T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

# HIF-1 ALFA DÜZEYİNİN PULMONER TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA TANISAL DEĞERİ VE KLİNİK RİSK GRUPLARININ BELİRLENMESİNDEKİ ROLÜ

**Dr. Tuğçe ÖZEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL-2023**

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

# HIF-1 ALFA DÜZEYİNİN PULMONER TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA TANISAL DEĞERİ VE KLİNİK RİSK GRUPLARININ BELİRLENMESİNDEKİ ROLÜ

**Dr. Tuğçe ÖZEN**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mediha Gönenç ORTAKÖYLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL-2023**

## TEŞEKKÜR

Asistanlığa başladığım ilk gün beni kucaklayarak karşılayan ve asistanlığım süresince bilgi ve deneyimleri başta olmak üzere her konuda desteğini hissettiğim, asistanı olmaktan onur duyduğum, çok değerli hocam ve tez danışmanım Mediha Gönenç Ortaköylü'ye

Tez yazım süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Mehmet Atilla Uysal'a ve Prof. Dr. Hafize Uzun'a

Tez çalışmam için destek olan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine

Aynı klinik çatısı altında bir ekip olarak çalıştığımız çok kıymetli Prof. Dr. Seda Tural Önür'e

Asistanlık süreci boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren sayın dekanımız Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya, sayın başhekimimiz Prof. Dr. Sedat Altın'a, sayın şeflerimiz; Prof. Dr. Ayşe Filiz Arpaçağ Koşar'a, Uzm. Dr. Murat Kıyık'a, Prof. Dr. Güngör Çamsarı'ya, Doç. Dr. Elif Yelda Niksarlıoğu'na, Prof. Dr. Birsen Pınar Yıldız'a, Prof. Dr. Halit Çınarka'ya, Prof. Dr. Mustafa Çörtük'e, Prof. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan'a, Prof. Dr. M. Akif Özgül'e, Prof. Dr. Gülşah Günlüoğlu'na, Prof. Dr. Füsun Şahin'e, Doç. Dr. Dilek Kanmaz'a, Doç. Dr. Gülfidan Aras'a, Doç. Dr. Hatice Kutbay'a, Doç. Dr. Elif Tanrıverdi'ye, Doç. Dr. Efsun Gonca Uğur Chousein'e, Doç.Dr.Demet Turan'a, Doç. Dr. Didem Görgün Hattatoğlu'na

Uyku Tıbbı konusundaki bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, Prof. Dr. Nedime Sinem Sökücü'ye, Doç. Dr. Cengiz Özdemir'e, Doç. Dr. Celal Satıcı'ya, Doç. Dr. Şenay Aydın'a

Hastanenin her alanında birlikte çalıştığım ve desteklerini her zaman hissettiğim çok değerli uzmanlarımıza

5 B Kliniğinde ailem olan ve birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum Uzm. Dr.Belma Akbaba Bağcı, Uzm. Dr.Esma Seda Akalın Karaca , Uzm. Dr.Zehra Büşra

Özbolat, Uzm. Dr.Gülcan Bertan, Uzm. Dr.Nazlı Evin Demirkol, Dr.Ayşenur İlkyaz, Dr.Kadriye Nazlı Kara, Dr.Furkan Doğan'a

Asistanlık sürecini güzel kılan, birlikte çalışmaktan ve arkadaşları olmaktan çok mutlu olduğum Damla Azaklı, Merve Dilşad Gün, Furkan Atasever, Banu Kahriman, Emine Şahin, Ebru Bek, Betül Kınık, Büşra Kulaksız, Aslı Biçen, Neslihan Boyracı ve tüm asistan arkadaşlarıma

Hayatımın her anında destekçim olan annem, babam ve ağabeyime

Canım eşim Emre Adıgüzel'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuğçe Özen

İstanbul-2023

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ……i
İÇİNDEKİLER ……iii
TABLOLAR LİSTESİ ……v
ŞEKİLLER LİSTESİ ……vii
SİMGELER VE KISALTMALAR ……viii
ÖZET …… x
ABSTRACT ……xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ ……1
2.GENEL BİLGİLER ……2
2.1.PULMONER TROMBOEMBOLİ ……2
2.1.1.Tanım ……2
2.1.2.Epidemiyoloji ……2
2.1.3.Risk Faktörleri ……3
2.1.4.Fizyopatoloji ……6
2.1.4.1.Gaz değişiminde bozulma ……6
2.1.4.2.Kardiyovasküler değişiklikler ……6
2.1.4.3.İnfarktüs ……7
2.1.5.Tanı ……7
2.1.5.1.Klinik değerlendirme ……7
2.1.5.2.Klinik olasılık skorlama ……8
2.1.5.3.Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ……10
2.1.5.3.1.Akciğer grafisi ……10
2.1.5.3.2.Arter kan gazı ……10
2.1.5.3.3.Elektrokardiyografi ……10
2.1.5.3.4.D-dimer ……11
2.1.5.3.5. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ……11
2.1.5.3.6.Akciğer Ventilasyon-Perfüzyon sintigrafisi ……11
2.1.5.3.7.Kompresyon doppler ultrasonografi ……12

2.1.5.3.8.Pulmoner anjiyografi ……12
2.1.5.3.9.Ekokardiyografi ……12
2.1.5.3.10.Kardiyak biyobelirteçler ……13
2.1.6.Tanısal Yaklaşım……13
2.1.6.1. Hemodinamisi stabil pulmoner trombomboli şüpheli hastalar…….13
2.1.6.2.Hemodinamisi bozulmuş pulmoner tromboemboli şüpheli hastalar..14
2.1.7.Tedavi Öncesi Risk Değerlendirme ……14
2.1.8.Tedavi Yaklaşımları ……16
2.1.8.1.Yüksek riskli grup hastada tedavi ……16
2.1.8.2.Orta riskli grup hastada tedavi …… 17
2.1.8.3.Düşük riskli grup hastada tedavi ……..17
2.1.9.Antikoagülan Ajanlar ……18
2.1.9.1.Standart heparin ……18
2.1.9.2.Düşük molekül ağırlıklı heparin ……..18
2.1.9.3.Fondaparinuks ……..18
2.1.9.4.K vitamini antagonistleri ……..18
2,1.9.5.Doğrudan etkili oral antikoagülanlar……..19
2.2.HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEN FAKTÖR 1 ALFA ……..19
3.GEREÇ VE YÖNTEM ……..23
4.BULGULAR ……..29
5.TARTIŞMA ……47
6.SONUÇ ……..51
7.KAYNAKLAR ……..52

## TABLOLAR LİSTESİ

**Tablo 1.** Pulmoner tromboemboli risk faktörleri

**Tablo 2.** Trombofili taranması önerilen olgular

**Tablo 3.** Trombofili tarama zamanı

**Tablo 4.** Pulmoner tromboembolide semptom ve klinik bulgular

**Tablo 5.** Wells ve basitleştirilmiş Wells skorlaması

**Tablo 6.** Modifiye Geneva (Cenevre) ve basitleştirilmiş Geneva skorlaması

**Tablo 7.** Pulmoner tromboemboli hastalarında akciğer grafisi bulguları

**Tablo 8.** Pulmoner tromboemboli hastalarında saptanabilecek lektrokardiyografi bulguları

**Tablo 9.** Hemodinamik instabilite tanımları

**Tablo 10.** Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi (PESI)

**Tablo 11.** Pulmoner tromboemboli erken mortalite risk sınıflaması

**Tablo 12.** Pulmoner tromboemboli hastalarında trombolitik tedavi kontrendikasyonları

**Tablo 13.** Hestia dışlama kriterleri

**Tablo 14.** HIF-1 alfa etki mekanizması

**Tablo 15.** Çalışma grupları arasında cinsiyetin dağılımı

**Tablo 16.** Mortalite risk grupları arasında cinsiyetin dağılımı

**Tablo 17.** Çalışma grupları arasında yaşın dağılımı

**Tablo 18.** Mortalite risk grupları arasında yaşın dağılımı

**Tablo 19.** Mortalite risk grupları arasında komorbidite varlığının dağılımı

**Tablo 20.** Komorbiditelerin Orta riskli ve Düşük riskli hasta grupları arasında dağılımı

**Tablo 21.** HIF-1 alfa düzeyinin çalışma grupları arasındaki dağılımı

**Tablo 22.** HIF-1 alfa düzeyinin mortalite risk grupları arasındaki dağılımı

**Tablo 23.** HIF-1 alfa düzeyinin Orta riskli ve Düşük riskli gruplar arasındaki dağılımı

**Tablo 24.** ProBNP, Troponin T, D-Dimer, CRP ve Pulmoner Arter Basıncının mortalite risk grupları arasındaki dağılımı

**Tablo 25.** ProBNP, Troponin T ve Pulmoner arter basıncının Orta riskli ve Düşük riskli gruplar arasındaki dağılımı

**Tablo 26.** Prognostik belirteçlerin HIF-1 alfa ile korelasyonunun incelenmesi

**Tablo 27.** HIF-1 alfa düzeyinin komorbiditeler arasındaki dağılımı

**Tablo 28.** Orta riskli ve Düşük riskli gruplar üzerinde etkili olan faktörlerin ikili lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi

**Tablo 29.** HIF-1 alfa düzeyininin, pulmoner tromboembolizmi tanımlamadaki ROC analizi sonuçları

**Tablo 30.** HIF-1 alfa düzeyinin mortalite risk grupları arasında Orta-Yüksek riskli grubun tanımlanması için yapılan ROC analizi sonuçları

**Tablo 31.** Troponin, ProBNP, Pulmoner arter basıncının mortalite risk grupları arasında Orta-Yüksek riskli grubun tanımlanması için yapılan ROC analizi sonuçları

**Tablo 32.** HIF-1 alfa düzeyinin Kontrol 1 grubundaki hastalıklar arasındaki dağılımı

**Tablo 33.** Yaş ve labaratuvar değerlerinin mortalite üzerine etkisinin incelenmesi

**Tablo 34.** Cinsiyet, mortalite risk grupları, komorbidite, COVİD 19 ve DVT varlığının mortalite üzerine etkisinin incelenmesi

**Tablo 35.** Mortalite üzerinde etkili olan faktörlerin çoklu regresyon analizi ile belirlenmesi

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 1.** Hipoksi ile indüklenen faktör 1 alfa

**Şekil 2.** HİF-1 alfanın stabilitesi ve aktivitesinin düzenlenmesi

**Şekil 3.** Çalışmaya alınan hasta akış şeması

**Şekil 4.** Çalışma grupları olgu dağılımı

**Şekil 5.** Pulmoner tromboembolili hasta risk grupları dağılımı

**Şekil 6.** HIF-1 alfa düzeyininin, pulmoner tromboembolizmi tanımlamadaki ROC eğrisi

**Şekil 7.** HIF-1 alfa düzeyinin mortalite risk grupları arasında Orta-Yüksek riskli grubun tanımlanması için yapılan ROC analizi

**Şekil 8.** Troponin, ProBNP, Pulmoner arter basıncının mortalite risk grupları arasında Orta-Yüksek riskli grubun tanımlanması için yapılan ROC eğrisi

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

**AKG**: Arter kan gazı

**aPTZ**: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

**ARD1**: ADP ribozilasyon faktör domeni proteini 1

**ARNT**: Aril hidrokarbon reseptör taşıyıcısı

**bHLH**: basic-helixloop-helix

**BNP**: Beyin natriüretik peptid

**BTPA**: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

**DMAH**: Düşük molekül ağırlıklı heparin

**DOAK**: Doğrudan etkili oral antikoagülan

**DVT**: Derin ven trombozu

**EKG**: Elektrokardiyografi

**EKO**: Ekokardiyografi

**ELISA**: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

**FIH-1**: HIF-1'i inhibe eden faktör

**HFABP**: Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein

**HİF**: Hipoksi ile indüklenen faktör

**HİT**: Heparin ilişkili trombositopeni

**HRP**: Horseradish Peroksidaz

**INR**: International normalized ratio

**IV**: İntravenöz

**KTEPH**: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

**MAPK**: Mitojenle etkinleşen protein kinaz

**NTproBNP**: N terminal beyin natriüretik peptid

**ODDD**: Oksijen bağımlı parçalanma bölgesi

**PAB**: Pulmoner arter basıncı

**PAS**: PER-ARNT-SIM

**PESI**: Pulmoner emboli şiddet indeksi

**PF4**: Platelet faktör 4

**PO2**: Parsiyel oksijen basıncı

**PTE**: Pulmoner tromboemboli

**PVD**: Pulmoner vasküler direnç

**pVHL**: Von Hippel Lindau tümör supressör proteini

**SH**: Standart heparin

**TAD**: Transaktivasyon bölgesi

**TAPSE**: Triküspit anülüsün sistolde apekse doğru yer değiştirmesi

**USOT**: Uzun süreli oksijen tedavisi

**V/P**: Ventilasyon/Perfüzyon

**VEGF**: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

**YEARS**: Klinik olasılığa uyarlanmış D-dimer

# ÖZET


**Giriş ve Amaç**

Pulmoner tromboemboli(PTE), pulmoner arter ve dallarının trombüs ile tıkaması ile ortaya çıkan ve hayatı tehdit eden akut bir klinik tablodur. Pulmoner tromboemboli, miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler enfarktın ardından üçüncü en sık görülen akut vasküler hastalıktır. Bulgular asemptomatikten ani ölüme kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir. Çoğunlukla hastalığa spesifik değildir, hastanın var olan komorbid hastalıklarının semptomları ile de örtüşebilmektedir. Hastalığın tanısının doğru bir şekilde koyulması ve mortalite riskinin belirlenmesi için halen kullanılmakta olan D-Dimer, Troponin, ProBNP gibi biyobelirteçlerin spesifitesinin yeterli olmaması nedeniyle tanısal değeri yüksek olabilecek yeni biyobelirteçler üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Çalışmamızda Hipoksi ile indüklenen faktör 1 alfa(HIF-1 alfa)nın pulmoner tromboembolide tanısal değerini ve mortalite riskinin belirlenmesindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem**

Çalışmamız 10.03.2022 tarihli, 2022-208 karar numaralı Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Kurul ve Etik Kurul onayı alınarak, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. 19.07.2022-13.01.2023 tarihleri arasında göğüs hastalıkları servisine yatırılarak tedavi edilen pulmoner tromboemboli tanılı 80 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastalar mortalite riskinin belirlenmesi için; hemodinamik instabilite, pulmoner emboli şiddet indeksi(PESI), Troponin T düzeyi ve EKO ile sağ ventrikül fonksiyonu değerlendirililerek Orta-Yüksek, Orta-Düşük, Düşük riskli olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubu için Kontrol grubu 1 (göğüs hastalıkları servisinde yatırılarak tedavi olan ve dışlama kriterlerinden herhangi biri bulunmayan, pulmoner tromboemboli dışında akciğer hastalığı olan 26 hasta) ve Kontrol grubu 2 (tamamen sağlıklı 23 birey) çalışmaya dahil edildi. HIF-1 alfa düzeyleri "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"(ELISA) yöntemi ile Bostonchem, Cat No: BLS-1603Hu ELISA kit kullanılarak ölçüldü.

**Bulgular**

Çalışmamıza 80(%62) pulmoner tromboemboli tanılı hasta ve kontrol grubu olarak Kontrol grubu 1 (göğüs hastalıkları servisinde yatırılarak tedavi olan ve dışlama kriterlerinden herhangi biri bulunmayan, pulmoner tromboemboli dışında akciğer hastalığı olan 26(%20,2) hasta) ve Kontrol grubu 2 (tamamen sağlıklı 23(%17,8) birey) dahil edildi. PTE'li hastalar arasında 9(%11,3) Orta-Yüksek riskli, 27(%33,8) Orta-Düşük riskli, 44(%55) Düşük riskli hasta bulunmaktaydı. PTE'li hastaların 41(%51,2)i, Kontrol grubu 1'in 16(%61,5)sı, Kontrol grubu 2'nin 14(%60,9)ü erkek idi. Yaş ortalaması, PTE'li hastalarda 55,88±17,24, Kontrol grubu 1'de 59,31±15,20, Kontrol grubu 2'de 43,96±10,15 idi. HIF-1 alfa düzeyi ortalaması PTE'li hastalarda 2,353±0,572 ng/ml, Kontrol grubu 1'de 1,996±0,380 ng/ml, Kontrol grubu 2'de 1,814±0,395 ng/ml bulundu. HIF-1 alfa düzeyi karşılaştırıldığında hem Hasta ve Kontrol grubu 1, hem Hasta ve Kontrol grubu 2 arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı($p<0,05$). HIF-1 alfa'nın belirlenen 2,127 ng/ml Cut-off değerinde pulmoner tromboembolizmi tanımlamada duyarlılığı %68,8 özgüllüğü %69,4tür. Pozitif prediktif değeri %78,5, negatif prediktif değer %57,6dır. PTE'li hastalarda HIF-1 alfa düzeyi ortalaması, Orta-Yüksek riskli grupta 2,781±0,499 ng/ml, Orta-Düşük riskli grupta 2,503±0,570 ng/ml, Düşük riskli grupta 2,174±0,522 ng/ml'idi. HIF-1 alfa düzeyleri karşılaştırıldığında Orta-Yüksek ve Düşük riskli grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı($p<0,05$). HIF-1 alfa'nın belirlenen 2,494 ng/ml Cut-off değerinde mortalite risk grupları arasında Orta-Yüksek riskli grubu saptamada duyarlığı %66,7, özgüllüğü %70,4'tür. Pozitif prediktif değeri %22,2, negatif prediktif değeri %94,3tür. HIF-1 alfa düzeyi ile ProBNP, Troponin T, Pulmoner Arter Basıncı arasında düşük düzeyde, yaş, sPESİ arasında orta düzeyde korelasyon izlenmiştir($p<0,05$). 3 ay takip sonucunda 5(%6,25) hastada mortalite gelişti. Alzheimerin mortalite üzerine etkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur($p<0,05$), Alzheimer varlığı mortaliteyi 21,75 kat arttırmaktaydı.

**Sonuç:**

HIF-1 alfa düzeyinin, pulmoner tromboembolizm tanısını koymada ve hastalığı diğer pulmoner hastalıklardan ayırmada tanısal önemi vardır. Ayrıca mortalite risk grupları arasında Orta-Yüksek riskli grubun saptanmasında %94,3 negatif prediktif değere sahiptir. HIF-1 alfa düzeyinin hastalık tanısı ve hastalık ağırlık derecesinin belirlenmesindeki yerinin araştırılması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Pulmoner tromboembolizm, Hipoksi ile indüklenen faktör 1 alfa, Pulmoner emboli şiddet indeksi(PESI), Mortalite, Prognoz, Tanı

# ABSTRACT

**Introduction and Objective**

Pulmonary thromboembolism (PTE) is a life-threatening acute clinical condition caused by thrombus occlusion of the pulmonary artery and its branches. Pulmonary thromboembolism is the third most common acute vascular disease following myocardial infarction and cerebrovascular infarction. The symptom spectrum range from asymptomatic to sudden death. Often not specific to the disease and may overlap with the symptoms of the patient's existing comorbid diseases. Since the specificity of biomarkers such as D-Dimer, Troponin, ProBNP, which are currently used to correct diagnose the disease and determine the mortality risk, is not sufficient, studies on new biomarkers with high diagnostic value are ongoing. In our study, we aimed to research the diagnostic value of hypoxia-induced factor 1 alpha (HIF-1 alpha) in pulmonary thromboembolism and its role in determining the mortality risk.

**Materials and Methods**

Our study was conducted in the Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Department of Chest Diseases with the approval of the Scientific Committee and Ethics Committee of Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital dated 10.03.2022, decision number 2022-208. Between 19.07.2022-13.01.2023, 80 patients diagnosed with pulmonary thromboembolism who were hospitalised and treated in the chest diseases service were included in our study. Patients were classified as Intermediate-High, Intermediate-Low, and Low risk according to haemodynamic instability, pulmonary embolism severity index (PESI), Troponin T value and right ventricular function by ECHO to determine the mortality risk. For the control group, Control group 1 (26 patients with pulmonary disease except pulmonary thromboembolism who were hospitalised in the chest diseases service and did not have any of the exclusion criteria) and Control group 2 (23 completely healthy individuals) were included in the study. HIF-1 alpha values were measured by "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" (ELISA) method using Bostonchem, Cat No: BLS-1603Hu ELISA kit.

**Results**

Our study included, 80 (62%) patients diagnosed with pulmonary thromboembolism and Control group 1 (26 (20.2%) patients with pulmonary disease except pulmonary thromboembolism who were hospitalised in the chest diseases service and did not have any of the exclusion criteria) and Control group 2 (23 (17.8%) completely healthy individuals) as control group. The patients with PTE, there were 9 (11.3%) Intermediate-High risk, 27 (33.8%) Intermediate-Low risk, and 44 (55%) Low risk patients. 41 (51.2%) of the patients with PTE, 16 (61.5%) of the Control Group 1, 14 (60.9%) of the Control Group 2 were male. The mean age was 55.88±17.24 in patients with PTE, 59.31±15.20 in Control group 1, 43.96±10.15 in Control group 2. The mean HIF-1 alpha value was 2.353±0.572 ng/ml in patients with PTE, 1.996±0.380 ng/ml in control group 1 and 1.814±0.395 ng/ml in control group 2. HIF-1 alpha value was compared, a statistically significant difference was found between Patient and Control group 1 and Patient and Control group 2 ($p<0.05$). Determined to diagnose the disease of the cut-off value of 2,127 ng/ml, sensitivity is 68.8%, and the specificity is 69.4%. Positive predictive value was 78.5% and negative predictive value was 57.6%. In patients with PTE, the mean HIF-1 alpha value was 2.781±0.499 ng/ml in the Intermediate-High risk group, 2.503±0.570 ng/ml in the Intermediate-Low risk group and 2.174±0.522 ng/ml in the Low risk group. HIF-1 alpha value was compared, a statistically significant difference was found between the Intermediate-High and Low risk groups ($p<0.05$). Determined to identify the Intermediate-High risk group among the risk groups, of the cut-off value of 2,494 ng/ml, specificity is 66.7% and sensitivity is 70.4%. Positive predictive value is 22.2% and negative predictive value is 94.3%. A low correlation was observed between HIF-1 alpha value and ProBNP, Troponin T, Pulmonary Arterial Pressure and a moderate correlation was observed between age and sPESI ($p<0.05$). Mortality developed in 5 (6.25%) patients after 3 months of follow-up. The effect of Alzheimer's disease on mortality was statistically significant ($p<0.05$), the presence of Alzheimer's disease increased mortality 21.75 times.

**Conclusion:**

HIF-1 alpha value has diagnostic significance in making the diagnosis of pulmonary thromboembolism and distinguishing the disease from other pulmonary diseases. In addition, it has a negative predictive value of 94.3% in the detection of the Intermediate-High risk group among mortality risk groups. Further studies are needed to investigate the role of HIF-1 alpha value in the diagnosis and determination of the severity of the disease.

**Keywords:** Pulmonary thromboembolism, Hypoxia-induced factor 1 alpha, Pulmonary embolism severity index (PESI), Mortality, Prognosis, Diagnosis

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli(PTE), pulmoner arter ve dallarının trombüs ile tıkaması ile ortaya çıkan ve hayatı tehdit eden akut bir klinik tablodur. Pulmoner tromboemboli, miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler enfarktın ardından üçüncü en sık görülen akut vasküler hastalıktır(1). PTE'ye bağlı 7 günlük mortalite %1,1, 30 günlük mortalite %1,8 olarak saptanmıştır(2). Düşük riskili PTEde mortalite görülmezken, orta riskli PTE'de 30 günlük mortalite %1,3 yüksek riskli PTE'de mortalite %2,8 olarak saptanmıştır(3). 15865 hastanın incelendiği, 22 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde 3 aylık mortalite %5,69 olarak saptanmıştır(4).

Klinik bulgular tromboembolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, infarktüs oluşup oluşmamasına, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına, hastanın yaşı ve kardiyopulmoner kapasitesine göre değişebilir. Bulgular asemptomatikten ani ölüme kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir. Çoğunlukla hastalığa spesifik değildir, hastanın var olan komorbid hastalıklarının semptomları ile de örtüşebilmektedir. Tanı için en önemli unsur hastalıktan şüphelenmektir. PTE şüpheli hastalara tanı koymak için semptom, bulgu ve risk faktörleri göz önüne alınarak Wells(Kanada) skorlaması ve Modifiye Geneva(Cenevre) skorlaması gibi klinik olasılık skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Hastalığın tanısının doğru bir şekilde koyulması ve mortalite riskinin belirlenmesi için halen kullanılmakta olan D-Dimer, Troponin, ProBNP gibi biyobelirteçlerin spesifitesinin yeterli olmaması nedeniyle tanısal değeri yüksek olabilecek yeni biyobelirteçler üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Oksijen, hücrenin fonksiyonlarını sürdürebilmesi için gerekli temel moleküldür. Hipoksik koşullarda glikoz ve demir metabolizması, anjiogenez, hücre proliferasyonu gibi hücresel olayların devam edebilmesi için hücresel adaptif mekanizmalara ihtiyaç duyulur. Bu mekanizmaları yöneten ise Semenza ve Wang tarafından 1992 yılında tanımlanan hipoksi ile indüklenen faktör 1 alfadır(5). Birçok hastalık tanısı için HIF-1 alfa üzerinde çalışmalar yapılmaktadır(6).

Çalışmamızda Hipoksi ile indüklenen faktör 1 alfa(HIF-1 alfa)nın pulmoner tromboembolide tanısal değerini ve mortalite riskinin belirlenmesindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

# 2.GENEL BİLGİLER

## 2.1.PULMONER TROMBOEMBOLİ

### 2.1.1.Tanım

Pulmoner tromboemboli(PTE), pulmoner arter ve dallarının trombüs ile tıkaması ile ortaya çıkan ve hayatı tehdit eden akut bir klinik tablodur. Pulmoner emboli adiposit, hematopoetik sistem, amniyotik, kemik iliği ve tümör hücreleri, bakteri, mantar, parazit, yabancı cisim ve hava gibi nontrombotik nedenlerle de oluşabilir(7).

### 2.1.2.Epidemiyoloji

Pulmoner tromboemboli, miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler enfarktın ardından üçüncü en sık görülen akut vasküler hastalıktır(1). PTE'nin yıllık ortalama insidansı 39-115/100 000 arasındadır. PTE insidansı yaş ile birlikte artmaktadır. 80 yaşın üzerinde PTE görülme riski 50li yaşlara göre 8 kat artmıştır(8). Gebelik, oral kontraseptif ve postmenopozal hormon replasman tedavisi kullanımına bağlı kadınlarda PTE görülme riski artmıştır. Fakat nüks ve komplikasyon riski kadın ve erkekte benzerdir(9). PTE görülme sıklığı mevsimsel farklılık göstermektedir, özellikle sonbahar ve kış aylarında sıklığı artmaktadır(10).

Pulmoner tromboemboli mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Altta yatan hastalık, yeterli antikoagülan ilaç kullanımı ve PTE'nin ağırlığına göre mortalite yüzdesi değişmektedir. Başta kanser olmak üzere komorbiditeler ile risk artmaktadır. PTE'ye bağlı 7 günlük mortalite %1,1, 30 günlük mortalite %1,8 olarak saptanmıştır(2). Mortalite riski özellikle yeterli antikoagülan tedavi almayan hastalarda yüksektir. Hiç antikoagülan tedavi almayan olgularda %53, 90 günden az antikoagülan tedavi alanlanlarda mortalite %3,3 saptanmıştır(11). Düşük riskili PTEde mortalite görülmezken orta riskli PTE'de 30 günlük mortalite %1,3 yüksek riskli PTE'de mortalite %2,8 olarak saptanmıştır(3).

Pulmoner tromboemboli hastalarında nüks, tedavi altında veya tedavi tamamlandıktan sonra görülebilmektedir. Nüks riski en çok ilk iki yıl içerisinde olmaktadır, sonrasında da azalarak devam etmektedir(12). Nüks riski

tetiklenmiş(altta bir neden saptanmış) ve tetiklenmemiş(altta bir neden saptanmamış) olgularda değişiklik göstermektedir. Tedavi tamamlandıktan sonra nüks oranı %7 ile %27 arasında değişmektedir(13).

### 2.1.3.Risk Faktörleri

Damar içi pıhtılaşma Virchow tarafından tanımlanan; Damar endotel hasarı, hiperkoagülabilite, staz sonucunda oluşmaktadır. PTE hastalarının %75'inde bu üç yolak üzerinde etki gösteren edinsel ve/veya kalıtsal risk faktörleri bulunmaktadır(14). PTE, hastaya ait risk faktörleri ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimi sonucunda oluşmaktadır. Risk faktörlerinin belirlenmesi, nüks riski ve tedavi süresinin belirlenmesi için önemlidir.

Pulmoner tromboemboli için birçok risk faktörü belirlenmiştir(Tablo 1). Daha önceden geçirilmiş PTE öyküsü, aktif kanser, majör travma, cerrahi, yakın tarihte hastanede yatış öyküsü, uzun süreli uçak seyahati, immobilite, obezite ve eşlik eden kalp hastalıkları bu risk faktörleri arasındadır(15). Kanser PTE için iyi bilinen risk faktörüdür ve kanserin histolojik türüne göre de PTE riski değişmektedir. Pankreas kanseri, hematolojik maligniteler, akciğer kanseri, mide kanseri ve beyin kanseri riskin en fazla arttığı kanser türleridir. Metastatik kanserlerde risk daha yüksektir. Kanserli olgularda mortalite artmaktadır(16). Diğer risk faktörleri ise; östrojen içeren kontrasepsiyon ve postmenopozal hormon tedavileri, gebelik, lohusalık, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve Behçet hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklardır(17,18). Enfeksiyon, kan transfüzyonu ve eritropoez uyarıcı ajanlar da PTE ile ilişkili risk faktörleri olarak tanımlanmıştır(19,20).

| Tablo 1. Pulmoner tromboemboli risk faktörleri | |
|---|---|
| **Majör risk faktörleri (risk oranı > 10 kat)** | Alt ekstremitede kırık<br>Kalp yetersizliği veya atriyal fibrilasyon/flutter nedeniyle hastanede yatmak (son 3 ayda)<br>Kalça veya diz protezi<br>Majör travma<br>Son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü<br>Geçirilmiş PTE<br>Spinal kord hasarı |
| **Orta risk faktörleri (risk oranı 2-9 kat)** | Otoimmün hastalık<br>Trombofili<br>Artroskopik diz cerrahisi<br>Kan transfüzyonu<br>Santral veya intravenöz kateterler<br>Konjestif kalp yetersizliği veya solunum yetersizliği<br>Eritropoez uyarıcı ajanlar<br>Hormon replasman tedavisi<br>İn vitro fertilizasyon<br>Oral kontraseptif tedavi<br>Postpartum tedavi<br>Enfeksiyon (pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, HIV, COVİD)<br>İnflamatuvar bağırsak hastalığı<br>Kanser (metastaz varlığında risk yüksek), Kemoterapi<br>Paralitik inme<br>Süperfisiyal ven trombozu |
| **Zayıf risk faktörleri (risk oranı < 2 kat)** | Üç günden fazla yatak istirahati<br>Diabetes mellitus<br>Arteriyel hipertansiyon<br>Uzun süreli hareketsiz oturmak (uçak veya araba yolculuğu)<br>İleri yaş<br>Laparoskopik cerrahi<br>Obezite<br>Gebelik<br>Variköz venler<br>Venöz kateterler |

Pulmoner tromboemboliye neden olan edinsel risk faktörlerinin dışında kalıtsal risk faktörleri de vardır. Yapılan çalışmalarda trombofili saptanma oranı %10-50 arasında değişmektedir. En sık saptananlar; faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonlarıdır. Daha sonra protein C, S ve antitrombin III eksiklikleri görülmektedir(21,22). Trombofili saptanan pulmoner tromboemboli olgularında ilk PTE genç yaşta (40-50 yaş arası) geçirilmektedir. Trombofili saptanan erkeklerde daha çok tetiklenmemiş PTE gelişirken, kadınlarda östrojen içeren ilaç kullanımı en sık risk faktörüdür(22,23). Ülkemizde yapılmış çalışmalarda ise pulmoner tromboemboli hastalarında en sık faktör V Leiden mutasyonu %5-35 arasında değişen sıklıkta gösterilmiştir. Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de anlamlı olduğu bulunmuştur(24-26). Trombofilinin ağırlığına göre de PTE riski

değişmektedir. Trombofili taramasının hangi hastalarda yapılacağı halen tartışılan bir konudur(Tablo 2). Eğer tedavi planı değişecekse tarama yapılmalıdır. Majör cerrahi ve travma gibi geçici risk faktörü olan hastalarda tarama önerilmez. Trombofili testlerinin ne zaman yapılacağı önemlidir. Doğal antikoagülan ve prokoagülan plazma proteinlerinin çoğu, akut faz reaktanlarıdır ve trombozun akut döneminde seviyelerinde geçici olarak düşüş olabilir. O yüzden akut dönemde test yapılması önerilmez(Tablo 3). Trombofili saptanan hastaların da birinci derece yakınlarının rutin taranması önerilmez(27). Venöz ve/veya arteriyel tromboz ile birlikte gebelikte tekrarlayan fetal kayıpları olan hastalarda antifosfolipid antikor sendromu taranması önerilmektedir(28).

| **Tablo 2. Trombofili taranması önerilen olgular** |
|---|
| 50 yaşından küçük belirgin bir risk faktörü olmaksızın PTE gelişenler |
| Ailesinde PTE veya trombofili öyküsü bulunup, ilk kez PTE gelişenler |
| Tekrarlayan PTE öyküsü olanlar, atipik yerlerde PTE gelişenler |
| Varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlar |
| Nedeni açıklanamayan çok sayıda düşük yapanlar, neonatal tromboz öyküsü olanlar |
| Paradoksal embolinin (sağdan sola şant) neden olduğu arteriyel iskemisi olan genç hastalar |

| **Tablo 3. Trombofili tarama zamanı** | |
|---|---|
| Antitrombin III | Trombozun akut fazında test yapılması önerilmez. En az 6 hafta sonra yapılmalıdır.<br>Heparin kesildikten en az beş gün sonra test yapılmalıdır |
| Protein C ve S | Trombozun akut fazında test yapılması önerilmez. En az 6 hafta sonra yapılmalıdır.<br>Varfarin etkisi ortadan kalkana kadar yapılması önerilmez |
| Faktör V Leiden | Herhangi bir zamanda yapılabilir |
| Protrombin G20210A | Herhangi bir zamanda yapılabilir |

### 2.1.4.Fizyopatoloji

Pulmoner tromboemboli çoğunlukla derin ven trombozu(DVT)'nun bir komplikasyonu olarak meydana gelir. Trombüs yüksek oranda alt ekstremitenin proksimal venlerinden(iliyak, femoral ve popliteal) kaynaklıdır ve proksimal DVT'si olan hastaların %50'den fazlasında tanı anında PTE saptanmaktadır(29).

Fizyopatolojik mekanizma üç başlık altında incelenebilir.

#### 2.1.4.1.Gaz değişiminde bozulma:

Vasküler yatağın trombüs ile tıkanması sonucu kan akımı trombüs olmayan vasküler yatağa yönelmekte bunun sonucunda Ventilasyon/Perfüzyon(V/P) oranında bozulma ve fonksiyonel intrapulmoner şantlar oluşmaktadır. İki mekanizmanın sonucunda hipoksi oluşmaktadır(30). Pulmoner arter basıncının(PAB) hızlı bir şekilde artması, akut sağ kalp yetersizliğine, kardiyak outputun düşmesine ve mikst venöz kanın desatürasyonuna yol açar(31).

#### 2.1.4.2.Kardiyovasküler değişiklikler:

Pulmoner tromboemboli, vasküler yatağın tronbüs ile tıkanması ve pulmoner arterlerin vazokonstrüksiyonu sonucu pulmoner vasküler dirençte (PVD) artışa neden olmaktadır. PVD artışı ile sağ ventrikül basıncı ve volümü artar, Frank-Starling mekanizması sonucu sağ ventrikül duvar miyozitlerinin gerilmesinde artış olur. Böylece pozitif inotrop ve kronotrop etki oluşur. Pulmoner arter yatağının %30-50 den daha fazla tıkanmasıyla pulmoner arter basıncı artar. PAB'ın ani bir şekilde 40 mmHg'nın üzerine çıkması sonucu sağ ventrikül adaptif mekanizmaları sınırlı kalır. Sağ ventrikülün yeterli basıncı oluşturamaması sistemik hipotansiyona sebep olur. Miyokard hasarı belirteçlerinin kan düzeylerindeki artış ile PTE erken dönem olumsuz sonuçlar arasındaki ilişki, sağ ventrikül iskemisinin patofizyolojik öneme sahip olduğunu göstermektedir(31,33)

#### 2.1.4.3.İnfarktüs:

Akciğer parankiminin oksijenizasyonu pulmoner arter, bronşial arter ve ventilasyon ile sağlanmaktadır. Hastaların yaklaşık %10'unda, segmental ve subsegmental damarların trombüs ile tıkanması sonucu infarktüs oluşabilir. Distal emboliler kardiyopulmoner hastalığı olan hastalar hariç hemodinamik instabiliteye neden olmasa da plevral efüzyon, plörit ve hemoptiziye neden olabilir. Kardiyopulmoner hastalığı olan hastalarda bronşial arter ve ventilasyon ile beslenme de bozulacağı için infarktüs gelişme riski artmıştır(34).

### 2.1.5.Tanı

#### 2.1.5.1.Klinik değerlendirme:

Klinik bulgular asemptomatik olabileceği gibi ani ölümle de karşımıza çıkabilir. Bulgular çoğunlukla hastalığa spesifik değildir ve hastanın var olan komorbid hastalıklarının semptomları ile de örtüşebilmektedir. Semptomlar ani başlayabileceği gibi günler, haftalar içinde de ortaya çıkabilir. Tanı için en önemli unsur hastalıktan şüphelenmektir.

Klinik bulgular tromboembolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, infarktüs oluşup oluşmamasına, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına, hastanın yaşı ve kardiyopulmoner kapasitesine göre değişebilir(35). En sık klinik semptom dispnedir. Bunun dışında batıcı tarzda göğüs ağrısı, hemoptizi, çarpıntı, öksürük, takipne, taşikardi, ral, siyanoz, DVT bulguları olabilmektedir(36) (Tablo 4). Senkop çoğunlukla yaşlı hastalarda olmakta, senkop olan hastalarda hemodinamik instabilite ve sağ ventrikül disfonksiyonundan şüphelenilmelidir(37). Kanser hastalarında da tanı ve evreleme amaçlı çekilen tomografilerde insidental tromboemboli saptanabilmektedir(38). Plevral efüzyon ve plöretik tipte ağrı daha çok pulmoner arterin periferik dallarının emboli ile tıkanması sonucunda inflamasyon meydana gelmesi ile oluşmaktadır. Hemoptizi nadir görülmekte ve parankimde oluşan infarktüs sonucunda ortaya çıkmaktadır(38).

| Tablo 4. Pulmoner tromboembolide semptom ve klinik bulgular | | | |
|---|---|---|---|
| **Semptomlar** | **Sık (> %50)** | **Daha az sıklıkta(%16-49)** | **Nadir (< %15)** |
| | Dispne<br>Ani başlayan dispne<br>Plöretik göğüs ağrısı | Öksürük<br>Baş dönmesi/presenkop<br>Senkop<br>Bacakta şişme, ağrı | Yavaş başlangıçlı dispne<br>Ortopne<br>Hemoptizi<br>Anjina benzeri göğüs ağrısı<br>Wheezing<br>Çarpıntı |
| **Klinik Bulgular** | Takipne (> 20/dakika)<br>Taşikardi (> 100/dakika)<br>Anksiyete<br>Ateş<br>Bacakta şişme/hassasiyet<br>Göğüs duvarında hassasiyet<br>Sağ ventrikül yetmezliği bulguları | | |

### 2.1.5.2.Klinik olasılık skorlama:

Pulmoner tromboemboli için semptomlar, çoğunlukla nonspesifiktir. Bu nedenle PTE şüpheli hastalara tanı koymak için semptom, bulgu ve risk faktörleri göz önüne alınarak klinik olasılık skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bunların içinde en sık Wells(Kanada) skorlaması ve Modifiye Geneva(Cenevre) skorlaması kullanılmaktadır(Tablo 5,6) .

| Tablo 5. Wells ve basitleştirilmiş Wells skorlaması | | |
|---|---|---|
| **Bulgu** | **Puan** | **Basitleştirilmiş** |
| DVT semptom ve bulguları varlığı | 3,0 | 1 |
| Alternatif tanı olasılığı düşük | 3,0 | 1 |
| Taşikardi (> 100/dakika) | 1,5 | 1 |
| Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü | 1,5 | 1 |
| Daha önce derin ven trombozu veya pulmoner tromboemboli öyküsü | 1,5 | 1 |
| Hemoptizi | 1,0 | 1 |
| Kanser varlığı | 1,0 | 1 |
| **Wells**<br>< 2,0 puan: Düşük klinik olasılık<br>2,0-6,0 puan: Orta klinik olasılık<br>> 6,0 puan: Yüksek klinik olasılık<br><br>≤ 4 puan: PTE olası değil<br>> 4 puan: PTE olası | | **Basitleştirilmiş Wells**<br>0-1 puan: PTE olası değil<br>≥ 2 puan: PTE olası |

| Tablo 6. Modifiye Geneva (Cenevre) ve basitleştirilmiş Geneva skorlaması | | |
|---|---|---|
| **Bulgu** | **Puan** | **Basitleştirilmiş** |
| > 65 yaş | 1 | 1 |
| Daha önce derin ven trombozu veya pulmoner tromboembolizm öyküsü | 3 | 1 |
| Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremite fraktürü öyküsü | 2 | 1 |
| Aktif kanser varlığı | 2 | 1 |
| Tek taraflı alt ekstremitede ağrı | 3 | 1 |
| Hemoptizi | 2 | 1 |
| Kalp hızı: 75-94/dakika<br>Kalp hızı: > 95/dakika | 3<br>5 | 1<br>2 |
| Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik | 4 | 1 |
| | **Modifiye Geneva** | **Basitleştirilmiş** |
| | 0-3 puan: Düşük olasılık<br>4-10 puan: Orta olasılık<br>≥ 11 puan: Yüksek olasılık<br><br>0-5 puan: PTE olası değil<br>> 6 puan: PTE olası | 0-1: Düşük olasılık<br>2-4: Orta olasılık<br>≥ 5: Yüksek olasılık<br><br>0-2: PTE olası değil<br>≥ 3: PTE olası |

Klinik skorlamalar ile hastalar; düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflandırılmaktadır. Her iki skorlamanın ve basitleştirilmiş formlarının "PTE olası" ve "PTE olası değil" olarak sınıflandırılması, değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır. Basitleştirilmiş formların birbirlerine üstünlükleri bulunmamaktadır(40). Geneva skorlaması prospektif olarak sadece ayaktan gelen hastalarda valide edilmiştir ve bu nedenle yatan hastalarda Wells skorlamasının kullanılması önerilmektedir(41). Hastaların sınıflandırılması, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımına katkıda bulunmaktadır. D-dimer ile klinik skorlamanın birlikte kullanılması PTE şüpheli hastaların yaklaşık %30'unda görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan tanının dışlanmasını olanak sağlar(42).

### 2.1.5.3.Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri:

2.1.5.3.1.Akciğer grafisi:

Akciğer grafisi çoğunlukla anormaldir fakat bulgular PTE için spesifik değildir. Akciğer grafisinin normal olması PTE tanısını dışlamamaktadır. Ayrıca akciğer grafisi göğüs ağrısı, dispne ve yan ağrısı semptomlarının diğer sebeplerinin dışlanması için de önemlidir(43). Akciğer grafisinde görülebilecek patolojik bulgular Tablo 7'de özetlenmiştir.

| **Tablo 7. Pulmoner tromboemboli hastalarında akciğer grafisi bulguları** |
|---|
| Çizgisel (subsegmental) atelektazi<br>Plevra sıvısı<br>Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)<br>Diyafragma yükselmesi<br>Pulmoner arter genişlemesi<br>Ani damar kesilmesi<br>Sağ ventriküler belirginleşmesi<br>Lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (Westermark işareti) |

2.1.5.3.2.Arter kan gazı:

Pulmoner tromboemboli hastalarının %20'sinde arter kan gazı(AKG) normal saptanabilmektedir. En sık arterial hipoksi, hipokarbi ve solunumsal alkaloz görülmektedir(44). Fakat bu bulgular PTE için spesifik değil, pnömoni, gebelik, akciğer ödemi gibi pek çok hastalıkta da saptanabilmektedir.

2.1.5.3.3.Elektrokardiyografi:

Pulmoner tromboemboli hastalarının elektrokardiyografi(EKG)sinde en sık taşikardi, nonspesifik ST segment ve T dalga değişiklikleri izlenmektedir. Bu değişiklikler PTE için spesifik değildir, EKG ayırıcı tanıdaki kardiyak patolojilerin dışlanması için önemlidir. Ayrıcı PTE hastalarında sağ ventrikül yüklenmesinin göstergesi olan EKG değişikliklerini(V1-V4'te T dalgalarının negatifleşmesi, V1'de QR paterni, S1Q3T3 paterni, inkomplet veya tam sağ dal bloğu) saptamak da mümkündür(45,46). PTE hastalarında görülebilecek EKG değişiklikleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

| **Tablo 8. Pulmoner tromboemboli hastalarında saptanabilecek elektrokardiyografi bulguları** | |
|---|---|
| Sinüs taşikardisi,<br>Atriyal aritmiler<br>Akut kor pulmonale paterni (S1 Q3 T3 )<br>DIII ve aVF'de Q dalgası<br>V1'de QR<br>Sağ aks sapması | Sağ ventrikül yüklenme bulguları:<br>- V1-V3 ya da V4'e kadar T dalgasında negatifleşme<br>- V5'te S dalgası, sağ dal bloğu<br>- V4-6'da ST çökmesi<br>- V1, aVR ve DIII'te ST yükselmesi |

2.1.5.3.4.D-dimer:

D-dimer yeni oluşmuş trombüsün fibrinolitik sistem tarafından parçalanması sonucu oluşan fibrin yıkım ürünüdür. Duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür. Kanser, cerrahi, gebelik, travma, ağır sepsis, böbrek yetmezliği gibi durumlarda da seviyesi yükselebilmektedir(47). Eşik değeri 500 µg/L'dir. Fakat yaş arttıkça özgüllüğü düşmektedir, bu nedenle 50 yaş üzerinde 'yaşx10+500 ' formülü ile yaşa uyarlanmış eşik değerinin kullanılması önerilmektedir(7). D-dimer düzeyi yüksek klinik olasılıklı tromboembolide yanıltıcı olmaktadır, o nedenle klinik olasılığa uyarlanmış D-dimer(YEARS) algoritması kullanılarak tanısal yaklaşımı yapılmalıdır. Şöyle ki; DVT bulgularının varlığı, hemoptizi, PTE en olası Wells kriterlerinden herhangi biri yokken D-dimer <1000 µg/L ise ya da en az bir tanesi varken D-dimer < 500 µg/L ise PTE tanısı ek test yapılmadan dışlanabilmektedir(48).

2.1.5.3.5. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi:

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi(BTPA), pulmoner arter ve dallarındaki trombüslerin görüntülenmesini sağlamaktadır. Bunun yanında akciğer parankimi, plevra, mediasten, kemik ve kas doku, kalp, ana vasküler damarları da görüntüleyerek ayırıcı tanıda yer alan diğer patolojilerin dışlanmasına katkı sağlamaktadır(49). BTPA %83 sensivite, %96 spesifiteye sahiptir(50). Çekim sırasında kontrast madde ve radyasyon maruziyeti olması nedeniyle yarar/risk oranı gözetilerek çekim yapılmalıdır(51).

2.1.5.3.6.Akciğer Ventilasyon-Perfüzyon sintigrafisi:

Pulmoner tromboemboli, bozulmuş perfüzyona rağmen ventilasyonun korunmuş olması ile karakterize bir hastalıktır. Ventilasyon-perfüzyon(V/P)

sintigrafisi, BTPA öncesinde daha sık kullanılmaktaydı. Günümüzde BTPA'nın çekilemediği böbrek yetmezliği, kontrast madde alerjisi, gebelik, obezite gibi durumlarda tercih edilmektedir. Fakat PTE için özgül değildir, bronşektazi, enfeksiyon, fibrozis, malignite, plevral efüzyon, pnömotoraks, konjenital damar hastalıkları da perfüzyon defektlerine neden olabilir. Endojen trombolitik aktivite nedeniyle PTE şüphesi olan hastada vakit kaybetmeden çekilmelidir(52,53).

2.1.5.3.7.Kompresyon doppler ultrasonografi:

Pulmoner tromboemboli hastalanın tanı anında yaklaşık %70'inde DVT saptanmaktadır ve bu trombüsler en sık alt ekstremite derin bacak venlerinde izlenmektedir. DVT tanısı için altın standart görüntüleme yöntem kontrast venografidir, fakat kontrast madde maruziyeti ve kolay ulaşılabilir olmaması nedeniyle yerini kompresyon doppler ultrasonografisi almış ve BTPA çekimi için kontrendikasyonları mevcut hastalarda kullanılan tanı yönemleri arasındadır (54,55).

2.1.5.3.8.Pulmoner anjiyografi:

Pulmoner anjiografi PTE tanısı için altın standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmekteydi. Fakat çekim tekniğine bağlı olarak %0,5 ölüm, %1 majör ve %5 minör komplikasyonlar bildirilmiştir. Daha invaziv olması ve komplikasyonları göz önüne alındığında yerini BTPA'ya bırakmıştır(56).

2.1.5.3.9.Ekokardiyografi:

Masif ve submasif grup pulmoner tromboemboli hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonu mevcuttur ve bu oran tüm pulmoner tromboemboli hastaları içerisinde %25'e kadar varmaktadır(57). Sağ ventrikül disfonksiyonu kötü prognoz ile ilişkilidir. Şöyle ki diyastol sonu sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranının 0,9'dan büyük olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur(58). Ekokardiyografi(EKO) hemodinamisi stabil PTE şüpheli hastalarda yapılması zorunlu değildir, fakat göğüs ağrısı ayırıcı tanısında bulunan kalp kapak hastalıkları, perikardiyal ve miyokardiyal hastalıkların dışlanması için önemlidir(59).

Pulmoner ejeksiyon akselerasyon zamanının 60 ms'den küçük olması ile zirve sistolik triküspit kapak gradyanının 60 mmHg'dan küçük olması(60/60 belirtisi), sağ ventrikül serbest duvar kontraktilitesinin sağ ventrikül apeksine kıyasla baskılanmış olması(McConnell işareti), triküspit anülüsün sistolde apekse doğru yer değiştirmesinin(TAPSE) azalması PTE hastalarında görülen sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili bulgulardır(57). Bu bulgular, acile getirilen şok tablosundaki bir hastada PTE şüpheleniyor ve BTPA çekilemiyorsa yatak başı EKO yapılması ile PTE tanısı koyularak hızlıca reperfüzyon tedavisinin başlanmasına katkı sağlayacaktır(60).

2.1.5.3.10.Kardiyak biyobelirteçler:

Troponin T, troponin I ve kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein(HFABP) miyokarda özgü, miyokard hasarının erken dönem göstergeleridir. Düzeylerindeki artış mortalite ile ilişkili bulunmuştur(61,62). Beyin natriüretik peptid(BNP) ve N terminal beyin natriüretik peptid (NTproBNP) artmış ventrikül içi basıncın miyokardda oluşturduğu gerilme ve iskemi sonucunda düzeyleri artmaktadır. Sağ ventikül fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır(63). Bu belirteçler masif ve submasif embolide tanı ve tedavide yol gösterici olarak kullanılmaktadır.

### 2.1.6.Tanısal Yaklaşım

#### 2.1.6.1. Hemodinamisi stabil pulmoner trombomboli şüpheli hastalar:

Pulmoner tromboemboli şüpheli hastalar için öncelikle Wells veya Geneva skorlamaları kullanılarak klinik olasılık hesaplanmalıdır. Düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda birinci basamak yaklaşım D-dimer düzeyine bakmaktır. D-dimer düzeyi normal saptanan hastalarda tromboemboli riski %1'den az bulunmuştur(64). Bu şekilde hastaların %30'unda ek tetkik gerekmeden PTE dışlanmaktadır. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda kanama riski yüksek değilse, tanı dışlanana kadar antikoagülan ilaç başlanmalıdır(7). D-dimer düzeyi yüksek saptanan orta ve düşük olasılıklı hastalar ve yüksek olasılıklı hastalarda ikinci basamak yaklaşım BTPA çekimidir. BTPA çekimi için kontrendikasyon varsa V/P sintigrafi çekilmelidir(53). BTPA normal saptanan düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda tanı dışlanır. Tanısal

olmayan BTPA veya yüksek klinik olasılıklı hastalarda BTPA negatifse kompresyon doppler ultrasonografi, V/P sintigrafi, pulmoner anjiografi gibi ek tanı yöntemleri kullanılmalıdır. BTPA pozitif olan hastalarda hızlı bir şekilde antikoagülan tedaviye başlanmalıdır. BTPA çekilemeyen hastalarda V/P sintigrafi sonucu düşük ve orta olasılıklı saptanandığında kompresyon doppler ultrasonograsi yapılmalıdır. Negatif saptanırsa PTE dışlanır, pozitif saptanırsa antikoagülan tedaviye başlanır. V/P sintigrafi sonucu yüksek olasılıklı sonuçlanırsa antikoagülan tedavi başlanır. Bunlara rağmen yüksek klinik olasılıklı hastalarda tanı dışlanamazsa pulmoner anjiografi endikasyonu vardır(53).

#### 2.1.6.2.Hemodinamisi bozulmuş pulmoner tromboemboli şüpheli hastalar:

Hemodinamisi bozuk PTE şüpheli hastalarda ayırıcı tanıdaki diğer hastalıkları da dışlamak için birinci basamak yatak başı transtorasik EKO yapılmalıdır(59). Transözofageal EKO yapılması en ideal yöntemdir çünkü sağ ventrikül ve pulmoner arter içerisindeki trombüsü gösterebilir, ek tetkik ihtiyacı olmadan acil reperfüzyon tedavi kararı verilmesini sağlar(65). EKO ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan hastalarda yatak başı kompresyon doppler ultrasonografi yapılmalıdır, DVT saptanır ise ek tetkik gerekmeden reperfüzyon tedavisi kararı verilir. Hemodinamik olarak stabil hale gelen hastalara hızlıca BTPA çekilmelidir(7).

### 2.1.7.Tedavi Öncesi Risk Değerlendirme

Pulmoner tromboemboli tanısı kesinleştirilen hastalara hızlıca ampirik antikoagülan tedaviye başlanmalıdır. Ardından tedavi öncesi hastalığın şiddeti ve mortalite riskinin belirlenmesi için hastalar klinik olarak sınıflandırılmalıdır. Mortalite ve şiddetin ana belirleyicisi anatomik emboli lokalizasyonu değil klinik instabilitedir. Hastalar klinik olarak düşük, orta, yüksek riskli olarak sınıflandırılır(7). İlk yaklaşım yüksek riskli hastaların belirlenmesi için hemodinamik instabilitenin değerlendirilmesidir. Hemodinamik instabilite; kardiyak arrest, obstrüktif şok ve persistan hipotansiyon durumlarını içermektedir(Tablo 9).

| **Tablo 9. Hemodinamik instabilite tanımları** | |
|---|---|
| **Kardiyak arrest** | Kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi |
| **Obstrüktif şok** | Sistolik kan basıncı < 90 mmHg<br>**veya**<br>Yeterli sıvı desteğine rağmen sistolik kan basıncını ≥ 90 mmHg'da tutabilmek için vazopressör gereksinimi<br>**ve**<br>Uç organ hipoperfüzyonu (bilinç değişikliği, soğuk-nemli cilt, oligüri/ anüri, artmış serum laktat düzeyi) varlığı |
| **Persistan hipotansiyon** | Sistolik kan basıncı < 90 mmHg<br>**veya**<br>Sistolik kan basıncında 40 mmHg'dan fazla düşüş<br><br>(15 dakikadan uzun süren ve yeni başlamış aritmi, hipovolemi ve sepsis ile açıklanamayan) |

Ardından düşük riskli grubun belirlenmesi için 1 aylık mortalite risk göstergesi olarak kullanılan pulmoner emboli şiddet indeksi(PESI) değerlendirilmelidir(Tablo 10). PESI I-II grupta mortalite %0,7-1,2, III-V grupta mortalite %4,8-25 olarak bulunmuştur. PESI ve Basitleştirilmiş PESI(sPESI) arasında etkinlik farkı bulunmamıştır(66).

| **Tablo 10. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi (PESI)** | | |
|---|---|---|
| | **Orijinal PESI** | **Basitleştirilmiş PESI** |
| Yaş > 80 yıl | Yaş/yıl | 1 |
| Erkek cinsiyet | +10 | |
| Kanser varlığı | +30 | 1 |
| Kalp yetersizliği öyküsü | +10 | 1* |
| Kronik akciğer hastalığı öyküsü | +10 | |
| Kalp hızı ≥ 110/dakika | +20 | 1 |
| Sistolik kan basıncı < 100 mmHg | +30 | 1 |
| Solunum hızı ≥ 30/dakika | +20 | |
| Vücut ısısı < 36°C | +20 | |
| Mental durum değişikliği | +60 | |
| SpO2 < %90 | +20 | 1 |
| * Kronik kardiyovasküler hastalık (birinin varlığında 1 puan alır) | | |
| | **PESI** | **sPESI** |
| | **Düşük risk**<br>Sınıf I: ≤ 65<br>Sınıf II: 66-85 | **Düşük risk:** 0 |
| | **Yüksek risk**<br>Sınıf III: 86-105<br>Sınıf IV: 106-125<br>Sınıf V: > 125 | **Yüksek risk:** ≥ 1 |

Orta riskli grup da kendi arasında yüksek ve düşük olarak sınıflandırılmaktadır. Bu ayrım sağ ventrikül yetmezliği ve kardiyak troponin düzeyi ile belirlenmektedir(Tablo 11). Orta-yüksek riskli grup hasta, yakın takip edilmelidir, hemodinamik instabilite gelişirse acil reperfüzyon tedavisi ihtiyacı gerekebilir(67).

**Tablo 11. Pulmoner tromboemboli erken mortalite risk sınıflaması**

| **Risk Belirteçleri** | **Yüksek** | **Orta-Yüksek** | **Orta-Düşük** | **Düşük** |
|---|---|---|---|---|
| **Hemodinamik instabilite** | + | - | - | - |
| **PESI sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1** | + | + | + | - |
| **Sağ ventrikül disfonksiyonu** | + | + | Birisi + Ya da İkisi de - | - |
| **Artmış kardiyak troponin seviyelesi** | + | + | | Değerlendirme gerekmez, istendiyse negatif olmalı |

### 2.1.8.Tedavi Yaklaşımları

#### 2.1.8.1.Yüksek riskli grup hastada tedavi:

Hastaya 80IU/kilogram dozunda standart heparin intravenöz(IV) uygulanır. Destek tedavi ihtiyacına göre oksijen, IV kolloid sıvı, inotrop desteği gerekirse mekanik ventilasyon başlanır. Ardından hastaya reperfüzyon tedavisi planlanır. Reperfüzyon tedavisi için öncelikle sistemik trombolitik ajanlardan streptokinaz, alteplaz, ürokinaz kullanılır. Hasta trombolitik kontrendikasyonu için değerlendirilir(Tablo 12). Hızlı başlangıç ve uygulama süresi kısa olması nedeniyle rekombinant doku plazminojen aktivatörü olan alteplaz kullanılır. Eğer trombolitik kontrendikasyonu varsa kateter aracılı trombolitik veya cerrahi embolektomi planlanır. Reperfüzyon tedavi tamamlandıktan sonra en az 5 gün parenteral antikoagülan tedavi sonrası oral antikoagülan tedavi ile devam edilebilir(7).

| Tablo 12. Pulmoner tromboemboli hastalarında trombolitik tedavi kontrendikasyonları | |
|---|---|
| **Mutlak** | **Göreceli** |
| Aktif kanama varlığı | Son altı ay içindeki geçici iskemik atak |
| Kanama diyatezi | Gebelik veya postpartum döneminin ilk haftası |
| Aktif intrakraniyal kanama varlığı/kuşkusu | Baskı uygulanamayacak girişim yerleri |
| Hemorajik veya nedeni bilinmeyen inme | Travmatik resüsitasyon |
| Son altı ay içindeki iskemik inme | Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç > 180 mmHg) |
| Santral sinir sistemi tümörleri | İlerlemiş karaciğer hastalığı |
| İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon/anevrizma | Enfektif endokardit, diyabetik retinopati |
| Son üç hafta içindeki majör travma/cerrahi/kafa travması | Aktif peptik ülser |
| Son bir ayda gastrointestinal kanama | Geçirilmiş iç kanama |
| | Oral antikoagülan tedavi |

#### 2.1.8.2.Orta riskli grup hastada tedavi:

Orta-düşük riskli hastanın tedavisi hastaneye yatış yapılarak parenteral tedaviye başlanır. 24. saatte tedaviye oral antikoagülan tedavi eklenir. ‘’International normalized ratio’’(INR) değeri 2,0-3,0 arasında olduğu zaman parenteral tedavi sonlandırılır, tedaviye oral antikoagülan tedavi ile devam edilir. Orta-yüksek rikli hastanın yakından izlenmesi gerekir. Hemodinamik instabilite halinde reperfüzyon tedavi ihtiyacı gerekebilir(67).

#### 2.1.8.3.Düşük riskli grup hastada tedavi:

Tedavi planının ayaktan ya da hastaneye yatarak yapılma kararı verilmelidir. Ayaktan tedavi kararı için Hestia dışlama kriterleri kullanılmaktadır(Tablo 13). Bu kriterlerden en az 1 tanesinin bulunması hastaneye yatarak tedavi gerekliliğini oluşturur. Parenteral tedaviye başlanır. 24. saatte tedaviye oral antikoagülan tedavi eklenir. INR değeri 2-3 arasında olduğu zaman parenteral tedavi sonlandırılır, tedaviye oral antikoagülan tedavi ile devam edilir. (7).

| Tablo 13. Hestia dışlama kriterleri |
|---|
| • Stabil olmayan hemodinami (sistolik TA < 100 mmHg, Nabız > 100/dakika) |
| • Trombolitik veya embolektomi gereksinimi |
| • Aktif kanama veya yüksek kanama riski |
| • 24 saatten fazla oksijen gereksinimi (SaO2 > %90 için) |
| • Antikoagülan tedavi sırasında PTE tanısı konulması |
| • Ağrı için intravenöz tedavi gereksinimi (> 24 saat) |
| • Hastane tedavisi için medikal ve sosyal nedenlerin varlığı |
| • Kreatinin klirensi < 30 mL/dakika |
| • Ciddi karaciğer yetersizliği |
| • Gebelik |
| • HİT öyküsü |

### 2.1.9.Antikoagülan Ajanlar

#### 2.1.9.1.Standart heparin:

Standart heparin(SH), antitrombine bağlanarak indirekt olarak faktör Xa inhibisyonu ile antikoagülasyona neden olur. İnfüzyon veya subkutan yolla uygulanabilir. Yarı ömrünün kısa olması, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi önemli avantajlarındandır(68). 35000 IU/gün tedaviye rağmen istenilen aPTZ düzeyi elde edilemiyorsa heparin direncinden şüphelenilmelidir(69). En sık görülen komplikasyon kanamadır, majör kanama %0-2 arasında bildirilmiştir(70). SH trombositlerden salınan Platelet Faktör 4(PF4)'e bağlanır. Bu nedenle heparin ilişkili trombositopeniye(HİT) neden olabilir(71)

#### 2.1.9.2.Düşük molekül ağırlıklı heparin:

Düşük molekül ağırlıklı heparin(DMAH), SH'ın depolimerizasyonu ile elde edilmiştir. SH ile karşılaştırıldığında, faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla antagonize eder, yarılanma süresi daha uzundur, plazma proteinlerine daha az bağlanır, HİT riski daha düşüktür. Protrombin zamanı ve aPTZ düzeyine etki etmez, takipte kullanılmazlar. Kreatinin klirensi <30 mL/dakika olan hastalarda SH tercih edilmeli. DMAH kiloya göre doz ayarlanarak, subkutan uygulanır. PTE proflaksisinde de kullanılır. Ülkemizde Enoksaparin, Dalteparin, Nadroparin, Tinzaparin, Bepiparin Sodyum bulunmaktadır(72).

#### 2.1.9.3.Fondaparinuks:

Faktör Xa'nın selektif inhibitörüdür. Hemodinamisi stabil akut PTE hastalarında heparin kadar güvenilirdir. PTE proflaksisinde de kullanılır. Kiloya göre doz ayarlanarak, subkutan uygulanır. PF4e bağlanmaz bu nedenle HİT tedavisinde kullanılabilir(72).

#### 2.1.9.4.K vitamini antagonistleri:

En sık tercih edilen varfarin sodyumdur. Faktör 2, 7, 9, 10 sentezini inhibe ederek koagülasyona etki eder. Protein C ve Protein S'i de inhibe ettiği için

prokoagülandır, bu nedenle tek başına tedaviye başlanmaz. Etkinlik düzeyi INR ile takip edilir. INR düzeyinin 2-3 arasında olması hedeflenir. Hedef düzeye ulaştıktan sonra, ilk ay haftada bir, sonra 15 günde bir, sonra aylık INR düzeyi ile takip edilir(72). 15mg/gün tedavi dozuna rağmen hedef INR düzeyine ulaşılamaması halinde varfarin direncinden şüphelenilmelidir(73).

#### 2,1.9.5.Doğrudan etkili oral antikoagülanlar:

Rivaroksaban, edoksaban ve apiksaban Faktör Xa'nın, Dabigatran ise trombinin selektif inhibitörüdür. Doğrudan etkili oral antikoagülanların(DOAK), sabit dozda kullanılmaları, laboratuvar takibi gerektirmemeleri, oral kullanımı nedeniyle hastalar bu tedaviye iyi uyum gösterirler. Yarı ömürleri kısa olduğu için 1-2 doz atlandığında etkinliği kaybolması, gebe ve emzirenlerde kontrendike olması, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmesi ise dezavantajlarındandır(72).

## 2.2.HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEN FAKTÖR 1 ALFA

Oksijen, hücrenin fonksiyonlarını sürdürebilmesi için gerekli temel moleküldür. Deniz seviyesindeki solunan havada oksijen konsantrasyonu %21'dir ve bu oran 150 mmHg parsiyel oksijen basıncına(PO2) karşılık gelmektedir. İnsan vücudundaki hücrelerin normoksi koşulları 40-100 mmHg PO2 basınca karşılık gelen %6-16 oksijen konsantrasyonudur. PO2'nin 40 mmHG'nin altına inmesi hipoksi olarak tanımlanmaktadır(74). Hipoksik koşullarda glikoz ve demir metabolizması, anjiogenez, hücre proliferasyonu gibi hücresel olayların devam edebilmesi için hücresel adaptif mekanizmalara ihtiyaç duyulur(Tablo 14). Bu mekanizmaları yöneten ise hipoksi ile indüklenen faktördür (HIF)(5,75,76).

| Tablo 14. HIF-1 alfa etki mekanizması | | |
|---|---|---|
| **Eritropoez:** | **Anjiogenez:** | **Metabolizma:** |
| Eritropoetin<br>Transferrin<br>Transferrin reseptör<br>Ferroksidaz | Vasküler endotelyal growth faktör<br>Anjiopoetin 1<br>Nitrikoksit sentetaz<br>Transforming growth faktör beta 1 | Laktat dehidrogenaz A<br>Fosfofruktokinaz<br>Glikoz transporter 1 ve 3<br>Pirüvat dehidrogenaz kinaz 1 |
| **Apopitoz:** | **Büyüme:** | **Ekstraselüler matriks metabolizması:** |
| Ürokortin 2<br>Bcl-2 interacting protein 2<br>NOXA protein | Transforming growth faktör alfa<br>İnsülin like growth faktör 2<br>Siklin G2 | Katepsin B ve D<br>Plazminojen aktivatör inhibitör<br>Matriks metalloproteinaz 1,2,9,14 |

Hipoksi ile indüklenen faktör, Semenza ve Wang tarafından 1992 yılında tanımlanmıştır(5). 3 tip HIF proteini vardır. HIF-1, HIF-2 ve HIF-3 dimerik yapıda ökaryotik transkripsiyon faktörleridir. Bu proteinlerin alfa alt üniteleri birbirinden farklı iken beta alt üniteleri aynı aril hidrokarbon reseptör taşıyıcısına(ARNT) sahiptir. Dokulardaki hipoksiye karşı yanıt HIF-1 alfa tarafından düzenlenmektedir(77) HIF-1, 120 kilodalton(kDa) alfa ve 91-94 kDa beta ünitesinden oluşmaktadır. Alfa ünitesi oksijen düzeyinden etkilenirken, beta ünitesi oksijen düzeyinden etkilenmez(78). HIF-1 alfa 826 aminoasit içeren protein bir yapıdır(79). HIF-1 alfa ve beta basic-helixloop-helix(bHLH) ve PER-ARNT-SIM(PAS) bölgeleri içerir ve bu yapılar DNA'ya bağlanmak için gereklidir(80). C ve N terminal bölgesinde transaktivasyon bölgesi(TAD) bulunur, N-TAD oksijen bağımlı parçalanma bölgesi (ODDD) ile örtüşen bölgedir(Şekil 1).

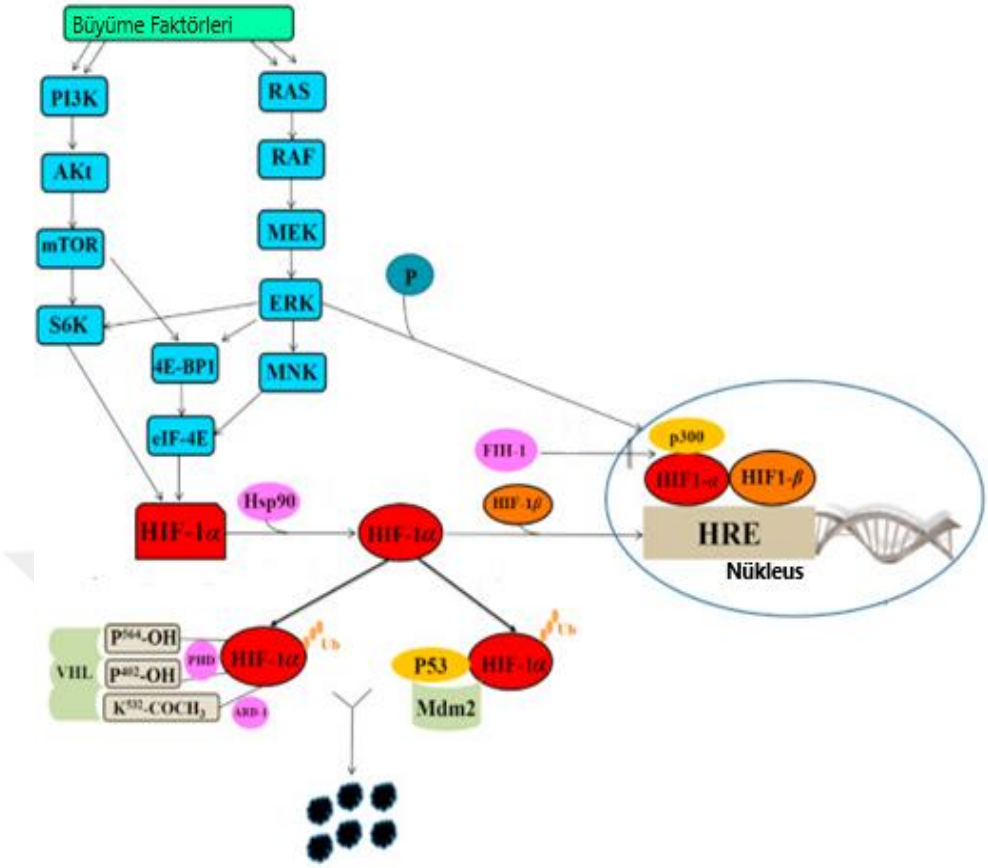



**Şekil 1.** Hipoksi ile indüklenen faktör 1 alfa

HIF-1 alfa'nın stabilitesi ve aktivitesi, hidroksilasyon, ubikitinasyon, asetilasyon ve fosforilasyon gibi işlemlerle düzenlenir. Prolil hidroksilaz enzimi aktivitesi için oksijen ve demire ihtiyaç duyar, oksijen sensörü gibidir. Normoksik koşullarda, prolil hidroksilaz, ODDD bölgesindeki prolili hidroksilleyerek HIF-1 alfanın oksijen bağımlı parçalanmasını sağlar(80-83). Isı şok proteini olan HSP90 ve

aktive proteinkinaz C'nin reseptörü olan RACK1 de HIF-1 alfanın degredasyonuna neden olmaktadır(84). HIF-1 alfanın yarılanma ömrü 5 dakikadır. Normoksik koşullarda neredeyse hiç bulunmazken, hipoksi anında çekirdeğe geçip HIF-1 beta ile birleşir ve transkripsiyonel aktivite kazanır. Von Hippel Lindau tümör supressör proteini(pVHL) HIF-1 alfayı Leu-574 rezidüsü ile tanır ve normoksik koşullarda ubikitin-proteazom yolağı ile HIF-1 alfanın parçalanmasını sağlar(85). HIF-1'i İnhibe eden Faktör (FIH-1) oksijeni substrat olarak kullanır ve ikinci oksijen sensörü gibidir. FIH-1, HIF-1 alfanın C-TAG bölgesinde bulunan Asparajin-803 rezidüsünü hidroksiller. Hipoksi durumunda bu hidroksilleme gerçekleşemez, HIF-1 alfa düzeyi artar(86). ADPribozilasyon faktör domeni proteini 1(ARD1) HIF-1 alfa'nın ODDD bölgesindeki Lys-532 rezidüsünü asetiller. Böylece HIF-1 alfanın proteozomlar tarafından parçalanmasını kolaylaştırır. Bu protein yapı oksijen bağımlı değildir fakat mRNA ve protein miktarı hipoksi durumunda azaldığından normoksiye göre daha az HIF-1 alfa asetillenir, HIF-1 alfa seviyesinde artışa neden olur(87).

HIF-1 alfanın stabilizasyonu ve aktivasyonunda oksijen miktarı esas rol almasına rağmen, cevabın şiddeti Ras/Raf/MAPK ve PI3K/Akt/mTOR sinyal yolakları tarafından düzenlenmektedir. Bu yolaklar hipoksiden bağımsız normoksik koşullarda HIF-1 alfanın aktivitesi üzerinde etkilidirler(88). PI3K ve Akt HIF-1 alfanın pozitif regülatörü iken, mTOR ve P53 negatif regülatörleridir. Tümör hücrelerindeki P53 kaybı HIF-1 alfanın artmasına ve vasküler endotelyal büyüme faktörünün(VEGF) artarak tümörün neovaskülarizasyonuna neden olur(89,90)(Şekil 2). HIF-1 alfa Mitojenle Etkinleşen Protein Kinaz (MAPK) tarafından, Threonin-796 rezidüsünden fosforillenir, böylece transkripsiyon aktivitesi artar. Kinaz inhibitörleri, HIF-1'in hipoksik koşullarda stabilizasyonunu engeller. Bu durum HIF-1α'nın aktivitesinde fosforilasyonun önemini göstermektedir(91).




**Şekil 2.** HİF-1 alfanın stabilitesi ve aktivitesinin düzenlenmesi

# 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 10.03.2022 tarihli, 2022-208 karar numaralı Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Kurul ve Etik Kurul onayı alınarak, Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

## 3.1.ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışmamız tek merkezli, prospektif gözlemsel bir çalışmadır.

Referans çalışma baz alınarak güç %95, tip 1 hata %5 kabul edildi. Örneklem boyutu G-Power sistemi kullanılarak oluşturuldu, n 27 bulundu. Hastanemiz yüksek riskli pulmoner tromboemboli hasta tedavisi için referans merkez olmadığından çalışmamıza yüksek riskli PTE hastaları dahil edilmedi. Orta-yüksek, orta-düşük, düşük riskli pulmoner tromboemboli tanılı 80 hastadan oluşan hasta grubu, göğüs hastalıkları servisinde dışlama kriterlerinden herhangi biri bulunmayan ve pulmoner tromboemboli dışında ek hastalığı olan 26 hasta ile kontrol grubu 1, tamamen sağlıklı 23 kişi ile oluşturulan kontrol grubu 2 çalışmaya dahil edilmiştir.

### 3.1.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Göğüs hastalıkları servisinde yatarak tedavi edilen 18 yaş ve üzeri pulmoner tromboemboli tanılı hastalar

### 3.1.2.Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Tanının V/P sintigrafisi ile koyulması
- 18 yaş altı hasta grubu
- Tekrarlayan tromboemboli öyküsü
- Malignite tanısı
- Son 3 ay içinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü
- Geçirilmiş iskemik serebrovasküler hastalık öyküsü
- Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon(KTEPH) öyküsü
- Uzun süreli oksijen tedavisi(USOT) alması
- Hastaneye tanıdan 14 gün sonra başvuru
- Çalışmaya katılmak istememesi

### 3.2.ÇALIŞMA POPÜLASYONU

19.07.2022-13.01.2023 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları servisine yatırılarak tedavi edilen pulmoner tromboemboli tanılı hastalar çalışmamıza uygunluk açısından değerlendirildi.

#### 3.2.1.Hasta Grubu

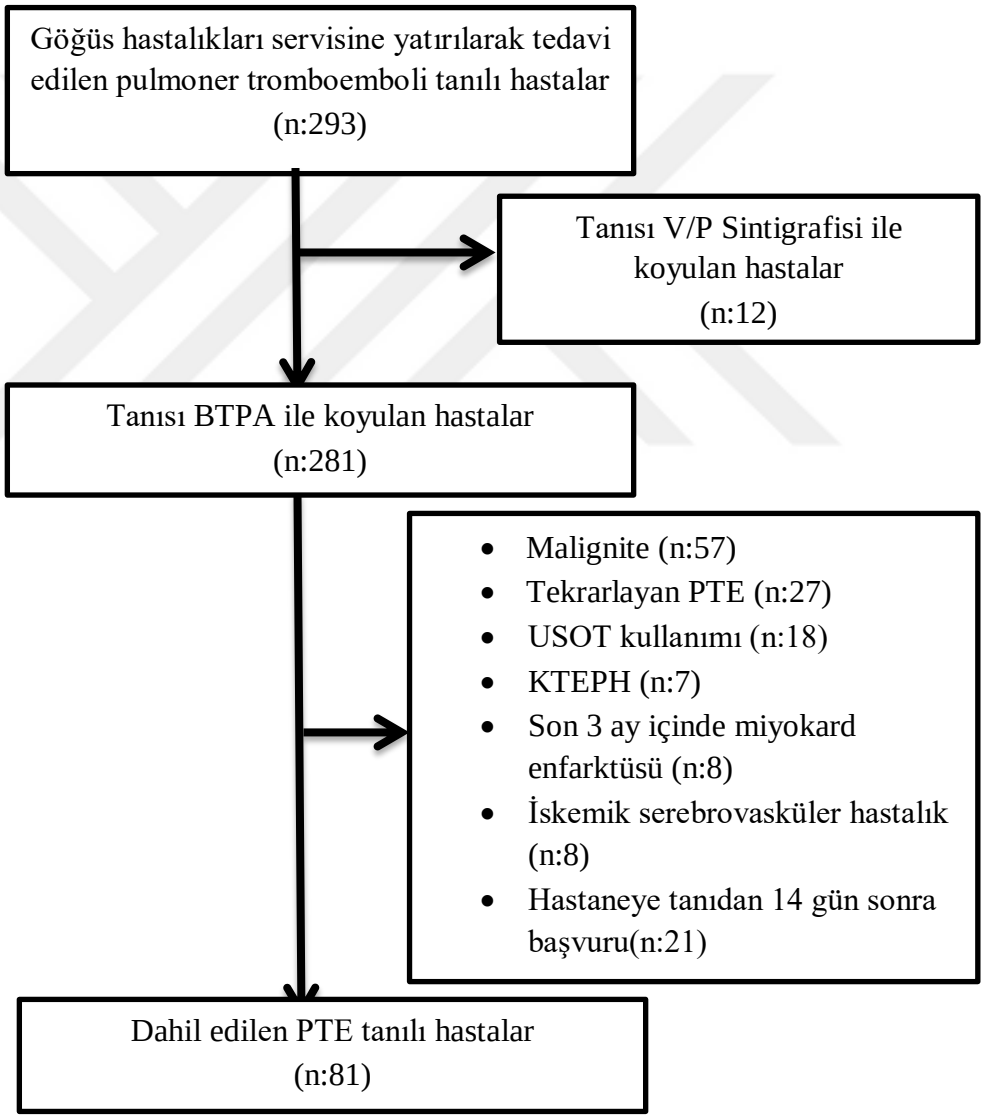
Bu tarihler arasında hastanemize 293 adet pulmoner tromboemboli tanısıyla hasta yatışı yapıldı. 281 hastanın tanısı BTPA ile, 12 hastanın tanısı V/P sintigrafisi ile koyuldu. Çalışmamıza V/P sintigrafisi ile tanı alan hastalar dahil edilmedi. 57 hasta malignite(36 akciğer, 3 beyin, 3 meme, 3 renal, 2 kolon, 2 larenks, 1 mezotelyoma, 1 lenfoma, 1 mide, 1 tiroid, 1 malign melanom, 1 endometrium, 1 serviks, 1 vulva), 27 hasta tekrarlayan pulmoner tromboemboli öyküsü, 7 hasta KTEPH, 18 hasta uzun süreli oksijen tedavisi aldığı için, 8 hasta son 3 ay içinde miyokard enfarktüsü geçirdiği, 8 hasta iskemik serebrovasküler hastalık öyküsü, 21 hasta hastanemize tanıdan 14 gün sonra başvurduğu için, 54 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmediği için çalışmamıza dahil edilmedi(Şekil 3). Çalışmamıza dahil edilen 81 hastadan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutularak onay alındı.

Hastaların yaş, cinsiyet, PTE için risk faktörleri, komorbiditeleri, COVİD 19 test sonucu, alt ekstremite doppler ultrasonografi sonucu, EKO bulguları, PAB değeri, BTPA'da emboli lokalizasyonu, Basitleştirilmiş Pulmoner emboli şiddet indeksi(sPESI), hesaplanarak not edildi. Hastanemiz merkez labaratuvarında çalışılan hastalara ait troponin T, proBNP, CRP değerleri not edildi. Hastalar oda havasında 20 dakika bekletildikten sonra satürasyon, dakika nabız sayısı, arteriyel tansiyon değerleri not edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların mortalite riskini öngörmede kullanılan testler olan; klinik olarak hemodinamik instabiliteleri, sPESİ skoru, Troponin T düzeyi ve EKO ile sağ ventrikül fonksiyonları değerlendirildi. Hastalar arasında hemodinamik instabilitesi olan yüksek riskli hasta grubu bulunmamaktaydı. Hastalar düşük ve orta riskli grupların belirlenmesi için 1 aylık mortalite risk göstergesi olarak kullanılan sPESI ile değerlendirildi. 1 ve üzeri puan olan grup orta riskli olarak sınıflandırıldı. Orta riskli grup kendi içinde değerlendirildiğinde, Troponin T yüksekliği ve EKO'da sağ ventrikül yetmezliği olan hastalar Orta-Yüksek riskli grup, geri kalan hastalar Orta-Düşük riskli grup olarak sınıflandırıldı(7).

HIF-1 alfa değerinin çalışılması için antekübital venden 5 ml kan alındı. Kan örnekleri EDTA'lı biyokimya tüpüne alındı. Tüp 5 kez ters düz edilerek karıştırıldı. Örnekler 30 dakika içinde santrifüj cihazına aktarıldı, 3000 devirde 20 dakika santrifüj edildi. Ayrılan plazma eppendorf tüpüne aktarıldı. Örnekler test gününe kadar -80 derece dondurucuda bekletildi. 1 hasta örneği hemolizli olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar 1. ve 3. ay mortalitesinin değerlendirilmesi için hastane bilgi sistemi üzerinden takip edildi.




**Şekil 3.** Çalışmaya alınan hasta akış şeması

### 3.2.2.Kontrol Grubu 1

Göğüs hastalıkları servisinde dışlama kriterlerinden herhangi biri bulunmayan ve pulmoner tromboemboli dışında akciğer hastalığı olan 27 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutularak onay alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, komorbiditeleri not edildi. Oda havasında 20 dakika bekletildikten sonra satürasyon, dakika nabız sayısı, arteriyel tansiyon değerleri not edildi. Ardından HIF-1 alfa değerinin çalışılması için antekübital venden 5 ml kan alındı. Örnekler hasta grubu ile aynı şekilde santrifüj edildi ve aynı koşullarda saklandı. 1 hasta örneği hemolizli olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar 1. ve 3. ay mortalitesinin değerlendirilmesi için hastane bilgi sistemi üzerinden takip edildi.

### 3.2.3.Kontrol Grubu 2

Çalışmamıza katılmayı kabul eden, komorbiditesi bulunmayan 27 gönüllü kişi sağlıklı kontrol grubuna dahil edildi. Hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutularak onay alındı. Hastaların yaş, cinsiyeti not edildi. Oda havasında 20 dakika bekletildikten sonra satürasyon, dakika nabız sayısı, arteriyel tansiyon değerleri not edildi. Ardından HIF-1 alfa değerinin çalışılması için antekübital venden 5 ml kan alındı. Örnekler hasta grubu ile aynı şekilde santrifüj edildi ve aynı koşullarda saklandı. 4 hasta örneği hemolizli olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar 1. ve 3. ay mortalitesinin değerlendirilmesi için hastane bilgi sistemi üzerinden takip edildi.

## 3.3.HIF-1 ALFA TEST PROSEDÜRÜ

HIF-1 alfa düzeyleri “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay”(ELISA) yöntemi ile Bostonchem, Cat No: BLS-1603Hu ELISA kit kullanılarak ölçüldü. Önceden HIF-1 alfaya özgü antikorla kaplanmış kuyulardan oluşan plaka kullanıldı.

Tüm kit bileşenleri ve test gününe kadar -80 derece dondurucuda bekletilen plazma örnekleri oda sıcaklığında bekletilerek çözülmeleri sağlandı.

Standart çalışma solüsyonu 1000 devirde 1 dakika santrifüj edildi. Ardından 1 ml standart seyreltici solüsyon ile sulandırıldı, 10 dakika köpürtmeden çalkalandı. 10

ng/ml konsantrasyondaki standart solüsyon, çift dilüsyon yöntemi ile sırasıyla 5 ng/ml, 2,5 ng/ml, 1,25 ng/ml, 0,63 ng/ml, 0,32 ng/ml, 0,16ng/ml ve son kuyu standart solüsyon eklenmeden 0 ng/ml olacak şekilde dilüe edildi. Diğer kuyulara 100 mikron plazma örnekleri yerleştirildi. Ardından Heraew marka etüv cihazında 37 derece sıcaklıkta 80 dakika inkübe edildi. 1/25 oranında yıkama solüsyonu hazırlandı. ELx50 Auto Strip Washer marka yıkama cihazı ile 3 kez yıkama yapıldı.

Biyotinlenmiş antikor solüsyonu 1000 devirde 1 dakika santrifüj edildi. Seyreltici solüsyon ile 100 kat seyreltildi. Her kuyuya 100 mikron eklendi. Etüv cihazında 37 derece sıcaklıkta 50 dakika inkübe edildi. 3 kez yıkama yapıldı.

Horseradish Peroksidaz(HRP) solüsyonu 1000 devirde 1 dakika santrifüj edildi. HRP seyreltici solüsyon ile 100 kat seyreltildi. Her kuyuya 100 mikron eklendi. Etüv cihazında 37 derece sıcaklıkta 50 dakika inkübe edildi. 5 kez yıkama yapıldı.

TMB Substrat solüsyonu her kuyuya 90 mikron eklendi. 37 derece sıcaklıkta 20 dakika inkübe edildi. Kuyular mavi renge döndü.

Stop solüsyonu her kuyuya 50 mikron eklendi. Plaka karışımın sağlanması için 1 dakika sallandı. Kuyular sarı renge döndü.

ELx800 Bio-Tec Microplate Reader Makine ile 450 nanometre dalga boyunda, KCJr programı ile optik yoğunlukları ölçülerek HIF-1 alfa düzeyleri ölçüldü.

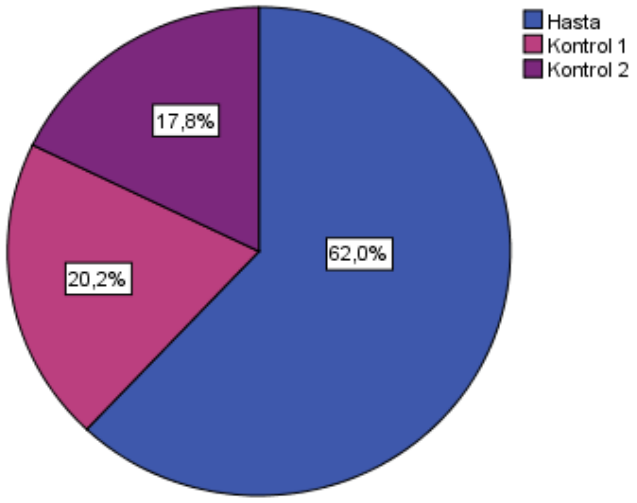
### 3.4.İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizlerde SPSS 22 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için birim sayısı(n), yüzde(%), normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için mean(ortalama), standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için medyan(ortanca), minimum ve maksimum değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası dağılımı ki-kare testi ile tanımlanmıştır. Sayısal değişkenlere ait verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov normallik testi değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler 2 grup için Bağımsız örneklem t-testi, 3 ve üzeri grup için Anova testi ile değerlendirildi. Anova testi yapılan ve anlamlı sonuçlanan gruplar için Post-Hoc test ve Benferroni düzeltmesi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler 2 grup için Mann

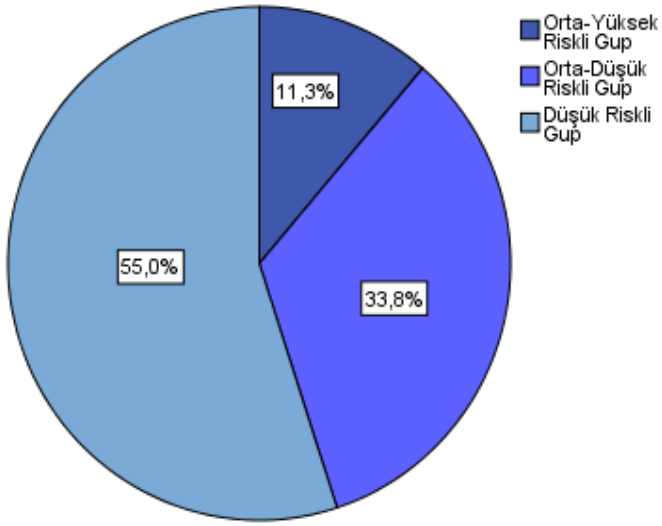
Whitney U testi, 3 ve üzeri grup için Kruskal Wallis testi yapıldı, anlamlı sonuçlanan gruplar için Post-Hoc test ve Tamhane düzeltmesi yapıldı. HIF-1 alfa ve diğer nicel değişkenler için spearman korelasyon analizi yapıldı. HIF-1 alfa düzeyinin pulmoner tromboemboli tanısını öngörmede ve pulmoner tromboemboli hastaları arasında orta-yüksek grubu öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi analiz ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerin varlığında bu sınırların duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif, negatif prediktif değerleri hesaplandı. Eğri alanının değerlendirilmesinde Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlarda testin tanısal değeri ve analizlerdeki tüm $p<0,05$ değerleri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

# 4.BULGULAR

Çalışmamıza 80 pulmoner tromboemboli tanılı hasta, 26 kontrol grubu 1, 23 kontrol grubu 2 olgu dahil edildi(Şekil 4). Hasta grubunda 9(%11,3) Orta-Yüksek riskli, 27(%33,8) Orta-Düşük riskli, 44(%55) Düşük riskli pulmoner tromboemboli tanılı hasta bulunmaktaydı(Şekil 5).




**Şekil 4.** Çalışma grupları olgu dağılımı




**Şekil 5.** Pulmoner tromboembolili hasta risk grupları dağılımı

PTE'li hastaların 41(%51,2)i, Kontrol grubu 1'in 16(%61,5)sı, Kontrol grubu 2'nin 14(%60,9)ü erkek idi. Gruplar arası cinsiyet dağılımında anlamlı fark izlenmedi(Tablo 15).

**Tablo 15. Çalışma grupları arasında cinsiyetin dağılımı**

| Değişkenler | | Hasta | | Kontrol 1 | | Kontrol 2 | | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % | |
| Cinsiyet | Erkek | 41 | 51,2 | 16 | 61,5 | 14 | 60,9 | 0,542 |
| | Kadın | 39 | 48,8 | 10 | 38,5 | 9 | 39,1 | |

Orta-Yüksek risk grubunun 2(%22,2)si erkek, Orta-Düşük risk grubunun 14(%51,9)ü erkek, Düşük risk grubunun 25(%56,8)i erkek idi. Gruplar arası cinsiyet dağılımında anlamlı fark izlenmedi(Tablo 16).

**Tablo 16. Mortalite risk grupları arasında cinsiyetin dağılımı**

| Değişkenler | | Orta-Yüksek | | Orta-Düşük | | Düşük | | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % | |
| Cinsiyet | Erkek | 2 | 22,2 | 14 | 51,9 | 25 | 56,8 | 0,188 |
| | Kadın | 7 | 77,8 | 13 | 48,1 | 19 | 43,2 | |

Yaş ortalaması, PTE'li hastalarda 55,88±17,24, Kontrol grubu 1'de 59,31±15,20, Kontrol grubu 2'de 43,96±10,15 idi. (Tablo 17). Çalışma grupları arasında yaş dağılımının karşılaştırılması için Anova testi yapıldı. Yaş dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur($p<0,05$). Anlamlı fark oluşturan grubun saptanması için Post-Hoc analizi ve Bonferoni düzeltmesi yapıldı, hem Hasta ve Kontrol grubu 2, hem de Kontrol grubu 1 ve Kontrol grubu 2 arasında mevcuttu(p:0,005, p:0,003).

**Tablo17. Çalışma grupları arasında yaşın dağılımı**

| Değişkenler | | Ortalama | S. Sapma | F | p değeri | Anlamlılık |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Yaş | Hasta(1) | 55,88 | 17,24 | 6,61 | **0,002** | 1-3; 2-3 |
| | Kontrol 1(2) | 59,31 | 15,20 | | | |
| | Kontrol 2(3) | 43,95 | 10,15 | | | |

Yaş ortalaması Orta-Yüksek riskli grupta 73,22±16,67, Orta-Düşük riskli grupta 64,33±13,51, Düşük riskli grupta 47,14±14,06 idi(Tablo 18). Yaş dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur($p<0,005$). Hem Orta-Yüksek ve Düşük riskli grup arasında hem de Orta-Düşük ve Düşük riskli grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur($p<0,001$, $p<0,001$)

**Tablo18. Mortalite risk grupları arasında yaşın dağılımı**

| Değişkenler | | Ortalama | S. Sapma | F | p değeri | Anlamlılık |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Yaş | Orta-Yüksek(1) | 73,22 | 16,67 | 19,89 | **<0,001** | 1-3; 2-3 |
| | Orta-Düşük(2) | 64,33 | 13,51 | | | |
| | Düşük(3) | 47,14 | 14,06 | | | |

Hasta grubunda 50 hastada 1 veya daha fazla komorbidite bulunurken, 30 hastada komorbidite mevcut değildi. 22(%27,5) hastada hipertansiyon, 16(%20) hastada diyabet, 10(%12,5) hastada kardiyovasküler hastalık, 10(%12,5) hastada hiperlipidemi, 9(%11,3) hastada astım, 8(%10) hastada KOAH, 6(%7,5) hastada hipotiroidi, 5(%6,5) hastada ritim bozukluğu, 5(%6,5) hastada alzheimer, 3(%3,8)hastada romatizmal hastalık, 3(%3,8) hastada bronşiektazi, 2(%2,5) hastada kalp kapak hastalığı, 2(%2,5) hastada tüberküloz sekeli, 2(%2,5) hastada parkinson, 2(%2,5) hastada kronik böbrek yetmezliği mevcuttu.

Mortalite risk grupları arasında komorbidite varlığı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur($p<0,05$). Hipertansiyon, KOAH, Ritim bozukluğu, Alzheimer varlığı istatistiksel açıdan anlamlıdır($p<0,05$)(Tablo 19).

**Tablo 19. Mortalite risk grupları arasında komorbidite varlığının dağılımı**

| Değişkenler | | Orta-Yüksek | | Orta-Düşük | | Düşük | | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % | |
| Komorbidite | Var | 7 | 77,8 | 23 | 85,2 | 20 | 45,5 | **0,002** |
| | Yok | 2 | 22,2 | 4 | 14,8 | 24 | 54,4 | |
| Hipertansiyon | Var | 3 | 33,3 | 12 | 44,4 | 7 | 15,9 | **0,03** |
| | Yok | 6 | 66,7 | 15 | 55,6 | 37 | 84,1 | |
| Diyabet | Var | 2 | 22,2 | 9 | 33,3 | 5 | 11,4 | 0,079 |
| | Yok | 7 | 77,8 | 18 | 66,7 | 39 | 88,6 | |
| KVH | Var | 3 | 33,3 | 4 | 14,8 | 3 | 6,8 | 0,082 |
| | Yok | 6 | 66,7 | 23 | 85,2 | 41 | 93,2 | |
| Hiperlipidemi | Var | 2 | 22,2 | 4 | 14,8 | 4 | 9,1 | 0,329 |
| | Yok | 7 | 78,8 | 23 | 85,2 | 40 | 90,9 | |
| Astım | Var | 2 | 22,2 | 4 | 14,8 | 3 | 6,8 | 0,209 |
| | Yok | 7 | 78,8 | 23 | 85,2 | 41 | 93,2 | |
| KOAH | Var | 1 | 11,1 | 7 | 25,9 | 0 | 0 | **0,001** |
| | Yok | 8 | 88,9 | 20 | 74,1 | 44 | 100 | |
| Hipotiroidi | Var | 0 | 0 | 1 | 3,7 | 5 | 11,4 | 0,464 |
| | Yok | 9 | 100 | 26 | 96,3 | 39 | 88,6 | |
| Ritim bozukluğu | Var | 2 | 22,2 | 3 | 11,1 | 0 | 0 | **0,017** |
| | Yok | 7 | 77,8 | 24 | 88,9 | 44 | 100 | |
| Alzheimer | Var | 2 | 22,2 | 3 | 11,1 | 0 | 0 | **0,017** |
| | Yok | 7 | 78,8 | 24 | 88,9 | 44 | 100 | |

*KVH: Kardiyovasküler hastalık, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*

Hipertansiyon, ritim bozukluğu, KOAH, alzheimer komorbiditesi varlığı Orta riskli ve Düşük riskli grup arasında ki-kare testi ile analiz edilmiştir(Tablo 20). İstatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır(p:0,01, p:0,016, p<0,01, p:0,016).

**Tablo 20. Komorbiditelerin Orta riskli ve Düşük riskli hasta grupları arasında dağılımı**

| Değişkenler | | Orta Riskli | | Düşük Riskli | | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | |
| Hipertansiyon | Var | 15 | 41,7 | 7 | 15,9 | **0,01** |
| | Yok | 21 | 58,3 | 37 | 84,1 | |
| Ritim Bozukluğu | Var | 5 | 13,9 | 0 | 0 | **0,016** |
| | Yok | 31 | 86,1 | 44 | 100 | |
| KOAH | Var | 8 | 22,2 | 0 | 0 | **<0,01** |
| | Yok | 28 | 77,8 | 44 | 100 | |
| Alzheimer | Var | 5 | 13,9 | 0 | 0 | **0,016** |
| | Yok | 31 | 86,1 | 44 | 100 | |

*KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*

HIF-1 alfa düzeyi ortalaması PTE'li hastalarda 2,353±0,572, Kontrol grubu 1'de 1,996±0,380, Kontrol grubu 2'de 1,814±0,395 idi. Gruplar arasındaki HIF-1 alfa düzeyi Anova testi ile analiz edildi(Tablo 21). İstatistiksel anlamlı fark saptandı(p<0,05). Post-Hoc analizi ve Bonferoni düzeltmesi sonucunda hem Hasta ve Kontrol grubu 1 arasında hem de Hasta ve Kontrol 2 risk grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur(p:0,002, p<0,001).

**Tablo 21. HIF-1 alfa düzeyinin çalışma grupları arasındaki dağılımı**

| Değişkenler | | Ortalama | S. Sapma | F | p değeri | Anlamlılık |
|---|---|---|---|---|---|---|
| HIF-1 alfa | Hasta(1) | 2,353 | 0,572 | 12,180 | **<0,01** | 1-2,3 |
| | Kontrol 1(2) | 1,996 | 0,380 | | | |
| | Kontrol 2(3) | 1,814 | 0,395 | | | |

HIF-1 alfa düzeyi ortalaması Orta-Yüksek riskli grupta 2,781±0,499, Orta-Düşük riskli grupta 2,503±0,570, Düşük riskli grupta 2,174±0,522idi. HIF-1 alfa düzeyinin mortalite risk grupları arasındaki dağılımı Anova testi ile analiz edildi(Tablo 22). İstatistiksel anlamlı fark saptandı($p<0,05$). Orta-yüksek ve Düşük risk grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur(p:0,008).

**Tablo 22. HIF-1 alfa düzeyinin mortalite risk grupları arasındaki dağılımı**

| Değişkenler | | Ortalama | S. Sapma | F | p değeri | Anlamlılık |
|---|---|---|---|---|---|---|
| HIF-1 alfa | Orta-Yüksek(1) | 2,781 | 0,499 | 6,361 | **<0,01** | 1-3 |
| | Orta-Düşük(2) | 2,503 | 0,570 | | | |
| | Düşük(3) | 2,174 | 0,522 | | | |

Hıf-1 alfa düzeyi Orta riskli ve Düşük riskli grup arasında dağılımı bağımsız örneklem t testi ile analiz edildi(Tablo 23). Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır($p<0,05$).

**Tablo 23. HIF-1 alfa düzeyinin Orta riskli ve Düşük riskli gruplar arasındaki dağılımı**

| Değişken | Orta riskli | | Düşük riskli | | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ortalama | S.Sapma | Ortalama | S.Sapma | |
| HIF-1 alfa | 2,572 | 0,560 | 2,174 | 0,522 | **<0,01** |

Mortalite risk grupları arasında ProBNP, Troponin T, D-Dimer, CRP, Pulmoner Arter Basıncı düzeyleri Kruskal Wallis testi ile analiz edildi(Tablo 24). Anlamlı grubun belirlenmesi için Post-Hoc analizi ve Tamhane düzeltmesi yapıldı. ProBNP, Troponin T, Pulmoner Arter Basıncı değerlerinin dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur($p<0,05$). D-dimer ve CRP değerlerinin dağılımında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.($p>0,05$)

ProBNP düzeyinde hem Orta-Yüksek riskli ve Düşük riskli grup arasında hem de Orta-Düşük riskli ve Düşük riskli grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur(p:0,034, p:0,006).

Troponin düzeyinde hem Orta-Yüksek riskli ve Düşük riskli grup arasında hem de Orta-Düşük riskli ve Düşük riskli grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur(p:0,007, p:0,001).

Pulmoner arter basıncı düzeyinde hem Orta-Yüksek riskli ve Düşük riskli grup arasında hem de Orta-Düşük riskli ve Düşük riskli grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur(p:0,015, p:0,002).

**Tablo 24. ProBNP, Troponin T, D-Dimer, CRP ve Pulmoner Arter Basıncının mortalite risk grupları arasındaki dağılımı**

| Değişkenler | | Ortanca | Minimum | Maksimum | F | p değeri | Anlamlılık |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ProBNP | Orta-Yüksek(1) | 2577 | 83 | 8691 | 18,790 | **<0,01** | 1-3; 2-3 |
| | Orta-Düşük(2) | 601 | 10 | 8675 | | | |
| | Düşük(3) | 47 | 10 | 590 | | | |
| Toponin T | Orta-Yüksek(1) | 0,027 | 0,015 | 0,067 | 19,224 | **<0,01** | 1-3; 2-3 |
| | Orta-Düşük(2) | 0,019 | 0,001 | 0,078 | | | |
| | Düşük(3) | 0,005 | 0,003 | 0,062 | | | |
| D-Dimer | Orta-Yüksek(1) | 3,38 | 0,55 | 8,87 | | 0,08 | |
| | Orta-Düşük(2) | 2,05 | 0,06 | 7,17 | | | |
| | Düşük(3) | 1,24 | 0,04 | 5,91 | | | |
| CRP | Orta-Yüksek(1) | 25 | 2 | 192 | | 0,982 | |
| | Orta-Düşük(2) | 23 | 1 | 334 | | | |
| | Düşük(3) | 40 | 1 | 243 | | | |
| PAB | Orta-Yüksek(1) | 42 | 25 | 65 | 17,581 | **<0,01** | 1-3; 2-3 |
| | Orta-Düşük(2) | 30 | 20 | 70 | | | |
| | Düşük(3) | 24 | 15 | 35 | | | |

*PAB: Pulmoner Arter Basıncı*

ProBNP, Troponin T ve Pulmoner arter basıncının Orta riskli ve Düşük riskli grup arasındaki dağılımı Mann whitney u testi ile analiz edilmiştir(Tablo 25). Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır($p<0,05$).

**Tablo 25. ProBNP, Troponin T ve Pulmoner arter basıncının Orta riskli ve Düşük riskli gruplar arasındaki dağılımı**

| Değişken | Orta riskli | | Düşük riskli | | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ortalama | S.Sapma | Ortalama | S.Sapma | |
| ProBNP | 2079,74 | 2562,51 | 86,59 | 121,81 | **<0,01** |
| Troponin T | 0,026 | 0,020 | 0,005 | 0,002 | **<0,01** |
| PAB | 36,87 | 12,22 | 24,65 | 5,35 | **<0,01** |

*PAB: Pulmoner Arter Basıncı*

Pulmoner emboli tanılı hastalarda ProBNP, Troponin T, D-Dimer, CRP, Pulmoner Arter Basıncı, sPESİ ve yaşın HIF-1 alfa ile korelasyonu incelenmiştir(Tablo 26). ProBNP, Troponin T ve Pulmoner Arter Basıncı ile düşük düzeyde korelasyon saptanmıştır($p<0,05$). Korelasyon sayısı sırasıyla, 0,245, 0,260, 0,281dir. Yaş, sPESİ ile orta düzey korelasyon izlenmiştir($p<0,05$). Korelasyon sayısı sırasıyla 0,300 ve 0,305tir.

**Tablo 26. Prognostik belirteçlerin HIF-1 alfa ile korelasyonunun incelenmesi**

| Değişkenler | Korelasyon katsayısı | p değeri |
|---|---|---|
| ProBNP | 0,245 | **0,032** |
| Troponin T | 0,260 | **0,021** |
| D-Dimer | -0,10 | 0,932 |
| CRP | -0,04 | 0,975 |
| PAB | 0,281 | **0,020** |
| Yaş | 0,300 | **<0,01** |
| sPESİ | 0,305 | **0,006** |

*PAB: Pulmoner Arter Basıncı, sPESİ: Basitleştirilmiş Pulmoner emboli şiddet indeksi*

HIF-1 alfa düzeyinin komorbiditeler arasındaki dağılımı Bağımsız örneklem t-testi ile incelendi, Hipertansiyon ve Ritim bozukluğu tanılı hastalarda istatistiksel anlamlı fark saptandı.($p<0,05$)(Tablo 27). Hipertansiyon ve ritim bozukluğu tanılı hastalarda HIF-1 alfa düzeyi daha yüksek saptandı.

**Tablo 27. HIF-1 alfa düzeyinin komorbiditeler arasındaki dağılımı**

| Değişkenler | | Hasta Grubu | HIF-1 alfa düzeyi | p değeri |
|---|---|---|---|---|
| | | Ortalama | S.Sapma | |
| Hipertansiyon | Var | 2,729 | 0,499 | **<0,01** |
| | Yok | 2,211 | 0,535 | |
| Diyabet | Var | 2,321 | 0,467 | 0,801 |
| | Yok | 2,362 | 0,598 | |
| KVH | Var | 2,609 | 0,632 | 0,131 |
| | Yok | 2,317 | 0,558 | |
| Hiperlipidemi | Var | 2,540 | 0,730 | 0,274 |
| | Yok | 2,327 | 0,547 | |
| Astım | Var | 2,462 | 0,345 | 0,549 |
| | Yok | 2,340 | 0,595 | |
| KOAH | Var | 2,406 | 0,580 | 0,787 |
| | Yok | 2,348 | 0,574 | |
| Hipotiroidi | Var | 2,341 | 0,534 | 0,957 |
| | Yok | 2,354 | 0,578 | |
| Ritim bozukluğu | Var | 2,870 | 0,742 | **0,036** |
| | Yok | 2,319 | 0,548 | |
| Alzheimer | Var | 2,321 | 0,086 | 0,661 |
| | Yok | 2,356 | 0,590 | |

*KVH: Kardiyovasküler hastalık, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*

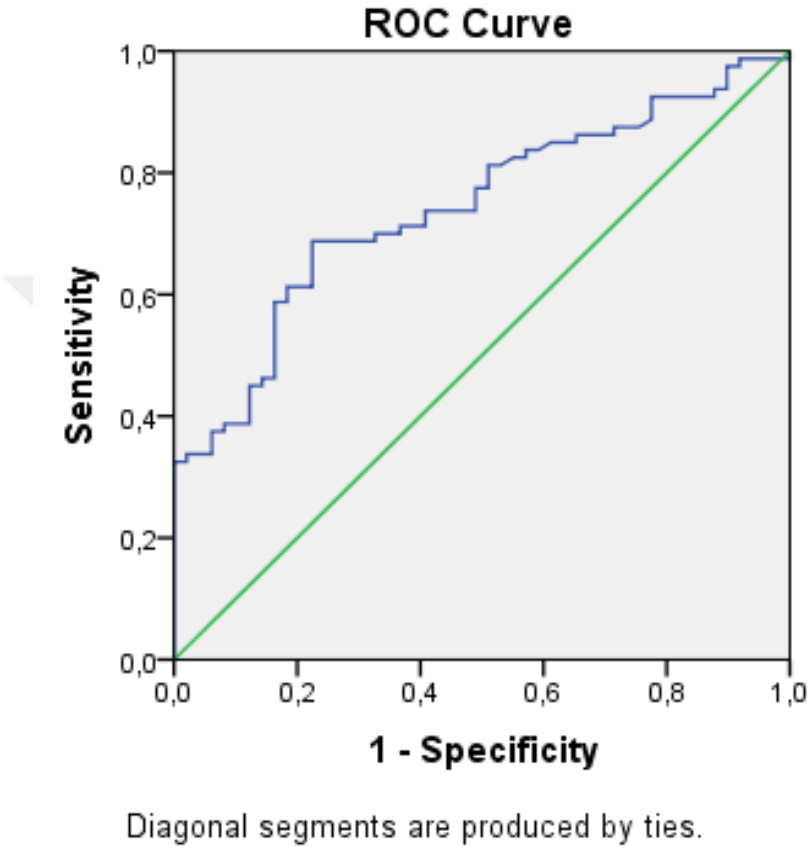
Yapılan analizler sonucunda HIF-1 alfa, ProBNP, PAB, Troponin T, hipertansiyon, ritim bozukluğu, KOAH, Alzheimer'ın Orta riskli ve Düşük riskli gruplar arasındaki dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır($p<0,05$)(Tablo 28). Bu parametreler Binary Lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

**Tablo 28. Orta riskli ve Düşük riskli gruplar üzerinde etkili olan faktörlerin ikili lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi**

| Değişkenler | β | S.E. | Wald | p Değeri | Exp(β) | EXP(β) için 95% güven aralığı |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Yaş | -0,015 | 0,056 | 0,069 | 0,793 | 0,986 | 0,884-1,099 |
| Cinsiyet | 0,700 | 1,919 | 0,133 | 0,715 | 2,013 | 0,047-86,646 |
| HIF-1 alfa | 0,216 | 0,123 | 3,066 | 0,080 | 1,241 | 0,975-1,581 |
| Troponin T | 1,981 | 1,780 | 1,238 | 0,266 | 7,247 | 0,221-237,378 |
| ProBNP | 265,636 | 142,203 | 3,489 | 0,062 | 2,312E+115 | 0,000-2,554E+236 |
| PAB | 0,004 | 0,002 | 2,536 | 0,111 | 1,004 | 0,999-1,008 |
| HT | -1,244 | 2,263 | 0,302 | 0,582 | 0,288 | 0,003-24,314 |
| Ritim Bozukluğu | 15,683 | 12131,578 | 0,000 | 0,999 | 6470221,684 | 0,000- |
| KOAH | 23,053 | 12195,935 | 0,000 | 0,998 | 10274192316,562 | 0,000- |
| Alzheimer | 14,713 | 12342,088 | 0,000 | 0,999 | 2454191,386 | 0,000- |

*PAB: Pulmoner Arter Basıncı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, HT: Hipertansiyon*

HIF-1 alfa düzeyine dayalı ROC eğrisi analizine göre; pulmoner tromboembolizmi tanımlamadaki Cut-off değeri 2,127ng/ml olarak belirlenmiştir. Eğri altında kalan alan 0,743(0,659-0,827) olup, bu değerin duyarlığı %68,8, özgüllüğü %69,4 olarak saptanmıştır. Pozitif prediktif değeri %78,5, negatif prediktif değeri %57,6dır(Şekil 6)(Tablo 29).



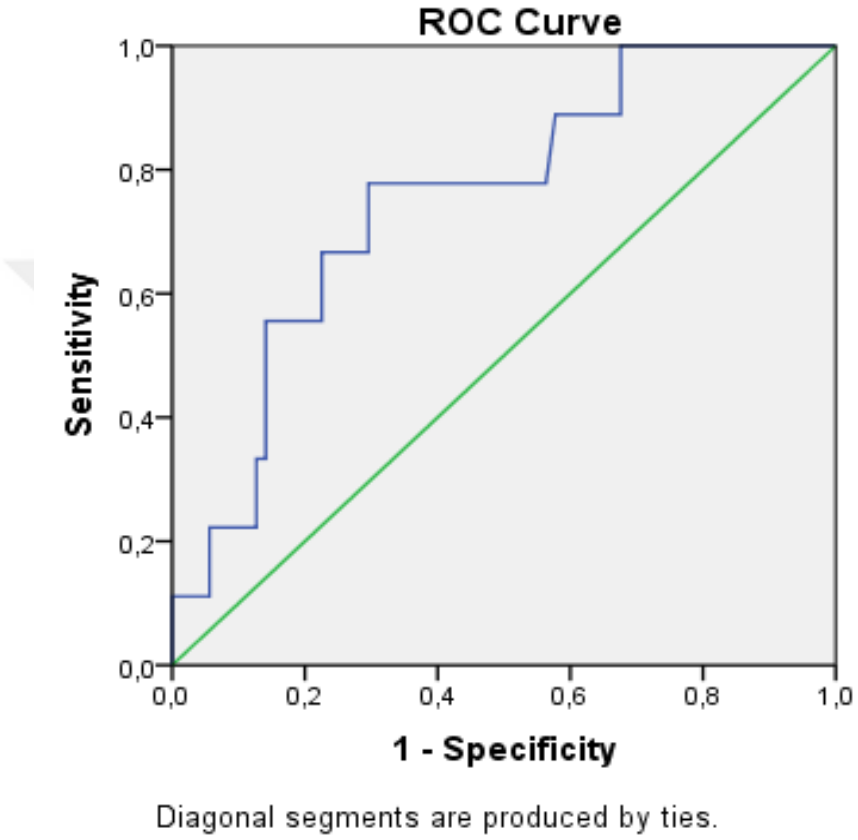

**Şekil 6.** HIF-1 alfa düzeyininin, pulmoner tromboembolizmi tanımlamadaki ROC eğrisi

**Tablo 29. HIF-1 alfa düzeyininin, pulmoner tromboembolizmi tanımlamadaki ROC analizi sonuçları**

| Değişkenler | Cut-off | AUC | Duyarlılık | Özgürlük | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| HIF-1 Alfa | 2,127 | 0,743(0,659-0,827) | %68,8 | %69,4 | **<0,01** |

*AUC: Eğri altında kalan alan*

HIF-1 alfa düzeyine dayalı ROC eğrisi analizine göre; mortalite risk grupları arasında Orta-Yüksek riskli grubunun tanımlanması için belirlenen Cut-off değeri 2,494 ng/ml olarak belirlenmiştir Eğri altında kalan alan 0,752(0,596-0,908) olup, bu değerin duyarlılığı %66,7, özgüllüğü %70,4 olarak saptanmıştır. Pozitif prediktif değeri %22,2, negatif prediktif değer %94,3tür(Şekil 7)(Tablo 30).



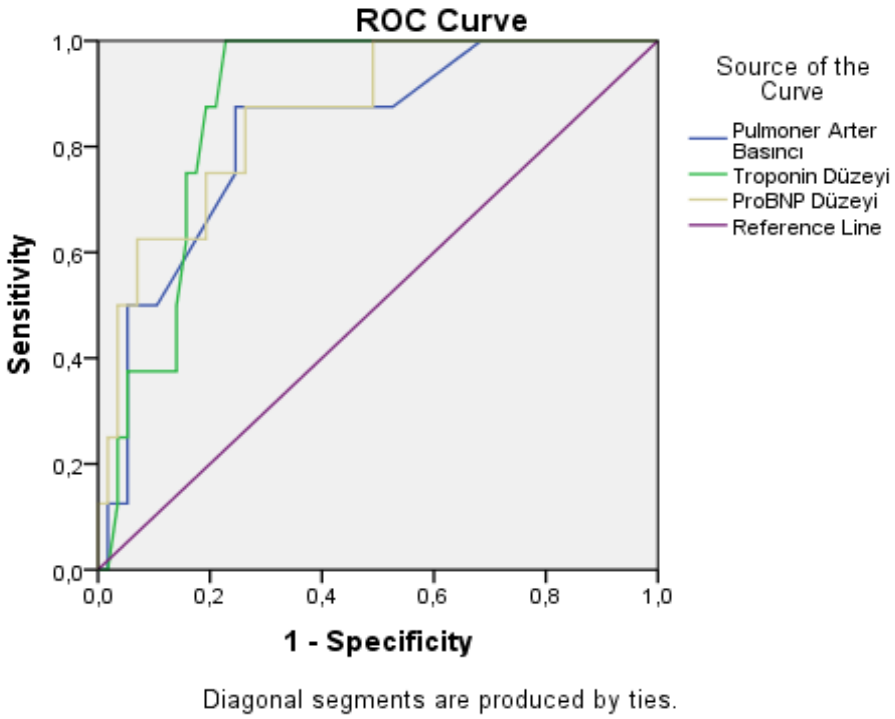

**Şekil 7.** HIF-1 alfa düzeyinin mortalite risk grupları arasında Orta-Yüksek riskli grubun tanımlanması için yapılan ROC analizi

**Tablo 30. HIF-1 alfa düzeyinin mortalite risk grupları arasında Orta-Yüksek riskli grubun tanımlanması için yapılan ROC analizi sonuçları**

| Değişkenler | Cut-off | AUC | Duyarlılık | Özgürlük | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| HIF-1 Alfa | 2,494 | 0,752(0,596-0,908) | %66,7 | %70,4 | **0,014** |

*AUC: Eğri altında kalan alan*

Troponin T, ProBNP, PAB düzeylerine dayalı ROC eğrisi analizine göre; mortalite risk grupları arasında Orta-Yüksek riskli grubunun tanımlanması için belirlenen Troponin T Cut-off değeri 0,019 ng/mldir. Eğri altında kalan alan 0,879(0,795-0,964) olup, duyarlılığı %87,5, özgüllüğü %80,7 olarak saptanmıştır. Pozitif prediktif değeri %34,7, negatif prediktif değer %98,2dir. ProBNP Cut-off değeri 516 pg/ml'dir. Eğri altında kalan alan 0,862(0,738-0,985) olup, duyarlılığı %75 özgüllüğü %75,4 olarak saptanmıştır. Pozitif prediktif değeri %29,1, negatif prediktif değer %96,4tür. PAB Cut-off değeri 34 mmHg'dır. Eğri altında kalan alan 0,828(0,686-0,969) olup, duyarlılığı %75 özgüllüğü %75,4 olarak saptanmıştır. Pozitif prediktif değeri%30, negatif prediktif değer, %95tir(Şekil 8)(Tablo 31).




**Şekil 8.** Troponin, ProBNP, Pulmoner arter basıncının mortalite risk grupları arasında Orta-Yüksek riskli grubun tanımlanması için yapılan ROC eğrisi

**Tablo 31. Troponin, ProBNP, Pulmoner arter basıncının mortalite risk grupları arasında Orta-Yüksek riskli grubun tanımlanması için yapılan ROC analizi sonuçları**

| Değişkenler | Cut-off | AUC | Duyarlılık | Özgürlük | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| Troponin T | 0,019 | 0,879(0,795-0,964) | %87,5 | %80,7 | **0,001** |
| ProBNP | 516 | 0,862(0,738-0,985) | %75 | %75,4 | **0,001** |
| PAB | 34 | 0,828(0,686-0,969) | %75 | %75,4 | **0,003** |

*AUC: Eğri altında kalan alan, PAB: Pulmoner Arter Basıncı*

Kontrol grubu 1'de 9 pnömoni, 6 hemoptizi, 4 plevral efüzyon, 3 KOAH atak, 2 astım atak, 2 interstisyel atak tanılı hasta bulunmaktaydı. Hastalıklar arasında HIF-1 alfa düzeyinin dağılımı Bağımsız örneklem t-testi ile analiz edildi, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.($p>0,05$)(Tablo 32).

**Tablo 32. HIF-1 alfa düzeyinin Kontrol 1 grubundaki hastalıklar arasındaki dağılımı**

| Değişkenler | | HIF-1 alfa düzeyi | | p değeri |
|---|---|---|---|---|
| | | Ortalama | S.Sapma | |
| Plevral Efüzyon | Var | 2,246 | 0,308 | 0,156 |
| | Yok | 1,950 | 0,379 | |
| Pnömoni | Var | 1,998 | 0,539 | 0,983 |
| | Yok | 1,994 | 0,283 | |
| Astım Atak | Var | 2,056 | 0,709 | 0,526 |
| | Yok | 1,991 | 0,395 | |
| KOAH Atak | Var | 1,962 | 0,415 | 0,873 |
| | Yok | 2,000 | 0,385 | |
| İnterstisyel Atak | Var | 1,894 | 0,289 | 0,701 |
| | Yok | 2,004 | 0,390 | |
| Hemoptizi | Var | 1,856 | 0,180 | 0,141 |
| | Yok | 2,038 | 0,416 | |

*KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*

Tanı tarihinden itibaren hastalar 3 ay takip edildi. 5(%6,25) hastada mortalite gelişti. Yaş ve labaratuvar değerlerinin sağkalım analizi Cox regresyon analizi ile incelendi(Tablo 33). Yaş değişkeninin mortalite üzerinde etkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur($p<0,05$).

**Tablo 33. Yaş ve labaratuvar değerlerinin mortalite üzerine etkisinin incelenmesi**

| Değişkenler | β | S.E. | Wald | p Değeri | Exp(β) | EXP(β) için 95% güven aralığı |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Yaş | 0,078 | 0,034 | 5,222 | **0,022** | 1,082 | 1,011-1,157 |
| HIF-1 alfa | -0,834 | 0,781 | 1,141 | 0,285 | 0,434 | 0,094- 2,007 |
| Troponin T | 20,556 | 18,967 | 1,174 | 0,278 | 845557245,548 | 0,000-11805242068733093000000000 |
| ProBNP | 0,000 | 0,000 | 0,880 | 0,348 | 1,000 | 1,000-1,000 |
| PAB | -0,006 | 0,048 | 0,017 | 0,897 | 0,994 | 0,904-1,092 |
| D-Dimer | -0,301 | 0,322 | 0,874 | 0,350 | 0,740 | 0,393-1,391 |
| CRP | -0,003 | 0,008 | 0,167 | 0,682 | 0,997 | 0,981-1,013 |

Cinsiyet, mortalite risk grupları, komorbidite, COVİD 19 ve DVT varlığının sağkalım analizi Kaplan Meier analizi ile incelendi(Tablo 34). Risk grubu, Alzheimer, kalp kapak hastalığının mortalite üzerinde etkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur($p<0,05$).

**Tablo 34. Cinsiyet, mortalite risk grupları, komorbidite, COVİD 19 ve DVT varlığının mortalite üzerine etkisinin incelenmesi**

| Değişkenler | | n | Ölen | Yaşayan | % | Ortalama | S.Sapma | 95% güven aralığı | p değeri |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cinsiyet | Erkek | 41 | 1 | 40 | 97,6 | 2,93 | 0,06 | 2,81-3,05 | 0,158 |
| | Kadın | 39 | 4 | 35 | 89,7 | 2,86 | 0,88 | 2,69-3,03 | |
| Risk Grubu | Orta-Yüksek | 9 | 1 | 8 | 88,9 | | | | **0,035** |
| | Orta-Düşük | 27 | 4 | 23 | 85,2 | | | | |
| | Düşük | 44 | 0 | 44 | 100 | | | | |
| DVT | Var | 19 | 1 | 18 | 94,7 | 2,91 | 0,08 | 2,75-3,07 | 0,756 |
| | Yok | 55 | 4 | 51 | 92,7 | 2,88 | 0,07 | 2,73-3,03 | |
| COVİD | Var | 6 | 0 | 6 | 100 | | | | 0,516 |
| | Yok | 73 | 5 | 68 | 93,2 | | | | |
| Hipertansiyon | Var | 22 | 1 | 21 | 95,5 | 2,90 | 0,89 | 2,73-3,08 | 0,709 |
| | Yok | 58 | 4 | 54 | 93,1 | 2,89 | 0,68 | 2,76-3,03 | |
| Diyabet | Var | 16 | 2 | 14 | 87,5 | 2,76 | 0,15 | 2,46-3,07 | 0,238 |
| | Yok | 64 | 3 | 61 | 95,3 | 2,93 | 0,05 | 2,82-3,04 | |
| KVH | Var | 10 | 2 | 8 | 80 | 2,80 | 0,26 | 2,27-3,32 | 0,055 |
| | Yok | 70 | 3 | 67 | 95,7 | 2,91 | 0,04 | 2,82-3,01 | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hiperlipidemi | Var | 10 | 1 | 9 | 90 | 2,80 | 0,19 | 2,42-3,17 | 0,585 |
| | Yok | 70 | 4 | 66 | 94,3 | 2,91 | 0,05 | 2,80-3,02 | |
| Astım | Var | 9 | 0 | 9 | 100 | | | | 0,419 |
| | Yok | 71 | 5 | 66 | 93 | | | | |
| KOAH | Var | 8 | 1 | 7 | 87,5 | 2,67 | 0,30 | 2,09-3,26 | 0,405 |
| | Yok | 72 | 4 | 68 | 94,4 | 2,92 | 0,04 | 2,83-3,02 | |
| Hipotiroidi | Var | 6 | 0 | 6 | 100 | | | | 0,519 |
| | Yok | 74 | 5 | 69 | 93,2 | | | | |
| Ritim bozukluğu | Var | 5 | 0 | 5 | 100 | | | | 0,558 |
| | Yok | 75 | 5 | 70 | 93,3 | | | | |
| Alzheimer | Var | 5 | 3 | 2 | 40 | 2,33 | 0,44 | 1,45-3,21 | **<0,01** |
| | Yok | 75 | 2 | 73 | 97,3 | 2,93 | 0,04 | 2,85-3,02 | |
| Kalp Kapak Hastalığı | Var | 2 | 1 | 1 | 50 | 1,71 | 0,90 | 0,00-3,49 | **<0,01** |
| | Yok | 78 | 4 | 74 | 94,9 | 2,93 | 0,04 | 2,84-3,02 | |

Yaş, cinsiyet, mortalite risk grubu, alzheimer, kalp kapak hastalığının mortalite üzerinde etkisi multivariate cox regresyon ile analiz edildiğinde, alzheimerin mortalite üzerine etkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur($p<0,05$)(Tablo 35). Alzheimer varlığı mortaliteyi 21,75 kat arttırmaktaydı.

**Tablo 35. Mortalite üzerinde etkili olan faktörlerin çoklu regresyon analizi ile belirlenmesi**

| Değişkenler | β | S.E. | Wald | p Değeri | Exp(β) | EXP(β) için 95% güven aralığı |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Yaş | 0,012 | 0,047 | 0,061 | 0,805 | 1,012 | 0,923-1,109 |
| Cinsiyet | -10,695 | 201,458 | 0,003 | 0,958 | 0,000 | 0,000-6,870E+166 |
| Risk Grubu | 0,148 | 1,095 | 0,018 | 0,893 | 1,159 | 0,135-9,923 |
| Alzheimer | 3,080 | 1,427 | 4,656 | **0,031** | 21,757 | 1,326-356,912 |
| Kalp Kapak Hastalığı | 13,856 | 201,461 | 0,005 | 0,945 | 1041036,058 | 0,000-3,1749E177 |

# 5.TARTIŞMA

Hipoksi ile indüklenen faktör 1 alfanın pulmoner tromboembolide tanısal değerini ve mortalite riskinin belirlenmesindeki rolünü araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda; HIF-1 alfa düzeyi ortalaması PTE'li hastalarda 2,353±0,572 ng/ml, Kontrol grubu 1'de 1,996±0,380 ng/ml, Kontrol grubu 2'de 1,814±0,395 ng/ml bulundu. HIF-1 alfa düzeyi karşılaştırıldığında hem Hasta ve Kontrol grubu 1, hem de Hasta ve Kontrol grubu 2 arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı($p<0,05$). Hastalık tanısını koymak için belirlenen 2,127 ng/ml Cut-off değerinin duyarlılığı %68,8 özgüllüğü %69,4tür. Pozitif prediktif değeri %78,5, negatif prediktif değer %57,6dır. PTE'li hastalarda HIF-1 alfa düzeyi ortalaması, Orta-Yüksek riskli grupta 2,781±0,499 ng/ml, Orta-Düşük riskli grupta 2,503±0,570 ng/ml, Düşük riskli grupta 2,174±0,522 ng/ml'idi. HIF-1 alfa düzeyleri karşılaştırıldığında Orta-Yüksek ve Düşük riskli grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı($p<0,05$). HIF-1 alfa'nın belirlenen 2,494 ng/ml Cut-off değerinde risk grupları arasında Orta-Yüksek riskli grubu saptamada duyarlığı %66,7, özgüllüğü %70,4'tür. Pozitif prediktif değeri %22,2, negatif prediktif değeri %94,3tür. Negatif prediktif değerinin yüksek saptanması HIF-1 alfa düzeyinin hastalık ağırlık derecesinin saptanmasında etkili belirteç olduğunu göstermektedir. Risk grupları arasında Orta-Yüksek riskli grubun tanımlanması için Troponın T, ProBNP, PAB düzeylerine dayalı ROC analizi yapıldı. Negatif prediktif değer Troponin T için %98,2, ProBNP için %96,4, PAB için %95 olarak saptanmıştır. Bu değerler çalışmamızda saptadığımız HIF-1 alfa'nın negatif prediktif değeri(%94,3) ile benzerdir. HIF-1 alfa düzeyi ile ProBNP, Troponin T, Pulmoner Arter Basıncı arasında düşük düzeyde, yaş, sPESİ arasında orta düzeyde korelasyon izlenmiştir($p<0,05$). sPESİ ve yaş ile orta düzeyde korelasyon saptanması, HIF-1 alfanın hastalık ağırlık derecesi üzerinde etkili bir gösterge olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamıza 80 pulmoner tromboemboli tanılı hasta ve kontrol grubu olarak Kontrol grubu 1 (göğüs hastalıkları servisinde yatırılarak tedavi olan ve dışlama kriterlerinden herhangi biri bulunmayan, pulmoner tromboemboli dışında akciğer hastalığı olan 26 hasta) ve Kontrol grubu 2 (tamamen sağlıklı 23 birey) dahil edildi.

PTE'li hastalar arasında 9(%11,3) Orta-Yüksek riskli, 27(%33,8) Orta-Düşük riskli, 44(%55) Düşük riskli hasta bulunmaktaydı. PTE'li hastaların 41(%51,2)i, Kontrol grubu 1'in 16(%61,5)sı, Kontrol grubu 2'nin 14(%60,9)ü erkek idi. Yaş ortalaması, PTE'li hastaların 55,88±17,24, Kontrol grubu 1'in 59,31±15,20, Kontrol grubu 2'nin 43,96±10,15 idi. Orta-Yüksek riskli grubun 73,22 ±16,67, Orta-Düşük riskli grubun 64,33±13,51, Düşük riskli grubun 47,14±14,06 idi. Orta ve düşük risk gruplar arasındaki yaş farkının nedeni, grup sınıflamasında kullanılan sPESİ skorunda 80 yaş ve üzerinin 1 puan alarak risk grubunda artışa neden olması ile ilişkilidir.

Pulmoner tromboemboli dışında akciğer hastalığı olan Kontrol grubu 1'de; 9 pnömoni, 6 hemoptizi, 4 plevral efüzyon, 3 KOAH atak, 2 astım atak, 2 interstisyel atak tanılı hasta bulunmaktaydı. Kontrol grubu 1 kendi içinde değerlendirildiğinde, hastalıklar arasında HIF-1 alfa düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi. Bu sonuç HIF-1 alfa'nın pulmoner tromboembolizmi diğer pulmoner hastalıklardan ayırmada tanısal önemini göstermektedir.

Oksijen, hücrenin fonksiyonlarını sürdürebilmesi için gerekli temel moleküldür. Hipoksik koşullarda glikoz ve demir metabolizması, anjiogenez, hücre proliferasyonu gibi hücresel olayların devam edebilmesi için hücresel adaptif mekanizmalara ihtiyaç duyulur. Bu mekanizmaları yöneten ise; hipoksi anında çekirdeğe geçerek transkripsiyonel aktivite kazanan, Semenza ve Wang tarafından 1992 yılında tanımlanan hipoksi ile indüklenen faktör 1 alfadır(5,75,76). Birçok hastalık tanısı için HIF-1 alfa üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

Shimoda ve arkadaşlarının HIF-1 alfa gen defekti homozigot ve heterozigot olan fareler üzerinde yapmış olduğu çalışmada, kronik hipoksik koşullarda homozigot gen defekti olan farelerde heterozigotlara göre pulmoner arterin yeniden şekillenmesinin daha az olduğunu ortaya koydular (97). Liu ve arkadaşlarının 80 fare üzerinde pulmoner emboliyi indükleyerek yapmış olduğu çalışmada, HIF-1 alfa düzeyinin 3. günden itibaren arttığını, 4. haftada pik düzeye ulaştığı ve sonra düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. HIF-1 alfanın pulmoner arter ve sağ ventrikülde eksprese edildiği ve pulmoner arterin yeniden şekillenmesi, sağ ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olabileceği ortaya koyulmuştur(98). Akbaş ve arkadaşlarının HIF-1 alfa'nın akut koroner iskemisi olan hastalarda kardiyak iskemiyi göstermedeki

değerini amaçladıkları çalışmada, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptamamışlar. Ve bunun nedeni olarak da akut koroner iskemisi olan hastalarda iskeminin lokalize olmasını ve medikal tedaviye hemen başlanmış olmasını neden olarak göstermişlerdir(99).

Pulmoner embolili hastalarda HIF-1 alfa'nın tanı ve prognostik değerini araştıran çok az sayıda çalışma vardır. Baykal ve arkadaşlarının yapmış olduğu HIF-1 alfa düzeyinin pulmoner tromboemboli tanısında ve mortalite risk gruplarını belirlemedeki rolünü araştırdıkları çalışmasında HIF-1 alfa'nın hem hasta olan ve olmayan grubu ayırmada hem de hasta grubunda mortalite riskini belirlemede anlamlı bir belirteç olduğunu vurgulamışlardır(100). Kerget ve arkadaşlarının yapmış olduğu 240 olgu içeren HIF-1 alfa'nın klinik seyir ve prognozdaki ilişkisini araştırmayı amaçladıkları çalışmalarında, HIF-1 alfa düzeyi pulmoner tromboembolili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(6). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde HIF-1 alfa düzeyi pulmoner tromboembolili hastalarda hem sağlıklı kontrol grubunda hem de PTE dışı akciğer hastalığı olan kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Miyokard hasarını erken dönemde göstermekte kullanılan Troponin T ve ProBNP belirteçleri pulmoner tromboembolili hastalarının sınıflandırılmasından ve prognozu göstermede kullanılmaktadır. Jimenez ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1366 hastanın incelendiği 9 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, akut nonmasif pulmoner emboli hastalarında artmış troponin düzeyinin 4,26 kat mortalite üzerinde artışa neden olduğu ortaya koyulmuştur. Fakat tek başına troponin düzeyinin hasta yaklaşımında yeterli olmadığı, EKO ve klinik sınıflamalar ile hastaların değerlendirilmesi önerilmiştir(95). Klok ve arkadaşlarının yapmış olduğu 13 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde pulmoner emboli hastalarında artmış ProBNP düzeyi mortalite ile ilişkili bulunmuştur fakat tek başına değerlendirilmesinin yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır(96). Kerget ve arkadaşları Yüksek riskli pulmoner tromboembolili hastalarda başlangıç HIF-1 ve Troponin düzeyleri karşılaştırıldığında, HIF-1 alfa değerinin Troponine göre daha iyi bir

mortalite göstergesi olduğu ve Orta-Yüksek riskli hastalara trombolitik tedavi uygulanmasında erken yol gösterici olabileceği sonucuna varılmıştır(6).

Çalışmamızda Troponin T, ProBNP, HIF-1 alfa düzeylerinin mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmadı.($p>0,05$). Bunun nedenini orta-yüksek riskli grubun hasta sayısının az olması ile ilişkilendiriyoruz. Bu belirteçler aynı zamanda risk gruplarını belirlemede ve tedavide yol gösterici olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda HIF-1 alfa düzeyinin orta riskli pulmoner tromboemboli hastaları ve düşük riskli pulmoner tromboemboli hastalarını ayırmada etkili olduğu ve bu etkinin Troponin T, ProBNP ile eşdeğer bulunmuştur.($p<0,01, p<0,01, p<0,01$). Fakat Orta-Yüksek ve Orta-Düşük risk grupları arasındaki ayrımda anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Pulmoner tromboemboli, miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler enfarktın ardından üçüncü en sık görülen akut vasküler hastalıktır(1). PTE'ye bağlı 7 günlük mortalite %1,1, 30 günlük mortalite %1,8 olarak saptanmıştır(2). Düşük riskili PTEde mortalite görülmezken, orta riskli PTE'de 30 günlük mortalite %1,3 yüksek riskli PTE'de mortalite %2,8 olarak saptanmıştır(3). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde düşük riskli hasta grubunda 30 günlük mortalite görülmezken, orta riskli grupta %2,7 olarak saptanmıştır. Patel ve arkadaşlarının 15865 hastanın incelendiği, 22 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde 3 aylık mortalite %5,69 olarak saptanmıştır(4). Bizim çalışmamızda da 3 aylık mortalite %6,25, benzer şekilde saptandı. Çalışmamızda hastalar tanı aldıktan sonra 3 ay süre ile takip edildi. 1 hasta 30 gün içinde, 4 hasta 3 ay içerinde exitus oldu. Verilerin survival analizi ayrı ayrı incelendiğinde, yaş, mortalite risk grubu, Alzheimer, kalp kapak hastalığının mortalite üzerindeki etkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Bu değişkenlerin mortalite üzerinde etkisi çoklu regresyon ile analiz edildiğinde, sadece Alzheimerin mortalite üzerindeki etkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Alzheimer varlığı mortalite riskini 21,75 kat arttırmaktadır.

Çalışmamızın sınırlamaları arasında çalışmanın tek merkezli yönetilmesi ve hastanemizin yüksek riskli pulmoner tromboembolizm takip ve tedavisinin yapıldığı ana merkez olmaması ve bu nedenle yüksek riskli hasta grubunda HIF-1 alfa düzeyinin değerlendirilememiş olmasıdır.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında HIF-1 alfa düzeyinin sağlıklı kontrol grubunun yanında, klinisyenlerin ayırıcı tanıda zorlandığı PTE dışı akciğer hastalığı olan grupta da karşılaştırılmış olmasıdır.

# 6.SONUÇ

HIF-1 alfa düzeyinin, pulmoner tromboembolizm tanısını koymada ve hastalığı diğer pulmoner hastalıklardan ayırmada tanısal önemi vardır. Ayrıca mortalite risk grupları arasında Orta-Yüksek riskli grubun saptanmasında %94,3 negatif prediktif değere sahiptir. HIF-1 alfa düzeyinin hastalık tanısı ve hastalık ağırlık derecesinin belirlenmesindeki yerinin araştırılması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

# 7.KAYNAKLAR


1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology [Internet]. 2014; 34: 2363–2371. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/ATVBAHA.114.304488

2. Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R, et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE Registry. J Am Coll Cardiol[Internet]. 2016;67:162-70. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109715073489?via%3Dihub

3. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med[Internet]. 2014;370:1402-11. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1302097?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov

4. Parth Pateli Payal Patel et al. Systematic review and meta-analysis of outcomes in patients with suspected pulmonary embolism. Blood. [Internet]. 2021; 5 (8): 2237–2244. Available from: https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/8/2237/475796/Systematic-review-and-meta-analysis-of-outcomes-in

5. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. Molec cell Biol 1992;12:5447–54.

6. Bugra Kerget, Dursun Erol Afsın et al. Could HIF-1α be a novel biomarker for the clinical course and treatment of pulmonary embolism? Turk J Med Sci. [Internet]. 2020; 50(4): 963–968. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7379473/

7. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J [Internet]. 2019;00:1-61. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/54/3/1901647.long

8. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. Circulation Research[Internet]. 2016; 29;118(9):1340–7. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCRESAHA.115.306841#d1865110e1

9. Yoshikawa Y, Yamashita Y, Morimoto T, et al. Sex differences in clinical characteristics and outcomes of patients with venous thromboembolism-from the COMMAND VTE Registry. Circ J[Internet]. 2019;83:1581-9. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/83/7/83_CJ-19-0229/_html/-char/en

10. de Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R, Lopez de Andres A, et al. Analysis of environmental risk factors for pulmonary embolism: a case-crossover study (2001-2013). Eur J Intern Med[Internet]. 2016;31:55-61. Available from: https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(16)30021-8/fulltext

11. Nieto JA, Vicente JA, Prieto LM, et al. Thirty-day outcomes in patients with acute pulmonary embolism who discontinued anticoagulant therapy before 90 days. Am Heart J[Internet]. 2018;206:1-10. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002870318302667?via%3Dihub

12. Khan F, Rahman A, Carrier M, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. BMJ[Internet]. 2019;366:l4363. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6651066/

13. Timp JF, Braekkan SK, Lijfering WM, et al. Prediction of recurrent venous thrombosis in all patients with a first venous thrombotic event: The Leiden Thrombosis Recurrence Risk Prediction model (L-TRRiP). PLoS Med[Internet]. 2019;16:e1002883. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31603898/

14. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation[Internet]. 2003;107:14-8. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

15. Mok KH, Wong SW, Wong YM, et al. Clinical characteristics, risk factors and outcomes of South-East Asian patients with acute pulmonary embolism. Int J Cardiol[Internet]. 2017;249:431-3. Available from:
https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(17)32814-0/fulltext
16. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Common Cancers Arch Intern Med[Internet].2006; 166: 458–464. Available from:
https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/409843
17. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. J Thromb Haemost[Internet]. 2012; 10: 2277–2286. Available from:
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1538-7836.2012.04919.x
18. Blanco-Molina A, Rota L, Di Micco P, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. Thromb Haemost[Internet]. 2010; 103: 306–311. Available from:
https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1160/TH09-08-0559
19. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. Int J Epidemiol[Internet]. 2011; 40: 819–827. Available from:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3147071/
20. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood[Internet]. 2008; 111: 4902–4907. Available from:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2384124/
21. Monreal M, Campo RD, Papadakis E. Thrombophilia and venous thromboembolism: RIETE experience. Best Pract Res Clin Haematol[Internet]. 2012;25:285-94. Available from:
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521692612000643?via%3Dihub
22. Weingarz L, Schwonberg J, Schindewolf M, et al. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry. Br J Haematol[Internet]. 2013;163:655-65. Available from:
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12575
23. Van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost[Internet]. 2016;14:1393-403. Available from:
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.13349
24. Akar N, Akar E, Dalgin G, et al. Frequency of factor V (1691 G-A) mutation in Turkish population. Thromb Haemost[Internet]. 1997;78:1528-9. Available from:
https://jag.journalagent.com/tjh/pdfs/TJH_26_1_9_11.pdf
25. Gurgey A, Haznedaroglu IC, Egesel T, et al. Two common genetic thrombotic risc factors: factor V Leiden and prothrombin G20210A in adult Turkish patients with thrombosis. Am J Hematol [Internet]. 2001;67:107-11. Available from:
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.1087
26. Okumus G, Kiyan E, Arseven O, et al. Hereditary thrombophilic risk factors and venous thromboembolism in Istanbul, Turkey: the role in different clinical manifestations of venous thromboembolism. Clin Appl Thromb Hemostasis[Internet]. 2007;14:168-73. Available from:
https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/1076029607305620
27. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. J Thromb Thrombolysis[Internet]. 2020;49:618-29. Available from:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182628/
28. Sayar Z, Moll R. Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management. Thromb Res. [Internet]. 2021 Feb; 198: 213–221. Available from:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7560059/
29. Langevelde KV, Sramek A, Vincken PW, et al. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. Haematologica[Internet]. 2013;98:309-15. Available from:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3561441/
30. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation perfusion mis match during embolic pulmonary arterial occlusion. Pulm Circ[Internet]. 2011;1:365-76. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3224428/
31. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. Cardiovasc Res[Internet]. 2000;48:23-33. Available from:
https://academic.oup.com/cardiovascres/article/48/1/23/362827?login=false
32. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail[Internet]. 2016;18:226-41. Available from:
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.478
33. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. Circulation[Internet]. 2011;124:2716-24. Available from:
https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051177?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
34. F.H.J. Kaptein , L.J.M. Krof, et al. Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism. Trombosis Research[Internet]. 202 2021;P162-169. Available from:
https://www.thrombosisresearch.com/action/showPdf?pii=S0049-3848%2821%2900126-2
35. Özsu S, Özlü T, Bülbül Y. Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli. Tuberk Toraks[Internet]. 2009;57:466-82 Available from:
http://www.tuberktoraks.org/managete/fu_folder/2009-04/2009-57-4-466-482.pdf
36. Miniati M, Cenci C, Monti S, et al. Clinical presentation of acute pulmonary embolism: survey of 800 cases. PLoS One[Internet]. 2012;7(2):e3089. Available from:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3288010/
37. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J[Internet]. 2018;39:4186-95. Available from:
https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/47/4186/5137116?login=false
38. Sawant SP, Banumathy S, Daddi A, Dhir AA. Pulmonary embolism in cancer patients. Indian Journal of Cancer[Internet]. 2012;49:119-24. Available from:
https://journals.lww.com/indianjcancer/Fulltext/2012/49010/Pulmonary_embolism_in_cancer_patients.20.aspx
39. Le Gal G, Testuz A, Righini M, et al. Reproduction of chest pain by palpation: diagnostic accuracy in suspected pulmonary embolism. BMJ[Internet]. 2005;330:452-3. Available from:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC549654/pdf/bmj33000452.pdf
40. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, et al. Evaluation of patients with suspected acute pulmonary embolism: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med[Internet]. 2015;163:701-11. Available from:
https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M14-1772?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
41. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost[Internet]. 2010;8:957-70. Available from:
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2010.03801.x
42. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. JAMA[Internet]. 2006;295:172-9. Available from:
https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/202176
43. Worsley DF, Alavi A, Aronchick jM, Chen jT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PıOPED study. Radiology 1993;189(1):133-6.
44. Miniati m, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care med. [Internet]. 1999;159:864-71 Available from:
https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/ajrccm.159.3.9806130?role=tab
45. Geibel A, Zehender M, Kaser W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. Eur Respir J [Internet]. 2005;25:843-8. Available from:
https://erj.ersjournals.com/content/25/5/843.long#sec-6

46. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. Academic Emergency Medicine. [Internet]. 2015 Oct 1;22(10):1127–37. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acem.12769
47. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. Arch Intern Med[Internet]. 2002;162:747-56. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/211368
48. Van der Pol LM, van der Hulle T, Cheung YW, et al. No added value of the age-adjusted D-dimer cut-off to the YEARS algorithm in patients with suspected pulmonary embolism. J Thromb Haemost[Internet]. 2017;15:2317. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.13852
49. White Cs, Kuo D, Kelemen M, jain v, Musk A, zaidi E, et al. Chest pain evaluation in the emergency department: can MDCT provide a comprehensive evaluation? AjR Am j Roentgenol[Internet]. 2005;185(2):533-40. Available from: https://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/ajr.185.2.01850533?mobileUi=0
50. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med[Internet]. 2006;354:2317-27. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa052367?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
51. Woo jKH, Chiu RYW, Thakur Y, Mayo jR. Risk-benefit analysis of pulmonary CT angiography in patients with suspected pulmonary embolus. AjR Am j Roentgenol[Internet]. 2012;198(6):1332-9. Available from: https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.10.6329
52. Parker JA, Coleman RE, Grady E, et al. SNM practice guideline for lung scintigraphy 4.0. J Nucl Med Technol [Internet].2012;40:57-65. Available from: https://tech.snmjournals.org/content/40/1/57
53. Moore AjE, Wachsmann j, Chamarthy MR, Panjikaran L, Tanabe Y, Rajiah P. ımaging of acute pulmonary embolism: an update. Cardiovasc Diagn Ther. [Internet]. 2018;8(3):225-43. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6039809/
54. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. Thromb Haemost 2006;95:963-6.
55. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. BMC Med Imaging[Internet]. 2005;5:6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1262723/
56. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. Circulation 1992;85:462-8.
57. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, et al. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. J Am Soc Echocardiogr 2016;29:907-13.
58. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1416 patients. Chest 2008;133:358-62.
59. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. Ann Emerg Med 2014;63:16-24.
60. Fields JM, Davis J, Girson L, et al. Transthoracic echocardiography for diagnosing pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. J Am Soc Echocardiogr 2017;30:714.
61. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies highrisk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. Chest. 2003;123:1947- 52.
62. Bajaj A, Rathor P, sehgal V, et al. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: a metaanalysis. J Crit Care. [Internet]. 2015;30:1151.e1-7. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0883944115003342?via%3Dihub
63. Kucher N, Printzen G, Goldhaber sz. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. Circulation. [Internet]. 2003;107:2545-7. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000074039.45523.BE?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

64. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, et al. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. Arch Intern Med[Internet]. 2002;162:1631-5. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/212320
65. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. Heart[Internet]. 2001;85:628-34. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1729770/pdf/v085p00628.pdf
66. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med[Internet]. 2005;172:1041-6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2718410/
67. Özsu S, Özlü T. Pulmoner embolide biyobelirteçlerin ve sağ ventrikül disfonksiyonunun prognostik rolü. Tuberk Toraks 2012; 60:86-91.
68. Mulloy B, Hogwood J, Gray E, Lever R, Page CP. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. Pharmacol Rev. 2016 Jan;68(1):76-141.
69. Jibran Duranni, Faizan Malik, et al. To be or not to be a case of heparin resistance. J Community Hosp Intern Med Perspect. [Internet]. 2018; 8(3): 145–148**.** Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5998275/
70. Quinlan DJ, McQuinlan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2004;140:175-83
71. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. Postgrad Med J. [Internet]. 2007 Sep;83(983):575-82. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2600013/
72. Arseven O, Bingöl Z, et al. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2021. p.52-61.
73. Osinbowale O, Al Malki M, Schade A, et al. An algorithm for managing warfarin resistance. Cleve Clin J Med[Internet]. 2009;76:724-30. Available from: https://www.ccjm.org/content/ccjom/76/12/724.full.pdf
74. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. TRENDS in Molecular Medicine 2001;7(8):345- 50.
75. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loophelix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:5510–4.
76. Kim J, Tchernyshyov I et al. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia Cell Metab. [Internet]. 2006 ;3(3):177-85. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413106000623
77. Koh MY, Powis G. Passing the button: the HIF swich. Trends in Biochemical Sciences 2012; 37(9):364-72.
78. Li H, Ko HP, Whitlock JP. Induction of phosphoglycerate kinase 1 gene expression by hypoxia. Roles of ARNT and HIF1alpha. J Biol Chem 1996;271:21262-7.
79. Wang GL, Semenza GL. Purification and characterization of hypoxiainducible factor 1. J. Biol. Chem. 1995; 270: 1230-1237.
80. Jiang BH, Rue E, Wang GL, Roe R, Semenza GL. Dimerization, DNA binding, and transactivation properties of hypoxia-inducible factor1. J. Biol. Chem. 1996; 271: 17771-17778.
81. Arany Z, Huang LE, Eckner R, Bhattacharya S, Jiang C, Goldberg MA, et al. An essential role for p300/CBP in the cellular response to hypoxia.Proc Natl Acad Sci USA[Internet]. 1996;93:12969-73. 8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC24030/
82. Jiang BH, Zheng JZ, Leung SW, Roe R, Semenza GL. Transactivation and inhibitory domains of hypoxia-inducible factor1 alpha. Modulation of transcriptional activity by oxygen tension. J Biol Chem 1997;272:7987-92.
83. Masson N, Willam C, Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. Independent function of two destruction domains in hypoxia-inducible factoralpha chains activated by prolyl hydroxylation. EMBO[Internet]. J 2001;20:5197-5206. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC125617/

84. Liu YV, Semenza GL. RACK1 vs. HSP90: competition for HIF-1 alpha degradation vs. stabilization. Cell Cycle[Internet]. 2007;6(6):656-9 Available from: https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.4161/cc.6.6.3981?needAccess=true&role=button
85. Huang LE, Gu J, Schau M, Bunn HF. Regulation of HIF-1 is mediated by an O2-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteozome pathway. Proc Natl Acad Sci USA[Internet]. 1998;95:7987- 92. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC20916/
86. Hewitson KS, Mcneil LA, Riordan MV, Tian YM, Bulock AN, Welford RW, et al. Hypoxia inducible factor asparagine hydroxylase is identical to factor inhibiting HIF (FIH) and is related to the cupin structural family. J Biol Chem 2002;277:26351-5.
87. Jeong JW, Bae MK, Ahn MY, Kim SH, Sohn TK, Bae MH, et al. Regulation and destabilization of HIF-1alpha by ARD1-mediated acetylation. Cell[Internet]. 2002;111:709-20. Available from: https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2802%2901085-1
88. McCubrey JA, Steelman LS et al. Therapeutic resistance resulting from mutations in Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR signaling pathways. J. Cell. Physiol. 2011;226: 2762–2781.
89. Ravi R, Mookerjee B, Bhujwalla ZM, Sutter CH, Artemov D, Zeng Q, Dillehay LE, Madan A, Semenza GL, Bedi A. Regulation of tumor angiogenesis by p53-induced degradation of hypoxia-inducible factor 1alpha. Genes Dev[Internet]. 2000; 14(1):34-44. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC316350/
90. Masoud GN, Li W. HIF-1 alfa pathway: role,regulation and intervention for cancer therapy. Acta Pharmaceutica Sinica B.2015;378-389.
91. Bardos JI, Ashcroft M. Negative and positive regulation of HIF-1: A complex network. Biochimica et Biophysica Acta 2005;1755:107-20.
92.Joel L. Gerber, Anna S. Messmer et al. Utility and limitations of patient-adjusted D-dimer cut-off levels for diagnosis of venous thromboembolism—A systematic review and meta-analysis. Journal of Internal Medicide[Internet]. 2023; 294(1):110-120. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13650
93. Minjun Ma, Yu Li et al. Early diagnosis for pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. Medicine[Internet]. 2023; 102(28): e34352. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10344512/
94. Wenmiao Bi, Shaoging Liang et al. The Prognostic Value of the Serum Levels of Brain Natriuretic Peptide, Troponin I, and D-Dimer, in Addition to the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, for the Disease Evaluation of Patients with Acute Pulmonary Embolism.Int J Gen Med[Internet].2021;14: 303–308. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7850564/
95. David Jimenez, Fernando Uresandi et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. Chest. 2009;136(4):974-982.
96. Frederikus A Klok, Inge C M Mos et all. 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[Internet] 2008;178(4):425-30. Available from: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.200803-459OC?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
97. L A Shimoda, D J Manalo et al. Partial HIF-1alpha deficiency impairs pulmonary arterial myocyte electrophysiological responses to hypoxia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol[Internet]. 2001;281(1):L202-8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11404263/
98.Wenjuan Liu, Yimei Zhang et al. Expression and Correlation of Hypoxia-Inducible Factor-1α (HIF-1α) with Pulmonary Artery Remodeling and Right Ventricular Hypertrophy in Experimental Pulmonary Embolism. Med Sci Monit[Internet].2017; 23: 2083–2088. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5423885/#b25-medscimonit-23-2083
99. F. Akbaş, H. U. Atmaca ve ark. HIF-1 Alfa (Hypoxia- inducible factor-1 alpha) akut Koroner İskemide Yeni Bir Kardiyak Hipoksi Belirteci Olabilir Mi?. Bagcilar Med Bull. [Internet]. 2021;6(2):168-173. Available from: https://behmedicalbulletin.org/archives/archive-detail/article-preview/hf-1-alfa-hypoxia--inducible-factor-1-alpha-akut-k/47276#:~:text=Dokudaki%20oksijen%20da%C4%9F%C4%B1t%C4%B1m%C4%B1nda%20ve%2

0kullan%C4%B1m%C4%B1nda,kardiyak%20fonksiyonlar%C4%B1n%20d%C3%BCzeltilmesine%20katk%C4%B1%20sa%C4%9Flar.
100. Baykal ND, Mermit B. Akut pulmoner embolide apelin 13, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin ve hipoksi ile indüklenen faktör 1alfa düzeylerinin yeni biyobelirteç olarak kullanılması ve mortalite gruplarını belirlemedeki rolü.Ulusal Tez Merkezi.