlarda bulunmamaktadır[51]. İnsan β -defensinleri, derideki epitel hücrelerinde ve mukozal yüzeylerde daha yaygın olarak eksprese edilirler[52]. Alfa defensinler ise hem ekspresyon paternleri hem de genetik organizasyon temelinde miyeloid (HNP 1-4) ve enterik (HD 5-HD 6) olmak üzere peptidlere bölünebilirler. Enterik kökenli olan HD5 ve HD6, ince barsağın özel epitelyal paneth hücreleri tarafından eksprese edilirler[53]. Myeloid kökenli olan alfa defensinler ise nötrofillerden izole edilmişlerdir ve bu nedenle bunlara “human neutrophile peptidler” de (HNP 1-4) denir. Alfa defensin 1 ise aralarında en çok eksprese edilen peptittir. HNP 1-4

aynı zamanda monosit / makrofajlar, doğal öldürücü hücreler, bazı T hücreleri, B hücreleri ve olgunlaşmamış dendritik hücrelerde bulunabilirler veya eksprese edilebilirler[54]. Başlıca görevleri fagosite edilen bakteri, virüs, mantar gibi mikroorganizmaların oksijen bağımsız yollar ile öldürülmesidir. HNP'ler mikrobiyal hücre zarlarına bağlanarak, bakterilerin konak dokuya bağlanmasını önleyerek, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin diğer bileşenlerini uyarak, mikroorganizmaların hücre zarlarını geçirgen hale getirerek, hücre içi protein ile DNA sentezini ve membran translokasyonunu inhibe ederek mikrobisidal etki gösterirler.

Öte yandan inflamasyon, hemostaz veya tromboz birbiriyle bağlantılı entegre süreçlerdir. Fibrin yapısı, doğuştan gelen ve adaptif immün yanıtın uygulanması sırasında mikroorganizmaların yayılmasını sınırlar. Enfeksiyon, iltihaplanma ve otoimmün bozukluklar da tromboz riskini artırır, ancak bu süreçleri birbirine bağlayan yollar tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan bir çalışmada, insan HNP'lerin % 70'ini oluşturan alfa defensin 1'in; pıhtı oluşumunu hızlandırdığı, in vitro fibrinolize karşı arttırılmış dirençli kompakt pıhtılar oluşturduğu, in vivo heparin direncini indüklediği ve trombüs oluşumunu artırdığı gösterilmiştir[7].

Sonuç olarak PTE, günümüzde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Dispne, anjina, senkop ile acil servise başvuran ve özellikle şok veya arrest halde acil serviste karşılaştığımız hastaların ayırıcı tanısında mutlaka akılda tutulması gereken en önemli tanılardan biridir. Ayrıca erken tanısı ve dolayısıyla erken tedavisi önemli oranda morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Alfa defensinler ise hem trombüs oluşumunu artırarak hem de fibrinolizi inhibe ederek

vücutta genel anlamda trombüs yükünü artırmaktadır. Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda, hastanemize akut PTE tanısı ile başvuran hastalar ile normal sağlıklı gönüllülerde plazma alfa defensin 1 düzeylerini karşılaştırmayı ve aynı zamanda akut PTE'li hastalarda kısa dönem mortalite belirteçleri ile plazma alfa defensin 1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Çalışma Tasarımı:

Bu çalışmaya Kasım 2019-Şubat 2021 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’de yapılan tetkikler sonucunda akut PTE tanısı alan 65 hasta ile kardiyoloji polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran, yapılan tetkikler neticesinde herhangi bir patoloji saptanmayan 18 yaşın üzerinde, PTE hastalarıyla benzer yaş, cinsiyet ve komorbidite özelliklerine sahip 65 gönüllü kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Dışlama Kriterleri:

1. Aktif veya kronik enfeksiyon ile takip edilen hastalar
2. Kronik inflamatuvar bağ doku hastalığı olan hastalar
3. Akut böbrek yetmezliği olan hastalar
4. Akut koroner sendrom ile başvuran hastalar
5. Çalışmaya dahil olmak istemeyen veya katıldıktan sonra vazgeçen hastalar
6. Kronik PTE öyküsü olan hastalar olarak belirlenmiştir.

Bu çalışma kesitsel tarzda planlanarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların anamnezleri alınmış, fizik muayeneleri yapılmış ve kardiyovasküler risk faktörleri, mevcut sigara içme durumları, başvuru şikayetleri, vital bulguları, demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, tam kan sayımları, kan şekeri, NT-proBNP, serum elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, D-dimer (kalitatif-lateks aglutinasyon), hs-troponin T, arter kan gazı (AKG) değerleri, alt ekstremitte venöz doppler USG bulguları, BTPA bulguları,

PESİ ve sPESİ skorları hesaplanarak kayıt altına alınmıştır. Ayrıca tüm hastaların EKG (Mortara ELI 280) ve General Electrics Vivid E95 cihazı ile ekokardiyografik incelemeleri yapılmıştır. Akut PTE tanısı kontrastlı multidedektör BTPA kullanılarak konulmuştur.

Akut PTE tanısı alan hastaların sağ kalp fonksiyonları, transtorasik ekokardiyografi (TTE) yöntemi ile değerlendirildi ve tüm hastalara en geç 24 saat içerisinde TTE yapıldı. Standart sağ ventrikül (RV) görünümleri kullanılarak RV ebadı ve fonksiyonları değerlendirildi. Sol ventrikül (LV), RV diyastol sonu çapı ve sağ atrium (RA) boyutları geç diyastolde, mitral ve triküspit kapak uçları düzeyinde apikal 4 boşluk görünümünde ölçüldü. Apikal dört boşluk görüntüde, renkli doppler kullanılarak mitral kapak, aort ve triküspit kapak yapı ve fonksiyonları değerlendirildi. “CW Doppler” tekniği kullanılarak, pik triküspit yetersizlik akım hızı elde edildi ve “modifiye Bernoulli” denklemi yardımıyla sağ ventrikül-sağ atriyum arasındaki pik basınç gradyanı hesaplandı. Bu değere sağ atriyum basıncı eklenerek maksimum sistolik pulmoner arter basıncı [s(PAB)] elde edildi. Triküspit anulus sistolik düzlem değişimi (TAPSE) ise, apikal dört boşluk pencerede M-mod görüntüleme ile triküspit anülüsün sistolde boylamasına hareketi ölçülerek elde edildi. Sağ kalp yetmezliği bulguları olarak; pulmoner arter basınç değerinin 36 mmHg veya üstünde olması, sağ kalp boşluk boyutlarında artma ($RA > 44$ mm, $RV > 42$ mm ve RV/LV oranı > 1) ve TAPSE değerinin 16 mm ve/veya altında olması olarak planlandı. Çalışmamızda Amerika Ekokardiyografi Derneği’nin 2010 yılında yayınladığı eko kılavuzu referans alınmıştır.

Akut PTE hastaları, en son 2019 yılında yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından güncellenen, akut PTE kılavuzu dikkate alınarak, başvurudaki klinik durum, görüntüleme testlerinde (TTE ve/veya BTPA) sağ ventrikül disfonksiyon bulguları varlığı ve kardiyak biyobelirteç (hs-troponin T ve NT-proBNP) sonuçlarına göre “yüksek risk”, “orta risk (orta yüksek ve orta düşük)” ve “düşük risk” olmak üzere dört gruba ayrılarak incelendi. Ancak, çalışmamızda düşük risk ve yüksek risk grubundaki hasta sayısı az olduğundan, düşük ve orta-düşük risk grubunu “grup 1”, orta-yüksek ve yüksek risk grubunu ise “grup 2” olacak şekilde planladık.

Başvuruda hemodinamik instabilite bulgusu olmayan, görüntüleme yöntemlerinde sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu saptanmayan ve kardiyak biyobelirteçleri negatif olan hastalar “düşük risk grubu” olarak kabul edildi. Hemodinamik olarak stabil olan ancak görüntüleme yöntemlerinde sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan ve kardiyak biyobelirteçleri pozitif olan hastalar ise “orta yüksek risk grubu”, bu iki bulgudan sadece bir tanesinde anormallik saptanan hastalar ise “orta-düşük risk grubu” olarak belirlendi. Başvuruda hipotansiyon veya şok varlığında ise (sistolik kan basıncının <90 mmHg olması ya da 15 dakikadan fazla bir süre sistolik kan basıncında en az 40 mmHg düşme olması) hastalar "yüksek risk grubu"na dahil edildi.

Daha önceden DM tanısı konulan ve oral antidiyabetik ve/veya insülin tedavisi altında olan ya da hemoglobin A1c (HbA1c) değerleri $> \% 6,5$ olan hastalar diyabetik olarak kabul edilmiştir. Daha önce HT tanısı alan veya PTE tanısı konulduktan sonra takiplerinde kan basıncı değerinin en az iki ölçümde 140/90 mmHg üzerinde olan hastalar hipertansif olarak kabul edilmiştir. Ayrıca

hiperlipidemi (HPL), öyküsünde HPL tanısı olması ve/veya statin kullanıyor olması yada düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyinin >159 mg/dl'nin üzerinde olması olarak kabul edildi. Son 6 ay veya daha fazla süredir sigara içen hastalar aktif içici olarak tanımlanmıştır. Vücut kitle indeksinin 30'un üzerinde olması obezite olarak; yaşı 75'in üzerinde olması ise ileri yaş olarak belirlendi. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde çalışmaya alındıkları sırada SARS-CoV-2 polimeraz reaksiyon zincir testi pozitifliği saptanmadı.

Çalışmamız Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak planlanmıştır ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından 13.01.2020 tarihinde onaylanmıştır (etik kurul numarası: 24074710-604.01.01). Tüm hastalar, sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş olup çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

3.2.Rutin Laboratuvar İnceleme

Akut PTE tanısı alan hastalardan, tanı konulduktan sonra en geç 1 saat içerisinde olmak üzere koldan toplardamar kan örnekleri alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya, İmmünoloji ve Hematoloji Laboratuvarları'nda standart protokoller kullanılarak tam kan sayımı, tam kan biyokimyası, C-reaktif protein (CRP), hs-troponin T, NT-proBNP, D-dimer, tiroid fonksiyon testleri ve lipid profilleri çalışılmıştır.

3.3.Serum alfa defensin 1 düzeyi ölçümü:

Serum Alfa Defensin 1 düzeylerinin ölçümü için, separator jel içeren, 13x100 mm, 5 mL'lik tüplere kanlar alınmıştır. Hastalara ait tüpler santrifüj

öncesinde 10-20 dk bekletildikten sonra 3000 rpm’de 20 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrasında elde edilen serumlar ependorf tüplerine aktararak analiz edildikleri güne kadar -80°C’de saklanmıştır. Çalışmada alfa defensin 1 düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile ölçülmüştür. ELISA analizinde gerçekleştirilen yıkama işlemleri BİOTEK marka yıkama cihazı (ELx50 Bioelisa Washer, Bio-Tec. Instruments, Inc) ile, absorbans okumaları ise BİOTEK marka okuyucu (ELx800 UV Universal Microplate Reader, Bio-Tec. Instruments, Inc.) ile yapılmıştır. Serum alfa defensin 1 düzeylerinin ölçümü Bioassay Technology Laboratory marka Human Defensin Alfa 1 (DEFA1) ELISA Kit (Cat. No:E337Hu Lot No: 202007007) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Kitin alt ölçümü 2.48 ng/ml, aralığı 5 ng/ml-1000 ng/ml; kite ait CV değeri çalışma içi (Intra-assay): CV <%8, çalışmalar arası (Inter-Assay) CV<10% olarak verilmiştir. Çalışma kit prospektusundaki talimatlar dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Standart ve numunelere ait absorbanslar 450 nm dalga boyunda ölçülmüştür. Standartların konsantrasyonları ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak numunelerdeki konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Daha sonra standart eğrisinden elde edilen konsantrasyonlar sonuç olarak ng/mL cinsinden sunulmuştur.

3.4.İstatiksel Analiz:

Verilerin elde edilmesinin ardından veri analizi için IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22 versiyonu kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılım paterni Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi.

Dağılım paterni normal olan sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma; dağılım paterni normal olmayan değişkenler ortanca (çeyrekler açıklığı) olarak verildi. İki grup arasında normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında, Bağımsız Örneklem T testi; normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler χ^2 (Ki-kare) testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri için, dağılım paternine göre Pearson korelasyon testi veya Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. Tüm p değerleri için <0.05 anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Hastaların Bazal Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmamıza dahil edilen 65 akut PTE'li hastanın 31'inin erkek (%47,7), 34'ünün ise kadın (%52,3) olduğu ve hastaların yaş ortalamasının 61 ± 11 olduğu saptandı. Hastaların çoğu kadın olup en sık görülen komorbiditeler % 44,6 ile hipertansiyon ve bunu takiben de %23,1 ile kanser idi. 65 sağlıklı kontrol olgusunun ise 31'i (%47.7) erkek, 34'ü (%52.3) ise kadındı ve kontrol olgularında ortalama yaş 63 ± 17 olarak saptandı. Akut PTE hastaları ile kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (cinsiyet için; $p=1.0$ ve yaş için; $p=0.489$). Akut PTE hastalarında kontrol gruba kıyasla kanserli hasta sayısı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,015$). Eşlik eden diğer komorbiditeler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 10. Akut PTE hastalarının ve kontrol grubun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol (n=65)	PTE (n=65)	p
Yaş (ort $\pm$ ss), yıl	61 $\pm$ 11	63 $\pm$ 17	0,489
Erkek Cinsiyet, n (%)	31 (47,7)	31(47,7)	1,000
Hipertansiyon, n(%)	30(46,2)	29(44,6)	0,860
Diyabet, n(%)	14(21,5)	9(13,8)	0,250
Hiperlipidemi, n(%)	11(16,9)	6(9,2)	0,193
Koroner Arter Hastalığı, n(%)	18(27,7)	14(21,5)	0,415
Kalp Yetmezliği, n(%)	2(3,1)	6(9,2)	0,144
Kronik Akciğer Hastalığı, n(%)	5(7,7)	12(18,5)	0,069
Serebrovasküler Hastalık, n(%)	1(1,6)	3(4,6)	0,619
Sigara, n(%)	15(23,1)	14(21,5)	0,833
Kanser, n(%)	5(7,7)	15(23,1)	0,015
PTE: Pulmoner tromboemboli			

4.2.Akut PTE hastalarının hastaneye başvuru sırasındaki semptomları ve hazırlayıcı faktörleri

Akut PTE'li hastalarda hastaneye başvuru esnasında görülen semptomlar değerlendirildiğinde; en sık saptanan semptomlar sıklık sırasına göre nefes darlığı (%63,1), göğüs ağrısı (%24,6) ve hemoptizi (%7,7) idi.

PTE'li hastalar için altta yatan hazırlayıcı faktörler incelendiğinde; 11 (%16,9) hastada PTE'ye neden olacak herhangi bir hazırlayıcı faktör bulunamazken; saptanan faktörler arasında sıklık sırasına göre 16 hastada (%24,6) immobilizasyon, 15 hastada (% 23,0) kanser ve 9 hastada (% 13,8) ise ileri yaş saptandı. Ayrıca akut PTE tanısı konulduktan sonraki klinik izlem sürecinde istenen bilateral alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi ile hastaların %53,8'inde akut veya kronik DVT saptandı.

Tablo 11. Pulmoner tromboemboli hastalarında tespit edilen hazırlayıcı faktörler

Hazırlayıcı Faktörler	n(%)
Trombofili , n(%)	4(6,2)
İmmobilizasyon (son 3 gün), n(%)	16(24,6)
Cerrahi öykü, n(%)	8(12,3)
Oral kontraseptif kullanımı, n(%)	1(1,5)
Kanser, n(%)	15(23,0)
İleri yaş (>75), n(%)	9 (13,8)
Obezite (VKİ>30), n(%)	1 (1,5)
Saptanamayan, n(%)	11(16,9)
DVT (akut veya kronik), n(%)	35(53,8)
DVT: Derin ven trombozu, VKİ:vücut kitle indeksi	

4.3.Akut PTE hastaların laboratuvar, EKG ve ekokardiyografik

Özellikleri:

Akut PTE hastalarının laboratuvar verileri incelendiğinde; alfa defensin 1 için median değer 105 (32-1059) ng/ml, NT-proBNP için median değer 591 (5-33889) pg/mL, h-troponin T için median değer 31 (5-4841) ng/mL ve D-dimer düzeyleri için median değer 4.6 (0,62-20) ng/mL olarak tespit edildi.

PTE'li hastaların EKG bulguları incelendiğinde, en sık saptanan bulgular sıklık sırasına göre sinüzal taşikardi (%56,9), atrial fibrilasyon (AF) (% 12,3) ve RBBB (%10,8) olarak saptandı.

Son olarak PTE'li hastaların ekokardiyografik bulguları incelendiğinde; 38 hastada (%58,5) sağ kalp boşluklarında genişleme, 13 hastada (% 20) RV/LV oranı >1 olarak saptandı. 1 hastada (%1,5) ise intrakardiyak trombüs saptandı. Ayrıca TAPSE için ortanca değer 18 (11-25) iken, s(PAB) için ortanca değer 40 (18-101) olarak tespit edildi.

4.4.Akut PTE Hastalarının Erken Mortalite Risk Sınıflaması ve Klinik Skorlaması

Akut PTE hastalarını erken mortalite riskine göre sınıflandırdığımızda; 1 hasta (% 1,5) yüksek risk grubunda, 40 hasta (% 61,5) orta-yüksek risk grubunda, 20 hasta (%30,8) orta-düşük risk grubunda ve 4 hastanın (% 6,2) ise düşük risk grubunda olduğunu saptadık.

Akut PTE hastalarını PESİ ve sPESİ skorlarına göre incelediğimizde; PESİ için median değer 50 (0-180), sPESİ için median değer 2 (0-4) olarak bulundu.

Tablo 12. Akut PTE hastalarının acil servise başvuru anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	n(%)
Başvuru şikayeti	
Nefes darlığı	41(63,1)
Göğüs ağrısı	16(24,6)
Senkop	3(4,6)
Hemoptizi	5(7,7)
Solunum Sayısı/dk,	24(20-50)
Ateş, C	36,7(34-37,3)
Nabız/dk	115(72-180)
SaO ₂ , (%)	88(65-98)
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	133(60-185)
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	80(30-120)
Mental Değişiklik, n(%)	3(4,6)
PESİ	50(0-180)
sPESİ	2(0-4)
Erken Mortalite Riski n(%)	
Düşük	4(6,2)
Orta Düşük	20(30,8)
Orta Yüksek	40(61,5)
Yüksek	1(1,5)
Elektrokardiyografi, n(%)	
Normal	9 (13,8)
Sinüzal taşikardi	37(56,9)
Sinüzal Taşikardi +RBBB	7(10,8)
S1Q3T3	4(6,2)
Atriyal fibrilasyon	8(12,3)
Ekokardiyografi, n(%)	
Sağ boşluklarda genişleme	38(58,5)
RV/LV>1	13(20,0)
TAPSE	18(11-25)
PAB	40(18-101)
İntrakardiyak trombus	1 (1,5)
LV: sol ventrikül, PAB: pulmoner arter basıncı, PESİ: pulmoner emboli şiddet indeksi, PTE: pulmoner tromboemboli, RBBB: sağ dal bloğu, RV: sağ ventrikül, sPESİ: basitleştirilmiş PESİ, TAPSE: triküspit anulus sistolik düzlem değişimi	

*Normal dağılım özelliği gösteren değişkenlerde veriler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım özelliği göstermeyen değişkenlerde veriler ortanca (çeyrekler açıklığı) şeklinde verilmiştir.

4.5.Akut PTE hastalarının ve kontrol grubun karşılaştırılması:

Çalışmaya alınan 65 akut PTE hastasının ve 65 kontrol grubun verileri karşılaştırıldığında, akut PTE hastalarında kontrol gruba göre median hs-troponin T, NT-proBNP, CRP, WBC ve D-dimer değerleri anlamlı olarak yüksek saptanırken (p değerleri $< 0,001$); sodyum, platelet ve hemoglobin için median değerler ise anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,032$, $p<0,001$). Serum alfa-defensin 1 düzeyleri için ortanca değer akut PTE hastalarında 105,43 ng/ml saptanırken, kontrol olgularında ise 103,81 ng/ml olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,957$). Benzer şekilde ekokardiyografik açıdan baktığımızda PTE grubunda kontrol gruba göre sağ kalp boşluk boyutları ve PAB değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$). TAPSE ise PTE'li hastalarda kontrol gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,001$). Ayrıca PTE'li grupta RV/LV >1 üzeri saptanan hasta sayısı, kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha fazlaydı ($p=0,003$). Diğer parametreler yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Akut PTE hastalarının ve kontrol olgularının demografik ve laboratuvar verileri Tablo 13'te verilmiştir.

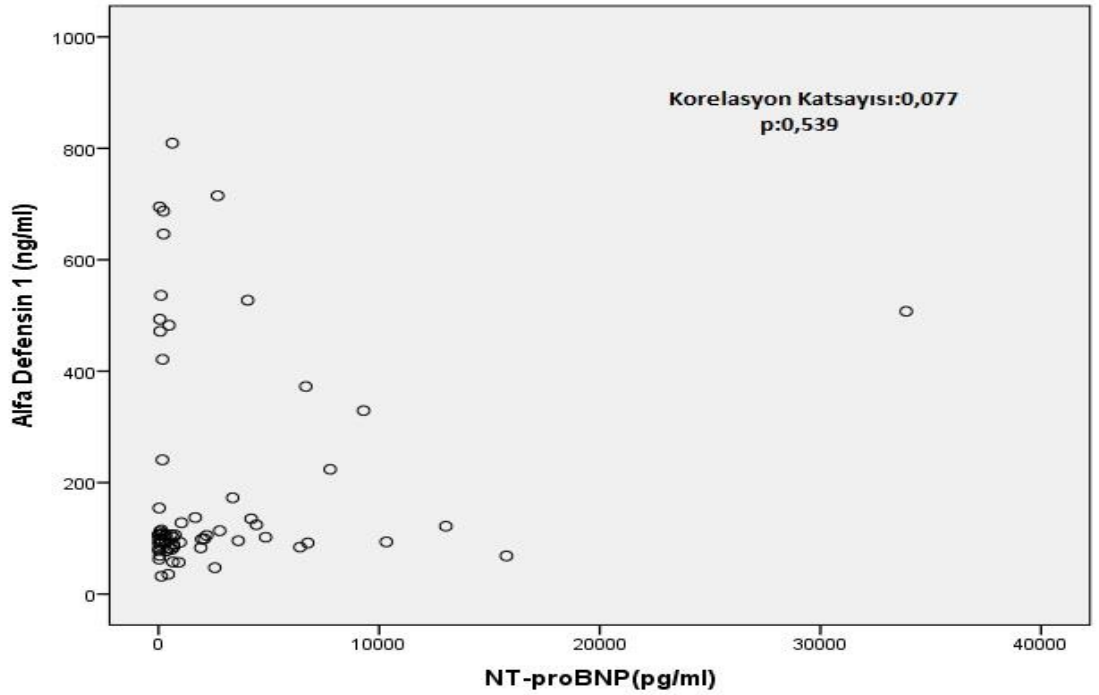
Tablo 13. Akut PTE hastalarının ve kontrol grubun ekokardiyografi ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	Kontrol (n=65)	PTE (n=65)	p
EKO, n(%)			
• Sağ boşluklarda genişleme	4(6,2)	38(58,5)	<0,001
• RV/LV>1	2(3,1)	13(20,0)	0,003
• TAPSE (mm)	22(20-23)	18(17-18)	<0,001
• sPAB (mmHg)	22(20-28)	40(31-50)	<0,001
Hemoglobin (g/dl)	14,2±1,9	12,3±2,1	<0,001
Platelet (x10 ³ µl)	262(216-298)	227(173-283)	0,032
WBC	7210(5820-8110)	8290(6910-10800)	0,001
Kreatinin (g/dl)	0,82±0,28	0,85±0,41	0,598
BUN (mg/dl)	16(12,19)	15,2(12-26)	0,560
Na	140±3	138±4	<0,001
K	4,3±0,5	4,2±0,6	0,153
GFR	84(78-90)	86(71-90)	0,525
CRP (mg/L)	4(2,3-8)	22,6(13,4-57)	<0,001
Hs-troponin T (ng/ml)	7(5-119)	31(10-95)	<0,001
NT-proBNP (pg/ml)	75(32-198)	591(133-2679)	<0,001
D-dimer (ng/ml)	0,3(0,24-0,46)	4,6(2,8-9,7)	<0,001
Laktat	1,7(1,3-2,4)	1,5(1,1-2,0)	0,048
Alfa defensin 1 (ng/ml)	103,81(86,51-167,86)	105,43(88,41-172,73)	0,957
BUN: kan üre nitrojeni, CRP:C- reaktif protein, EKO: ekokardiyografi; GFR: glomerüler filtrasyon hızı, hs-troponinT:yüksek duyarlılıklı troponin T, K:potasyum, Na:sodyum; NT-proBNP:N terminel pro beyin natriüretik peptid, sPAB: pulmoner arter basıncı, TAPSE: triküspit anulus sistolik düzlem değişimi, WBC:beyaz kan hücresi			

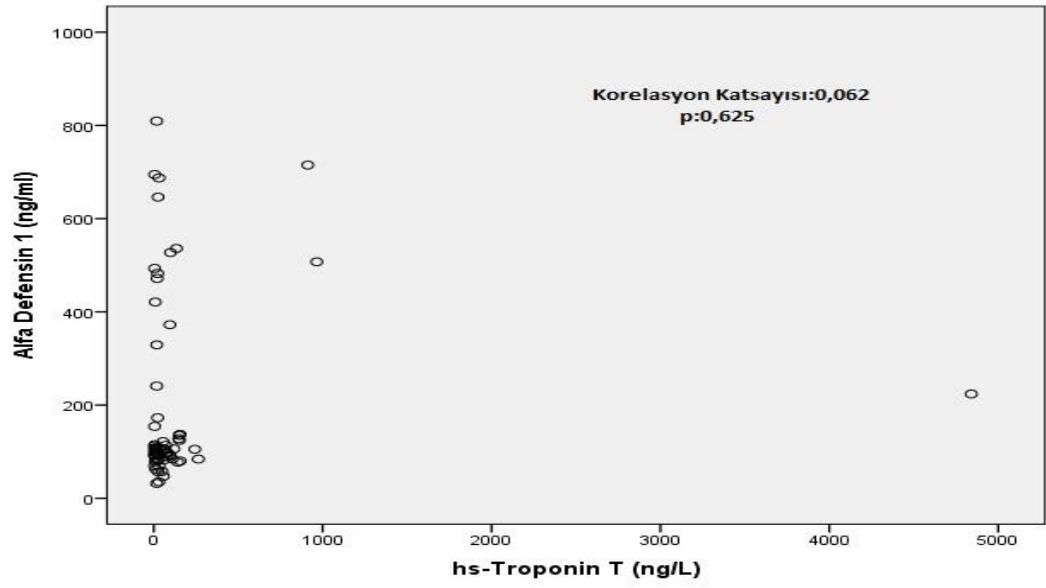
*Normal dağılım özelliği gösteren değişkenlerde veriler ortalama ± standart sapma, normal dağılım özelliği göstermeyen değişkenlerde veriler ortanca (çeyrekler açıklığı) şeklinde verilmiştir.

4.6. Alfa Defensin 1 Düzeylerinin Kısa Dönem Mortalite Belirteçleri ile İlişkisi:

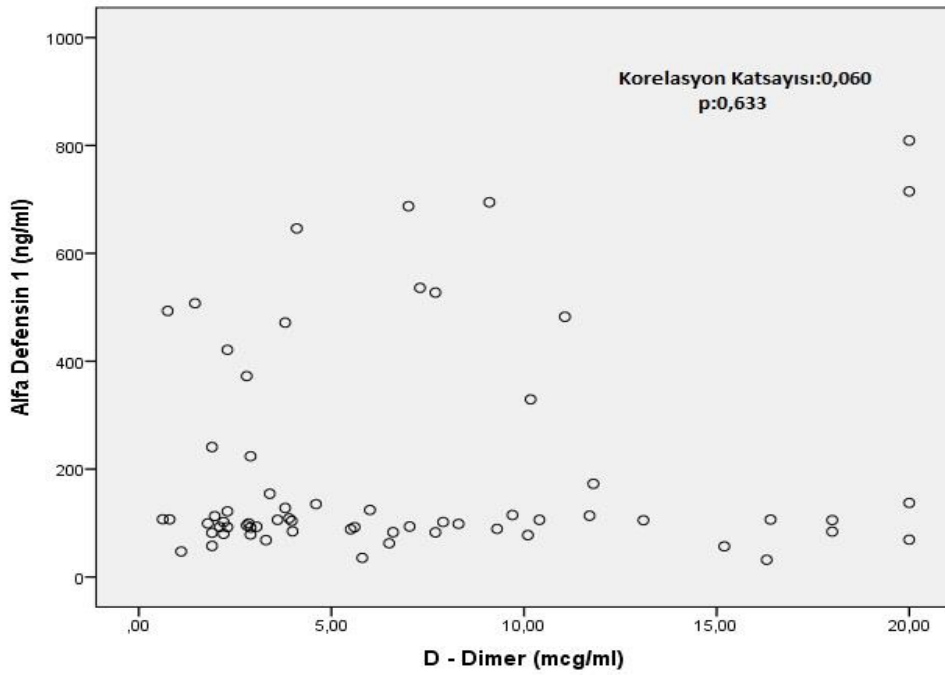
Çalışmamızda akut PTE’de kısa dönem mortalite belirteçlerinden olan kardiyak biyomarkerlar (NT-proBNP ve hs-troponin T) ile serum alfa defensin 1 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r:0,077$, $p:0,539$; $r:0,062$, $p:0,625$). Benzer şekilde serum alfa defensin 1 düzeyleri ile serum D-dimer düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r:0,060$; $p:0,633$).



Şekil 4. Alfa defensin 1 ile NT-pro-BNP düzeyi arasındaki ilişki



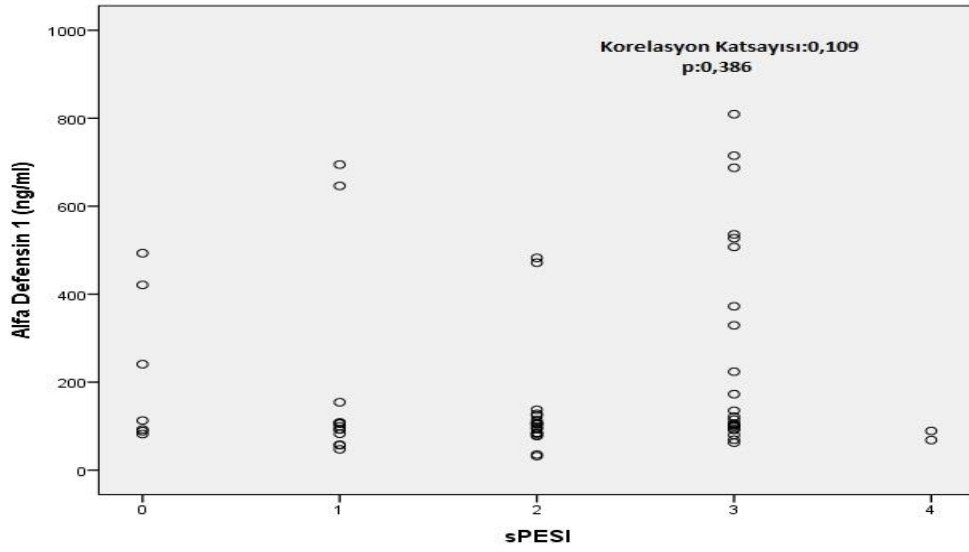
Şekil 5. Alfa defensin 1 ile hs-troponin T düzeyi arasındaki ilişki



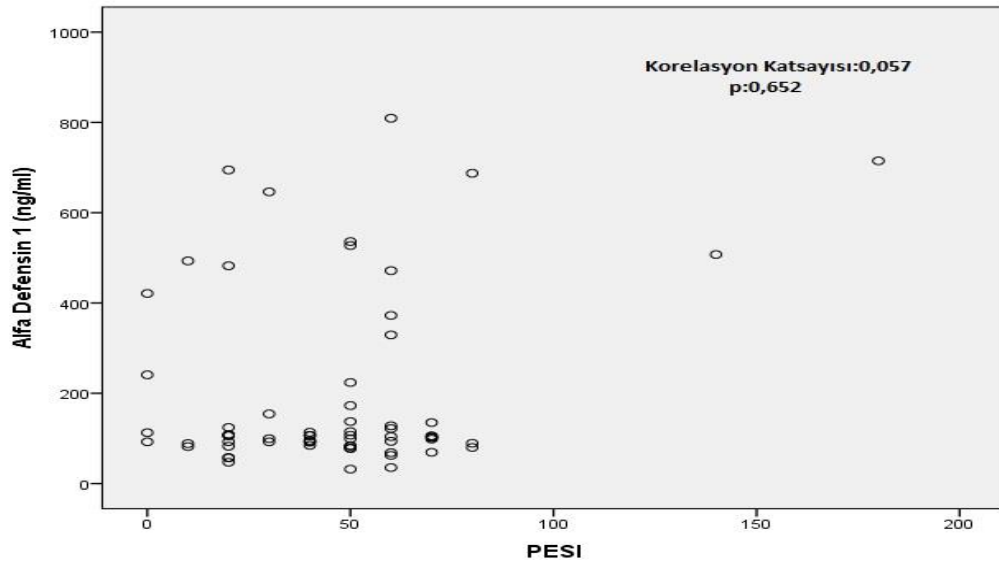
Şekil 6. Alfa defensin 1 ile D-dimer düzeyi arasındaki ilişki

4.7. Alfa Defensin 1 Düzeylerinin Klinik Skorlama Belirteçleri ile İlişkisi

Serum alfa defensin 1 düzeyleri ile PESİ ve sPESİ skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r:0,057$, $p:0,652$; $r:0,109$, $p:0,386$). Hastaların korelasyon eğrileri şekil 7 ve 8’de verilmiştir.

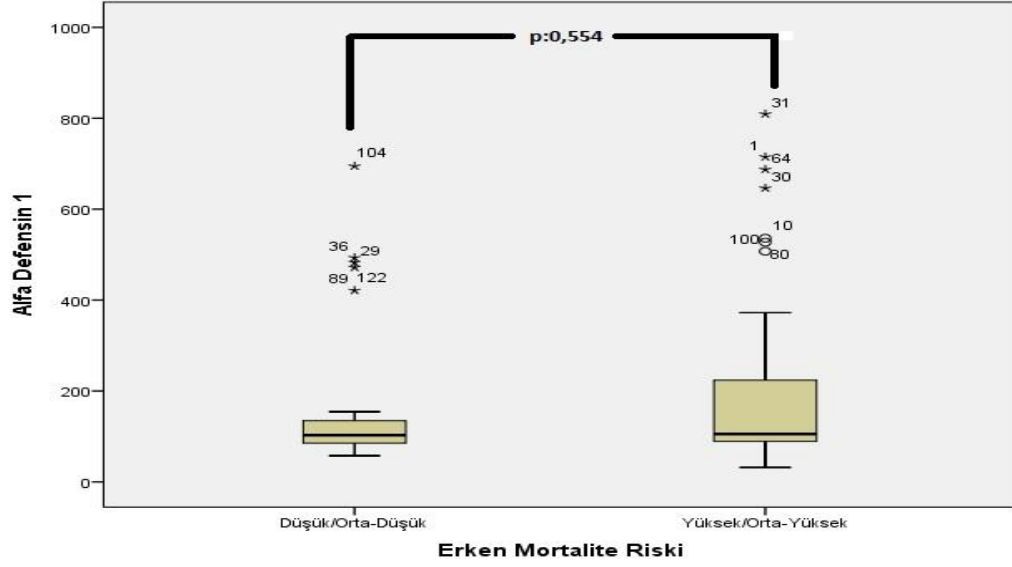


Şekil 7. Alfa defensin 1 ile sPESİ skoru arasındaki ilişki



Şekil 8. Alfa defensin 1 ile PESİ skoru arasındaki ilişki

Benzer şekilde serum alfa defensin 1 düzeyleri ile 30 günlük erken mortalite risk sınıflamasına göre yapılan gruplar arasında da anlamlı korelasyon saptanmadı (p:0,554).



Şekil 9. Alfa defensin 1 ile erken mortalite risk grupları arasındaki ilişki

Tablo 14. Alfa defensin 1 düzeylerinin PESİ, sPESİ, NT-proBNP, D-dimer ve troponin düzeyleri ile korelasyonu

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı	P
PESİ	0,057	0,652
sPESİ	0,109	0,389
NT-proBNP	0,077	0,539
Troponin T	0,062	0,625
D-dimer	0,060	0,633
NT-proBNP: N terminal pro beyin natriüretik peptit, sPESİ: basitleştirilmiş PESİ, PESİ: pulmoner emboli şiddet indeksi		

Akut PTE hastalarını erken mortalite risk sınıflamasına göre hastaları iki gruba ayırdığımızda (düşük ve orta-düşük risk grubundaki hastaları grup 1, yüksek ve orta-yüksek risk grubundaki hastaları grup 2 olarak); grup 2'deki hastalar daha

yaşlı olma eğilimindeydi ($p=0,001$) ve benzer şekilde grup 2'deki hastalarda HT oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,015$). Diğer demografik özellikler açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca grup 2'deki hastalarda grup 1'deki hastalara kıyasla hs-troponin T ile NT-proBNP değerleri, PESİ ve sPESİ skorları daha yüksek saptanırken ($p<0,001$), arteriyel oksijen saturasyonları anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,001$). Benzer şekilde grup 2'deki hastalarda kreatin değerleri, grup 1'deki hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,011$). Ekokardiyografik ölçümlerden sağ ventrikül ile sağ atrium çapları ve s(PAB) değerleri grup 2'de daha yüksek, TAPSE ise daha düşük saptandı (tüm değişkenler için p değeri $<0,001$). Keza grup 2'deki RV/LV>1 olan hasta sayısı, grup 1'deki hasta sayısına göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,022$). Ayrıca grup 2'deki hastalarda median nabız sayısı anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,029$). Her iki grup arasında diğer laboratuvar ve ekokardiyografik ölçümler açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Benzer şekilde alfa defensin 1 düzeyleri açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,554$).

Tablo 15. Erken mortalite risk gruplarına göre akut pulmoner emboli hastalarının karşılaştırılması

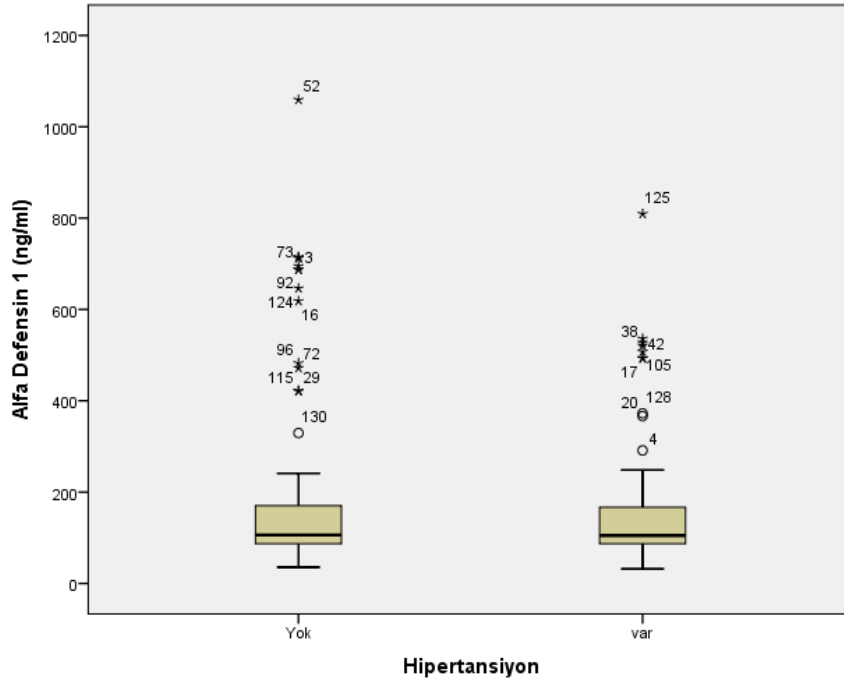
Değişkenler	Grup 1 (n=24)	Grup 2 (n=41)	p
Yaş (ort,ss), yıl	53±17	68±15	0.001
Cinsiyet (erkek), n(%)	12(50,0%)	19(46.3%)	0.776
Hipertansiyon,n(%)	6(25.0%)	23(56.1%)	0.015
Diyabet, n(%)	2(8.3%)	7(17.1%)	0.466
Hiperlipidemi, n(%)	3(12.5%)	3(7.3%)	0.662
Sigara, n(%)	8(33.3%)	6(14.6%)	0.077
Koroner Arter Hastalığı, n(%)	5(20.8%)	9(22.0%)	0.916
Kalp Yetmezliği, n(%)	0	6(14.6%)	0.077
Serebrovasküler Hastalık, n(%)	1(4.2%)	2(4.9%)	1.000
Akciğer Hastalığı, n(%)	4(16.7%)	8(19.5%)	1.000
Kanser, n(%)	3(12.5%)	12(29.3%)	0.122
Hemoglobin, (gr/dl)	12,4±1,7	12,3±2,3	0.924
Platelet sayısı*10 ³	227(179-299)	227(169-278)	0.510
WBC*10 ³	8210(6700-9600)	8360(7000-12250)	0.475
Kreatin, (mg/dl)	0,71±0,14	0,94±0,49	0.011
Na	138±2,6	138±4,4	0.722
K	4,1±0,4	4,3±0,6	0.064
CRP, (mg/dl)	24.5(10.4-68.2)	22.6(14.6-50.0)	0.930
D-dimer, (mcg/ml)	3.50(2.10-7.80)	6.60(2.90-10.40)	0.082
Hs-troponin T, (ng/L)	9(5-14)	63(30-134)	<0.001
NT-proBNP, (pg/ml)	64(37-166)	1912(591-4434)	<0.001
Laktat	1.3(1.0-1.9)	1.5(1.2-2.0)	0.161
Alfa defensin 1 (ng/ml)	103(85-135)	105(89-224)	0.554
Ekokardiyografi			
RVDSÇ	3.(3.6-4.2)	4.2(4.0-4.5)	<0.001
RA	3.9(3.8-4.4)	4.5(4.3-4.7)	<0.001
TAPSE	18(18-19.5)	17(15-18)	<0.001
sPAB	30(26-37)	45(35-55)	0.001
RV/LV Oranı	0.83(0.75-0.90)	0.89(0.87-1.02)	0.005
RV/LV>1	1(4.2%)	12(29.3%)	0.022
Klinik			
Dispne	16(66.7)	25(61.0)	0.669
Göğüs ağrısı	6(25.0)	10(24.4)	
Senkop	0	3(7.3)	
Hemoptizi	2(8.3)	3(7.3)	
Sistolik Kan basıncı (mmHg)	128(120-144.5)	135(125-144)	0.254
Diastolik kan basıncı (mmHg)	80(70-90)	81(70-90)	0.764
Nabız/dk	111(99-124)	118(111-126)	0.029
SaO2 (%)	91(88-93)	87(85-89)	<0.001
PESİ	25(15-50)	50(40-70)	<0.001
sPESİ	1(0.5-2.0)	3(2-3)	<0.001

CRP: C-reaktif protein, K:potasyum,hs-troponin T:yüksek duyarlılıklı troponin T, NT-proBNP:N terminal pro beyin natriüretik peptid, LV:sol ventrikül, Na:sodyum, PESİ:Pulmoner emboli şiddet indeksi, sPESİ:basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi, RA:sağ atrium, RV:sağ ventrikül, RVDSC:sağ ventrikül diyastol sonu çapı, SaO2:oksijen saturasyonu, sPAB:sistolik pulmoner arter basıncı, TAPSE: triküspit anulus sistolik düzlem değişimi

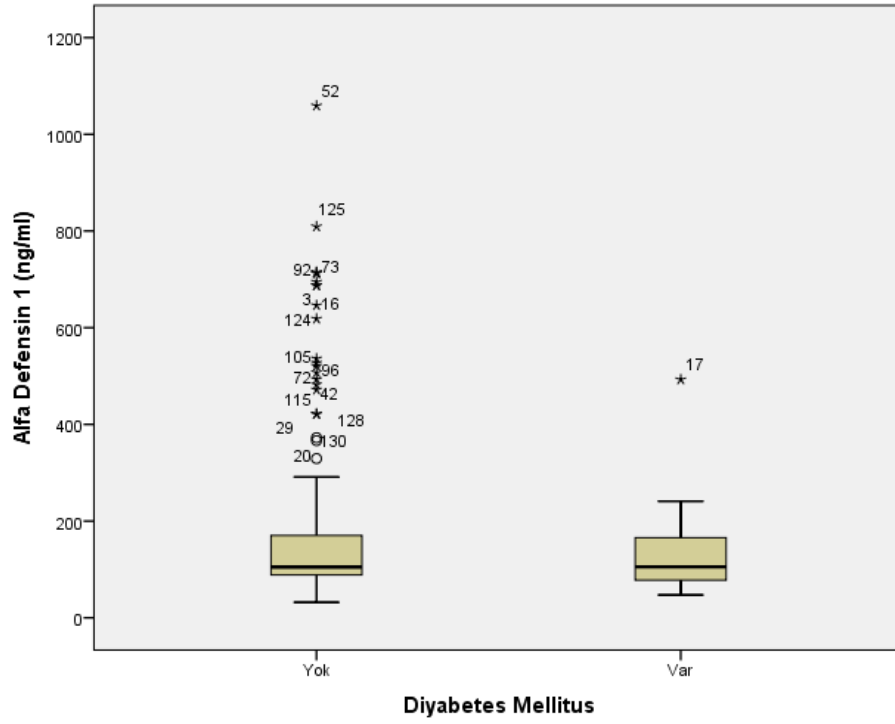
*Normal dağılım özelliği gösteren değişkenlerde veriler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım özelliği göstermeyen değişkenlerde veriler ortanca (çeyrekler açıklığı) şeklinde verilmiştir.

4.8. Alfa Defensin 1 düzeylerinin HT, DM, KAH, HPL ve Kanser Hastalarındaki Düzeyleri

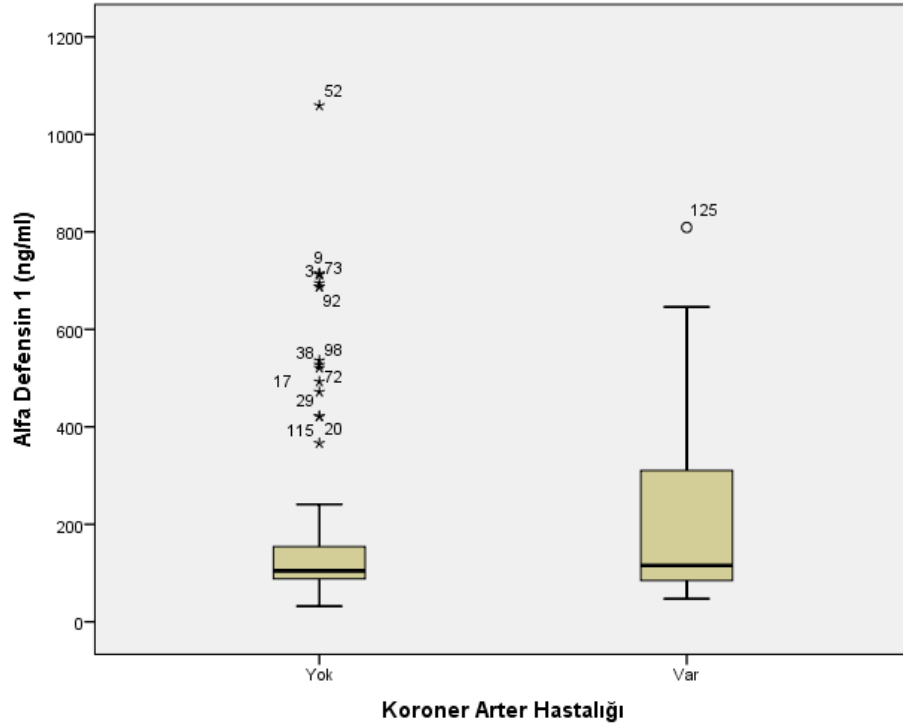
Çalışmamızda hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve kanserli hastalarda alfa defensin 1 düzeyleri ayrı ayrı incelenmiş olup, bu hastalarla mevcut komorbiteleri olmayan hastalar arasında plazma alfa defensin 1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla p değerleri p = 0,792; p=0,516; p=0,501; p=0,050, p=0,638).



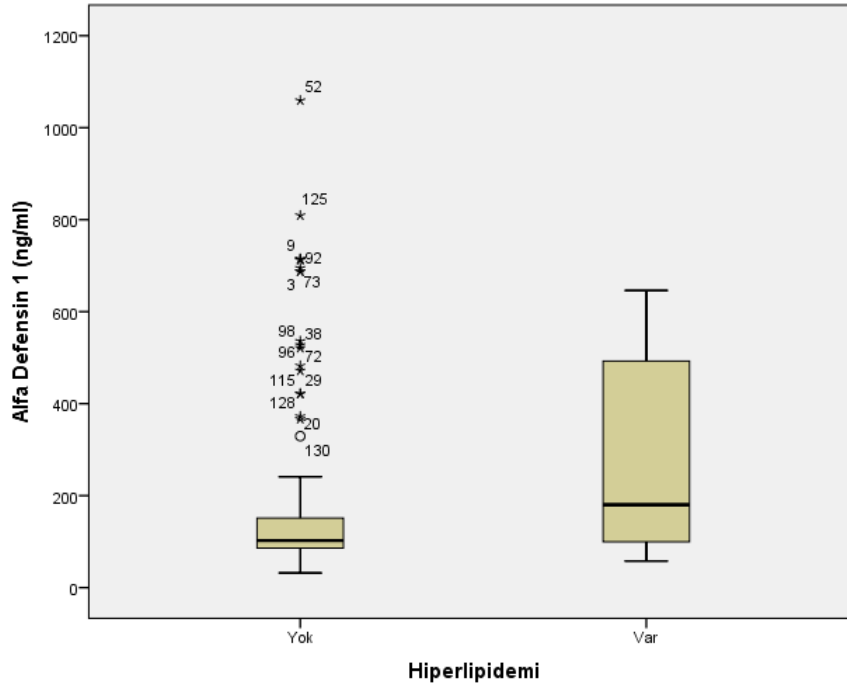
Şekil 10. Alfa defensin 1 düzeyi ile hipertansiyon (HT) arasındaki ilişki (HT yok: 106(84-207); HT var: 105(92-135); p:0,792)



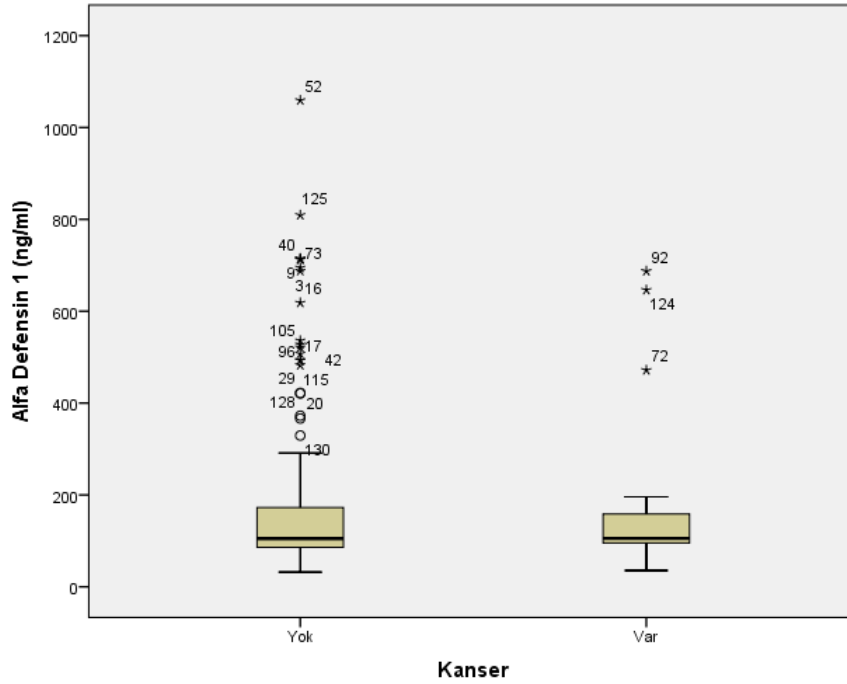
Şekil 11. Alfa defensin 1 düzeyi ile diyabet mellitus (DM) arasındaki ilişki (DM yok: 105(88-173); DM var: 105(74-166); p: 0,516)



Şekil 12. Alfa defensin 1 düzeyi ile koroner arter hastalığı (KAH) arasındaki ilişki (KAH yok:105(88-154) vs. KAH Var:116(85-310); p:0,501)



Şekil 13. Alfa defensin 1 düzeyi ile hiperlipidemi (HPL) arasındaki ilişki (HPL yok: 102(86-151) vs. HPL var: 180 (99-493); p:0,050)



Şekil 14. Alfa defensin 1 düzeyi ile kanser arasındaki ilişki (Kanser yok: 105 (86-173) vs. Kanser var: 105 (95-159); p: 0,638)

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, akut PTE hastalarında serum alfa defensin 1 düzeylerinin kontrol gruba kıyasla yüksek olup olmadığını ve aynı zamanda serum alfa defensin 1 düzeylerinin akut PTE'deki mortalite belirteçleriyle olan ilişkisini incelemeyi amaçladık. Sonuçta; akut PTE saptanan hastalarla kontrol grup arasında serum alfa defensin 1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptamadık. Benzer şekilde PTE saptanan hastalarda serum alfa defensin 1 düzeyleri ile mortalite belirteçleriyle arasında da herhangi bir anlamlı korelasyon saptamadık. Bu çalışma, literatürde akut PTE hastalarında serum alfa defensin 1 düzeylerini inceleyen ilk çalışma olması açısından önemlidir.

Çalışmamızda kullandığımız molekül olan alfa-defensinler, vücutta özellikle çeşitli enfeksiyonlar sırasında dolaşıma salınırlar[55]. İnflamasyondaki rolünün yanısıra yapılan çalışmalarda, alfa defensinlerin trombüs oluşumunu hızlandırdığı, in vitro fibrinolize karşı dirençli trombüsler oluşturduğu, heparin direncini indüklediği ve trombüs oluşumunu kolaylaştırdığı saptanmıştır[56]. Ayrıca alfa defensinlerin, erken aterogenez gelişim evresinde endotelial hücre işlev bozukluğuna da neden oldukları bildirilmiştir[57]. Bu kompleks etkilerinin yanında yapılan çalışmalarda alfa defensinlerin kapiller tüp formasyonunu ve angiogenezi de inhibe ettiği bildirilmiştir[58].

Bu çalışmada daha önce belirttiğimiz gibi akut PTE saptanan hastalarla kontrol grubundaki olgular arasında plazma alfa defensin 1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca, plazma alfa defensin 1 düzeyleriyle PTE'li hastalarda olumsuz prognozu gösteren sağ ventrikül disfonksiyonunun klinik, görüntüleme (TTE) ve laboratuvar belirteçleri (troponin

T, pro-BNP) ile arasında da herhangi bir anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde, plazma alfa defensin 1 düzeylerinin ne klinik skorlama sistemleriyle (PESİ, sPESİ) ne de erken mortalite risk sınıflamasına göre yapılan gruplar ile arasında herhangi bir anlamlı ilişki yoktu. Çalışmamızda PTE tanısı konan hastalarda sadece tek örnek kanda alfa defensin 1 düzeylerine bakılmış olması, pulmoner tromboembolizmin karmaşık ve dinamik fizyopatolojisi gözönüne alındığında, çalışmamızın sonuçlarını etkileyen önemli nedenlerden birisi olabilir. Bunun yanında, akut PTE hastalarında zamanla plazma alfa defensin 1 düzeylerinin değişip değişmediği ve varsa prognostik önemi hakkında verilerimizin olmaması, bu konuda daha ileri çalışmalar yapılması ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır. Çalışmamızda hemodinamik olarak instabil olan hasta sayısının nispeten az olması, çalışmamızdaki bulguların yüksek riskli hastalar için geçerliliğini engellemektedir. Ayrıca, çalışmamızda PTE'li hasta grubunda ilaç kullanım verilerinin olmayışı, plazma alfa defensin 1 düzeyleri ile olası ilaç etkileşim ihtimali gözönüne alındığında, mevcut sonuçları etkilemiş olabilir. Son olarak çalışmamızda, hem akut PTE'li hasta grubunda hem de kontrol olgularında plazma alfa defensin 1 düzeyleri için aşırı değerlerin fazla olmasının, sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamasının önemli nedenlerinden birisi olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde kardiyak patolojilerde de serum alfa defensin 1 düzeyleri geniş bir yelpazede araştırılmıştır. HNP'lerin endotel disfonksiyonu ve lipid metabolizma bozukluğuna neden oldukları gösterilmiştir. HNP'ler çözeltide LDL ile kompleksler oluştururlar ve endotel yüzeylerine LDL bağlanmasını arttırırlar. İnflamasyon ve ateroskleroz arasındaki ilişki göz önüne alındığında, koroner arter

hastalıkları ve akut koroner sendromlar da dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarda HNP'ler biyolojik birer belirteç olabilirler ve hatta potansiyel terapötik hedef olarak bu iki kavram arasında bir bağlantı görevi görebilirler[58]. Keza 2012 yılında Zhao ve ark. akut koroner sendromlu hastalarla yaptığı bir çalışmada, plazma alfa defensin 1-3 düzeylerinin bu hastalarda anlamlı bir şekilde artmış olduğunu ve bu hastalarda iskemi süresiyle plazma alfa defensin düzeylerinin korele olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda koroner arter hastalığı olan hastalarda, KAH olmayan hastalara kıyasla plazma alfa defensin 1 düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptamadık. Bu farklılığın nedeni, çalışmamızda AKS ile başvuran hastaları dışlama kriterlerimiz içerisine almış olmamız ve örneklem boyutumuzun nispeten küçüklüğü olabilir.

Benzer şekilde, hiperkolesterolemili hastalarla yapılan bir çalışmada, alfa defensin 1-3 gen ekspresyonunun, bu hastalarda dislipidemide rol oynadığı tespit edilmiştir[59]. Yapılan başka bir çalışmada ise alfa defensinlerin (1-3), hiperkolesterolemi veya vasküler disfonksiyonu olan hastalarda klinik etkilere sahip olabileceği bildirilmiştir[60]. 2017 yılında Paulin ve ark. yaptığı bir çalışmada, alfa defensin 1'in karaciğerde LDL kolesterolün klirensini artırarak hiperkolesterolemiye bağlı ateroskleroza önleyici etkisinin olduğu saptanmıştır[61]. Bizim çalışmamızda ise hiperlipidemisi olan hastalarla, HPL olmayan hastalar arasında plazma alfa defensin 1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptamadık. Bu sonucun en önemli sebebi, literatürdeki çalışmalarda hiperlipidemili hasta sayısının çalışmamızdaki hasta sayısından çok daha fazla olması olabilir. Ayrıca, çalışmamızda PTE hastalarına ait ilaç kullanım verileri de

yoktu. Dolayısıyla, hiperlipidemi tanısı almış hastalarda statin kullanımının olası alfa defensin 1 düzeylerine etkisi bilinmemektedir.

Kronik kalp yetmezliği hastalarıyla yapılan bir çalışmada, yüksek serum alfa defensin 1 ve NT-proBNP kombinasyonunun, kalp yetmezliğinde iyi bilinen prognostik biyomarkernlardan bağımsız olarak artan önemli prognostik bilgiler sağladığı tespit edilmiştir[55]. Benzer şekilde Christensen ve ark. yaptığı çalışmada, kronik kalp yetmezliğinde yükselmiş serum alfa defensin 1 düzeylerinin, bu hastalarda önemli prognostik bilgiler sağlayabileceği tespit edilmiştir[62].

Literatürde DM ile takipli hastalarla yapılan çalışmalarda, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, diyabeti olan (tip 1 ve tip 2) hastalarda plazma alfa defensin 1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır[63]. Benzer şekilde 2012 yılında tip 1 diyabeti olan hastalarla yapılan bir çalışmada, plazma alfa defensin düzeylerinin bu hastalarda yüksek saptandığı bildirilmiştir[64]. Çalışmamızda diyabeti olan hastalarla, diyabeti olmayan hastalar arasında plazma alfa defensin 1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptamadık. Bu farklılığın sebeplerinin, çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların ilaçlarını düzenli kullanıyor olmaları, buna bağlı kan glukoz düzeylerinin regüle olması ve hasta sayımızın nispeten az olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatüre baktığımızda malign hastalıklarda da serum alfa defensin 1 düzeyleri fazlasıyla araştırılmış olup; yapılan bir çalışmada kolorektal kanserli dokularda normal kolon dokusuna kıyasla HNP 1-3 konsantrasyonları yüksek saptanmış ve yine bu çalışmada HNP 1-3'ün kolorektal adenom ve karsinomların gelişiminde erken birer biyobelirteç olabilecekleri belirtilmiştir[65].

Bu çalışmayla benzer şekilde alfa defensin 1-3'ün Renal Hücreli Karsinom'larda [66] ve mide kanserlerinde [67] yüksek saptandığı ve bu kanserlerde alfa defensinlerin (HNP 1-3) tanı ve prognoz açısından potansiyel birer biyobelirteç olabileceklerini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise nispeten az sayıdaki kanserli hastada serum alfa defensin 1 düzeyleri incelenmiş olup, bu hastalarda herhangi bir kanser öyküsü olmayan hastalara kıyasla serum alfa defensin 1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptamadık. Kanserli hasta sayısının çalışmamızda az sayıda olması ve farklı kanser türlerinde alfa defensin 1 düzeylerinin ve rollerinin farklılık gösterebileceği ihtimali, çalışmamızla literatür verileri arasındaki uyumsuzluğun önemli birer nedeni olabilir. Ayrıca, çalışmamızdaki kanserli hastaların büyük bir kısmının remisyonda olması, hastalığın aktif sürecinde olmaması, hatta hastaların bir kısmının tedavisinde tam kür sağlanmış olması, bu farklılığı oluşturan nedenlerin en başında gelebilir.

Pulmoner tromboemboli yaşla artan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda venöz tromboemboli insidansının 80 yaş ve üzeri bireylerde, beşinci dekada göre neredeyse sekiz kat daha fazla olduğunu göstermektedir[3]. 2011 yılında yapılan çok merkezli EMPEROR çalışmasında ortalama yaş 56,5 iken, 65 yaş üzerindeki PTE'li olgu oranı % 33,5 olarak tespit edilmiştir[68]. Çalışmamızda bu bulgularla benzer şekilde akut PTE'li hastalarda ortalama yaşı 63 olarak, 65 yaş üzeri PTE'li hasta oranını ise %44,6 olarak saptadık. Ayrıca çalışmamızda, erken mortalite risk sınıflamasına göre orta-yüksek ve yüksek risk grubundaki hastalar, orta-düşük ve düşük risk grubundaki hastalara kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha ileri yaşta olma eğilimindeydi.

Akut PTE saptanan hastalar arasında literatürde cinsiyet dağılımında farklılıklar olduğu gözlenmektedir. Tanabe ve ark. yaptığı çalışmada, akut PTE hastalarının % 55,7'sinin erkek olduğu bildirilmiştir[69]. Benzer şekilde Tak ve ark. yaptığı çalışmada, erkeklerde kadınlara oranla akut PTE insidansının 1,2 kat yüksek olduğu belirtilmiştir[70]. Bu çalışmalara zıt olarak Keller ve ark. yaptığı çalışmada, PTE'den en sık etkilenen grubun %59,7 oranla kadın cinsiyet olduğu saptanmıştır[71]. Keza bu çalışmaya benzer şekilde literatürde akut PTE'nin en sık kadın cinsiyeti etkilediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur[72-74]. Bizim çalışmamızda ise bazı yayınlarla benzer şekilde akut PTE'nin en sık kadın cinsiyette görüldüğünü tespit ettik. Literatürdeki bu farklılıklar, mevcut çalışmaların az sayıdaki hasta popülasyonları üzerinde yapılmış olması ve birçoğunun kesitsel tarzda yapılmış olması olabilir.

Akut PTE saptanan hastaların komorbiditesini incelediğimizde, 2011 yılındaki EMPEROR çalışmasında en sık eşlik eden komorbiditenin %45,6 ile hipertansiyon olduğu belirtilmiştir[68]. Benzer şekilde 2017 yılında İsveç'te yapılan bir çalışmada akut PTE'li hastalarda görülen en sık komorbiditenin hipertansiyon, ikinci sıklıkta ise kardiyak hastalıklar olduğu saptanmıştır[75]. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmalarla uyumlu olarak PTE'li hastalarda en sık eşlik eden hastalıkların hipertansiyon, kanser ve koroner arter hastalığı olduğunu saptadık. Bu bulgunun en önemli nedeninin, PTE'nin ve belirttiğimiz hastalıkların ileri yaşlarda daha sık görülmesi olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca bazı kanser türlerinin (adenokanserler) PTE için en önemli tetikleyici faktör olması, bu bulgunun önemli sebeplerinden birisi olabilir.

Akut PTE hastalarında özellikle sağ ventrikül ardyükünün artması neticesinde ortaya çıkan EKG değışiklikleri sıklıkla görülürler ve kötü prognoz ile ilişkili oldukları belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada başvuru esnasında en sık saptanan EKG patolojilerinin sinüs taşikardisi, S1Q3T3 paterni, sağ aks sapması, RBBB ve AF olduğu saptanmıştır [76]. Hastaların önemli bir kısmında ise başvuru EKG'sinde herhangi bir patoloji saptanamayabilir. Bu nedenle EKG'nin tanısal açıdan faydası kısıtlıdır. Benzer şekilde EMPEROR çalışmasında hastaların büyük bir kısmında (%24) EKG'de herhangi bir patoloji saptanmamıştır[68]. Çalışmamızdaki EKG bulgularına baktığımızda ise sıklık sırasına göre %37 olguda sinüs taşikardisi, %13,8 olguda normal sinüs ritmi ve %12,3 olguda ise AF mevcuttu.

PTE-DVT ilişkisine baktığımızda, 2003 yılında Torbicki A. ve ark. yaptığı bir çalışmada, PTE'li olguların %53'ünde DVT saptanmıştır[77]. 2009 yılında ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmada ise olguların %56,4'ünde DVT tespit edilmiştir[78]. Bizim çalışmamızda ise akut PTE hastalarında DVT oranını %53,8 olarak saptadık. Çalışmamızda literatürdeki çalışmalarla benzer oranlarda DVT saptamakla beraber; doppler USG'nin kullanıcı bağımlı olması, obez hastalarda optimal değerlendirilmenin yapılamaması ve proksimal venlerin teknik olarak yeterince görüntülenememesi gibi sebeplerle, bu oranların hem bizim çalışmamızda hem de diğer çalışmalarda daha yüksek düzeylerde olabileceğini düşünmekteyiz.

Akut pulmoner tromboemboli tanısı konulan hastaların erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (masif olmayan) olarak ayırdedilmesi, tedavi seçeneklerini (antikoagülan/trombolitik) ve

prognozu belirler[79, 80]. Masif PTE'ye bağlı akut sağ kalp yetersizliğinin neden olduğu kardiyovasküler kollapsın en önemli klinik bulgusu hipotansiyondur. Hipotansiyon ve kardiyojenik şok varlığı, erken ölüm riski ile doğrudan ilişkilidir. Bu hastalar, akut PTE olgularının %5'inden azını oluştururlar[81]. Çalışmamızda erken mortalite riski sınıflamasına göre olgularımızın %92,3'ü orta risk (%61,5'i orta-yüksek risk, %30,8'i orta-düşük), %6,2'si düşük risk ve ayrıca literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde hastaların sadece %1,5'inin yüksek risk grubunda olduğunu saptadık.

Hemodinamik olarak stabil akut PTE saptanan hastalarda prognozu belirleyen en önemli faktör akut sağ ventrikül disfonksiyonudur. Akut PTE, pulmoner arteriyel sistemin ve sağ ventrikülün (RV) basıncını artırarak sağ kalp yetmezliğine ve dolaşım kollapsına ilerleyebilen sağ ventrikül disfonksiyonuna (RVD) neden olur[82]. RV işlev bozukluğu olan hastalar, başlangıçta hemodinamik olarak stabil olsalar bile, olmayanlara göre daha yüksek bir ölüm oranına sahiptir[83]. Bu nedenle, RV işlev bozukluğunun varlığı, akut PTE'li hastalarda olumsuz klinik sonuç için bir belirteçtir. Bunun yanında tanı öncesi hastanın hemodinamik rezervi ve ek hastalıkların varlığı da erken prognozu etkiler. Ayrıca bu hastalarda prognoz açısından birtakım parametreler de kullanılır. Bu parametreler; klinik (PESİ ve sPESİ skorları), sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri (EKO, BT ANJİO, BNP, NT-proBNP), trombotik yük belirteçleri (D-dimer) ve miyokardiyal hasar belirteçleri (troponinler vs...) olarak sınıflandırılabilir.

Transtorastik eko-kardiyografi sağ ventrikül işlev bozukluğunu saptamada en yaygın kullanılan birinci basamak tetkiktir[84]. TTE, akut basınç yüklenmesi

sonucunda sağ ventrikülün morfolojisi ve fonksiyonunda meydana gelen değişiklikleri saptamada günümüzde en sık kullanılan tetkiktir. Ayrıca TTE ile RVD'nun yanında masif PTE ile karışabilecek miyokard enfarktüsü, aort diseksiyonu, perikard tamponadı ve kardiyojenik şok gibi hayatı tehdit edebilen durumların ayırıcı tanısı da yapılabilir. EKO'da RVD, akut PTE'li hastaların yaklaşık %25'inde mevcuttur[85]. Çalışmamızda RVD göstergesi olarak sayısal veri olması ve daha objektif ölçüm yöntemi olması nedeniyle pulmoner arter basınç (PAB) yüksekliği belirlendi ve kılavuza uygun olarak sınır değer 36 mmHg olarak belirlendi. Çalışmamızda, akut PTE'li hastaların %69,2 'sinde PAB yüksekliği saptandı. Ayrıca çalışmamızda, sağ kalp boşluklarında genişleme ($RV > 4,2$; $RA > 4,4$ cm) saptanan PTE'li hasta oranını %58,5, $RV/LV > 1$ olan hasta oranını %20, $TAPSE < 16$ mm olan hasta oranını ise %16,9 olarak saptadık. Literatürdeki çalışmalarda RVD'yi belirlemek için farklı eko parametrelerinin kullanılması ve referans değerlerin farklı olması, çalışmalar arası karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Dolayısıyla, çalışmalar arasında büyük farklılıklar olabileceği beklenen bir sonuçtur.

Sağ ventrikül disfonksiyonunu saptamada ekokardiyografinin yanında birtakım biyobelirteçler de pratikte sık kullanılmaktadır. Örneğin troponinler, pro-BNP ve D-dimer gibi biyobelirteçler özellikle düşük riskli PTE hastalarını belirlemede potansiyel belirteçlerdendir. Akut PTE'ye bağlı sağ ventrikül basıncının aşırı artması, artmış miyokardiyal gerilme ile ilişkilidir, bunun sonucunda da BNP ve NT-proBNP gibi natriüretik peptidler salınır. Bu nedenle, natriüretik peptidlerin plazma seviyeleri, akut PTE'deki sağ ventrikül işlev bozukluğunun ve hemodinamik bozulmanın ciddiyetini yansıtır. Hemodinamik

açından stabil akut PTE'li hastalarda, artmış natriüretik peptid değerleri erken mortalite açısından düşük özgüllük ve düşük öngördürücü değere sahiptir; ancak düşük natriüretik peptid düzeyleri ise yüksek hassasiyet ile olumsuz erken klinik sonuçları dışlayabilir[3, 86-88]. Çalışmamızda literatürdeki bu yayınlarla benzer şekilde, orta-yüksek ve yüksek risk grubunda olan hastalarda düşük ve orta-düşük risk grubundaki hastalara kıyasla NT-proBNP düzeylerini anlamlı bir şekilde yüksek saptadık ($p<0,001$). Ayrıca, çalışmamızda akut PTE'li hastalarda pro-BNP düzeyleri, kontrol gruba göre anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0,001$).

Akut PTE'li hastalarda prognostik önemi olan ve aynı zamanda RVD göstergesi olan diğer bir belirteç ise miyokarda spesifik enzimler olan troponinlerdir (troponin-I ve troponin-T). Masif PTE varlığında gelişen akut sağ kalp yetmezliği nedeniyle sağ ventrikülde dilatasyon ortaya çıkar ve bunun sonucunda sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artar. Sağ koroner arter dolaşımı azalır, sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler oluşabilir ve sonuçta bu alanlardan troponin salınımı artar[3]. Masif PTE nedeni ile ölen hastaların otopsilerinde koroner arterlerinde herhangi bir tıkalıcı lezyon olmamasına rağmen transmural sağ ventrikül enfarktüsü tespit edilmiştir[89]. Çalışmamızda literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak NT-proBNP ile benzer şekilde orta-yüksek ve yüksek risk grubundaki hastalarda, orta-düşük ve düşük risk grubundaki hastalara kıyasla hs-troponin T düzeylerini anlamlı bir şekilde yüksek saptadık ($p<0,001$). Ayrıca çalışmamızda akut PTE saptanan hastalarda kontrol olgulara kıyasla hs-troponin T düzeylerini de anlamlı olarak daha yüksek saptadık ($p<0,001$).

PTE tanısından şüphenilen hastalarda radyolojik tetkiklerin birtakım olumsuz etkilerinden kaçınmak için, negatif öngördürü değeri yüksek olan D-dimer testi günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca D-dimer düzeyleri, akut PTE'li hastalarda tromboembolik yükün boyutu ile ilişkilidir ve tromboembolik yük arttıkça, serum D-dimer seviyeleri de paralel olarak artar. Literatürde D-dimer düzeyleri ile PTE ciddiyeti ve prognozu arasında çelişkili bulgular mevcuttur. Yapılan bir çalışmada; akut PTE tanısı konulan hastaların yaklaşık % 95,6'sında D-dimer seviyeleri yüksek bulunmasına rağmen, 30 günlük mortalite ile D-dimer seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır[90]. Bu çalışmadan farklı olarak Aujesky ve ark. yaptığı çalışmada ise D-dimer düzeyleri ile PTE ciddiyeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ve D-dimer seviyelerinin özellikle 1500 mikrog/l'nin altında olması, PTE'li hastalarda düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir[91]. Çalışmamızda akut PTE hastalarında kontrol gruba göre D-dimer düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmakla birlikte ($p<0,001$); D-dimer düzeyleri ile 30 günlük mortalite sınıflamasına göre yapılan gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($p=0,082$).

Akut PTE hastalarında prognostik tahmin oluşturmak için klinik parametreler kullanılarak birtakım skorlama sistemleri geliştirilmiştir. PESİ ve son yıllarda kullanılmaya başlanan basitleştirilmiş bir versiyonu olan sPESİ skorları, akut PTE'de kısa dönem mortalite riskini sınıflandırmayı amaçlayan pratik olarak doğrulanmış skorlama sistemleridir[92]. Yapılan bir çalışmada, PESİ ve sPESİ skorlama sistemine göre düşük riskli olarak sınıflandırılan hastaların kısa dönemde düşük komplikasyon riskine sahip oldukları ve her iki skorlama sisteminin de düşük riskli hastaları eşit derecede tanımladıkları saptanmıştır[93].

Zhou ve ark. 21 çalışmayı inceledikleri bir metanalizde, her iki skarlama sisteminin mortalite tahmininde benzer doğruluğa sahip olduklarını; ancak PESİ'nin erken dönem mortalite ve komplikasyonları öngörmeye daha yüksek doğruluk oranına sahip olduğunu belirtmişlerdir[94]. Bizim çalışmamızda ise kısa dönem mortalite riskine göre yapılan gruplamada, yüksek riskli ve düşük riskli gruplar arasında her iki skarlama sisteminin de benzer oranda anlamlı olduğu saptandı (p değerleri <0,001). Literatürdeki benzer çalışmalara paralel olarak çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında, pratikte daha kolay bir kullanım avantajı olan sPESİ skorunun kullanılması, PESİ skoruna göre akut PTE prognoz tayininde herhangi bir dezavantaj teşkil etmeyecektir.

PTE, inme ve miyokard enfarktüsden sonra üçüncü en sık kardiyovasküler sistem kaynaklı hastalıktır ve tüm dünyada en önemli mortalite ile morbidite nedenlerinden biridir. Ayrıca PTE'de erken tanı ve tedavi ile mortalite %30'lardan %3-10'lara kadar düşmektedir[95]. Bu nedenle PTE şüphesi olan hastalarda tüm klinik parametrelerin dikkatli bir şekilde incelenmesi elzemdir. PTE için çok miktarda risk faktörü mevcuttur. PTE oluşumuna yatkınlık oluşturan faktörleri sorgulamak da tanı ve tedavi açısından birtakım faydalı bilgiler sağlayabilir. Ancak bazı hastalarda herhangi bir kolaylaştırıcı faktör olmadan da PTE gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Bu faktörler arasında ileri yaş (>75), immobilizasyon, kanser, trombofili, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, alt ekstremitte fraktürü, travma ve majör cerrahiyi sayabiliriz [3]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak akut PTE hastalarında en sık saptadığımız kolaylaştırıcı faktörleri immobilizasyon, malignite ve ileri yaş olarak saptadık.

Akut PTE, geniş bir spektrum ve genellikle spesifik olmayan belirtiler nedeniyle teşhis edilmesi zor olabilen yaygın ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir kardiyovasküler hastalıktır. Hastalar tamamen asemptomatik olabileceği gibi, hemodinamik bozukluk neticesinde senkop, kardiyojenik şok veya ani kardiyak ölüm şeklinde de başvuru edebilirler. Geniş bir hasta popülasyonu ile yapılan bir çalışmada, hastalarda en sık görülen başvuru şikayetlerinin sırasıyla nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, çarpıntı, senkop ve hemoptizi olduğu saptanmıştır[96]. Literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde çalışmamızda en sık görülen semptomları nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizi olarak saptadık.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılıklar, hasta sayısının nispeten az oluşu ve çalışmanın tek merkezli olmasıdır. Ayrıca, çalışmamızda hemodinamik olarak instabil yani masif PTE'li hasta sayısının az olması, alfa defensin 1 düzeylerinin PTE'li hasta grubunda yüksek çıkmamasının en önemli nedenlerinden birisi olabilir. Bir diğer neden ise, hastalara ait kısa ve uzun dönem mortalite verilerinin olmaması olabilir. Şayet çalışmamızda PTE hastalarına ait mortalite verileri bulunsaydı, bu mortalite verilerine göre serum alfa defensin 1 düzeyleri belirlenebilir ve böylece bu hasta grubunda serum alfa defensin 1 düzeylerinin hem kısa dönem hem de uzun dönem mortalite bulgularıyla korelasyonu doğrudan saptanabilirdi. Keza serum alfa defensin 1 düzeylerine, akut PTE tanısı konma süreciyle birlikte, tedavi öncesi ve sonrasında da ayrı ayrı bakılabilseydi, serum alfa defensin 1 düzeylerinin tedavi takibinde kullanılabilecek bir biyobelirteç olup olmayabileceği konusunda da önemli veriler sağlanabilirdi. Bunların yanında

hastalara ait ilaç kullanım verilerinin de olmaması, PTE’li hastarla kontrol grup arasında plazma alfa defensin 1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmamasının muhtemel nedenlerden birisi olabilir. Bir başka kısıtlılık ise, hastalara uygulanan ekokardiyografi tetkikinin farklı kişiler tarafından yapılmış olmasıdır. Ayrıca TTE’nun kullanıcı bağımlı olması, obezite, göğüs deformitesi ve görüntüleme için uygun pozisyon sağlanamama gibi durumlar nedeniyle optimal değerlendirmenin yapılamamış olması, literatürdeki ve çalışmamızdaki kısıtlılıkların önemli birer nedenlerindendir. Bu kısıtlılıklar göz önüne alınarak ileride kısa ve uzun dönem mortaliteleri verileri olan, çok merkezli ve geniş popülasyonlu randomize çalışmalar yapılarak daha bilimsel sonuçların elde edilebileceğine inanmaktayız.

6.SONUÇ

Akut PTE saptanan hastalarla kontrol grup arasında serum alfa defensin 1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde, akut PTE'li hastalarda kısa dönem mortalite belirteçleri ile serum alfa defensin 1 düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.



7.KAYNAKLAR

1. Riedel, M., *Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis*. Heart, 2001. **85**(2): p. 229-40.
2. Richman, P.B., et al., *Prevalence and significance of nonthromboembolic findings on chest computed tomography angiography performed to rule out pulmonary embolism: a multicenter study of 1,025 emergency department patients*. Acad Emerg Med, 2004. **11**(6): p. 642-7.
3. Konstantinides, S.V., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Respir J, 2019. **54**(3).
4. Brook, M., et al., *Neutrophil-derived alpha defensins control inflammation by inhibiting macrophage mRNA translation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016. **113**(16): p. 4350-5.
5. Ganz, T. and R.I. Lehrer, *Antimicrobial peptides of leukocytes*. Curr Opin Hematol, 1997. **4**(1): p. 53-8.
6. Lehrer, R.I., A.K. Lichtenstein, and T. Ganz, *Defensins: antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells*. Annu Rev Immunol, 1993. **11**: p. 105-28.
7. Abu-Fanne, R., et al., *Neutrophil α -defensins promote thrombosis in vivo by altering fibrin formation, structure, and stability*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2019. **133**(5): p. 481-493.
8. Raskob, G.E., et al., *Thrombosis: a major contributor to global disease burden*. Semin Thromb Hemost, 2014. **40**(7): p. 724-35.
9. Grosse, S.D., et al., *The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs*. Thromb Res, 2016. **137**: p. 3-10.
10. Rathbun, S., *Cardiology patient pages. The Surgeon General's call to action to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism*. Circulation, 2009. **119**(15): p. e480-2.
11. The Lancet, H., *Thromboembolism: an under appreciated cause of death*. Lancet Haematol, 2015. **2**(10): p. e393.
12. Cohen, A.T., et al., *Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality*. Thromb Haemost, 2007. **98**(4): p. 756-64.

13. Wendelboe, A.M. and G.E. Raskob, *Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects*. Circ Res, 2016. **118**(9): p. 1340-7.
14. Tormene, D., et al., *Gender and the risk of venous thromboembolism*. Semin Thromb Hemost, 2011. **37**(3): p. 193-8.
15. DeMonaco, N.A., et al., *Pulmonary embolism incidence is increasing with use of spiral computed tomography*. Am J Med, 2008. **121**(7): p. 611-7.
16. Cushman, M., et al., *Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology*. Am J Med, 2004. **117**(1): p. 19-25.
17. White, R.H., *The epidemiology of venous thromboembolism*. Circulation, 2003. **107**(23 Suppl 1): p. I4-8.
18. Anderson, F.A., Jr. and F.A. Spencer, *Risk factors for venous thromboembolism*. Circulation, 2003. **107**(23 Suppl 1): p. I9-16.
19. Timp, J.F., et al., *Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis*. Blood, 2013. **122**(10): p. 1712-23.
20. de Bastos, M., et al., *Combined oral contraceptives: venous thrombosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(3): p. CD010813.
21. Rogers, M.A., et al., *Triggers of hospitalization for venous thromboembolism*. Circulation, 2012. **125**(17): p. 2092-9.
22. Tsai, A.W., et al., *Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology*. Arch Intern Med, 2002. **162**(10): p. 1182-9.
23. Abdul Sultan, A., et al., *Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England*. BMJ, 2013. **347**: p. f6099.
24. Dijk, F.N., et al., *Pulmonary embolism in children*. Paediatr Respir Rev, 2012. **13**(2): p. 112-22.
25. Ageno, W., et al., *Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis*. Circulation, 2008. **117**(1): p. 93-102.
26. Darze, E.S., et al., *Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit*. Chest, 2005. **128**(4): p. 2576-80.
27. Howell, M.D., J.M. Geraci, and A.A. Knowlton, *Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study*. J Clin Epidemiol, 2001. **54**(8): p. 810-6.

28. Schmidt, M., et al., *Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism*. J Thromb Haemost, 2011. **9**(7): p. 1326-33.
29. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development, G., *British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism*. Thorax, 2003. **58**(6): p. 470-83.
30. Barco, S., et al., *Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis*. Eur Heart J, 2018. **39**(47): p. 4186-4195.
31. Carrier, M., 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**(5): p. 886-92.
32. Righini, M., et al., *Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism*. Am J Med, 2000. **109**(5): p. 357-61.
33. Goodacre, S., et al., *Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis*. BMC Med Imaging, 2005. **5**: p. 6.
34. Kurnicka, K., et al., *Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients*. J Am Soc Echocardiogr, 2016. **29**(9): p. 907-13.
35. Roy, P.M., et al., *Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism*. BMJ, 2005. **331**(7511): p. 259.
36. Dresden, S., et al., *Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism*. Ann Emerg Med, 2014. **63**(1): p. 16-24.
37. Stein, P.D., et al., *Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism*. N Engl J Med, 2006. **354**(22): p. 2317-27.
38. 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. 2753-9.
39. Stein, P.D., et al., *Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III)*. Ann Intern Med, 2010. **152**(7): p. 434-43, W142-3.
40. Stein, P.D., et al., *Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism*. Circulation, 1992. **85**(2): p. 462-8.

41. Becattini, C., M.C. Vedovati, and G. Agnelli, *Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis*. Circulation, 2007. **116**(4): p. 427-33.
42. Lankeit, M., et al., *Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism*. Eur Heart J, 2010. **31**(15): p. 1836-44.
43. Klok, F.A., I.C. Mos, and M.V. Huisman, *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): p. 425-30.
44. Coutance, G., et al., *The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis*. Crit Care, 2011. **15**(2): p. R103.
45. Righini, M., et al., *Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism*. Arch Intern Med, 2004. **164**(22): p. 2483-7.
46. Anderson, D.R., 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): p. 2743-53.
47. Meyer, G., et al., *Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism*. N Engl J Med, 2014. **370**(15): p. 1402-11.
48. Daniels, L.B., et al., *Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism*. Am J Cardiol, 1997. **80**(2): p. 184-8.
49. Kearon, C., et al., *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest, 2008. **133**(6 Suppl): p. 454S-545S.
50. Pasrija, C., et al., *Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute submassive and massive pulmonary embolism: A single-center experience*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018. **155**(3): p. 1095-1106 e2.
51. Wilson, S.S., M.E. Wiens, and J.G. Smith, *Antiviral mechanisms of human defensins*. J Mol Biol, 2013. **425**(24): p. 4965-80.
52. Pazgier, M., et al., *Human beta-defensins*. Cell Mol Life Sci, 2006. **63**(11): p. 1294-313.
53. Ouellette, A.J., *Paneth cell alpha-defensins in enteric innate immunity*. Cell Mol Life Sci, 2011. **68**(13): p. 2215-29.

54. Selsted, M.E. and A.J. Ouellette, *Mammalian defensins in the antimicrobial immune response*. Nat Immunol, 2005. **6**(6): p. 551-7.
55. Christensen, H.M., et al., *alpha-Defensins and outcome in patients with chronic heart failure*. Eur J Heart Fail, 2012. **14**(4): p. 387-94.
56. Abu-Fanne, R., et al., *Neutrophil alpha-defensins promote thrombosis in vivo by altering fibrin formation, structure, and stability*. Blood, 2019. **133**(5): p. 481-493.
57. Higazi, M., et al., *Opposing effects of HNP1 (alpha-defensin-1) on plasma cholesterol and atherogenesis*. PLoS One, 2020. **15**(4): p. e0231582.
58. Quinn, K., et al., *Human neutrophil peptides: a novel potential mediator of inflammatory cardiovascular diseases*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008. **295**(5): p. H1817-24.
59. Li, Y.X., et al., *Upregulated expression of human alpha-defensins 1, 2 and 3 in hypercholesteremia and its relationship with serum lipid levels*. Hum Immunol, 2014. **75**(11): p. 1104-9.
60. Lopez-Bermejo, A., et al., *Alpha defensins 1, 2, and 3: potential roles in dyslipidemia and vascular dysfunction in humans*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. **27**(5): p. 1166-71.
61. Paulin, N., et al., *Human Neutrophil Peptide 1 Limits Hypercholesterolemia-induced Atherosclerosis by Increasing Hepatic LDL Clearance*. EBioMedicine, 2017. **16**: p. 204-211.
62. Christensen, H.M., et al., *Body mass index in chronic heart failure: association with biomarkers of neurohormonal activation, inflammation and endothelial dysfunction*. BMC Cardiovasc Disord, 2013. **13**: p. 80.
63. Nemeth, B.C., et al., *Relevance of alpha-defensins (HNP1-3) and defensin beta-1 in diabetes*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(27): p. 9128-37.
64. Neuwirth, A., et al., *Eosinophils from patients with type 1 diabetes mellitus express high level of myeloid alpha-defensins and myeloperoxidase*. Cell Immunol, 2012. **273**(2): p. 158-63.
65. Albrethsen, J., et al., *Upregulated expression of human neutrophil peptides 1, 2 and 3 (HNP 1-3) in colon cancer serum and tumours: a biomarker study*. BMC Cancer, 2005. **5**: p. 8.
66. Muller, C.A., et al., *Human alpha-defensins HNPs-1, -2, and -3 in renal cell carcinoma: influences on tumor cell proliferation*. Am J Pathol, 2002. **160**(4): p. 1311-24.

67. Mohri, Y., et al., *Identification of macrophage migration inhibitory factor and human neutrophil peptides 1-3 as potential biomarkers for gastric cancer*. Br J Cancer, 2009. **101**(2): p. 295-302.
68. Pollack, C.V., 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): p. 700-6.
69. Tanabe, Y., et al., *Gender Differences Among Patients With Acute Pulmonary Embolism*. Am J Cardiol, 2018. **122**(6): p. 1079-1084.
70. Tak, T., et al., *Acute Pulmonary Embolism: Contemporary Approach to Diagnosis, Risk-Stratification, and Management*. Int J Angiol, 2019. **28**(2): p. 100-111.
71. Keller, K., et al., *[Gender-specific differences in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism]*. Dtsch Med Wochenschr, 2014. **139**(46): p. 2329-34.
72. Ebner, M., et al., *High-sensitivity troponin I for risk stratification in normotensive pulmonary embolism*. ERJ Open Res, 2020. **6**(4).
73. Hobohm, L., et al., *Validation of a fast prognostic score for risk stratification of normotensive patients with acute pulmonary embolism*. Clin Res Cardiol, 2020. **109**(8): p. 1008-1017.
74. Kaeberich, A., et al., *Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism*. Eur Respir J, 2015. **45**(5): p. 1323-31.
75. Andersson, T. and S. Soderberg, *Incidence of acute pulmonary embolism, related comorbidities and survival; analysis of a Swedish national cohort*. BMC Cardiovasc Disord, 2017. **17**(1): p. 155.
76. Bajaj, N., et al., *Clinical features in patients with pulmonary embolism at a community hospital: analysis of 4 years of data*. J Thromb Thrombolysis, 2014. **37**(3): p. 287-92.
77. Torbicki, A., et al., *Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(12): p. 2245-51.
78. Sen, E., et al., *[Clinical and radiological findings in patients diagnosed pulmonary thromboembolism by pulmonary computerized tomography angiography]*. Tuberk Toraks, 2009. **57**(1): p. 5-13.
79. Konstantinides, S. and S.Z. Goldhaber, *Pulmonary embolism: risk assessment and management*. Eur Heart J, 2012. **33**(24): p. 3014-22.

80. Sekhri, V., et al., *Management of massive and nonmassive pulmonary embolism*. Arch Med Sci, 2012. **8**(6): p. 957-69.
81. Stein, P.D. and F. Matta, *Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused*. Am J Med, 2012. **125**(5): p. 465-70.
82. Kopečna, D., et al., *Interobserver reliability of echocardiography for prognostication of normotensive patients with pulmonary embolism*. Cardiovasc Ultrasound, 2014. **12**: p. 29.
83. Grifoni, S., et al., *Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction*. Circulation, 2000. **101**(24): p. 2817-22.
84. Goldhaber, S.Z., *Echocardiography in the management of pulmonary embolism*. Ann Intern Med, 2002. **136**(9): p. 691-700.
85. Kreit, J.W., *The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism*. Chest, 2004. **125**(4): p. 1539-45.
86. Kucher, N. and S.Z. Goldhaber, *Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism*. Circulation, 2003. **108**(18): p. 2191-4.
87. Vuilleumier, N., et al., *Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study*. J Thromb Haemost, 2009. **7**(3): p. 391-8.
88. Kostrubiec, M., et al., *Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism*. Eur Heart J, 2005. **26**(20): p. 2166-72.
89. Coma-Canella, I., et al., *Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism*. Eur Heart J, 1988. **9**(5): p. 534-40.
90. Tanabe, Y., et al., *Predictive value of biomarkers for the prognosis of acute pulmonary embolism in Japanese patients: Results of the Tokyo CCU Network registry*. J Cardiol, 2015. **66**(6): p. 460-5.
91. Aujesky, D., et al., *Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism*. Thromb Haemost, 2006. **96**(4): p. 478-82.
92. Masotti, L., et al., *Simplified PESI score and sex difference in prognosis of acute pulmonary embolism: a brief report from a real life study*. J Thromb Thrombolysis, 2016. **41**(4): p. 606-12.
93. Venetz, C., et al., *A comparison of the original and simplified Pulmonary Embolism Severity Index*. Thromb Haemost, 2011. **106**(3): p. 423-8.

94. Zhou, X.Y., et al., *The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis*. Respir Res, 2012. **13**: p. 111.
95. Nijkeuter, M., et al., *The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study*. Chest, 2007. **131**(2): p. 517-23.
96. Morrone, D. and V. Morrone, *Acute Pulmonary Embolism: Focus on the Clinical Picture*. Korean Circ J, 2018. **48**(5): p. 365-381.



8.ÖZET

AKUT PULMONER EMBOLİ CİDDİYETİNİ GÖSTEREN BELİRTEÇLER İLE PLAZMA ALFA DEFENSİN 1 DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Pulmoner emboli (PE), ana pulmoner arter ve dallarına çeşitli materyallerin yerleşmesi sonucu meydana gelen hayatı tehdit eden klinik bir tablodur. Klinik pratikte akut PTE'li hastalarda uygun tedavi yaklaşımını belirlemek için risk sınıflaması yapmak zorunludur. Yüksek riskli hastalarda görülen hemodinamik bozukluk ölüm riskini en fazla arttıran durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Hemodinamik instabilite bulunmayan hastalarda klinik değerlendirme, biyokimyasal belirteçler ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak kısa ve uzun dönem prognoz belirlenmektedir.

Alfa defensin 1 farklı kardiyovasküler hastalıklarda pognostik önemi gösterilmiş, proinflamatuvar ve protrombojenik bir biyokimyasal belirteçtir. Daha önce alfa defensin 1 düzeyi ve akut pulmoner emboli arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda acil servise akut PTE tanısı ile başvuran hastalar ile normal sağlıklı gönüllülerde serum alfa defensin 1 düzeylerini karşılaştırmayı ve aynı zamanda akut PTE'li hastalarda kısa dönem mortalite belirteçleri ile plazma alfa defensin 1 düzeyleri arasındaki korelasyonu incelemeyi amaçladık.

Çalışmamıza 65 akut PTE hastası ve 65 sağlıklı kontrol olgusu dahil edildi. Akut PTE tanısı konan hastalar, başvuru anındaki klinik durum, ekokardiyografik olarak saptanan sağ ventrikül disfonksiyon bulguları varlığı ve kardiyak biyobelirteçler kullanılarak yapılan risk sınıflamasına göre kategorize

edildi. Tüm hastaların ve kontrol olguların serum örneklerinde alfa defensin 1 düzeyleri ölçüldü.

Çalışmamızda akut PTE hastaları ve kontrol grubu arasında serum alfa defensin 1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca akut PTE'li hastalarda kısa dönem mortalite belirteçleriyle serum alfa defensin 1 düzeyleri arasında da anlamlı korelasyon bulunamadı. Benzer şekilde her iki grup arasında cinsiyet ve yaş açısından da anlamlı bir fark saptanmadı. Akut PTE'li hastalarda kontrol gruba göre hs-troponin T, NT-proBNP, CRP, WBC ve D-dimer değerleri anlamlı olarak yüksek saptanırken; sodyum, trombosit sayısı ve hemoglobin değerleri anlamlı olarak düşük saptandı. Aynı zamanda akut PTE'li hastalarda kontrol gruba göre sağ kalp boşluk boyutları ve PAB değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptanırken; TAPSE ise anlamlı olarak daha düşük saptandı. Ayrıca PTE grubunda RV/LV >1 üzeri saptanan hasta sayısı, kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha fazlaydı. Bunun yanında, akut PTE'li hastalarda serum alfa defensin 1 düzeyleri ile NT-proBNP, hs-troponin T ve D-dimer düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Benzer şekilde; akut PTE'li hastalarda serum alfa defensin 1 düzeyleri ile klinik skorlama sistemleri (PESİ ve sPESİ skorları) ve erken mortalite risk sınıflamasına göre yapılan gruplar arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca, HT, DM, KAH, HPL ve kanser tanısı olan hastalarla, olmayan hastalar arasında serum alfa defensin 1 düzeyleri açısından herhangi bir anlamlı ilişki bulunamadı.

Sonuç olarak çalışmamızda, akut PTE'li hastalarla kontrol grup arasında serum alfa defensin 1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca, PTE'li hastalarda kısa dönem mortalite belirteçleriyle serum alfa defensin 1

düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamız, akut PTE hastalarında serum alfa defensin 1 düzeylerini inceleyen literatürdeki ilk çalışma olması açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alfa defensin 1, pulmoner emboli, mortalite belirteçleri



9.SUMMARY

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN MARKERS PRESENTING THE SEVERITY OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM AND PLASMA ALPHA DEFENSIN 1 LEVEL

Pulmonary embolism is a life-threatening clinical entity that occurs as a result of partial or total occlusion of the main pulmonary artery and its branches. In clinical practice, risk stratification is mandatory in order to determine the appropriate treatment approach in patients with acute PTE. Hemodynamic instability is the major determinant of poor prognosis as well as short and longterm mortality. Clinical evaluation, biochemical markers and several imaging modalities are utilized to determine prognosis in patients without hemodynamic instability.

Alpha defensin 1 is a proinflammatory and prothrombogenic biochemical marker which previously was shown to be prognostically associated with different cardiovascular diseases. There is no previous study showing the relationship between alpha defensin 1 level and acute pulmonary embolism. In this study, we aimed to assess serum alpha defensin 1 level in patient diagnosed with acute PTE in emergency room and normal healthy subjects, also to investigate its correlation with short-term mortality markers.

We included 65 acute PTE patients and 65 healthy volunteers were included in this observational study. Acute PTE group were categorized according to their clinical status at presentation, presence of right ventricular dysfunction finding detected by echocardiography, and risk stratification using cardiac biomarkers such as brain natriuretic peptid and high sensitive troponin. Alpha defensin 1 level was measured in all participants.

In our study, no statistically significant difference was found between the acute PTE patients and the control group in term of serum alpha defensin 1 levels. In addition, no significant correlation was found between short-term mortality markers and serum alpha defensin 1 levels in patients with acute PTE. Gender and age distrubution was similar between groups. Hs-troponin T, NT-proBNP, CRP, WBC and D-dimer levels were significantly higher in patients with acute PTE compared to the control group; while sodium, platelet count and hemoglobin levels were significantly low. Right heart dimensions and pulmonary artery pressure were higher in patients with acute PTE; whereas tricuspit annuler plane systolic excursion (TAPSE) was significantly lower. In addition, the number of patients with $RV/LV > 1$ was more prevelant in the patients group. In addition, there was no significant relationship between serum alpha defensin 1 levels and NT-proBNP, hs-troponin T and D-dimer levels, clinical scores (PESI and s PESI scores) and early mortality risk classification status. Moreover; no significant relationship was detected in patients with and without hypertension, diabetes mellitus, coronary artery diseases, hyperlipidemia and presence of any cancer in terms of serum alpha defensin 1 levels.

In conclusion, there was no significant difference between groups in terms of serum alpha defensin 1 levels. Similarly serum alpha defensin 1 levels was not correlated with well established guideline recommended risk stratifiers in patients with PTE. To our knowledge, this was the first study examining serum alpha defensin 1 levels in patients with acute PTE.

Keywords: Alpha defensin 1, pulmonary embolism, mortality markers

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler:

