

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

PULMONER EMBOLİ ŞÜPHESİ OLAN HASTALARDA
SENESCENCE MARKER PROTEİN 30 VE
PEROXİREDOXİN1'İN TANISAL DEĞERİNİN BELİRLENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Nur Banu KEHA KURT

TRABZON-2016

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

PULMONER EMBOLİ ŞÜPHESİ OLAN HASTALARDA
SENESCENCE MARKER PROTEİN30 VE
PEROXİREDOXİN1'İN TANISAL DEĞERİNİN BELİRLENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Nur Banu KEHA KURT

Tez Danışmanı: Yrd. Dr. Yunus KARACA

TRABZON-2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübe ve bilgi birikimi ile bana ışık tutan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdülkadir GÜNDÜZ, Doç. Dr. Süleyman TÜREDİ, Doç. Dr. Süha TÜRKMEN, Yrd. Doç. Dr. Yunus KARACA ve Yrd. Doç. Dr.Özgür TATLI'ya ,

Gerek kıdemli asistanken mesleki anlamda, gerekse bölümümüze hoca olduktan sonra tezimin her aşamasında her türlü yardımı yapan Yrd. Doç. Dr. Aynur ŞAHİN ve Yrd. Doç. Dr. Umut Eryiğit'e,

Tezimi hazırlarken bana yardım eden arkadaşlarımdan, Dr. Özgen GÖNENÇ ÇEKİÇ, Dr. Havva S. VURAN, Dr. Aslı ÖZCAN, Dr. Erkan ERDEM, Dr. Melih İMAMOĞLU, Dr. Ali AYGÜN, Dr. Can Ertan ARGİN, Dr. Ömer BEKAR, Dr. Yasin EROL, Dr. Olgun AŞIK, Dr. Vildan KARAHAN, Dr. Selen BAYRAK, Dr. Mustafa ÇİÇEK, Dr. Sinan PASLI, Dr. Metin YADİGAROĞLU, Dr. Damla AYDIN ALTAY, Dr. Burcu SAĞLAM, Dr. Mustafa ŞİŞMAN, Dr. İskender SERTBAŞ, Dr. Kadir ÇOBAN ile beraber görev yaptığım tüm hemşire, teknisyen ve sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her türlü fedakârlığı sergileyerek bugünlere gelmemi sağlayan, uzmanlık eğitimim sırasında ve özellikle tez hazırlama sürecinde gösterdikleri sabır sebebiyle teşekkür ettiğim anne ve babam, sevgili oğlum Ahmet Yavuz ve eşime ithafen...

ÖZET

Pulmoner Emboli Şüphesi Olan Hastalarda Senescence Marker Protein30 Ve Peroxiredoxin1'in Tanısal Değerinin Belirlenmesi

Amaç: Pulmoner tromboemboli (PTE) tanısı, hastaların nonspesifik semptom ve bulgularla acil servislere başvurularından dolayı kolay konulamamaktadır. PTE tanı algoritmalarında klinikte pratik olarak kullanılabilirlik yüksek invaziv olmayan tanısal biyomarkerlar bulunmamaktadır. Bu çalışmada PTE şüphesinde PRDX1(Peroxiredoxin 1) ve SMP30 (senescence marker protein 30)'un tanısal değeri incelenmiştir.

Materyal-Metod: Çalışmaya PTE şüphesiyle spiral bilgisayar tomografik pulmoner anjiyo çekilen toplam 61 hasta dahil edildi. Tomografide PTE varlığına göre PTE grubu (n=26) ve kontrol (n=35) grubu olarak hastalar gruplandırıldı ve her iki gruptan serum PRDX1 ve SMP30 düzeyleri ölçülerek ortalama değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: PRDX1'in ortalama (\pm SD) değeri PTE grubunda 11.0 (\pm 6.8) ng/mL, kontrol grubunda 5.2 (\pm 4.4) ng/mL olarak bulundu. SMP30 seviyeleri ise PTE grubunda 33.5 (\pm 38.8) ng/mL, kontrol grubunda ise 36.7 (\pm 32.9) ng/mL olarak ölçüldü. PRDX1 değeri, PTE grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken, SMP 30 değeri için her iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi (sırayla $p=0.001$, $p=0.37$).

Sonuçlar: Çalışmanın sonucuna göre PTE şüphesi olan hastalarda, PTE olan hastaların PRDX1 düzeyleri PTE saptanmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Gruplar arası SMP30 düzeylerinde ise anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Bu sonuçlar ışığında PRDX1 in PTE tanısında ayırt edici bir marker olabileceği düşünülürken, SMP30 bu anlamda değerlendirilemeyeceği anlaşılmıştır. Ancak, daha geniş katılımlı çalışmalar önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, biyomarker, PRDX1, SMP30

ABSTRACT

Evaluating the Predictive Value of Senescence Marker Protein 30 and Peroxiredoxin1 Suspected with Pulmonary Embolism

Aim: Pulmonary thromboembolism (PTE) cannot be easily diagnosed because of nonspecific symptoms and signs of patients applying to emergency departments. There is no highly specific noninvasive diagnostic biomarker to be used in PTE diagnosis algorithms. In this study, the predictive value of senescence marker protein 30 (SMP30) and peroxiredoxin1 (PRDX1) in the suspicion of pulmonary embolism has been evaluated.

Materials-Methods: Sixty-one pulmonary embolism suspected patients who got spiral computerized tomographic pulmonary angiography were included in the study. Patients who were diagnosed as PTE were in PTE group (n=26) and patients who were not diagnosed as PTE were accepted as control (=35) group. From both groups serum samples were taken to measure serum PRDX1 and SMP30 levels.

Results: Median (min-max) PRDX1 levels were 10,21(0,58-22,23) ng/mL in the patients with PTE and 4,7(0,01-17,65) ng/mL in the control group. Median (min-max) SMP30 levels were 20,4(0,4-128,8) ng/mL in the patients with PTE and 32,3(0,5-120) ng/mL in the control group. PRDX1 levels were significantly higher in the patients with PE ($p = 0.001$), but, for SMP30 levels, there were no statistical significance between these two groups ($p=0.37$).

Conclusions: In this study PRDX1 values in the patients with PTE were found to be significantly higher, whereas there were no statistical significance between these two groups for SMP30 levels. This suggests that measurement of serum PRDX1 may be a distinctive marker for the diagnosis of PTE, but, for SMP30 this can not be suggested. Further studies involving larger case series and also clinical studies are needed to collaborate these findings.

Key Words: Pulmonary Embolism, Biomarker, PRDX1, SMP30

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Giriş.....	3
2.2. Epidemiyoloji ve Mortalite	3
2.3. Patofizyoloji	3
2.4. Derin Ven Trombozu(DVT).....	5
2.4.1. Hasta ile İlgili Risk Faktörleri	5
2.4.2. Deri Ven Trombozu (DVT)	6
2.5. Klinik.....	7
2.6. Tanısal Yaklaşım ve Tetkikler	8
2.6.1. Birinci Basamak Testler	8
2.6.2. Klinik Risk Değerlendirmesi	10
2.6.3. İkinci Basamak Testler	14
2.7. Sınıflama	15
2.8. Tedavi.....	16
2.9. Peroxiredoxin1 (PRDX1).....	18
2.10. Senescence Marker 30(SMP30)	20
3. MATERYAL VE METOD	23
3.1. Çalışma Dizaynı	23
3.2. Çalışmanın Popülasyonu	23
3.2.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri	23
3.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	24
3.2.3. Çalışma Grubunun Kayıt Altına Alınması.....	24

3.3. Çalışma Protokolü	24
3.3.1. Tomografi Değerlendirilmesi	24
3.3.2. Biyokimyasal Örneklerin Alınması.....	25
3.3.3. İnsan Serumlarında PRDX-1 Düzeylerinin Belirlenmesi	25
3.3.3.1. Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması.....	25
3.3.3.2. Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm.....	26
3.3.4. İnsan Serumlarında SMP 30 Düzeylerinin Belirlenmesi	27
3.3.4.1. Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması.....	27
3.3.4.2. Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm.....	28
3.4. Data Analizi.....	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	36
6. KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR DİZİNİ

Absu	: Absorbance unit
ADMA	: Asimetrik dimetil arjinin
BNPB-tipi	: Natriüretik peptit
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BTPA	: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi
D(A-a)O ₂	: Alveoler- arteryel oksijen gradiyenti
DVT	: Derin ven trombozu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ELISA	: Enzyme-linked immunoabsorbant assay
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
HIT	: Heparin bağımlı trombositopeni
IL	: İnterlökin
IMA	: İskemiye modifiye albümin
LV	: Sol ventrikül
MV	: Mekanik ventilasyon
NT-proBNP	: N terminal Pro B- tipi natriüretik peptit
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PaO ₂	: Arteryal oksijen basıncı
PEEP	: Ekspirasyon sonu pozitif basınç
PERC	: Pulmoner emboli dışlama kriterleri
PESI	: Pulmoner emboli ciddiyet indeksi
PRDX1	: Peroxiredoxin1
PTE	: Pulmoner tromboemboli
PVR	: Pulmoner vasküler rezistans
ROC	: Receiver operating characteristic
RV	: Sağ ventrikül
RVD	: Sağ ventrikül disfonksiyonu
s.c.	: Subkutan
SCUBE	: Signal peptit-SUC

SD	: Standart derivasyon
SKB	: Sistolik kan basıncı
SMP30	: Senescence marker 30
Spesı	: Basitleştirilmiş pulmoner emboli ciddiyet indeksi
SPSS	statistical package for social sciences for windows
USG	: Ultrason
V/Q	: Ventilasyon / perfüzyon
VKA	: Vitamin K antagonistleri
VTE	: Venöz tromboemboli



TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. VTE ile ilişkili kazanılmış risk faktörleri	6
Tablo 2. PTE hastalarının başvuruda semptomları.....	8
Tablo 3. PTE hastalarının başvuruda bulgular	8
Tablo 4. Wells Yöntemine Göre Pulmoner Emboli'de Klinik Skorlaması.....	10
Tablo 5. Güncellenmiş Genevre Skoru	11
Tablo 6. PERC	14
Tablo 7. Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi (PESI) ve Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi (sPESI) Parametreleri	16
Tablo 8. ESC risk sınıflaması.....	16
Tablo 9. Hasta demografik özellikleri ve eşlik eden hastalıklar	30
Tablo 10. Hasta risk faktörleri.....	31
Tablo 11. Hasta semptom ve bulguları, fizik muayene, akciğer grafisi, EKG Bulguları.....	32
Tablo 12. Hasta klinik ve laboratuvar değerlendirme sonuçları.....	33
Tablo 13. PRDX 1 ve SMP30 düzeyinin PTE ve Kontrol gruplarında Karşılaştırılması	33
Tablo 14. ROC eğrisine göre PRDX1 in seçilmiş uygun düzeyleri	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Yüksek Riskli PTE Şüphesi (Şok veya Hipotansiyonun Eşlik Ettiği Klinik Tablo) bulunan Hastalar İçin Önerilen Tanısal Algoritma	12
Şekil 2. Şok ve Hipotansiyon Olmaksızın PTE Şüphesi Olan Hastalar İçin Önerilen Tanısal Algoritma	13
Şekil 3. Akut PTE şüphesi İle Başvuran Hastada Hemodinamik ve Laboratuar Parametrelerine Göre Tedavi Algoritması	17
Şekil 4. Pulmoner Emboli Çalışma Şeması.....	23
Şekil 5. Peroksiredoksin-1 Standart Grafiği.....	27
Şekil 6. SMP 30 Standart Grafiği.....	29
Şekil 7. PTE ve Kontrol grupları arasındaki Prdx 1 düzeyi	34
Şekil 8. PRDX1 in ROC eğrisi.....	35

1. GİRİŞ

Pulmoner tromboemboli (PTE) sık karşılaşılan bir kardiyovasküler acil durumdur. Pulmoner arteriyel yatağın tıkanması sonucu, yaşamı tehdit eden akut, ama sıklıkla geri dönüşlü sağ ventrikül yetersizliğine yol açabilir. Mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, tanısı güç olmakla birlikte bazı önlemler alınarak önlenebilir bir hastalıktır (1).

Klinik bulgular, rutin laboratuvar verileri, elektrokardiyografi (EKG), akciğer grafisi ve arteriyel kan gazları PTE tanısı koymada veya dışlamada yeterli olmamaktadır. Dispne, plörit, göğüs ağrısı,öksürük, hemoptizi, takipne, taşikardi gibi nonspesifik bulgular ve VTE risk faktörlerinden bir veya birkaçının bulunması PTE kuşkusu doğurur ama PTE tanısı koydurmaz. PTE tanısında altın standart olarak kabul edilen pulmoner anjiyografi ise invaziv, pahalı ve komplikasyonları olan bir yöntemdir (2). Bu nedenle, PTE kuşkusu karşısında yeni tanı yöntemleri için bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar genellikle tanı amaçlı kullanılacak biyokimyasal marker saptama ve bir algoritma ortaya koyma yönündedir.

Pulmoner emboli tanısı konulması için günlük uygulamamızda sıkça kullanılan D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür. D-dimer sonucunun negatif olması klinik olasılığın düşük ya da orta düzeyde olduğu hastalarda PTE tanısını dışlarken, yüksek klinik kuşkulu hastada PTE'yi dışlamada kullanılamaz(3, 4). Troponin ve B-tipi natriüretik peptit (pro BNP) PTE yükselmekte ama tanı değil prognozu belirlemekte anlamlıdır (5).

Peroksiredoksinler (PRDX) hidroksiperoksitlerin suya dönüşümünü sağlayan tiyol peroksidazlardan bir sınıftır. PRDX'ler oksidasyona duyarlıdır ve indirgenme yükseltgenme reaksiyonlarının algılayıcısı gibi hareket ettiği düşünülmektedir. Memelilerde altı çeşit PRDX olduğu ortaya çıkmıştır. PRDX1 hücre sitoplazmasında bulunmaktadır (6).

Akciğer ile ilişkili hastalıklarda PRDX1 çalışmalarından, Liu ve ark. (7) PRDX1 akciğer havayolu epitelinde lipopolisakkarit (LPS) uyarımı sonrası arttığı görülmüş. PRDX1 in akut respiratuar distres sendromu (ARDS) oluşumunda kritik rolü olduğu düşünülmüştür.

Senesence marker protein30 (SMP30), regucalcin olarakta bilinmektedir. Ca^{2+} bağlayıcı protein olarak görev yapmaktadır (8). Karaciğer ve böbrekte yüksek oranda salınmaktadır. Kalsiyum düzenlenmesinde önemli rolü mevcuttur. Çeşitli çalışmalar yaşlanmada rol oyanadığını göstermektedir, yaşa bağımlı salınımında azalma mevcuttur (9). Li ve arkadaşları tarafından (7) 2006 yılında yapılan deneysel çalışmada pulmoner emboli yapılan ratlar da yapılan proteomik çalışma sonucunda SMP 30 apaptozis ile ilişkili bulunmuş ve akut PE vakalarından 48 saat düşüşü akciğer doku harabiyetini artırdığı belirtilmiştir.

Bu çalışmada, PTE şüphesinde PRDX1 ve SMP30'in tanısal değeri incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Giriş

Pulmoner tromboemboli (PTE), çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması ile gelişen venöz tromboembolidir (VTE). Mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, tanısı güç olmakla birlikte bazı önlemler alınarak önlenebilir bir hastalıktır (1, 10).

2.2. Epidemiyoloji ve Mortalite

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre VTE' nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000dir. Yaşla birlikte artmaktadır ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 8 katına yükselmektedir (11).

Yaklaşık 20 yıllık süre içerisinde 42 milyon ölümün incelendiği bir çalışmada 600.000 kişinin (~%1,5) PTE nedeni kaybedildiği saptanmıştır, bu değerler şüphesiz normal rakamların altındadır, muhtemelen PTE tanısı alan olguların yarıdan fazlası tanı almadan kaybedilmektedir (12-13).

Tedavi edilmemiş PTE olgularında mortalite %30 civarındadır. Bu ölümlerin çoğunun nedeni tekrarlayan embolilerdir (10).

2.3. Patofizyoloji

VTE' ye yol açan major teori Virchow triadı (Azalmış kan akımı (staz), vasküler endotelyal hasar, hiperkoagülabilité) olarak kabul edilmektedir.

PTE olgularının çoğu (yaklaşık %75'i) alt ekstremité derin venlerinden kopan trombüslerden kaynaklanır. Daha az oranda sağ kalp, renal, üst ekstremité venlerinden de kaynaklanabilir. Klinik olarak tanı alan olguların çoğu da iliofemoral venlerden köken alır (14).

Derin venlerden kopan büyük trombüsler ana pulmoner arterlere ve lobar dallara yerleşerek hemodinamik instabiliteye neden olurken, daha küçük trombüsler

distal pulmoner arter dallarına ulaşıp parietal plevrada inflamatuvar yanıtı tetikleyerek plevral ağrıya neden olurlar. Küçük embolilerse plevral ağrının yanında irrite eden öksürük, hemoptizi, ateş, sürtünme sesi, plevral konsolidasyona neden olurlar. Tüm olguların %10 kadarında enfarktüs oluşur, bu küçük trombüslerin distale giderek subsegmental ve segmental dallara yerleşmesinden kaynaklanır. Plöretik ağrıya ve hemoptiziye neden olmakta ve sıklıkla akut pnömoni ile karışmaktadır (15).

PTE de yetersiz gaz alışverişi görülmektedir. Damar yatağının tıkanmasıyla önce ölü boşluk ventilasyonu, ardından histamin-serotonin gibi mediatörlerin salınımına bağlı olarak terminal bronşiyollerde bronkokonstrüksiyon, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, difüzyon azalması ve şant oluşur böylece hastalar da hipoksemi gelişir. Perfüzyonu bozulan segmentte takipneye bağlı hipokapni ve enflamasyon sonucu sürfaktan disfonksiyonu ve 24-48 saat içerisinde çizgisel atelektaziler oluşur (16, 17, 18).

PTE de sık rastlanan bulgu hipotansiyondur. Hipotansiyon, azalmış atım hacmi ve kardiyak outputtan kaynaklanmıştır. PTE hastalarında pulmoner vasküler yatağın trombüsle tıkanması ve hipoksiye bağlı vazokonstriksiyon olması sebebiyle pulmoner vasküler rezistansı (PVR) artmıştır. PVR artması sağ ventrikül outflowu engellenmiş olur böylece sağ ventrikül dilatasyonuna ve interventriküler septumun düzleşmesine neden olur. Sağ ventrikülden yeterli akımın olmaması sol ventrikül ön yükünü azaltarak kardiyak outputu azaltır.

Damar yatağının %75'inden fazlasının aniden tıkanacağı masif embolizm sonucu, yeterli pulmoner perfüzyonu sağlamak için sağ ventrikül sistolik basıncının kısa sürede 50mmHg ve ortalama pulmoner arter basıncının(PAB) 40mmHg'nin üzerine çıkartmalıdır ki bu sağlanmazsa akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyonu ve kardiyovasküler kollaps (sistemik hipotansiyon, şok) gelişir (19). Normal bireylere göre zeminde kardiyopulmoner hastalığı olanlarda PTE sonrası kardiyak outputta azalma daha sık olmaktadır. Ayrıca koroner arter hastalığı olanlarda sağ ventrikül yetmezliği gelişme olasılığı daha yüksektir (20).

2.4. Risk Faktörler

PTE tanımlanabilir, zemin hazırlayan herhangi bir etken olmaksızın da ortaya çıkabilir; ancak bu etkenlerden biri ya da daha fazlası genellikle belirlenebilir. International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER)'a göre akut PTE tanısı konulan ancak belirgin risk faktörü olmayan hastaların oranı %19 olarak bildirilmiştir (21).

2.4.1. Hastayla İlgili Risk Faktörleri:

Bu grupta yaş, daha önce geçirilmiş VTE öyküsü, aktif kanser, ekstremitte parezisi ile birlikte nörolojik hastalık, kalp hastalığı ya da akut solunum yetersizliği gibi uzun süre yatmayı gerektiren hastalıklar ve konjenital ya da edinsel trombofili, hormon yerine koyma tedavisi ve oral kontraseptif kullanımı yer almaktadır (22). Bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda malignite ve trombofili olasılığı daha yüksektir (22).

Diabetes mellitus hastalarında da PTE riski yüksektir (23). Malign hastalıklar ile VTE ilişkisi iyi bilinmektedir (24). Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır (25). Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1.4-21.5 kat fazladır (26). İmmünespresif ya da sitotoksik kemoterapi alan hastalarda risk daha da artar. Kadın olmak, obezite (≥ 29 kg/m²), ağır sigara içiciliği (> 25 sigara /her gün) hipertansiyon, otoimmün hastalıklar da risk faktörlerindedir (27).

VTE insidansı yaşla birlikte artar ve bu; hem idiyopatik hem de sekonder PTE için geçerlidir(28). Akut PTE'li hastalarda yaş ortalaması 62'dir; hastaların yaklaşık %65'i 60 yaş ya da üzerindedir. Elli yaşından genç olanlarla karşılaştırıldığında, 80 yaşın üzerinde olan hastalarda gözlenen oranlar sekiz kat yüksektir (29).

Yine idiyopatik PTE ile myokard enfarktüsü ve inme gibi kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (30, 31).

Santral venöz kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda üst ekstremitelerde DVT veya PTE gelişme riski artmaktadır (32). Travma hastalarında ilk bir hafta içerisinde PTE riski normal popülasyona göre yüksektir.

PTE riski gebelikte beş kat artmaktadır (33). Özellikle post-partum dönemde, pre-eklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksektir (34). Oral kontraseptif kullanımı da riski arttıran diğer bir faktördür (19). Postmenapozal hormon replasman tedavisinde kullanılan östrojenin dozu arttıkça ve ek olarak progesteron eklendikçe VTE riski 2 - 5 kat kadar artar (35), (36).

2.4.2. Derin Ven Trombozu (DVT)

PTE DVT' nin sık görülen bir komplikasyonudur. DVT olgularının %50'den fazlasında görülür. Bu nedenle DVT' ye zemin hazırlayan nedenler aynı zamanda PTE nedenidir.

Kalıtsal nedenleri Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, protein S eksikliği, protein C eksikliği, antitrombin eksikliği, disfibrinojenemi olarak sayılabilir. Kazanılmış bozukluklar Tablo 1' de sıralanmıştır.

Tablo 1. VTE ile ilişkili Kazanılmış Risk Faktörleri

VTE ile ilişkili kazanılmış risk faktörleri
Yaş (>40)
Önceden geçirilmiş VTE hikâyesi
Kalça kırığı
İmmobilizasyon veya paralizisi
Serebrovasküler olay
Konjestif kalp yetmezliği
Miyokard infarktüsü
Variköz venler
Obezite
Gebelik veya postpartum dönem
Oral kontraseptif tedavi
Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
Antifosfolipid antikor sendromu
Kanser
Geçirilmiş major cerrahi veya travma öyküsü

40 yaş altında olup nedeni açıklanamayan VTE atakları olanlarda, ailesinde VTE öyküsü saptananlarda, olağan dışı bölgelerde (üst ekstremiteler, batin içi venler) tromboz gelişenlerde, tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda, warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda, neonatal tromboz öyküsü olanlarda genetik araştırmalar yapılmalıdır (37).

Hastalarda sıklıkla VTE nedeni olarak birden çok faktör bir arada bulunur. VTE prevalansının araştırıldığı bir çalışmada hastaların %56'sında altta sıralanan altı faktörün üçünden fazlası saptanmıştır (38). Bu faktörler; önceki ay 48 saatten çok immobil olmak, hastane başvurusu olması, yakın zamanlı cerrahi geçirmek, kanser hastası olmak, son 3 ayda geçirilmiş enfeksiyon, tekrarlayan hastane yatışları olmasıdır.

2.5.Klinik

PTE hastaları bir çok semptomla başvurabilirler. Hastalar asemptomatik olabilir, veya şok ve ani ölümle başvurabilirler. Olguların % 90'ında PTE şüphesi, tek başına ya da bir arada görülen dispne, göğüs ağrısı ve senkop gibi klinik belirtiler sonucunda doğar (39).

Dispne ile birlikte ya da tek başına plöretik göğüs ağrısı, PTE'nin en sık rastlanan bulgularından biridir. Retrosternal anjina benzeri bir ağrı, sağ ventrikül iskemisi ile ilişkili olabilir. Bazı olgularda dispne yavaş seyirli ve diğer tanılarla karışabilecek nitelikte olabilir, böyle olgularda semptom başlangıcından haftalar sonra diğer nedenler ekarte edilerek PTE tanısı konulabilir. Prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED) (40) ve the urokinase pulmonary embolism trial (UPET) (41) çalışmalarında PTE geçiren olgularda görülen en sık semptomlar nefes darlığı ve göğüs ağrısı, en sık bulgu takipne olarak belirtilmiştir. Tablo 2-3'de PTE hastalarının başvuru sırasındaki sık rastlanan semptom ve bulguları gösterilmiştir.

Tablo 2. PTE Hastalarının Başvuruda Semptomları (42)

Semptomlar
Egzersiz veya dinlenmede dispne 73%
Öksürük 37%
Ortopne 28%
Baldır ve uyluk ağrı/şişlik 44%
Hışıltı 21%
Hemoptizi 13%

Tablo 3. PTE Hastalarının Başvuruda Bulgular (42)

Bulgular
Takipne 54%
Baldır ve uyluk da kızarıklık, ödem, hassasiyet 47%
Taşikardi 24%
Ral 18%
Solunum seslerinde azalma 17%
İkinci kalp sesinin pulmoner komponenti artmış 15%
Juguler venöz distansiyon 14%
Ateş, pnömoniyi taklit etme 3%

2.6. Tanısal Yaklaşım ve Tetkikler

2.6.1. Birinci Basamak Tanısal Testler

Akciğer filmi: genellikle anormaldir. Başlıca bulgular lineer atelektazi, plevral efüzyon, hemidiyafram yükselmesi, Hampton hörgücü, Westernmark işareti, hiler dolgunluk olup bu bulgular özgül değildir (16).

Arter kan gazı (AKG): PTE'de genellikle hipoksemi ile ilişkilidir ancak PTE'li hastaların %20'ye varan oranda arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) ve alveoler-arteriyel oksijen gradyanı [D(A-a)O₂] normaldir (43).

EKG: V1-V4 derivasyonlarında ters dönmüş T dalgası ya da V1 derivasyonunda QR paterni, klasik S₁Q₃T₃ tipi ve tam olmayan ya da tam sağ dal

bloğu gibi sağ ventrikül yüklenmesine ait EKG bulguları yeni ortaya çıkmışsa yararlı olabilir.

D-dimer: Endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombusu parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (44, 45). D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür. D-dimer sonucunun negatif olması klinik olasılığın düşük ya da orta düzeyde olduğu hastalarda PTE tanısını dışlarken, yüksek klinik kuşkulu hastada PTE'yi dışlamada kullanılamaz. Brown ve ark.(3, 4) yapmış oldukları iki çalışmada D-dimer testini PE tanı ve dışlanmasında kullanmışlar, hastaları çalışmaların birinde ELISA testi ile diğerinde latex turbidometrik testi ile değerlendirmişlerdir. ELISA testinin sensitivitesi %95, spesifitesi %45 bulunmuştur. Latex turbidometrik testinde sensitivite %93, spesifite %51 olarak bulunmuştur. D-dimer sonucunun negatif olması klinik olasılığın düşük ya da orta düzeyde olduğu hastalarda PTE tanısını dışlarken, yüksek klinik kuşkulu hastada PTE'yi dışlamada kullanılamaz.

Yaşla D-dimer değerinde artış beklenir, bu yüzden 50 yaşına kadarki hastalarda eski cut-off olan 500 microgram/L önerilirken, >50 yaş hastalarda yaşx10 microgram/L formülü ile cut-off hesaplanması öneriliyor (46).

Troponinler: Troponin T ve I, miyokard hücre hasarını gösteren sensitif ve spesifik belirteçlerdir. Sağ ventrikül iskemisi ve miyokard hücre hasarı olan pulmoner emboli hastalarında kardiyak troponinler yüksek bulunmuştur. Miyokard infarktüsü ile karşılaştırıldığında kardiyak troponinler pulmoner embolide daha az ve daha kısa süreyle yüksek seyretmektedir. Akut pulmoner embolide sağ ventrikül disfonksiyonu ile troponin yüksekliği arasında korelasyon bulunmuştur (5).

BNP (B-tip natriüretik peptid) : Kalpte ventriküllerde sentez ve sekrete edilen 17 aminoasitli bir kardiyak peptittir. BNP kardiyak miyositlerin gerilimine cevap olarak salınır ve hormonal olarak vazodilatasyon, diürez ve natriürez uyarır (47). BNP kanjestif kalp yetmezlikli hastada ventrikül disfonksiyonunu belirlemede sensitif ve spesifik bir markırdır. Submassif PE hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonu varlığında yükselmektedir (5).

2.6.2. Klinik Risk Değerlendirmesi

Klinik bulgular, rutin laboratuvar verileri, elektrokardiyografi (EKG), akciğer grafisi ve arteriyel kan gazları PTE tanısı koymada veya dışlamada yeterli olmamaktadır. Dispne, plörit, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi, takipne, taşikardi gibi nonspesifik bulgular ve VTE risk faktörlerinden bir veya birkaçının bulunması PTE kuşkusu doğurur ama PTE tanısı koydurmaz.

PTE tanısında altın standart olarak kabul edilen pulmoner anjiyografi ise invaziv, pahalı ve komplikasyonları olan bir yöntemdir (2, 48). PTE kuşkulu hastaların ancak %25'ine objektif testlerle (Spiral bilgisayarlı tomografi (BT), doppler ultrason (USG) gibi doğrudan tanı konulabilmektedir (49).

Bu nedenle, PTE kuşkusu karşısında en azından hangi olguda ileri incelemenin gerektiğinin belirlenmesine yardımcı olacak tanı algoritmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Tanı algoritmalarında kullanılacak tahmin skorlamaları oluşturulmuştur. Bunun için en sık kullanılan klinik tahmin skorlaması, Wells ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş Wells kuralıdır (50), (Tablo 4).

Tablo 4. Wells Yöntemine Göre Pulmoner Emboli'de Klinik Skorlaması

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

Bir diğer skorlama Gözden Geçirilmiş Cenevre Kuralı Avrupa'da da kullanılmaktadır (Tablo 5). Basittir ve tamamıyla klinik değişkenlere dayanmaktadır. Ayrıca, Wells kuralına göre daha dar çerçevede olmakla birlikte geçerliliği sınınmıştır (50) Her iki skorlama da düşük olasılıklı PTE hastaların oranı %10, orta

olasılıklı PTE hastaların oranı %30, yüksek olasılıklı PTE hastaların oranı ise %65'tir.

Tablo 5. Güncellenmiş Genevre Skoru

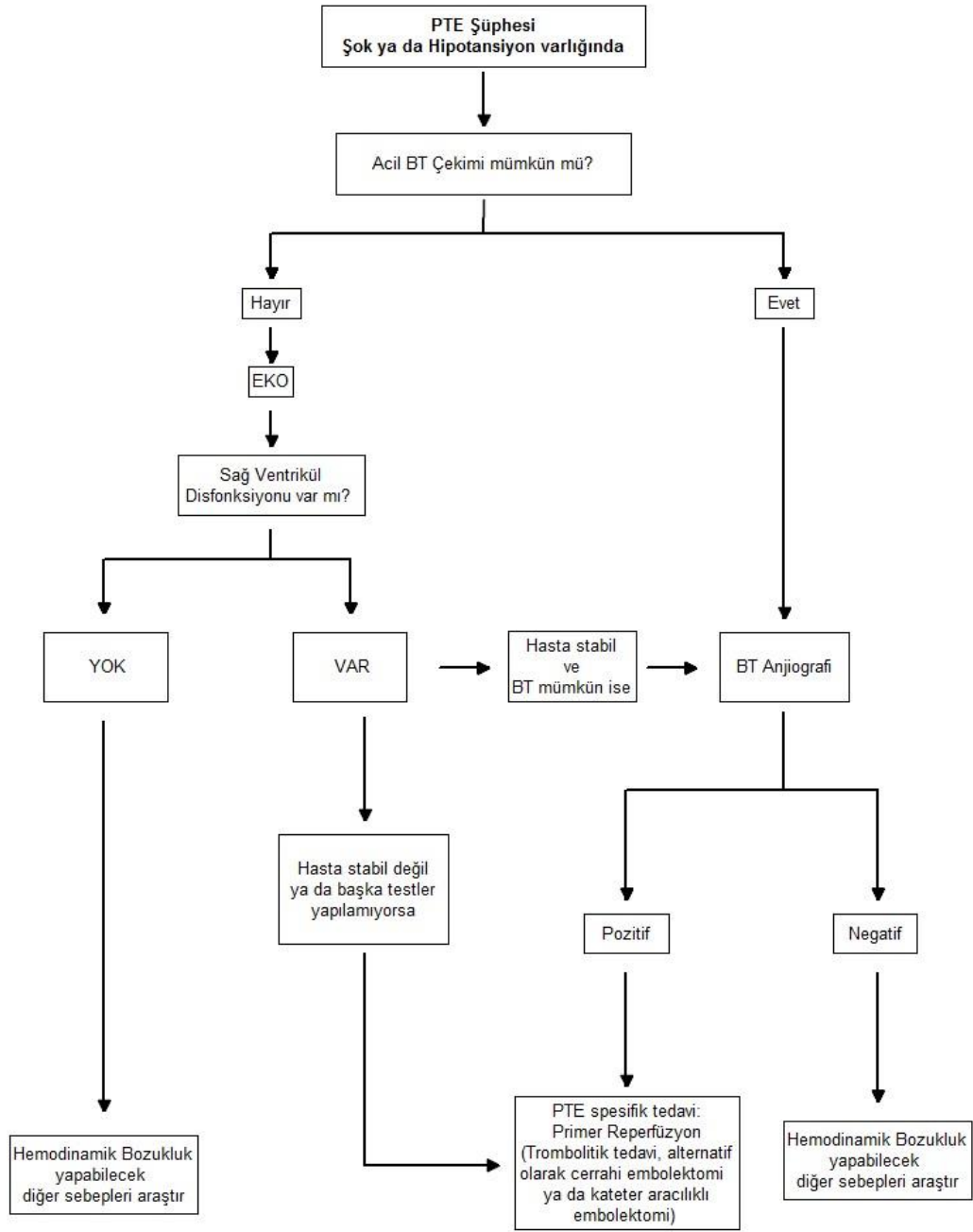
Kriterler	Orginal Puanlama	Basit puanlama
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	3	1
Kalp hızı 75-94	3	1
Kalp hızı >94	5	2
Son 1 ay içinde geç. Cerrahi veya kırık	2	1
Hemoptizi	2	1
Malignite	2	1
Tek taraflı alt ekstremitte ağrısı	3	1
Alt ekstremitte venlerde palpasyonla ağrı ve tek taraflı ödem	4	1
Yaş > 65	1	1

Orginal Puanlama: 0-3: Düşük olasılık, 4-10: Orta olasılık, ≥ 10: Yüksek olasılık, 0-5 PE riski yok, ≥ 6 var
Basit skorlamada puan 0-2 PE riski yok, ≥ 3 var

Tanı algoritmalarının PTE klinik şüphesi olan hastalarda kullanımı hastaların hemodinamik olarak stabil veya instabil olmasına göre farklılık gösterir. Hasta gelişte instabil kabul edilmesi için hipotansiyon olmalıdır.

Hipotansiyon 15 dakikadan fazla sistolik kan basıncının (SKB) <90mmHg olması veya vazopressör /inotrop desteğine ihtiyaç olması ve bu durumun sepsis, aritmi, sağ ventrikül disfonksiyonuna sebep olacak myokard iskemisi veya enfarktüsü veya hipovolemi ile açıklanamaması olarak kabul edilir. Hemodinamik instabil PTE genellikle büyük emboliler (masif) sebebiyle olsada altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olanlarda küçük embolilerde buna neden olabilir. Aynı zaman tüm masif embolilerde hipotansiyona neden olmamaktadır.

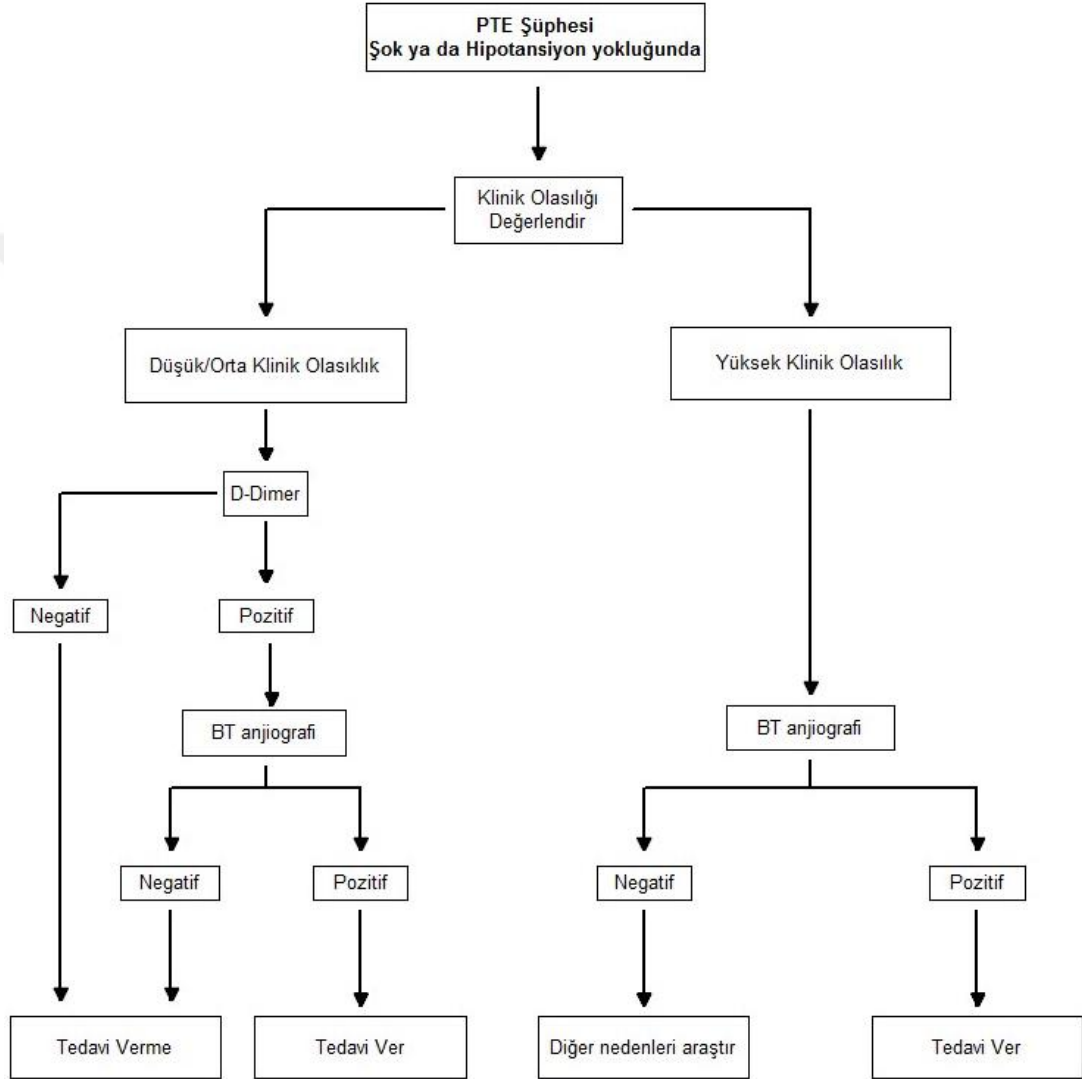
PTE şüphesi ile başvuran hasta hemodinamik instabil yani şok veya hipotansiyon var ve tanı tomografi ile doğrulanıyorsa tedavi başlanmalıdır. Ancak tomografi çekilemiyor ise ekokardiyografi (EKO) yapılmalıdır. EKO'da sağ ventrikül disfonksiyonu (RVD) saptanmışsa PTE tanısı doğrulanır ve tedavi başlanır, eğer RVD saptanmamışsa başka nedenler araştırılır (Şekil 1).



Şekil 1. Yüksek Riskli PTE Şüphesi (Şok veya Hipotansiyonun Eşlik Ettiği Klinik Tablo) bulunan Hastalar İçin Önerilen Tanısal Algoritma

Hemodinamik olarak stabil hastalarda ise unstabilite kriterlerini karşılamayan hastalar olarak kabul edilir. Bu hastalarda geniş bir spektrum halindedir yani küçük asemptomatik emboliden sıvı tedavisi ile düzelen hafif veya sınırdaki hipotansiyonu veya sağ ventrikül disfonksiyona neden olan emboliye kadar uzanır. Bu hastaları öncelikle tahmin skorları ile değerlendirmek ve daha sonra tetkik istenmelidir. Wells

skoruna göre PTE açısından düşük/orta risk kabul edilirse D dimer çalışılır. Bu hastaları öncelikle tahmin skorları ile değerlendirmek ve daha sonra tetkik istenmelidir. Wells skoruna göre PTE açısından düşük/orta risk kabul edilirse D dimer çalışılır. hasta yüksek riskli ise tomografi çekilir. PTE tanısı konulursa tedavi verilir, emboli saptanmaz ise diğer nedenler araştırılır (Şekil 2).



Şekil 2. Şok ve Hipotansiyon Olmaksızın PTE Şüphesi Olan Hastalar İçin Önerilen Tanısal Algoritma

D dimer yerine pulmoner emboli dışlama kriterleri (PTE rule-out criteria) (PERC) kullanılabilir. Hastanın burdaki sekiz kriteri karşılaması gerekmektedir (51), (Tablo 6).

Tablo 6. PERC

PERC
Yaş <50
Kalp hızı <100/dk
Parmak ucu saturasyonu $\geq 95\%$
Hemoptizi yok
Östrojen kullanımı yok
Geçirilmiş DVT yada PTE öyküsü yok
Tek taraflı bacak şişliği yok (Son 4 haftada geçirilmiş cerrahi ya da hastane yatışı gerektiren travma öyküsü yok)

2.6.3. İkinci Basamak Tanısal Testler

Birinci basamak testlerden ve klinik risk skorlamasından sonra çeşitli testlerle PTE tanısı koymak için girişimler başlatılır. Özetle en sık kullanılan birkaç yöntem tekniklerin uygun basamaklarda ve klinik başvuruya göre sırasıyla kullanımını esasına dayanır.

Spiral Bilgisayarlı tomografi: Bilgisayarlı Tomografik Pulmoner Anjiografi (BTPA) VTE tanısında en sık kullanılan güvenilir bir yöntemdir (52). BTPA pulmoner arter yatağındaki trombüsün segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir (53, 54). BTPA ‘nın limitasyonu radyasyon ve görüntüleme de kullanılan kontrast maddeye sekonder kontrast nefropatisi gelişme riskidir.

Ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi: PTE şüphesi taşıyan hastalarda güçlü bir tanı testidir. Temel prensibi, akciğer kılcac damarlarının küçük bir bölümünü bloke ederek, akciğer perfüzyonunun doku düzeyinde değerlendirilmesini sağlayan teknesyum (Tc)-99m işaretli albümin makro agregatlarının intravenöz enjeksiyonuna dayanmaktadır. Pulmoner arter dallarında tıkanma olan yerler görüntülerde “soğuk” olarak görülecektir. PTE’ de ventilasyonun, perfüzyonu azalmış segmentlerde normal olması beklenir (perfüzyon-ventilasyon uyumsuzluğu) (55).

Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi: DVT araştırmak için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon ultrasonografisi, iki yönlü doppler USG ve renkli doppler USG yer almaktadır(56). PTE kuşkulu hastada alt

ekstremitte ultrasonografisinin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagölan tedavinin başlanmasını sağlar. Günümüzde, alt bacak KUS, DVT tanısında venografinin yerini büyük ölçüde almıştır.

Ekokardiyografi: Ekokardiyografide PTE tanısında kullanılan ölçümler Pulmoner Arter Basıncı ve Sağ Ventrikül/Sol Ventrikül (RV/LV) çapı oranıdır. PTE olgularının yaklaşık %25'inde sağ ventrikül dilatasyonu saptanmaktadır. RV/LV>0,6-1 oranları mortalite açısından anlamlı bulunmuştur (57). Şok tablosu ile acil servise gelen ve masif PTE'den kuşku edilen olgularda yapılacak ilk inceleme ekokardiyografi olmalıdır (58).

2.7. Sınıflama

PTE 2014 yılında yayınlanan ESC (European Society of Cardiology) klavuzunda vital bulgular, basitleştirilmiş pulmoner emboli ciddiyet indeksi (sPESI) ve kardiyak enzim düzeyine göre yüksek, orta-yüksek, orta-düşük ve düşük riskli olmak üzere 4 farklı kategoride incelenmektedir (46).

Yüksek riskli hastalar masif PTE, orta-yüksek ve orta-düşük riskli hastalar submasif PTE, düşük riskli hastalar ise nonmasif PTE grubuna girmektedir. PESI ve sPESI parametreleri Tablo 7'te ve ESC risk sınıflaması Tablo 8'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 7. Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi (PESI) ve Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi (sPESI) Parametreleri

Değişken	PESI	sPESI
Yaş>80		1
Erkek Cinsiyet	10	
Kanser	30	1
Kalp yetmezliği	10	
Kronik akciğer hastalığı	10	
Kalp yetmezliği veya kronik akciğer hastalığı hikâyesi		1
Nabız≥110/dk	20	1
Sistolik TA<100mmHg	30	1
SatO ₂ <%90	20	1
Solunumhızı≥30/dk	20	
Ateş<36°C	20	
Mental durum değişikliği	60	
PESI klasifikasyonu: Class I:<65 puan; Class II: 66-85 puan; Class III: 86-105 puan; Class IV: 106-124 puan; Class V: >125 puan. Class I, II: düşük risk; Class III: orta risk; Class IV, V: yüksek risk. sPESI klasifikasyonu: düşük risk: 0 puan; yüksek risk ≥1 puan.		

Tablo 8. ESC Risk Sınıflaması

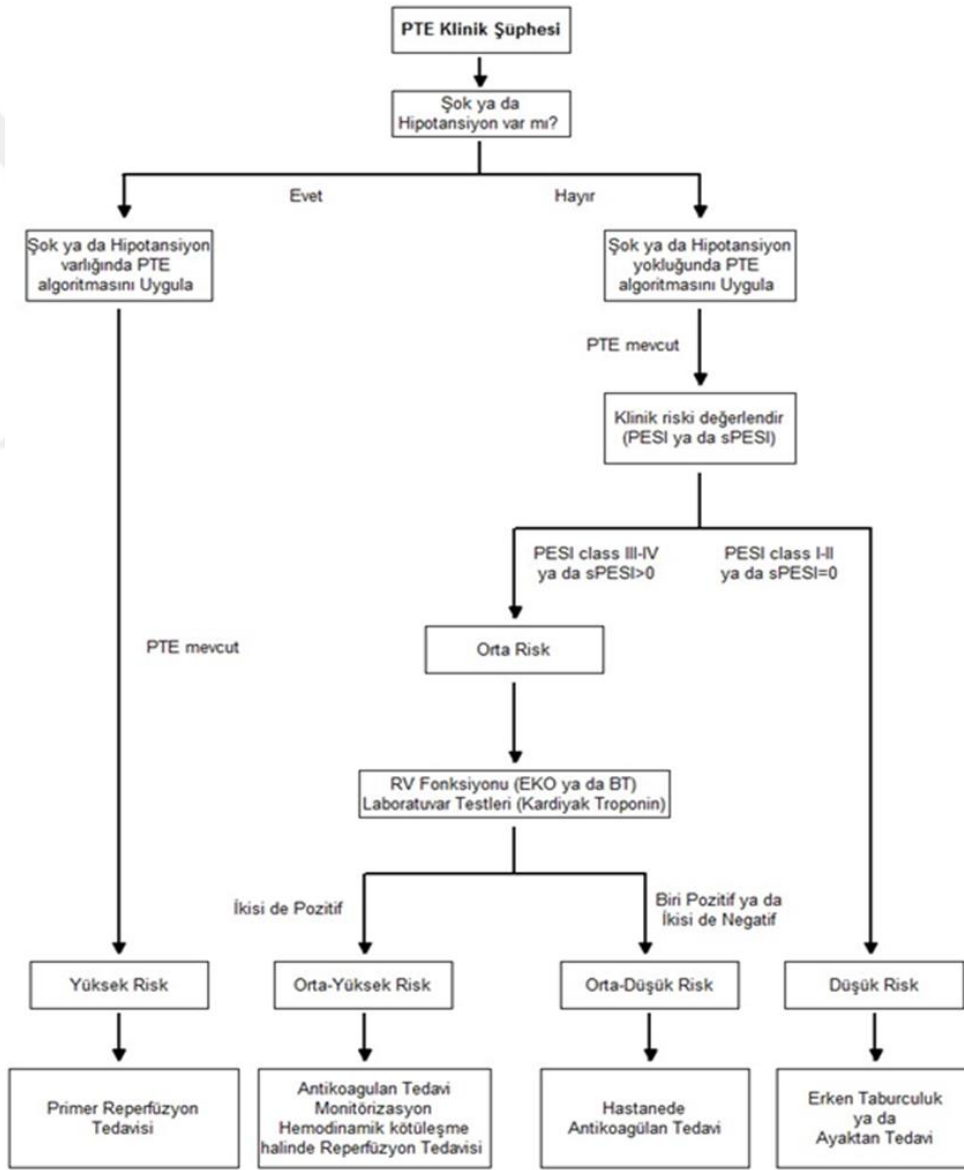
Yüksek Risk	Şok veya hipotansiyon varlığı ile birlikte; sPESI≥1 olması (veya PESI Class III-V), Sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak marker pozitifliği
Intermediate-Yüksek Risk	Şok veya hipotansiyon olmaksızın; sPESI≥1 olması (veya PESI Class III-V), Sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak marker pozitifliği
Intermediate-Düşük Risk	Şok veya hipotansiyon olmaksızın sPESI≥1 olması (veya PESI Class III-V) yanında Sağ ventrikül disfonksiyonu ya da kardiyak troponinden birinin pozitifliği veya her ikisinin de negatif olması; sPESI:0 (ya da PESI: I-II) iken; kardiyak marker pozitifliği ya da sağ ventrikül disfonksiyonu (RVD) olması
Düşük Risk	Şok veya hipotansiyon yok, PESI Class I-II veya sPESI:0, Sağ ventrikül disfonksiyonu yok, kardiyak marker negatif

2.8. Tedavi Algoritması

PTE tedavisi belirlenen risk sınıflamasında ki grubuna göre planlanmalıdır. Şok veya hipotansiyonu olan hasta yüksek riskli olup primer reperfüzyon tedavisi

(trombolitik, cerrahi embolektomi ya da kateter aracılıklı embolektomi) başlanmalıdır.

Eğer orta-yüksek riskli ise antikoagülasyon, monitorizasyon yapılır ancak hemodinamik olarak kötüleşmesi durumunda mümkünse trombolitik tedavi verilir. Trombolitik verilemiyorsa (özellikle kanama riski yüksek ise) cerrahi embolektomi ya da perkütan kateter aracılıklı embolektomi yapılır. Orta-düşük riskli ise hastanede antikoagülan tedavi başlanır. Düşük riskli ise evde tedavi ya da erken taburculuk düşünülür (Şekil 3).



Şekil 3. Akut PTE şüphesi İle Başvuran Hastada Hemodinamik ve Laboratuvar Parametrelerine Göre Tedavi Algoritması

Akut düşük riskli PTE hastalarının düşük oranda yan etkiler görülmesi nedeni ile ayaktan tedavisi mümkündür (63) Ayaktan tedavi ile hastane yatışları ve maliyet de azalmaktadır (64)

2.9. Peroksiredoksin1 (Prdx 1)

Peroksiredoksinler (PRDX) hidroksiperoksitlerin suya dönüşümünü sağlayan tiyol peroksidazlardan bir sınıftır. PRDX'ler oksidasyona duyarlıdır ve indirgenme yükseltgenme reaksiyonlarının algılayıcısı gibi hareket ettiği düşünülmektedir (6).

Memelilerde altı çeşit PRDX olduğu ortaya çıkmıştır. PRDX 1,2 ve 6'nın hücre sitoplazmasında, PRX-3'ün mitokondriyal matrikste, PRX-4'ün endoplazmik retikulumda, PRX-5'in mitokondri peroksizomlar ve sitoplazmada bulunduğu gösterilmiştir (6).

PRDX1, PRDX 1 geni tarafından kodlanan bir proteindir (65). Bu gen PRDX antioksidan enzim ailesini kodlar.Kodlanan protein CD8(+) T hücrenin antiviral aktivitesine yardımcı olur. Bu proteinin proliferatif etkisi muhtemelen vardır ve kanser oluşumu ve gelişiminde rol oynayabilir. PRDX 1in PRDX 4 ile etkileştiği gösterilmiştir (66). PRDX 1 ve PRDX 2 in hücrelerin lipopolisakkarit (LPS) veya TNF-alfa tarafından uyarılınca salındığı gösterilmiştir Salınan PRDX ler inflamatuvar sitokinlerin yapımında rol alır (67).

Gong ve arkadaşlarının (ark.) yaptığı çalışmada kanserlerin bazı çeşitlerinde PRDX 1 tümör süpresör olarak belirlenmiştir, bazı kanser tiplerinde fazla salındığı gösterilmiştir. Bu çalışmada PRDX 1 in ösefagus squamöz hücreli kanserinde mTOR/p70S6K yolağını kullanarak tümör gelişiminde rol oynadığını gösterilmiştir (68).

Liu ve ark. (69) Peroksiredoksin 1 ve 2 proteinlerinin solid tümör olgularında daha sık eksprese edildiğini ve kanser tedavisi için de hedef oluşturduklarını tesbit etmişlerdir. Neumann ve ark.(70) peroksiredoksinlerin hidrojen peroksiti yıkımlarından dolayı tümör süpresörü olarak görev görebileceğini öne sürmüşlerdir. Wu ve ark.(71) kolorektal kanser dokularında immunohistokimyasal yöntemle PRX-1,2,3,5 ve 6'nın normal dokulara göre daha fazla bulunduğunu göstermişler. Bu

durumu karsinomatöz dokularda reaktif oksijen ürünlerinin artan üretimi ile ilişkili olabileceğini belirtmişler.

Noh. ve ark. (72) peroksiredoksinlerin proliferatif etkileri olduğunu ve meme kanseri gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Haapasalo ve ark. (73) ependimomlarda artmış peroksiredoksin-1 düzeylerinin kötü hasta prognozu ile ilişkili olduğunu belirlemişler ve PRX-1'in ependimomlarda prognostik marker olabileceğini iddia etmişlerdir. Yanagawa ve ark. (74) foliküler tiroid kanserlerinde PRX-1 düzeylerini yüksek bulmuşlar ve yeni bir tümör belirteci olabileceğini öne sürmüşlerdir. Zhou ve ark. (75) astrositomlarda PRX-1 ve PRX-6'nın önemli roller oynayabileceğini, tümör invazyonu, malignite derecesi ve prognoz ile ilişkisi olabileceğini belirtmişlerdir. Poschmann ve ark. (76) gliomlarda peroksiredoksinlerin artmış sentezinin kemoterapötik tedaviye dirençte rol oynadığını bulmuşlardır. Cai ve ark.(77) PRX-1'in pankreas kanserinde artmış olduğunu ve bunun da tümör anjiogeneziyle ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Çalışma sonunda PRDX 1 seviyesinin pankreas kanserinde arttığı ve hatta pankreas kanseri diagnoz ve prognozunun belirlenmesinde kullanılabilineceği belirtilmiştir.

Lu ve ark. (78) kolorektal kanserlerde PRX-2'yi artmış olarak bulmuşlar ve PRX-2'nin kolorektal kanser hücrelerini oksidatif stresten koruyarak hayatta kalmasını sağladığını bulmuşlardır. Guo ve ark.(79) mide kanseri hücrelerinde normal mide dokusuna göre daha az PRX-6 olduğunu ve bu durumun kanser evresiyle korelasyon gösterdiğini tesbit etmişlerdir

Bu proteinin antioksidan etkinliğinin gösteren başka çalışmalarda vardır. Wadley ve ark. (80) yoğun egzersiz programı sonrası peroksiredoksinlerin sentezinde geçici artış tesbit etmişlerdir.

El eter ve ark. (81) diyabet hastalarında peroksiredoksinlerin seviyesi ile endotel disfonksiyonu ve periferal ateroskleroz arasında güçlü bir bağlantı bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada, peroksiredoksinlerin oksidatif stresi azaltmaya yönelik rol aldıklarını belirtmişlerdir.

İskemide yapılan bazı çalışmalarda vardır. Shichita ve ark. (82) yaptıkları bir çalışma sonucunda beyinde iskemik sonrası oluşan reperfüzyon hasarında hücre dışına salınan peroksiredoksinlerin IL-23'ü uyararak, postiskemik enflamasyonu artırdığını

fakat hücre içinde kalan peroksiredoksinlerin nöroprotektif etkileri olduğunu belirtmişlerdir.

Kunze ve ark.(83) iskemik inme sonrasında PRX-5'in inflamatuvar belirteçlerin aksine azaldığını ortaya koymuşlardır. Kunze ve arkadaşlarının çalışması inme sonrası peroksiredoksinlerin antioksidan etkilerini ortaya koyarak tükenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Akciğer ve hastalıkları ile ilgili çalışmalarda şöyledir;Jiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PRDX 1 ve PRDX 4 salınımının akciğer kanser gelişimini arttırdığı gösterilmiştir (84). Chang ve ark.(85) akciğer kanser dokularında PRX-1'in normal akciğer dokularına oranla daha fazla olduğu ve akciğer kanseri için potansiyel belirteç olabileceğini ortaya koymuşlardır.

Aynı zamanda Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PRDX 1 in akut respiratuar distres sendromunda (ARDS) de enflamasyonu arttırmada önemli rolü olduğu gösterilmiştir (7).

2.10. Senesence marker protein-30 (Smp30)

Senesence marker protein-30 (SMP30), regucalcin olarakta bilinmektedir. 1978 de bulunmuştur ve Ca^{2+} bağlayıcı protein olarak görev yapmaktadır. SMP 30 RGN geni tarafından kodlanmaktadır. Bu gen X kromozomunun p11.3-q11.2 segmentindedir (8). Karaciğer ve böbrekte yüksek oranda salınmaktadır. Kalsiyum düzenlenmesinde önemli rolü mevcuttur. Çeşitli çalışmalar yaşlanmada rol oyanadığını göstermektedir, buda yaşa bağımlı salınımında azalma mevcuttur (9).

SMP 30 kalsiyum düzenlenmesi ile ilişkili proteinlerden (kalmodülün gibi) EF-Hand motif içermemesiyle ayrılır (86). SMP 30 bir çok hücredeki plazma membranındaki(bazal memebran), mikrozomlar (endoplazmik retikulum) ve mitokondri Ca^{2+} pompa enzimlerinin aktivasyonu üzerinden intraselüler Ca^{2+} düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. SMP 30 sitoplazm, mitokondri ve nukleusta bulunmaktadır. Sitoplazmadan nukleusa hormon stimülasyonu ile yer değiştirmektedir. SMP 30 un çoğalma durumundaki hücrelerde sitoplazmadan nukleusa olan kalsiyum iletimini baskılayıcı etkisi vardır. Aynı zamanda çekirdekteki protein kinaz, protein fosfataz, deoksiribonükleik asit ve ribonükleik asit sentezini

inhibe eder. Hücre çoğalması kontrolünü hormonal stimülasyonla yapar. SMP 30 un böbrek ve karaciğerde aminoasit tRNA sentetazın inhibitör etkisi gösterilmiştir, protein sentezinin tranlasyon işleminde hız kısıtlayıcı enzimdir ve sistein proteaz ve superoksit dismutazın üzerinde aktive edici etkisi mevcuttur. SMP 30 beyin dokusunda ki nöronlarda salınmakta ve beyindeki mikrozomlarda kalsiyum birikimine neden olmaktadır.

SMP 30 un yaş ile ilişkili kandaki seviyesinde ki düşüşü yaşlanmanın yıkıcı etkilerine neden olabilir (87). SMP 30 un fazla salınımı ratlarda kemik kaybı ve hiperlipidemiye neden olmaktadır (88). SMP30 salınımında bozukluk olması vitamin C sentezini bozmaktadır (89).

Mori ve arkadaşları tarafından 2004 (90)de yapılan deneysel çalışma da farklı yaşlarda SMP30 geni aktive olan ve SMP 30 knockout fareler akciğer dokularındaki immunohistokimyasal incelemeleri yapılmış. Bu çalışma sonucunda SMP30 un en fazla karaciğer hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir. Akciğerde de bronş epitelyal hücre sitoplazmalarında, klara hücrelerinde, alveolar makrofajlar, peribronşial alanda ki plazma hücrelerindeve damar düz kas hücrelerinde SMP30 immünreaksiyon vermiştir. Fare akciğer SMP 30 salınımı yükselerek 6-12. Ayda pik yapmakta, sonrada azalmaktadır. Ama bu karaciğer için yaş arttıkça SMP30 azalmaktadır. SMP30 knockout farelerde ise 3 aydaki farede bile hava boşlukları artmış olarak bulunmuş buda SMP30 un azaldığı yaşlı akciğer için model olarak sunulmuştur.

Sato ve arkadaşlarının 2006 (91)da yaptıkları deneysel çalışmada SMP30 geni aktif olan ve SMP30 knockout fareler yaşlanmaya ve sigaranın yan etkileri hakkında karşılaştırılmıştır. SMP30 geni aktif olan farelerin oksidatif stres karşısında daha dayanıklı olduğu bulunmuştur.

Li ve arkadaşları tarafından (7) 2006 yılında yapılan deneysel pulmoner emboli yapılan ratlar da yapılan proteomik çalışma sonucunda SMP 30 apoptozis ile ilişkili bulunmuş ve akut PE vakalarından 48 saat düşüşü akciğer doku harabiyetini artırdığı belirtilmiştir.

Yamauchi ve ark. 2016 yılında (92) yaptıkları deneysel çalışmada SMP30 un iskemi sonrası anjiyogenezdeki rolü incelenmiştir. Çalışmada SMP30 geni aktif genç ve yaşlı fareler ile SMP30 knockout farelerde anjiyogenez için sıklıkla kullanılan

model olan femoral arter ligasyonu yapılarak iskemi altında anjiyogenez incelenmiştir. Çalışma sonucunda doku kan akımı ve kapiller densitesi açısından SMP30 knockout ve yaşlı farelerde genç farelere göre iyileşme baskılanmıştır. Böylece SMP30 un anjiyogenezde anahtar rol oynadığı sonucuna varılmıştır.

Kadowaki ve ark. 2016 yılında (93) yaptıkları deneysel fare çalışmasında kalpte iskemi sonrası reperfüzyon hasarında SMP30 un koruyucu rolü araştırılmıştır. Çalışmada SMP30 knockout (SMP30 KO) farelerle, normal fareler 30 dakika iskemiye ve sonrasında 24 saat reperfüzyona maruz bırakılmış, sonradan iskemi/reperfüzyon hasarı açısından değerlendirilmiş. Buna göre; SMP30 KO farelerde infarkt büyüklüğü artmış, sol kalp disfonksiyonu görülmüş



3. MATERYAL VE METOT

Çalışma tek merkezli, prospektif, zaman sınırlamalı kesitsel bir klinik çalışmadır. Çalışma protokolü için Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan izin alınmıştır (onay numarası: 2015 /126).

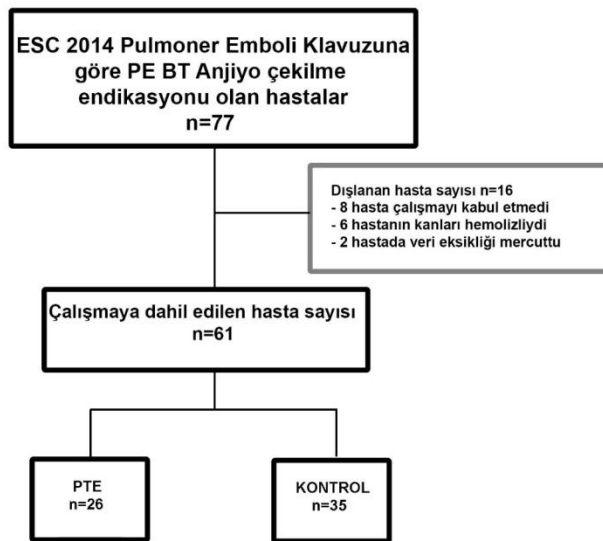
3.1. Çalışmanın Dizaynı

Çalışma, KTÜ Tıp Fakültesi Acil servisinde gerçekleştirildi. Bu acil servis, 3. seviye bir merkez olup yıllık ortalama 50.000 adet hastaya hizmet vermektedir. Çalışma periyodu Aralık 2015 ile Mart 2016 arasında gerçekleştirildi.

3.2. Çalışmanın Popülasyonu

3.2.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

Çalışmaya 18 yaş ve üzeri acil servise başvuran ve PTE şüphesiyle BTPA çekilen 77 hasta dahil edildi (Şekil 4).



Şekil 4. Pulmoner Emboli Çalışma Şeması

3.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

Bu hastalar arasında çalışmaya onam vermeyen, doldurulan çalışma formunda veri eksikliği olan ve alınan serum örneklerinde hemoliz saptanan hastalar çalışmadan dışlandı (Şekil 4). Ayrıca 18 yaş altı kişiler; kontrast madde allerjisi olanlar; ilerlemiş karaciğer, böbrek ve kalp yetmezliği olanlar; akut koroner sendrom, akut miyokardiyal infarktüs, akut serebral inme, akut mezenter iskemi, periferik arter oklüzyonu olanlar; gebelik, malignensi, hematolojik yada romatolojik hastalığı olanlar çalışma dışı tutuldu.

3.2.3. Çalışma Grubunun Kayıt Altına Alınması

Çalışmaya dahil edilecek hastaların demografik özellikleri ile semptom, fizik muayene, EKG gibi klinik bulguları tarafımızca oluşturulan çalışma formu ile kayıt altına alındı.

3.3. Çalışma Protokolü

3.3.1. Tomografi Değerlendirilmesi

PTE'nin kesin tanısını koymak için 16 detektörlü spiral BT kullanıldı (Siemens Somatom Sensation, Germany). Toraks BT anjiyo protokolü için çalışmaya dahil edilen hastalara 300mg iyot/ml ihtiva eden noniyonik kontrast maddeden (Iemeron, Bracco, Milan, Italy) 120-150 ml miktarında 4 ml/sec hızında intravenöz olarak verilmiş ve verilmesinden 10 ile 15 saniye sonra görüntüleme alınmıştır. PTE tanısı spiral volümetrik BT ile tek nefes tutma tekniği ile konulmuş, ve alt ekstremitte venöz akım hakkında bilgi için görüntüler bazı özel kesitlerde yeniden düzenlenmiştir.

Tomografi görüntüleri uzman radyologlar tarafından değerlendirilip rapor edildi. PTE tanısı için şu kriterler kullanılmıştır:

- 1) Parsiyel dolun defekti,
- 2) Tam dolun defekti,

3) “Tren yolu” bulgusu

4) Mural kusurlar.

Tomografide PTE saptananlar “PTE Grubu” içinde, PTE saptanmayanlarsa “Kontrol Grubu” içinde değerlendirildi.

3.3.2. Biyokimyasal Örneklerin Alınması

Başvuru anında SMP30 ve PRDX1 ölçümleri için hem PTE grubu hem de kontrol grubun da yer alan hastalardan yaklaşık 5 cc venöz kan örneği brakial venden enjektörle seperatörlü biyokimya tüpüne alındı. Alınan örnek 10 dk $1,800 \times g$ hızında santrifüj edildikten sonra ortaya çıkan serum pipetlenerek ayrılıp -80 C derecede analiz muhafaza edildi. Çalışma protokolünün sonunda tüm örneklerin eş zamanlı olarak çalışma verilerinden ve hasta gruplarından habersiz bir araştırmacı tarafından çalışıldı.

3.3.3. İnsan Serumlarında PRDX-1 Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan serumlarında PRDX1 seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (CUSABIO, Cat No: CSB-ELO18653HU, Lot: U27221864, P.R.China) kullanılarak belirlendi.

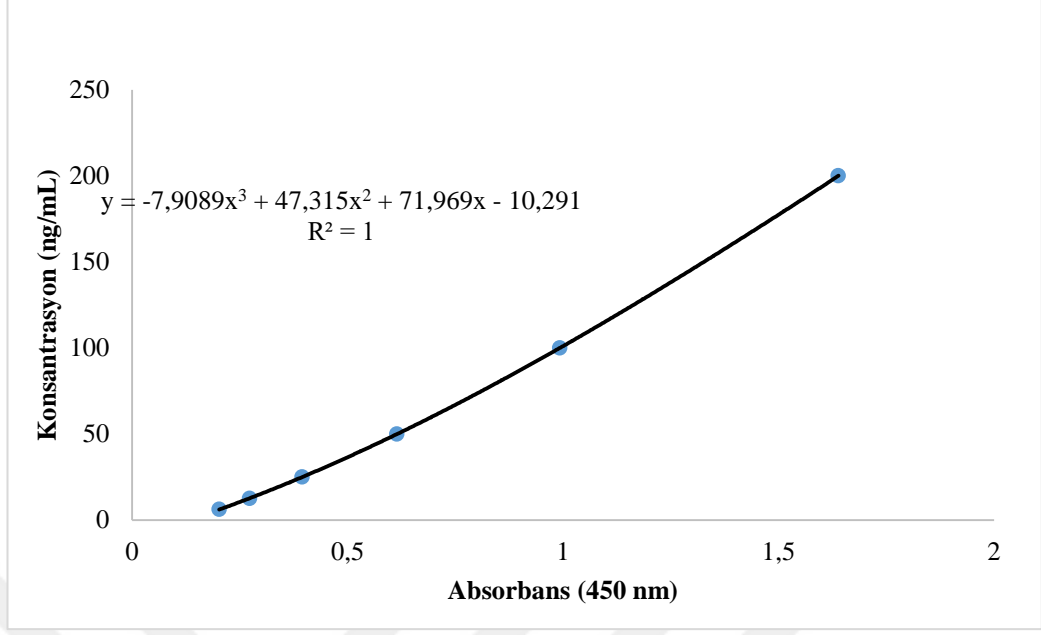
3.3.3.1. Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

- -80 °C’deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.
- Peroksiredoksin-1 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 100 µL olacak şekilde kuyucuklara yüklendi.
- Kör için ayrılan kuyucuğa numune dilüsyon çözeltisinden 100 µL ilave edildi.
- Numunelerden 100 µL alınarak ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara transfer edildi.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 2 saat inkübasyona bırakıldı.

- İnkübasyon sonrasında pleytin içindeki sıvı uzaklaştırılıp üzerine 100 µL Biotin-Antibody eklendi. Pleyt tekrar folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 3 kez yıkandı.
- Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa 100 µL HRP-avidin çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, tekrardan folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.

3.3.3.2. Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm

- Her bir kuyucuğa renklendirme için 90 µL TMB Substrat eklendi. 37 °C'de karanlıkta 15-30 dk inkübasyona bırakıldı.
- Standartların rengi maviye döner dönmez her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Örneklerin absorbansları VERSA (Designed by molecular Divices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.
- Sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.



Şekil 5. PRDX-1 Standart Grafiği

3.3.4. İnsan Serumlarında SMP 30 Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan serumlarında SMP 30 seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (CUSABIO, Cat No: CSB-ELO19630HU, Lot: T16221863, P.R.China) kullanılarak belirlendi.

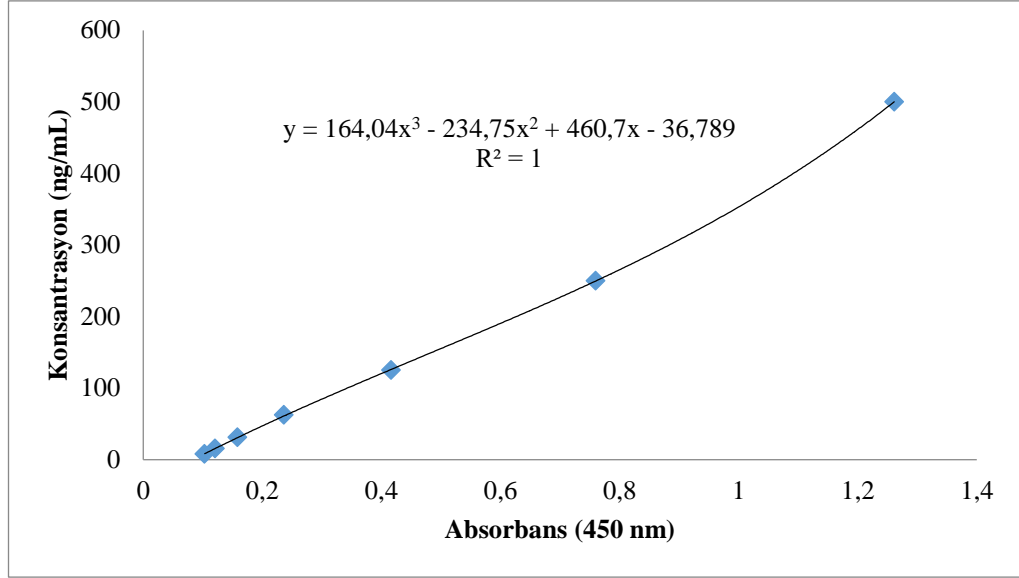
3.3.4.1. Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

- -80 °C'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.
- Regucalcin standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 100 µL olacak şekilde kuyucuklara yüklendi.
- Kör için ayrılan kuyucuğa numune dilüsyon çözeltisinden 100 µL ilave edildi.
- Numunelerden 100 µL alınarak ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara transfer edildi.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 2 saat inkübasyona bırakıldı.

- İnkübasyon sonrasında pleytin içindeki sıvı uzaklaştırılıp üzerine 100 µL Biotin-Antibody eklendi. Pleyt tekrar folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 3 kez yıkandı.
- Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa 100 µL HRP-avidin çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, tekrardan folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.

3.3.4.2. Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm

- Her bir kuyucuğa renklendirme için 90 µL TMB Substrat eklendi. 37 °C'de karanlıkta 15-30 dk inkübasyona bırakıldı.
- Standartların rengi maviye döner dönmez her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Örneklerin absorbansları VERSA (Designed by molecular Divices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.
- Sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.



Şekil 6. SMP 30 Standart Grafiği

3.4. Data Analizi

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) v.23,0 programı kullanıldı. Kategorik değişkenler median (minimum-maksimum) değerler şeklinde hesaplandı. Veriler değerlendirilirken non parametrik testler kullanıldı. Veriler önce Kolmogorov-Simirnov testi ile normal dağılıma uygun olup olmadığı değerlendirildi ve normal dağılıma uyan verilerde student-t testi, uymayan verilerde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arası istatistiksel farklılık $p < 0.05$ olduğunda anlamlı kabul edildi. Ayrıca PRDX-1 ve SMP-30'un tanısal değerinin belirlenmesinde kullanılacak olan sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer hesaplanması için receiver operating characteristic (ROC) analizi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışma protokolüne uygun toplam 61 hasta çalışmaya dahil edildi. PE grubu içinde 26 hasta, kontrol grubunda ise 35 hasta yer aldı. Demografik özellikler her iki grupta benzerdi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 9-12’de gösterilmiştir.

Tablo 9. Hasta Demografik Özellikleri ve Eşlik Eden Hastalıklar

Özellikler	n (%) veya Mean (\pm SD)	
	PTE	Kontrol
Hasta Demografik Özellikleri		
Ortalama Yaş	71,6	71,8
Cinsiyet		
Kadın	15(57,7 %)	18(51,4%)
Erkek	11(42,3%)	17(48,6%)
Eşlik Eden Hastalıklar		
Kronik Böbrek Yetmezliği	1 (3,8%)	1 (3,8%)
Diyabet	6(23,1%)	6(23,1%)
Koroner Arter Hastalığı	6(23,1%)	6(23,1%)
Hipertansiyon	12(46,2%)	12(46,2%)
Dislipidemi	0(0%)	0(0%)
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	1 (3,8%)	1 (3,8%)
Astım	3(11,5%)	3(11,5%)
Karaciğer Sirozu	1 (3,8%)	1 (3,8%)

Tablo 10. Hasta Risk Faktörleri

Özellikler	PTE	Kontrol
Risk faktörleri		
Malignite	6(23,1%)	7(20,0%)
Geçirilmiş DVT	4(15,4%)	1(2,9%)
Myokard Enfarktüsü	2(7,7%)	2(5,7%)
İnme	3(11,5%)	5(14,3%)
İmmobilizasyon	16(61,5%)	15(42,9%)
Geçirilmiş Pulmoner Emboli	4(15,4%)	1(2,9%)
Variköz Venler	2(7,7%)	0(0%)
Kronik Venöz Yetmelik	1(3,8%)	0(0%)
Gebelik	1(3,8%)	0(0%)
Koagülopati	0(0%)	0(0%)
Cerrahi<4 hf	10(38,5%)	1(2,9%)
Travma<4 hf	2(7,7%)	0(0%)
Postpartum	1(3,8%)	0(0%)
Kronik Kalp Yetmezliği	9(34,6%)	8(22,9%)
Sigara	6(23,1%)	3(8,6%)
Obezite	5(19,2%)	6(17,1%)

Tablo 11. Hasta Semptom ve Bulguları, Fizik Muayene, Akciğer Grafisi ve EKG Bulguları

Özellikler	PTE	Kontrol
Semptom ve bulgular		
Dispne	16 (61,5%)	27 (77,1%)
Göğüs Ağrısı	10(38,5%)	6(17,1%)
Hemoptizi	2(7,7%)	1(2,9%)
Senkop	5(19,2%)	6(17,1%)
DVT Semptomları	2(7,7%)	1(2,9%)
Asemptomatik	1(3,8%)	0(0%)
Fizik muayene bulgular		
Sistolik Kan Basıncı	120,0(65-157,0)	120,0(76,0-170)
Diastolik Kan Basıncı	76,5(33-109)	70,0(42-110)
Nabız	90(20-146)	107(48-150)
Solunum Sayısı	24,5(12-40)	20(10-40)
Parmak ucu oksijen saturasyonu	93,5(60-98)	92(36-98)
Ateş	36,5(35-38,5)	36,5(36-39)
Akciğer grafisi bulguları		
Plevral Effüzyon	5(19,2%)	4(11,4%)
Atelektazi	5(19,2%)	12(34,3%)
Diafragma Elevasyonu	1(3,8%)	2(5,7%)
Hamptom Hörgücü	0(0%)	0(0%)
Westermach Üçgeni	0(0%)	0(0%)
Pulmoner Arter Dilatasyonu	0(0%)	1(2,9%)
EKG değişikliği		
S1Q3T3	3(11,5%)	2(5,7%)
Sinus Taşikardisi	8(30,8%)	9(25,7%)
Sağ Dal Bloğu	1(3,8%)	1(2,9%)
Atrial Fibrilasyon	2(7,7%)	13(37,1%)
T Dalga Değişikliği	4(15,4%)	2(5,7%)

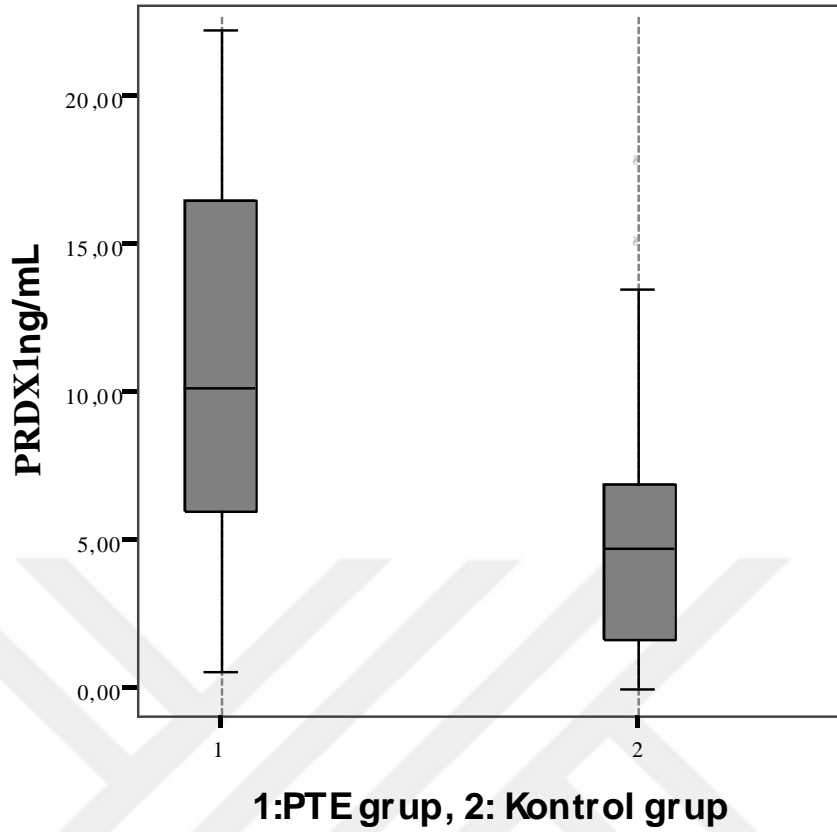
Tablo 12. Hasta Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme Sonuçları

Özellikler	PTE	Kontrol
Klinik Değerlendirme		
Wells skoru		
Düşük	3(11,5%)	10(28,6%)
Orta	23(88,55)	25(71,4%)
Yüksek	0(0%)	0(0%)
Orijinal Geneva Skoru		
Düşük	7(26,9%)	14(40,0%)
Orta	18(69,2%)	19(54,3%)
Yüksek	1(3,8%)	2(5,7%)
D Dimer	4,8(1,1-20)	2,3(0,44-20)
Troponin	42,5(3-278)	33(3,1-174)

PRDX-1'in ortalanca(min-max) değeri PTE grubunda 10,21(0,58-22,23) ng/mL, kontrol grubunda ise 4,7(0,01-17,65) ng/mL olarak ölçüldü. SMP 30'un ortalanca(min-max) değeri PTE grubunda 20,4(0,4-128,8) ng/mL, kontrol grubunda ise 32,3(0,5-120) ng/mL olarak ölçüldü. Bu değerler gruplar arası karşılaştığında PRDX-1 değeri, PTE grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken SMP 30 değeri için her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırayla $p=0.001$, $p=0.37$, *Mann Whitney U test*) (Tablo 13). Gruplarda ölçülen serum PRDX-1 değerleri Şekil 7'de gösterilmektedir.

Tablo 13. PRDX1 ve SMP 30 Düzeyinin PTE ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması

	PRDX1		SMP30	
	Ortanca(min-max)	95%CI	Ortanca(min-max)	95%CI
PTE	10,21(0,58-22,23)	8.3-13.8	20,4(0,4-128,8)	17.9-49.2
KONTROL	4,7(0,01-17,65)	3.7-6.7	32,3(0,5-120)	25.4-48.0
p	< 0.001		0.37	

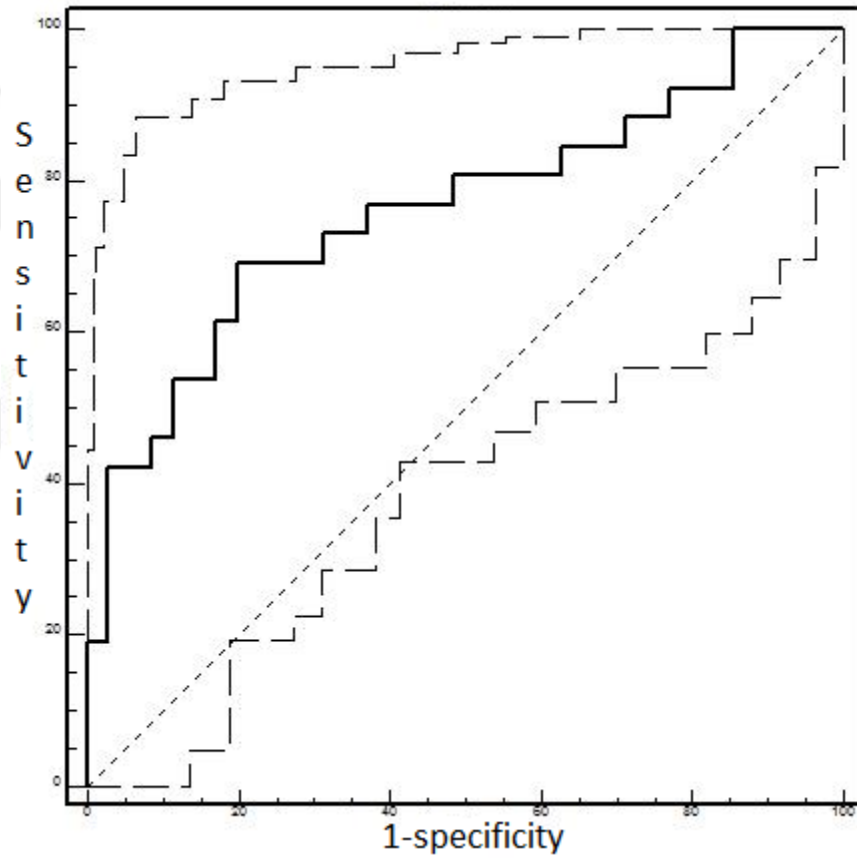


Şekil 7. PTE ve Kontrol grupları arasındaki Prdx 1 düzeyi (Yatay çizgiler Kontrol ve PTE gruplarında PRDX1 düzeyini göstermektedir.)

PTE ve kontrol grupları arasında PRDX-1'in serum eşik düzeyini belirlemek ve tanısal değerinin belirlenmesinde kullanılacak olan sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerlerinin hesaplanması amacıyla ROC eğrisi analizi yapıldı (Şekil 8). ROC eğrisinin altında kalan alan (AUC) 0.76 (%95 güven aralığı [GA] = 0.63-0.86) olarak ölçüldü. AUC ölçümü ile elde edilen eşik değer, Tablo 14'de gösterilen en yüksek sensitivite ve spesifiteyi sağlayan PRDX-1 değerlerinin bulunmasını sağlamıştır. Buna göre PRDX-1 için %80 spesifite (%95 GA=0.63-0.91) ve %69 sensitivite (%95 GA=0.48-0.86) gösteren cut off değeri > 7.15 olarak tespit edildi.

Tablo 14: ROC Eğrisine Göre PRDX1'in Seçilmiş Uygun Değerleri

PRDX-1 Seviyesi	Sensivite	%95 GA	Spesifite	%95 GA	+ LR	-LR	PPV	NPV
>0.58	96	80-99	14	5-30	1.12	0.27	45	83
>4.76	81	61-93	51	34-69	1.66	0.37	55	78
>7.15*	69	48-86	80	63-91	3.46	0.38	72	78
>14.92*	42	23-63	97	85-99	14.1	0.59	92	69
>17.64	19	7-39	100	89-100		0.81		62



Şekil 8. PRDX1'in ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

PTE şüphesi olan hastalarda PRDX1 ve SMP 30 tanısal değerinin belirlenmesi için yapılan bu çalışmada PRDX1 düzeyinin PTE olan hastalarda anlamlı olarak artış gösterdiği, fakat, SMP 30 düzeyinin ise karşılaştırılan gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturmadığı tespit edildi. Dolayısıyla, çalışmanın sonuçları ışığında PRDX1 in PTE tanısında ayırt edici bir marker olabileceği düşünülürken, SMP30 bu anlamda değerlendirilemeyeceği anlaşılmıştır.

Literatürde PTE tanısında kullanılabilecek çeşitli biyokimyasal markerlarla ilgili birçok çalışma vardır. Bunlardan en iyi bilineni ve klinik algoritmalarda tanı ekartasyonu amacıyla kullanılan fibrin yıkım ürünlerinden D-dimer ölçüm testidir. Brown ve ark.(3, 4) yapmış oldukları iki çalışmada D-dimer ELISA testinin sensitivitesi %95, spesifitesi %45 iken, latex turbidometrik testinde D-dimer sensitivitesi %93, spesifitesi %51 olarak bulunmuştur. Klinikte kullandığımız tanısal algoritmada, D-dimer sonucunun negatif olması klinik ihtimalinin düşük, ya da, orta düzeyde olduğu hastalarda PTE tanısını dışlarken, D-dimer ölçümü yüksek klinik şüpheli hastalarda PTE'yi dışlamada kullanılmamaktadır.

Troponin T ve I, günümüzde, miyokard hücre hasarını gösteren duyarlı ve özgül belirteçler olarak kullanılmaktadır. Akut PTE de sağ ventrikül disfonksiyonu ile troponin yüksekliği arasında korelasyon olduğu, miyokard infarktüsü ile karşılaştırıldığında, kardiyak troponinlerin PTE de daha az ve daha kısa süreyle yüksek seyrettiği bildirilmiştir (5). Bir başka çalışmada PTE hastalarının yaklaşık %50 sinde Troponin-I veya T yüksekliği belirlenmiş ve troponin artışının yüksek mortalite ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir(61).

PTE iskemik bir süreçtir. Tromboembolinin oluşturduğu oksidatif stres kadar, özellikle, masif ve submasif embolilerde tıkanan arterin trombolitik tedavi ile açılması sonucu oluşan reperfüzyon hasarının da buna katkısı olmaktadır. Bu yüzden PTE tanısı koymada oksidatif stres markerları çalışılmıştır. Oksidatif stresi gösteren markerlardan biri olan iskemi modifiye albuminin (IMA)'nın PTE'deki tanısal değeri hakkında yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Türedi ve ark. PTE'de IMA kullanımı ile yaptığı çalışmalardan birincisi olan 2006 yılındaki klinik çalışmada, spiral bilgisayarlı tomografi ile PTE tanısı konmuş 30 hasta ile sağlıklı 30 gönüllüde

bakılan IMA düzeyleri, PTE grubunda, sağlıklı gönüllü gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(94). IMA'nın PTE'deki tanısal değeri ile ilgili Türedi ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada IMA ile D-dimer'in tanısal değerleri karşılaştırılmıştır (95). Bu çalışmada PTE tanısında IMA'nın sensitivitesi %93, spesifitesi %75, D-dimer'in sensitivitesi %98.9, spesifitesi %62.7 olarak bulunmuştur. 2009'da Türedi ve ark. tarafından tavşanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmada kontrol, DVT, DVT+PTE, PTE gruplarında serum IMA seviyesinin zamanla anlamlı olarak yükseldiği, üçüncü ve dördüncü gruptaki yükselmenin, ilk iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (96). Türedi ve ark. 2010 yılında yaptıkları klinik çalışmada spiral bilgisayarlı tomografi ile PTE tanısı almış 47 hasta ile ilgili araştırmada, radyolojik parametreler temelinde, PTE şiddetinin biyokimyasal olarak belirlenmesi için D Dimer'in IMA'ya göre daha uygun olduğu ifade edilmiştir (97).

Oksidatif stresin yol açtığı lipid peroksidasyonu en önemli hasarını hücre membranlarında gösterir. Lipid peroksidasyonu sırasında meydana gelen, oldukça reaktif metabolik ürünlerden birisi malondialdehit (MDA) 'dır. MDA düzeyinin belirlenebilmesi lipid peroksidasyonunun, dolayısıyla, oksidatif stresin göstergelerinden birisidir (98).

Mühl ve ark. 2006 yılında Pécs Üniversitesi Anestezi ve Yoğun Bakım Ünitesinde, hayatı tehdit eden masif ve submasif PTE tanısı almış 15 hasta ile ilgili yaptıkları klinik bir çalışmada 8 hastaya yüksek doz streptokinaz, 7 hastaya alteplaz verilmiş ve trombolitik tedavi öncesinde, tedavi süresinde ve tedavi sonrasındaki oksidatif stres belirteçlerindeki değişiklikler incelenmiş ve tromboliz sonrasında MDA düzeyindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Bu durum hipoksi reoksijenasyonu ve iskemi reperfüzyonunun, serbest oksijen radikalleri ve endojen antioksidanlar arasındaki dengeyi bozarak oksidatif stresi arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır (99).

PRDX1 antioksidan bir protein olup, memelilerde altı çeşit proteinden ibaret PRDX ailesindedir. Katalizledikleri reaksiyonlarda aktif bölgelerindeki sistein rezidülerini ve peroksitleri azaltmak için elektron alıcısı olarak tiyoredoksinleri kullanmaktadırlar (100). Peroxiredoksin ailesi hakkında yapılan bir çok çalışma olup, bunların çoğu kanser ile ilgilidir. Kolorektal kanserde (71), ependimomlarda (73),

foliküler tiroid kanserlerinde (74), gliomlarda (76) ,astrositomlarda (75), meme kanserinde (72), akciğer kanserinde(84, 85) ve pankreas kanserlerinde PRDX1 çalışılmış, en anlamlı ilişki pankreas kanserinde görülmüştür. Cai ve ark. (77) 2014 de yaptıkları klinik çalışmada, PRDX-1'in pankreas kanserinde artmış olduğunu ve bunun da tümör anjiogeneziyle ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Bu çalışmada, PTE'de PRDX1'in artışının görülmesi iskemi sonrasındaki oksidatif stresin artmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. İskemi sonrası PRDX1 artışı başka durumlarda da görüldüğü literatürde bildirilmektedir. Shichita ve ark. (82) yaptıkları bir çalışma sonucunda, beyinde iskemi sonrası oluşan reperfüzyon hasarında hücre dışına salınan peroksiredoksinlerin IL-23'ü uyararak, postiskemik enflamasyonu artırdığını, fakat, hücre içinde kalan peroksiredoksinlerin nöroprotektif etkileri olduğunu belirtmişlerdir.

Akciğer ile ilişkili hastalıklarda yapılan PRDX1 araştırmalarından olan, Liu ve ark. (7) 2014 yılında ratlar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada Pseudomonas aeruginosa bakterisiyle akut akciğer hasarı(ALI) oluşturulmuş ve bunlarda yapılan proteomik çalışmalar sonucunda PRDX1'in akciğer havayolu epitelinde lipopolisakkarit (LPS) uyarımı sonrası arttığı, PRDX1'in fazla salınımı ile proinflamatuvar sitokinlerden IL-6, IL-8, TNF- α seviyelerinin arttığı belirlenirken, PRDX1'in ortadan kalkması sonrasında ise LPS uyarımının sitokin seviyelerini arttırmadığı gözlemlenmiştir. Buradan PRDX1'in akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) oluşumunda kritik rolü olduğu sonucuna varılmıştır. Chang ve ark. (85) akciğer kanser dokularında PRDX1'in normal akciğer dokularına oranla daha fazla olduğunu göstermiş, akciğer kanseri için potansiyel belirteç olabileceğini ortaya koymuşlardır.

Yapılan bu çalışmada SMP30 düzeyinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. SMP30 ile ilgili PTE ile ilişkisini gösteren tek araştırma Li ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılan proteomik çalışmadır (9). Burada deneysel olarak PTE yapılan ratların akciğer dokularında birçok marker incelenmiştir. Bunlardan apoptozis ile ilişkili bulunan SMP30'un akut PTE vakalarında ilk 48 saatten sonra değerinin düşmesi akciğer doku harabiyetini artırdığı belirtilmiştir.

SMP30 un akciğer dokusuyla ilişkisini gösteren başka çalışmalarda mevcuttur. Mori ve arkadaşları tarafından 2004 de yapılan deneysel çalışmada SMP30 knockout ve wild farelerin akciğer dokularında immunohistokimyasal incelemeler yapılmıştır(90). Wild fareler, farklı yaşlardan seçilmiş, böylece, yaşlanmanın etkisi de incelenmiştir. Fare akciğerinde SMP30 salınımı 6-12 ay arasında en yüksek seviyeye çıkmakta ve yaşlandıkça azalmaktadır.

Yapılan bu çalışmada kan örnekleri hasta başvurusu sırasında alındığından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış olunabilir. SMP30, tanısız değil prognoz amaçlı kullanımı için başka klinik çalışmalar yapılabilir.

Literatürde PTE tanısında kullanılmak amacıyla PRDX1 ve SMP30 biyomarkerlarıyla yapılan çalışma bulunmamaktadır. Çalışmanın sonucuna göre PTE şüphesi olan hastalarda, PTE olan hastaların PRDX1 düzeyleri PTE saptanmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Gruplar arası SMP30 düzeylerinde ise anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Bu sonuçlar ışığında PRDX1 in PTE tanısında ayırt edici bir marker olabileceği düşünülürken, SMP30 bu anlamda değerlendirilemeyeceği anlaşılmıştır. Ancak, daha geniş katılımlı çalışmalar önerilebilir.

6. KAYNAKLAR

1. Embolizm AOAP. Göğüs Hastalıkları Acilleri. Ankara. 2000:247-65.
2. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992;85(2):462-8.
3. Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clinical chemistry*. 2003;49(11):1846-53.
4. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, Bermingham JM, Goldhaber SZ. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Annals of emergency medicine*. 2002;40(2):133-44.
5. Fengler BT, Brady WJ. Fibrinolytic therapy in pulmonary embolism: an evidence-based treatment algorithm. *The American journal of emergency medicine*. 2009;27(1):84-95.
6. Poynton RA, Hampton MB. Peroxiredoxins as biomarkers of oxidative stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2014;1840(2):906-12.
7. Liu D, Mao P, Huang Y, Liu Y, Liu X, Pang X, et al. Proteomic analysis of lung tissue in a rat acute lung injury model: identification of PRDX1 as a promoter of inflammation. *Mediators of inflammation*. 2014;2014.
8. Fujita T, Mandel J-L, Shirasawa T, Hino O, Shirai T, Maruyama N. Isolation of cDNA clone encoding human homologue of senescence marker protein-30 (SMP30) and its location on the X chromosome. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*. 1995;1263(3):249-52.
9. Li Sq, Qi Hw, Wu Cg, Zhang Xj, Yang Sg, Zhao X, et al. Comparative proteomic study of acute pulmonary embolism in a rat model. *Proteomics*. 2007;7(13):2287-99.
10. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*. 2003;163(14):1711-7.
11. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002;162(10):1182-9.

12. Konstantinides SV TA, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society.
13. Zondag W, Mos I, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge A, Dekkers O, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(8):1500-7.
14. van Langevelde K, Sramek A, Vincken PW, van Rooden JK, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica*. 2013;98(2):309-15.
15. Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(1):235-49.
16. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*. 2003;108(22):2726-9.
17. Torbicki A, Van Beek E, Charbonnier B, Meyer G, Morpurgo M, Palla A, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21(16):1301-36.
18. Nakos G, Kitsioulis EI, Lekka ME. Bronchoalveolar lavage alterations in pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;158(5):1504-10.
19. Benotti JR, Dalen JE. The natural history of pulmonary embolism. *Clin Chest Med*. 1984;5(3):403-10.
20. Moser KM, Lemoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Annals of Internal Medicine*. 1981;94(4_Part_1):439-44.
21. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(1):1-7.
22. Cohen AT, Edmondson RA, Phillips MJ, Ward VP, Kakkar VV. The Changing Pattern of Venous Thromboembolic Disease. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 1996;26(2):65-71.
23. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest*. 2005;128(5):3568-71.
24. Piccioli A, Falanga A, Baccaglioni U, Marchetti M, Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2006;32(7):694-9.

25. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thrombosis and haemostasis*. 2002;87(4):575-9.
26. 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*. 2006;166(4):458-64.
27. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA*. 1997;277(8):642-5.
28. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population--the city of Malmo, Sweden. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 1998;106(3):378-84.
29. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. *Arch Intern Med*. 1997;157(15):1665-70.
30. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2005;26(1):77-83.
31. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*. 2007;370(9601):1773-9.
32. Frizzelli R, Tortelli O, Di Comite V, Ghirardi R, Pinzi C, Scarduelli C. Deep venous thrombosis of the neck and pulmonary embolism in patients with a central venous catheter admitted to cardiac rehabilitation after cardiac surgery: a prospective study of 815 patients. *Intern Emerg Med*. 2008;3(4):325-30.
33. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med*. 2005;33(10 Suppl):S294-300.
34. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development G. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003;58(6):470-83.
35. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2004;292(13):1573-80.
36. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gender medicine*. 2005;2:S18-S27.
37. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation*. 2006;114(2):e28-32.

38. Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL, Brown OW, Ranval TJ. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 1996;24(5):745-9.
39. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):997-1005.
40. Investigators P. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990;263(20):2753-9.
41. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation.* 1973;47(2 Suppl):III-108.
42. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *The American journal of medicine.* 2007;120(10):871-9.
43. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *CHEST Journal.* 1996;109(1):78-81.
44. Van Belle A, Buller H, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *Jama.* 2006;295(2):172-9.
45. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Annals of internal medicine.* 2001;135(2):98-107.
46. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033-69, 69a-69k.
47. Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology.* 1997;204(2):297-312.
48. Oğuzülgen İK, Ekim NN, Habeşoğlu MA, Demirel K, Kitapçı M. Pulmoner tromboembolizm tanısında klinik ve radyonüklid inceleme parametrelerinin karşılaştırılması. *Toraks Dergisi.* 2003;4:236-41.
49. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med.* 1983;98(6):891-9.

50. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a Simple Clinical Model to Categorize Patients Probability of Pulmonary Embolism-Increasing the Models Utility with the SimpliRED D-dimer. *Thrombosis and Haemostasis - Stuttgart*. 2000;83(3):416-20.
51. Kline J, Courtney D, Kabrhel C, Moore C, Smithline H, Plewa M, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(5):772-80.
52. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European heart journal*. 2009;30(20):2493-537.
53. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36(3):505-21.
54. Ghanima W, Nielssen B, Holmen L, Witwit A, Al-Ashtari A, Sandset P. Multidetector computed tomography (MDCT) in the diagnosis of pulmonary embolism: interobserver agreement among radiologists with varied levels of experience. *Acta Radiologica*. 2007;48(2):165-70.
55. Miller R, O'Doherty M. Pulmonary nuclear medicine. *European journal of nuclear medicine*. 1992;19(5):355-68.
56. Cogo A, Lensing A, Wells P, Prandoni P, Büller H. Noninvasive objective tests for the diagnosis of clinically suspected deep-vein thrombosis. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 1995;25(1-2):27-39.
57. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *CHEST Journal*. 2008;133(2):358-62.
58. Şen HS, Abakay Ö. Pulmoner tromboembolide güncel tanı ve tedavi. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2013;4(3).
59. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Archives of internal medicine*. 2010;170(15):1383-9.
60. Özsu S, Özlü T. [Prognostic role of biomarkers and right ventricular dysfunction in pulmonary embolism]. *Tuberkuloz ve toraks*. 2011;60(1):86-91.

61. Ozsu S, Kiris A, Bulbul Y, Oztuna F, Karaman K, Kutlu M, et al. Relationship between cardiac troponin-T and right ventricular Tei index in patients with hemodynamically stable pulmonary embolism: an observational study/Hemodinamik olarak stabil pulmoner embolili hastalarda sag ventrikul Tei indeksi ve troponin-T arasindaki iliski. *The Anatolian Journal of Cardiology (Anadolu Kardiyoloji Dergisi)*. 2012;12(8):659-66.
62. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal*. 2008;133(6_suppl):454S-545S.
63. Bulj N, Potočnjak I, Sharma M, Pintarić H, Degoricija V. Timing of troponin T measurements in triage of pulmonary embolism patients. *Croatian medical journal*. 2013;54(6):561-8.
64. Aujesky D, Roy P-M, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2011;378(9785):41-8.
65. Prospéri M-T, Ferbus D, Karczinski I, Goubin G. A human cDNA corresponding to a gene overexpressed during cell proliferation encodes a product sharing homology with amoebic and bacterial proteins. *Journal of Biological Chemistry*. 1993;268(15):11050-6.
66. Jin D-Y, Chae HZ, Rhee SG, Jeang K-T. Regulatory role for a novel human thioredoxin peroxidase in NF- κ B activation. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(49):30952-61.
67. Mullen L, Hanschmann E-M, Lillig CH, Herzenberg LA, Ghezzi P. Cysteine oxidation targets peroxiredoxins 1 and 2 for exosomal release through a novel mechanism of redox-dependent secretion. *Molecular Medicine*. 2015;21(1):98.
68. Gong F, Hou G, Liu H, Zhang M. Peroxiredoxin 1 promotes tumorigenesis through regulating the activity of mTOR/p70S6K pathway in esophageal squamous cell carcinoma. *Medical Oncology*. 2015;32(2):1-9.
69. Liu C-X, Zhou H-C, Yin Q-Q, Wu Y-L, Chen G-Q. Targeting peroxiredoxins against leukemia. *Experimental cell research*. 2013;319(2):170-6.
70. Neumann CA, Fang Q. Are peroxiredoxins tumor suppressors? *Current opinion in pharmacology*. 2007;7(4):375-80.
71. Wu X, Fu Z, Wang X. Peroxiredoxins in colorectal neoplasms. *Histology and histopathology*. 2010;25(10):1297.

72. Noh D-Y, Ahn S-J, Lee R-A, Kim S-W, Park I-A, Chae H-Z. Overexpression of peroxiredoxin in human breast cancer. *Anticancer research*. 2000;21(3B):2085-90.
73. Haapasalo T, Nordfors K, Järvelä S, Kok E, Sallinen P, Kinnula VL, et al. Peroxiredoxins and their expression in ependymomas. *Journal of clinical pathology*. 2012;jclinpath-2012-201048.
74. Yanagawa T, Ishikawa T, Ishii T, Tabuchi K, Iwasa S, Bannai S, et al. Peroxiredoxin I expression in human thyroid tumors. *Cancer letters*. 1999;145(1):127-32.
75. Zhou J, Liu Q, Wang J, Guo X, Song L. [Expressions of peroxiredoxin 1, peroxiredoxin 6 and GFAP in human brain astrocytoma and their clinical significance]. *Nan fang yi ke da xue xue bao= Journal of Southern Medical University*. 2012;32(9):1255-9.
76. Poschmann G, Grzendowski M, Stefanski A, Bruns E, Meyer HE, Stühler K. Redox proteomics reveal stress responsive proteins linking peroxiredoxin-1 status in glioma to chemosensitivity and oxidative stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*. 2015;1854(6):624-31.
77. Cai C-Y, Zhai L-L, Wu Y, Tang Z-G. Expression and clinical value of peroxiredoxin-1 in patients with pancreatic cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2015;41(2):228-35.
78. Lu W, Fu Z, Wang H, Feng J, Wei J, Guo J. Peroxiredoxin 2 is upregulated in colorectal cancer and contributes to colorectal cancer cells' survival by protecting cells from oxidative stress. *Molecular and cellular biochemistry*. 2014;387(1-2):261-70.
79. Guo H, Lü Y, Zhu Y, Yang G. [Expression of peroxiredoxin 6 in gastric cancer and its clinical significance]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2012;92(34):2433-5.
80. Wadley AJ, Chen Y-W, Bennett SJ, Lip GY, Turner JE, Fisher JP, et al. Monitoring changes in thioredoxin and over-oxidised peroxiredoxin in response to exercise in humans. *Free radical research*. 2015;49(3):290-8.
81. El Eter E, Al-Masri A. Peroxiredoxin isoforms are associated with cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2015;48(5):465-9.
82. Shichita T, Hasegawa E, Kimura A, Morita R, Sakaguchi R, Takada I, et al. Peroxiredoxin family proteins are key initiators of post-ischemic inflammation in the brain. *Nature medicine*. 2012;18(6):911-7.
83. Kunze A, Zierath D, Tanzi P, Cain K, Becker K. Peroxiredoxin 5 (PRX5) is correlated inversely to systemic markers of inflammation in acute stroke. *Stroke*. 2014;45(2):608-10.

84. Jiang H, Wu L, Mishra M, Chawsheen HA, Wei Q. Expression of peroxiredoxin 1 and 4 promotes human lung cancer malignancy. *Am J Cancer Res.* 2014;4(5):445-60.
85. Chang JW, Jeon HB, Lee JH, Yoo JS, Chun JS, Kim JH, et al. Augmented expression of peroxiredoxin I in lung cancer. *Biochemical and biophysical research communications.* 2001;289(2):507-12.
86. 山口正義, 山本丈夫. Purification of calcium binding substance from soluble fraction of normal rat liver. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 1978;26(6):1915-8.
87. Fujita T, Maruyama N. [Expression and structure of senescence marker protein-30 (SMP30) and its physiological function]. *Nihon Ronen Igakkai zasshi Japanese journal of geriatrics.* 1998;35(9):654-7.
88. Yamaguchi M. Regucalcin and metabolic disorders: osteoporosis and hyperlipidemia are induced in regucalcin transgenic rats. *Molecular and cellular biochemistry.* 2010;341(1-2):119-33.
89. Sato Y, Kajiyama S, Amano A, Kondo Y, Sasaki T, Handa S, et al. Hydrogen-rich pure water prevents superoxide formation in brain slices of vitamin C-depleted SMP30/GNL knockout mice. *Biochemical and biophysical research communications.* 2008;375(3):346-50.
90. Mori T, Ishigami A, Seyama K, Onai R, Kubo S, Shimizu K, et al. Senescence marker protein-30 knockout mouse as a novel murine model of senile lung. *Pathology international.* 2004;54(3):167-73.
91. Sato T, Seyama K, Sato Y, Mori H, Souma S, Akiyoshi T, et al. Senescence marker protein-30 protects mice lungs from oxidative stress, aging, and smoking. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2006;174(5):530-7.
92. Yamauchi H, Miura S, Owada T, Saitoh S-i, Machii H, Yamada S, et al. Senescence marker protein-30 deficiency impairs angiogenesis under ischemia. *Free Radical Biology and Medicine.* 2016;94:66-73.
93. Kadowaki S, Shishido T, Sasaki T, Sugai T, Narumi T, Honda Y, et al. Deficiency of Senescence Marker Protein 30 Exacerbates Cardiac Injury after Ischemia/Reperfusion. *International Journal of Molecular Sciences.* 2016;17(4):542.
94. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Karahan SC, Yilmaz SE, Eroglu O, et al. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *The American journal of emergency medicine.* 2007;25(7):770-3.

95. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Topbas M, Karahan SC, Yeniocak S, et al. The value of ischemia-modified albumin compared with d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respiratory research*. 2008;9(1):49.
96. Turedi S, Patan T, Gunduz A, Mentese A, Tekinbas C, Topbas M, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism: an experimental study. *The American journal of emergency medicine*. 2009;27(6):635-40.
97. Türedi S, Karahan SC, Mentese A, Gündüz A, Topbas M, Kosucu P, et al. Investigation of relationship between the D-dimer and ischemia-modified albumin levels with the radiological imaging-based pulmonary embolism severity score in acute pulmonary embolism/Akut pulmoner embolizmde D-dimer ve iskemi modifiye albümin degerleri ile radyolojik görüntüleme-esasli pulmoner embolizm siddet skoru arasindaki iliskinin incelenmesi. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi: AKD*. 2010;10(4):346.
98. Knight JA, Pieper RK, McClellan L. Specificity of the thiobarbituric acid reaction: its use in studies of lipid peroxidation. *Clinical Chemistry*. 1988;34(12):2433-8.
99. Mühl D, Füredi R, Cristofari J, Ghosh S, Bogár L, Borsiczki B, et al. Evaluation of oxidative stress in the thrombolysis of pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2006;22(3):221-8.
100. Yang H-Y, Lee T-H. Antioxidant enzymes as redox-based biomarkers: a brief review. *BMB reports*. 2015;48(4):200.