T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mustafa Burak SAYHAN

PULMONER TROMBOEMBOLİ TANISI ALAN HASTALARDA HUMAN GLİKOPROTEİN VI DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mert Metin İNAN

EDİRNE-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince edindiğim bilgi ve beceriyi kazanmamdaki yardım, sabır ve hoşgörüleri için tez danışmanım ve Acil Tıp Anabilimdalı başkanı Prof. Dr. Mustafa Burak SAYHAN'a ve Doç. Dr. Ömer SALT'a, Dr. Öğr. Üyesi Eray ÇELİKTÜRK'e,

Her anımda yanımda olan ve bana hep destek olan hayat yoldaşım Aygen EĞİLMEZ İNAN'a,

Beni bugünlere ulaştıran gördüğüm en fedakâr insan sevgili annem Saliç İNAN'a, her zaman yanımda ve benliğimde hissettiğim rahmetli babam Mehmet İNAN'a ve canım kardeşim Meltem İNAN'a;

Beni hep kendi evlatları gibi görüp desteklerini ve dualarını benden hiç esirgemeyen ikinci ailem Filiz EĞİLMEZ ve Şeref EĞİLMEZ'e;

Burada isimlerini sayamadığım tüm dostlarıma ve mesai arkadaşlarıma gönülden teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ..... 1

GENELBİLGİLER..... 3

PulmonerTromboemboli..... 3

GlikoproteinVI..... 16

GEREÇ VE YÖNTEM..... 19

BULGULAR..... 22

TARTIŞMA..... 44

SONUÇLAR..... 48

ÖZET..... 50

SUMMARY..... 52

KAYNAKLAR..... 54

EKLER..... 68

SİMGE VE KISALTMALAR

PTE : Pulmoner tromboemboli

AF : Atrial Fibrilasyon

GPVI : Glikoprotein VI

DVT : Derin Ven Trombozu

VTE : Venöz Tromboemboli

PAB : Pulmoner Arter Basıncı

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

EKO : Ekokardiyografi

AKG : Arter Kan Gazı

EKG : Elektrokardiyografi

ABY : Akut Böbrek Yetmezliği

BT : Bilgisayarlı Tomografi

PBTA : Pulmoner BT Anjiyografi

GİRİŞ VE AMAÇ

Solunum sistemi vücudumuzdaki yaşamın devamı için gerekli olan en önemli sistemlerden biridir. Solunum sisteminde havayollarının en küçük parçasından en büyüğünde ve damarsal sisteminde herhangi bir aksaklık tüm sistemleri etkileyebilecek majör sorunlara sebep olabilmektedir. Bu denli işlev kaybına sebep olabilen, mortalite ve morbidite sebebi olabilecek patoloji pulmoner tromboembolidir. Amerika Birleşik Devletlerin'de yılda 300.000 kadar hastane yatışı ve 100.000'i bulan mortalitenin sebebidir (1). Pulmoner emboli, ilk olarak 1800'lerde Virchow tarafından tanımlanmış olup o günlerden itibaren mortalitesi yüksek bir hastalık olarak bilinmektedir. Pulmoner embolide heparinin etkinliği üzerine 1960 senesinde yapılan bir çalışmanın sonucuna göre mortalite oranı %17 olarak bulunmuştur (2). Morbiditesi ve mortalitesi bu kadar yüksek olan bir hastalığın tanı, tedavi ve yönetimi hayati önem arz etmektedir. Ayırıcı tanı aşamasında hastalığa özgü klinik tablonun mevcut olmaması ve semptomların spesifik olmaması sebebiyle acil servislerde pulmoner emboli hastalığı atlanabilmekte ve ekartasyon aşamasında zorlanılmaktadır (3,4).

Yaygın olarak ani başlayan nefes darlığı ve plöretik göğüs ağrısı semptomlarıyla prezente olan pulmoner emboli hastaları daha az karekteristik olan senkop, hemoptizi, haftalar süren sinsi başlangıçlı nefes darlığı ile de başvurabilir (5,6). Pulmoner tromboemboli (PTE) tanı ve şiddeti için günümüzde kullanılabilecek birçok algoritma geliştirilmiş olup, halen tanı ve yönetim konusunda birçok gri alan mevcuttur (6-8).

Glikoprotein VI (GPVI); adezyon, agregasyon ve prokoagülasyon gibi trombosit fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkili olan kollajen ve fibrin için bir reseptör görevi

görmektedir (9,10). GPVI, trombositler ve megakaryositler üzerinde eksprese edilir (11). Trombozdaki rolünün yanı sıra inflamatuar durumlarda vasküler bütünlüğün korunmasında rol oynar (9,10,12-14). 2015 yılında yapılan iki adet çalışma, polimerik fibrinin, Glikoprotein VI'ya bağlandığını; GPVI'nın trombosit aktivasyonu ve stabil trombosit yapışması gibi sinyal yolaklarının düzenlenmesinde görev aldığını göstermiştir. Bu aktivasyonun GPVI ve kollajen etkileşiminden de önemlisi trombüs oluşumunda önemli bir yeri olduğu görülmüştür (15,16). Son zamanlarda yapılan çalışmalar anti-GPVI antikorunun önceden oluşmuş trombüslerin parçalanmasına neden olarak GPVI'ya ligand bağlanmasını inhibe ettiğini göstermiştir (9,10,12-17). Yapılan çalışmalar GPVI'nın venöz trombüs, iskemik serebrovasküler hastalık, akut koroner sendrom gibi pıhtılaşma bozukluklarına bağlı gelişen hastalıklarda önemli olduğunu göstermiştir (11,18-22).

Trombozla ilişkili birçok sistemik hastalıkta artması beklenen GPVI için literatür taraması yapıldığında iskemik serebrovasküler hastalıklarda ve akut koroner sendromlarda çokça çalışma yapılmış olmasına rağmen pulmoner tromboemboli konusunda çok az çalışma yapıldığı göze çarpmaktadır (23,24).

Bizim çalışmamızda; literatür taramasında önceki çalışmalarda rastlamadığımız GPVI düzeyinin PTE tanısı alan grup ile kontrol grubu arasında farkının olup olmadığı, yine mortal seyreden hastalarda GPVI düzeylerinin anlamlı farklarının olup olmadığı araştırılmıştır. Böylelikle GPVI'nın PTE tanısı alan hastalarda hem tanı hem de klinik seyir, mortalite açısından yeni bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Pulmoner Tromboemboli

Tanımı

Pulmoner emboli venöz sistemden kaynaklanan trombüsün pulmoner arter sistemini tam veya parsiyel tıkaması sonrası oluşan bir patolojidir. En sık nedeni alt ekstremite derin ven trombuzundan (DVT) kopan trombüs olmakla birlikte, hava, yağ, septik materyal ve nadiren tümör parçacıkları ile de pulmoner tromboemboli gelişebilmektedir (25). Venöz tromboz ile ilk ilişkisi Virchow tarafından tespit edilmiştir (26). 1922 yılında ilk radyografik tanımlaması Wharton ve Pierson tarafından yapılmıştır (27).

Epidemiyoloji

Venöz tromboemboli (VTE) sık rastlanan bir patolojidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 2 milyon kişiye DVT, 500.000-600.000 kişiye PTE tanısı konulmaktadır (28,29). Tahmini PTE insidansı 100.000 kişi başına 100-200 hastadır (30-32). Erkeklerin, 100.000 kişide VTE geliştirme insidansı oranı kadınlara göre daha yüksek saptanmıştır (33,34).

Son yıllarda, nüfus yaşlandıkça ve PTE'yi teşhis etmek için gerekli olan teknoloji daha fazla kullanılıp daha hassas hale geldikçe insidansta artış olduğu düşünülmektedir (35). PTE'nin, Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık 100.000 ölümden sorumlu olduğu ve kardiyovasküler sebepli ölümlerin üçüncü en yaygın nedeni olduğu bilinmektedir (1,36,37).

Avrupa'da ise 2004 yılına ait bir çalışmada yıllık 317.000 ölümden PTE sorumlu tutulmuştur (38). Pulmoner embolinin klinik belirti ve bulgularının yüksek spesifite göstermemesinden ötürü gerçek insidansı belirleyebilmek mümkün değildir. PTE insidansının mevsimler arasında fark gösterdiği kış mevsiminde vaka artışı olduğu ve erkeklerde daha fazla görüldüğüne dair çalışmalar bulunmaktadır (33,39).

Risk Faktörleri

Damar içi pıhtı oluşumuna sebep olan faktörlerin; damar endotel hasarı, hiperkoagülabilite ve staz olarak Virchow tarafından tanımlaması 1856 yılında yapılmıştır (40). VTE olgularının çoğunda bu faktörlerden birine yol açan edinsel veya kalıtsal patolojiler saptanır.

Venöz tromboembolizme yol açan birçok farklı risk faktörü bulunmakla birlikte çalışmalarda bunlardan en sık bildirilenleri; geçirilmiş VTE öyküsü, aktif kanser, yakın zamanlı cerrahi öyküsü, uzun süreli seyahat, majör travma öyküsü, immobilite ve obezitedir (41-45).

Oral kontraseptif kullanımı kadınlarda en sık görülen risk faktörlerindendir. Gebelik boyunca en sık ölüm sebebi tromboembolilerdir; riskin en fazla arttığı dönem üçüncü trimester ile postpartum 6. haftalar arasıdır (46,47). Postmenapozal dönemde hormon replasman tedavisi alan kadınlarda da tromboembolik olay insidansında artış olduğu gösterilmiştir (48). Genetik tromboz eğilimi yapan yapan nedenler (Faktör V Leiden mutasyonu, hiperhomosisteinemi) ve antifosfolipid antikor sendromu PTE insidansını artırır (48). Kalp yetmezliği ve geçirilmiş miyokard infarktüs öyküsü PTE riskini artırmaktadır. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) 20'nin altında olan hastalarda yüksek oranda riskin arttığı saptanmıştır (49).

Eritropoietin kullanımı, hiperviskozite sendromları ve venöz katater kullanımında pulmoner tromboemboli gelişme riski artmaktadır (50).

Hastanede yatış venöz tromboemboli için tanımlanmış risk faktörlerindendir. Yatan hastalarla ilgili çalışma yapıldığında spinal cerrahi sebebi ile yatan hastalardaki tromboemboli riskinin %60-80 civarında olduğu bulunmuştur (51).

Fizyopatoloji

Pulmoner tromboemboliler en sık alt ekstremite derin vernlerindeki trombüslerin kopup pulmoner arteryel sisteme yerleşmesi sonrası meydana gelirler. En sık proksimal venöz sistemdeki trombüsler (iliak ve femoral ven) sebep olmaktadır. Yapılan çalışmalar proksimal

venöz trombüsü olan hastaların yarısından fazlasında tanı anında pulmoner tromboemboli mevcuttur (52-55). Venöz staz, endotelyal hasar ve hiperkoagülabiliteden oluşan triad trombüs oluşumunda ve patogenezinde önemli role sahiptir (56,57).

Akciğerlere gelen trombüs, genellikle alt loblara gider (58). Pıhtının büyüklüğü, tıkanan damarın çarpı, hastanın kardiyopulmoner rezervi, trombositlerden salgılanan proinflamatuvar ve inflamatuvar mediatörler pulmoner embolide patofizyolojik durumu ve hasta kliniğini etkilemektedir (59-61).

Pulmoner embolide gaz alışverişinde bozulma; vasküler sistemin mekanik tıkanıklığı ve fonksiyonel bozulması, ventilasyon /perfüzyon dengesinde bozulma, intrapulmoner şantlar sebebiyle meydana gelmektedir. Bu mekanizmaların ortak sonucu hipoksemiye sebep olmalarıdır. Yoğun inflamasyon sebebi ile solunum merkezi uyarılarak, hipokapni ve solunumsal alkoloz gelişmektedir (62). Hastada şok tablosu gelişmediği sürece hiperkapni ve asidoz gelişmesi beklenmemektedir (59).

Pulmoner arterlerin tıkanmasına bağlı olarak pulmoner vasküler dirençte ve pulmoner arter basıncında (PAB) artış görülmektedir. Pulmoner vasküler yatağın %30-50 si tıkanmadan PAB artışı olmaz. PAB artışı sonucunda sağ ventrikül çıkış basıncı artar ve bunun sonucunda da sağ ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu gelişir. Sağ ventrikül basınç artışına bağlı olarak interventriküler septumun sol ventriküle deviye olması, sol ventrikül fonskiyon bozukluğunun sonucunda şok ve ölüme kadar gidebilen ilerleyiş gösterebilmektedir.

Klinik Semptom ve Bulgular

Pulmoner tromboemboli hastalarının klinikleri asemptomatik vakalardan, obstrüktif şok ve ani solunum arrestine uzanan geniş bir yelpazede incelenmektedir. Pulmoner embolinin kendine özgü hiçbir semptom veya bulgusu yoktur, diğer kardiyovasküler ve akciğer patolojileri ile benzer klinik özelliklere sahiptir. Pulmoner tromboemboli klinik sınıflandırması masif, submasif ve nonmasif şeklinde yapılmaktadır (63). Masif pulmoner embolide hipotansiyon ve şok ile birlikte akut sağ kalp yetmezliği mevcuttur. Submasif pulmoner embolide ekokardiyografik olarak saptanan sağ kalp yetmezlik bulguları mevcuttur fakat sistemik arteriyel basınç korunmuştur (64).

Pulmoner embolide en sık görülen semptomlar; dipne, plöretik göğüs ağrısı, öksürük ve hemoptizidir. Fizik muayenede en sık rastlanılan bulgular; takipne, taşikardi, hipotansiyon,

siyanoz ve ateştir. Distal emboliler daha çok hemoptizi ve göğüs ağrısı ile başvurmaktayken, proksimal emboliler belirgin nefes darlığı ile başvurmaktadır (65-67).

Tanı öncesi klinik skorlamalar

Pulmoner emboli şüpheli klinik bulgularla acil servise başvuran tüm hastalarda klinik risk skorlaması hesaplanmalıdır. Klinik risk skorlama sistemlerinin kullanım sıklığının artmasıyla birlikte gereksiz ek tetkik ve görüntüleme ihtiyacı azalmaktadır. Klinik skorlamaların kullanılması, PTE kliniği ile başvuran hastaların %30'unda ileri görüntüleme yapılmadan pulmoner tromboemboli tanısının dışlanmasını sağlamaktadır (68). Wells (Kanada) ve Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması en sık kullanılan klinik skorlama sistemidir (Tablo 1,2) (69,70). Wells ve Genava skorlamasının hesaplandığı hastalarda; kliniği düşük olasılıklı olarak bulunanlarda PTE prevalansı %10, orta olasılıklarda %30-40 ve yüksek olasılıklı bulunanlarda %67-81 olarak saptanmıştır (71). İki skorlama sisteminin de yapılan çalışmalarda benzer tanısal performans gösterdikleri tespit edilmiştir (67). Ayrıca kullanılan başka bir klinik skorlama sistemi de PERC skorlamasıdır. PERC skorlamasında hasta 8 maddeyi de karşılıyorsa ileri görüntüleme ve tetkik yapılmaksızın PTE dışlanmaktadır (72,73).

Tablo 1. Wells ve basitleştirilmiş Wells skorlama sistemleri (69)

Bulgu	**Puan**	**Basitleştirilmiş**
Derin ven trombozu semptom ve bulguları varlığı	3	1
Alternatif tanı olasılığı düşük	3	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 emboli öyküsü	1.5	1
Hemoptizi	1	1
Kanser varlığı	1	1
	Wells	Basitleştirilmiş Wells

	< 2 puan: Düşük klinik olasılık 2-6 puan: Orta klinik olasılık > 6 puan: Yüksek klinik olasılık ≤ 4 puan: PTE olası değil > 4 puan: PTE olası	0-1 puan: PTE olası değil ≥ 2 puan: PTE olası

Tablo 2. Modifiye Geneva (Cenevre) ve basitleştirilmiş skorlama sistemleri (70)

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 Kalp hızı: > 95/dakika	3 5	1 2
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4	1

	Modifiye Geneva	Basitleştirilmiş Geneva
4-	0-3 puan: Düşük olasılık	0-1: Düşük olasılık
	4-10 puan: Orta olasılık	2-4: Orta olasılık
	≥ 11 puan: Yüksek olasılık	≥ 5: Yüksek olasılık
	0-5 puan: PTE olası değil	0-2: PTE olası değil
	> 6 puan: PTE olası	≥ 3: PTE olası

Tanı

Pulmoner tromboemboli; kliniğinin, muayene bulgularının, tanı testlerinin spesifiklik düzeyi yüksek olmaması sebebi ile tanı konulması zor bir hastalıktır. PTE hastaları acil servise en sık nefes darlığı, göğüs ağrısı, senkop, hemoptizi semptomlarıyla başvururlar. Başvuru şekline göre klinik şüpheli olan hastalar için tanı skorlamaları, algoritmalar eşliğinde ekartasyon ve tanıyı netleştirmek amacıyla; tam kan sayımı, arter kan gazı (AKG), biyokimya tetkikleri, elektrokardiyografi (EKG) ve çeşitli görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır (74).

Arteriyel kan gazı: Akut PTE hastalarında arteriyel kan gazı tanıyı desteklemek ve ciddiyeti görmek amacıyla sık kullanılan tetkiklerdendir. Kan gazında sıklıkla görmeyi beklediğimiz tablo hipoksi, hipokarbidir. Arteriyel hipoksemi %74 ve solunumsal alkaloz %41 sıklıkta görülen durumdur (75-77). Solunumsal alkalozun; pnömoni, akciğer ödemi ve sepsis gibi durumlarda da görülebileceği akılda tutulmalıdır. Arteriyel kan gazı, hastaların %10-25'inde normal olabilir (75). Kan gazında satürasyonu %95'in altında saptanan hipoksemik hastaların mortalitesi hipoksemi saptanmayanlara göre daha yüksektir (78).

Laktat: Laktat doku oksijen ihtiyacı ve sunumu arasındaki dengesizlik sonrası artış gösteren bir parametredir. PTE' de de oksijen sunum dengesizliği sebebiyle yükselmesi beklenmektedir. PTE tanısında yeri olmasa da ciddiyetin ve prognozun tahmininde kullanılabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur (75,78,79).

Troponin: Kardiyak troponinler (troponin I ve T) kardiyak kaslardan salınan spesifik enzimlerdir. Akut PTE hastalarında %30-60'ında kardiyak troponinler artmıştır (80,81). PTE'ye bağlı gelişen sağ ventrikül basınç artışı sağ ventrikülde dilatasyona sebep olur, dilatasyon kaynaklı ventrikül oksijen ihtiyacı artar, sunum yetersizliğinden dolayı karşılanamayan oksijen ihtiyacı sonucunda miyokard nekrozu gelişir ve nihayetinde troponin

seviyeleri yükselmeye başlar (82). Hastalarda troponin yükselmesi 6-12 saate kadar gecikebilmekle birlikte yaklaşık 40 saat içinde normale dönmesi beklenmektedir. Artmış kardiyak troponin hemodinamik stabil olan hastalarda artmış ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (82).

Natriüretik peptidler: Beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-B-tip natriuretik peptid (NT-proBNP) yüksek ventrikül basıncında ve miyokardiyal iskemi durumlarında ventrikülden salgılanan proteinlerdir. Bu sebeple sağ ventrikül miyokard liflerinde gerilme ve miyokardiyal hipoksemi durumunda artış göstermektedirler (83,84). PTE tanısı için sınırlı katkıları olmakla birlikte, BNP yüksekliğinin sağ ventrikül disfonksiyonu ve erken ölümle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (85). BNP ölçümleri masif, submasif ile nonmasif hastaların ayırt edilmesinde faydalı olmakla birlikte; natriüretik peptdilerin kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), sepsis, akut böbrek yetmezliği (ABY), konjestif kalp yetmezliği ve sepsis gibi durumlarda da yükselebileceği akılda tutulmalıdır.

D-dimer: D-dimer, yeni oluşmuş trombüsün fibrinolitik sistem tarafından parçalanması sonucu oluşan bir fibrin yıkım ürünüdür (86). Akut tromboz durumunda D-dimer seviyesi yükselmekle birlikte, duyarlılığı yüksek olan bu testin özgüllüğü düşüktür. Cerrahi girişim, travma, böbrek patolojileri, maligniteler, sepsis, gebelik gibi birçok durumda D-dimer değerleri yüksek saptanabilmektedir (87,88). Yüksek D-dimer seviyeleri %40-60 özgüllüğe sahip olduğundan her zaman PTE tanısını doğrulamaz. Bu sebeple tanısal algoritmalar kullanılmadan radyolojik görüntüleme yapılmaması tavsiye edilmektedir. D-dimer testi yüksek negatif prediktif değere sahip olup; özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan, klinik olasılığı düşük-orta düzeyde olan hastalarda normal gelen D-dimer seviyesi %95'den fazla duyarlılıkta PTE tanısını dışlamaktadır (89-93). Negatif D-dimer ile birlikte klinik olasılığı düşük-orta olan hastalarda üç aylık tromboemboli gelişme riski %1'in altında tespit edilmiştir (92).

Yaşa göre uyarlanmış D-dimer değeri kullanılması özellikle yaşlılarda D-dimer testinin klinik fayda düzeyini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttu (94-96). Bu sebeple 50 yaş üzerindeki hastalar için "yaş x 10" formülü kullanılarak D-dimer eşik değerinin yaşa göre uyarlanmış halinin kullanılması önerilmektedir (97)

Akciğer grafisi: PTE hastalarının akciğer grafileri sıklıkla anormal olmakla birlikte saptanan anormallikler PTE'ye spesifik değildir (Tablo 3) (98). Kardiyopulmoner hastalık özgeçmişi olmayan PTE hastalarının %20-25'inde normal akciğer grafisi mevcuttur. Ancak akciğer grafisinde patoloji olması PTE tanısı koydurmadığı gibi normal olması da PTE tanısını

dışlatmamaktadır. Pulmoner tromboemboli hastalarında akciğer grafisinin kullanım amacı daha çok diğer patolojik tanıların dışlanması amaçlıdır (99).

Tablo 3. PTE hastalarında akciğer grafi bulguları (100)

Çizgisel (subsegmenter) atelektazi
Plevral sıvı
Plevra tabanlı opasite (Hampton hörgücü)
Diyafragma elevasyonu
Pulmoner arter genişlemesi
Ani damar kesilmesi
Sağ ventrikül belirginleşmesi
Lokal damarlanma azalması (Westermark işareti)

Elektrokardiyografi: EKG, pulmoner tromboemboli hastalarında daha çok miyokard infarktüsü, perikardit gibi ayırcı tanıda yer alan hastalıkların ekartasyonu amaçlı kullanılmaktadır (63). PTE' de saptanabilecek en sık EKG bulguları; sinüs taşikardisi, non-spesifik ST segment ve T dalgası değişiklikleri olmakla beraber PTE için spesifik değildir (78,101). Nonmasif PTE hastalarında EKG bulguları genellikle normaldir. Pulmoner tromboemboli hastalarında EKG bulguları Tablo 4'de yer almaktadır (78).

Ekokardiyografi: Akut PTE' de görülen sağ ventrikül basınç artışına sekonder sağ ventrikül dilatasyonu ve sağ ventrikül işlev bozukluğunu tespit etmek amacıyla EKO kullanılır. Yapılan çalışmalarda ekokardiyografinin negatif prediktif değeri %40-50'dir, bu sebeple negatif EKO bulguları PTE tanısını dışlayamaz (102-108). PTE hastalarında %25'den fazla hastada sağ ventrikül dilatasyonu saptanmaktadır (109). Sağ ventrikül duvar kontraktilitesinin sağ ventrikül apeksine göre baskılanmış görüntüsüne McConnell bulgusu denilmekte olup, bu bulguda PTE ile uyumlu bulgulardandır (110). Ekokardiyografi, hemodinamisi unstabil olup pulmoner BT anjiografi çekilemeyen hastalarda yapılması gereken ilk tanısal görüntüleme yöntemidir (111). Ekokardiyografik ölçümlerde sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı >0,9 olması mortalite açısından risk faktörüdür (103). PTE'de görülebilecek EKO bulguları Tablo 5'de verilmiştir (112).

Tablo 4. PTE hastalarında EKG bulguları (63)

Sinüs taşikardisi
Atriyal aritmiler
Akut kor pulmonale paterni (S1 Q3 T3)
DIII ve aVF'de Q dalgası
V1'de QR
Sağ aks sapması
Sağ ventrikül yüklenme bulguları:
- V1-V3 ya da V4'e kadar T dalgasında negatifleşme
- V5'te S dalgası, sağ dal bloğu
- V4-6'da ST çökmesi
- V1, aVR ve DIII'te ST yükselmesi

Tablo 5. PTE hastalarında EKO bulguları (113)

Pulmoner arteriyel hipertansiyon
Sağ ventrikül disfonksiyonu
Patent foramen ovale yoluyla sağdan sola şant
Sağ boşluklarda ve pulmoner arterde trombüs görülmesi
Triküspit yetmezliği akım hızının artması
Orta veya ciddi derecede triküspit yetmezliği
Pulmoner arterde dilatasyon
İnterventriküler septumda düzleşme ve paradokssal hareket
Sağ ventrikülde serbest duvar hareket bozukluğu (Mc Connel bulgusu)

Alt ekstremite venöz ultrasonografi: PTE tanısı konulan hastaların %70 kadarında derin ven trombozu (DVT) saptanmakla birlikte, pulmoner tromboembolilerin büyük kısmı alt ekstremite derin ven trombüslerinden kaynaklanmaktadır. Çoğunlukla venöz kateterizasyona sekonder olguların az bir kısmında üst ekstremite kaynaklı da olabilmektedir (114). PTE tanısı konulan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda yüksek oranda derin ven trombüsünün olduğu ve bunların %50 sinin asemptomatik seyrettiği ortaya çıkmıştır (115). Hemodinamik olarak unstabil olan ön tanılarında PTE düşünülen ve kontrastlı pulmoner BT anjiografi çekilemeyen

hastalarda EKO ile birlikte alt ekstremite venöz doppler ultrasonografi; yapılması gereken öncelikli görüntüleme yöntemleridir. Venöz ultrasonografi, özellikle kontrastlı BT anjiografi kontrendike olan ve gebe hastalarda tanı stratejisinde faydalı olmaktadır. PTE şüpheli bir hastada, venöz USG pozitif saptanırsa ileri bir incelemeye gerek kalmadan antikoagülan tedavi başlanabileceğine yönelik öneriler mevcuttur (88,98,116-118).

Ventilasyon Perfüzyon sintigrafisi (V/Q): Akut PTE olgularında etkilenen akciğer bölgesinde azalmış perfüzyon bozulmamış ventilasyon mevcuttur. Perfüzyon etkilenmemiş saptanan sintigrafi sonucu olan olgularda PTE tanısı dışlanması için daha fazla test yapılması önerilmemektedir (118). Günümüzde pulmoner BT anjiografi kontrendike olan, gebe hastalar ve düşük klinik olasılıklı ayaktan başvuran genç kadın hastalarda V/Q sintigrafisi tercih edilmektedir (98,119).

Pulmoner anjiografi: Geçmiş yıllarda pulmoner anjiografi PTE olgularında altın standart tanı yöntemi kabul edilmekle birlikte, komplikasyon riskinin yüksek olması sebebi ile günümüzde yüksek klinik olasılıklı hastalarda noninvaziv tanı yöntemleriyle ekasrtasyon yapılamayan hastalarda endike hale gelmiştir. Özellikle trombolitik yapılacak düzeyde hemodinamik unstabil olan hastalarda kanama komplikasyon riski yüksektir (120,121).

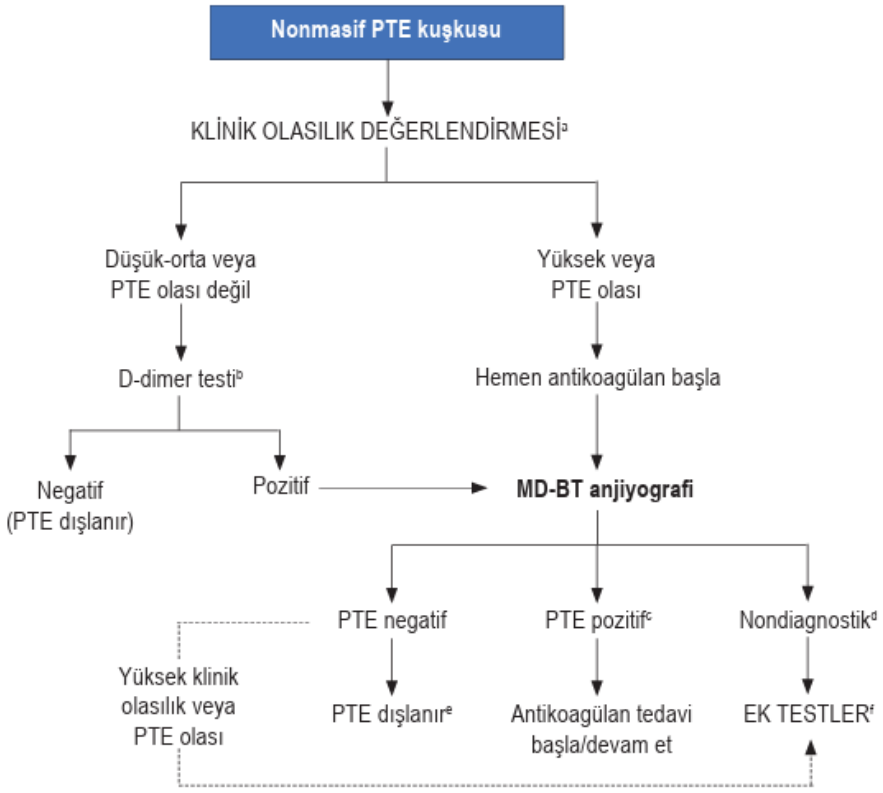
Pulmoner BT anjiografi (PBTA): PBTA, PTE olgularında tanı aşamasında acil servislerde en çok kullanılan görüntüleme yöntemidir. Düşük/orta klinik olasılıklı hastalarda BT anjiografinin negatif olması tanı ekartasyonu için yeterlidir. Bu hastalarda BT anjiografinin negatif prediktif değeri %96 olduğu için ek tetkik ve görüntüleme yapılması önerilmez (98). Klinik olasılık yüksek olan hastalarda BT anjiografinin pozitif prediktif değeri artar (98). Yüksek klinik olasılık olan hastalarda BT negatif gelse bile PTE tanısı için sintigrafi, doppler ultrasonografi gibi ek tetkik ve görüntüleme yapılması önerilmektedir (98).

Pulmoner tromboemboli tanı algoritmaları: Göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi non spesifik semptomlarla acil servislere başvuran olgularda yapılan ileri tetkik ve görüntülemelerde sıklıkla pulmoner tromboemboli saptanmamaktadır (122). Bununla birlikte PBTA gibi non invaziv görüntülemelerin günümüzde kolay ulaşılabilir olması sebebiyle gereksiz tetkik ve görüntüleme yapılmasının önüne geçilebilmesi amacıyla tanı algoritma sistemleri geliştirilmiştir (123). Bu algoritmalar sayesinde radyasyondan kaçınma, kontrast madde komplikasyonlarından korunma ve tanı maliyetini azaltmak mümkün olmaktadır. Acil servislerde, yatan hastalarda ve birinci basamak kurumlarda; klinik olasılık tahmini, PBTA, D-

dimer, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi, alt ekstremite venöz doppler ultrasonografisi gibi yöntemlerin çeşitli kombinasyonlarıyla tanı ve tedavi algoritmaları kullanılmaktadır (124,125).

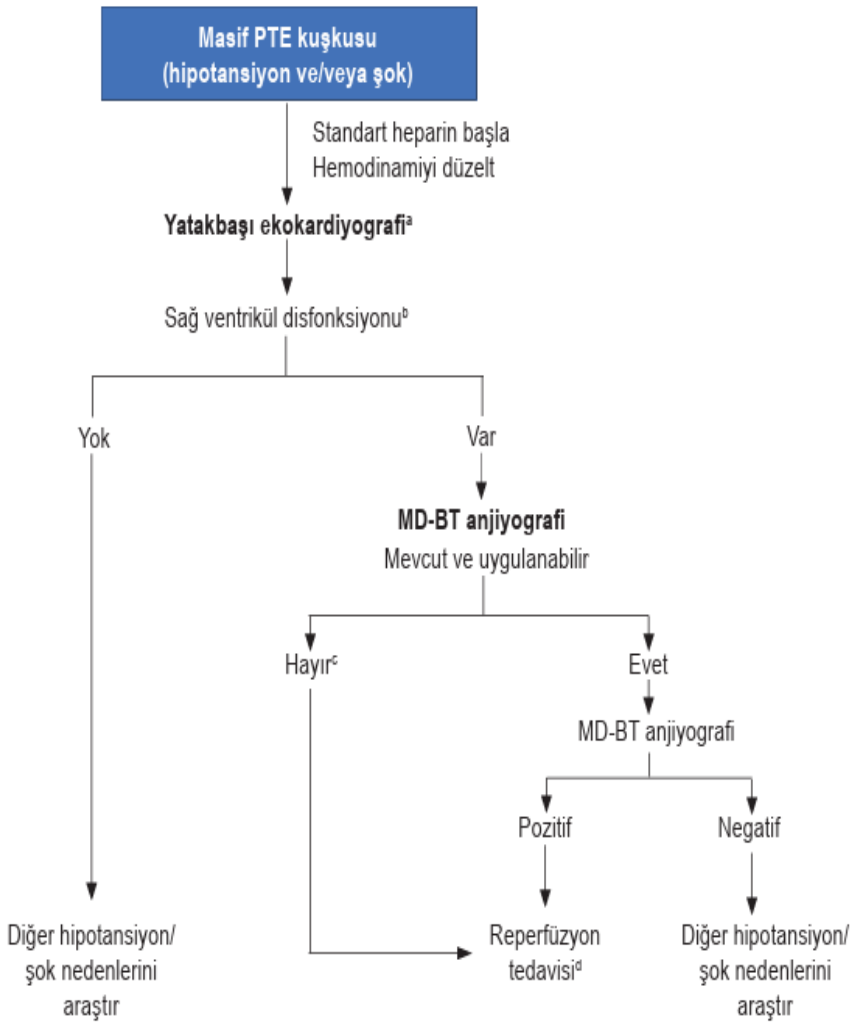
Pulmoner tromboemboli şüpheli hastalarda tanı ve tedavi algoritmaları kullanmaksızın hastalığın ekartasyonu veya antikoagülan tedavinin kesilmesi, ilk üç ay içinde nüks ve ani kardiyak ölüm riski barındırmaktadır (126).

Hemodinamik açıdan stabil olan PTE şüpheli hastalardaki tanı ve tedavi algoritmaları Şekil 1'de, hemodinamisi unstabil PTE şüpheli hastalar için kullanılabilecek algoritma ise Şekil 2' de gösterilmiştir (63).



[a] Klinik olasılık değerlendirmesi için üç seviyeli şema (düşük, orta, yüksek olasılıklı) veya iki seviyeli şema (PTE olası değil, PTE olası) kullanılabilir.
[b] Yüksek duyarlıklı testler (ELISA gibi) önerilir. Klinik olasılık düşük veya "PTE olası değil" ise orta duyarlıklı testler (Latex, simpli-RED gibi) de kullanılabilir.
[c] Multidetektör (MD)-BT anjiyografide segmenter veya daha proksimal düzeyde PTE saptanması.
[d] Teknik açıdan yetersizlik ya da radyoloğun kararsız kalması.
[e] Klinik olasılık yüksek veya PTE olası bulunduğunda başlanmış olan antikoagülan tedaviyi kesme kararı için ek testlere başvurulabilir (Öneri, bu hastalarda 3 aylık tromboemboli riskinin düşük bulunması nedeniyle tartışmalıdır).
[f] V/P sintigrafisi, alt ekstremite KDU, seri Doppler ultrasonografi, pulmoner anjiyografi.

Şekil 1. Hemodinamisi stabil PTE şüpheli hastalarda tanı ve tedavi algoritması (63)



[a] Transtorasik ekokardiyografi.
[b] Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan ve hemodinamisi stabil olmayan hastalarda olanak varsa yatakbaşı TÖE ve venöz KDU yapılabilir.
TÖE, pulmoner arter ve ana dallarında emboliyi gösterebilir, bilateral KDU DVT'yi doğrulayabilir.
[c] Ciddi hemodinami bozukluğu gösteren kritik hastalarda yatakbaşı sağ ventrikül disfonksiyonu gösterildikten sonra acil reperfüzyon tedavisine başlanması önerilir.
[d] Trombolitik tedavi, embolektomi, perkutan kateter teknikleri ± düşük doz lokal trombolitik.

Şekil 2. Hemodinamisi unstabil pulmoner tromboembolizm (PTE) kuşkulu hastalarda tanı ve tedavi yaklaşımı (63)

Prognostik skorlama: PTE hastalarında mortalite riski açısından en büyük gösterge hemodinamik unstabilite varlığının olmasıdır. Anatomik olarak masif, non-masif ayrımı hastanın kliniği hakkında fikir vermemektedir. Klinik ciddiyeti belirlemede hemodinamik unstabiliteyi de içine alan birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Geliştirilen bu skorlamalardan en sık kullanılanları Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (PESI) ve bu indeksin basitleştirilmiş hali olan sPESI'dir. PESI hastaların klinik durumunu öngermede 11 parametreyi

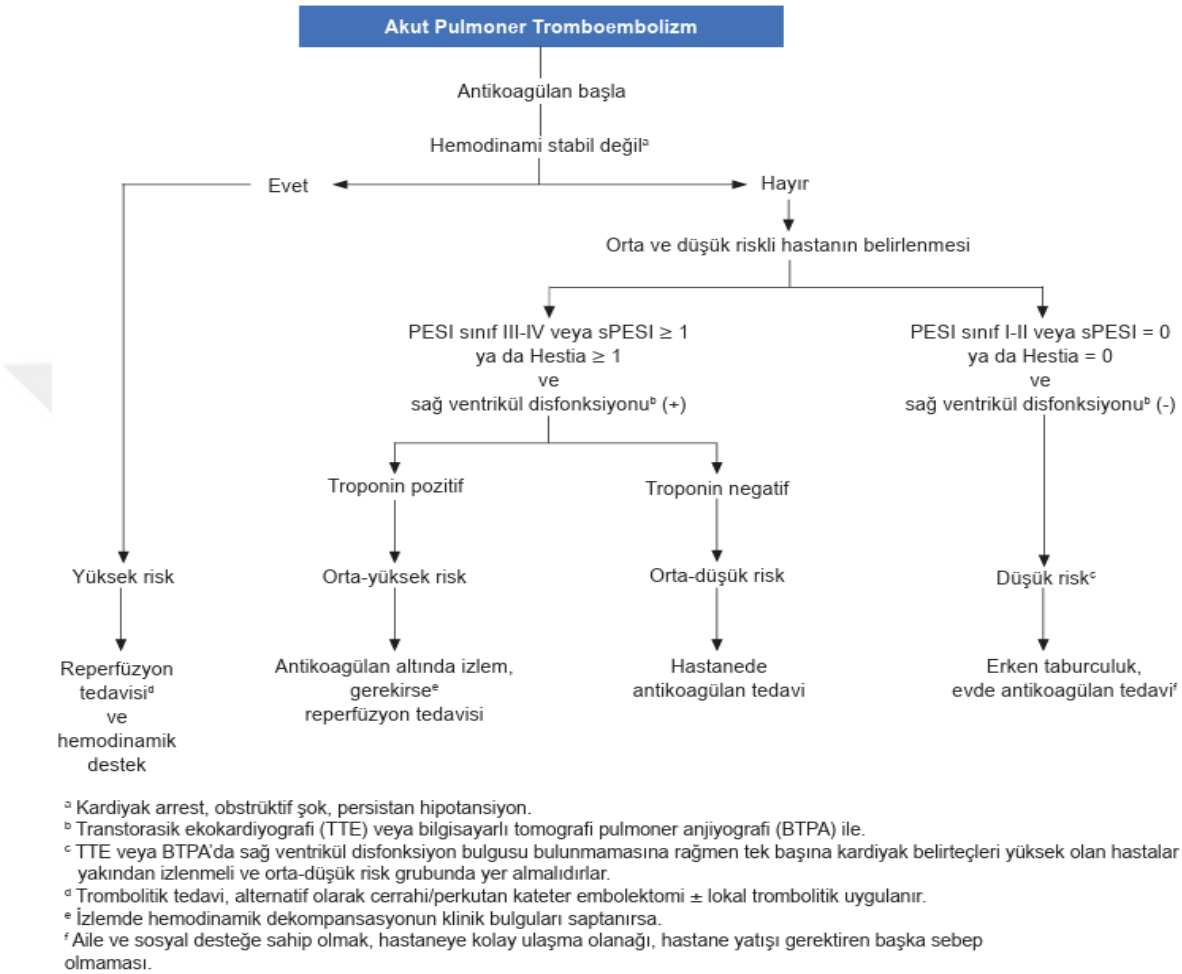
değerlendirirken, sPESI' de 6 parametre değerlendirilerek klinik risk skorlaması yapılmaktadır. PTE klinik olarak yüksek, orta ve düşük riskli olmak üzere üç kategori altında değerlendirilir. Bu şekilde risk skorlaması yapılması hastaların tedavi algoritmasının belirlenmesinde ve klinik sonlanımın öngörülmesinde yarar sağlamaktadır (127). PESI ve sPESI Tablo 6'da gösterilmiştir (128).

Tablo 6. Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (PESI) ve basitleştirilmiş PESI (sPESI) (128)

<table>
<tr><td colspan="5">Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (PESI) orijinal hali</td></tr>
<tr><td>Klinik Özellikler</td><td>Puan</td><td>Klinik Özellikler</td><td colspan="2">Puan</td></tr>
<tr><td>Yaş</td><td>yıl</td><td>Sistolik kan basıncı< 100mmHg</td><td colspan="2">30</td></tr>
<tr><td>Cinsiyet(Erkek)</td><td>10</td><td>Solunum sayısı ≥ 30/dk</td><td colspan="2">20</td></tr>
<tr><td>Kanser öyküsü</td><td>30</td><td>Ateş <36 ° C</td><td colspan="2">20</td></tr>
<tr><td>Kalp yetmezliği</td><td>10</td><td>Mental durum değişikliği</td><td colspan="2">60</td></tr>
<tr><td>Kronik AC hastalığı</td><td>10</td><td>Arteryel O2 saturasyonu < %90</td><td colspan="2">20</td></tr>
<tr><td>Nabız ≥ 110/dk</td><td>20</td><td></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>Sınıf I</td><td><66</td><td rowspan="2">Düşük risk</td><td colspan="2" rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>Sınıf II</td><td>66-85</td></tr>
<tr><td>Sınıf III</td><td>86-105</td><td rowspan="3">Yüksek risk</td><td colspan="2" rowspan="3"></td></tr>
<tr><td>Sınıf IV</td><td>106-125</td></tr>
<tr><td>Sınıf V</td><td>>125</td></tr>
<tr><td colspan="5">Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (sPESI)</td></tr>
<tr><td>Klinik özellikler</td><td>Puan</td><td>Klinik özellikler</td><td colspan="2">Puan</td></tr>
<tr><td>Yaş> 80</td><td>1</td><td>Nabız ≥ 110/dk</td><td colspan="2">1</td></tr>
<tr><td>Kanser öyküsü</td><td>1</td><td>Sistolik kan basıncı < 100 mmHg</td><td colspan="2">1</td></tr>
<tr><td>Kronik kardiyopulmoner hastalık</td><td>1</td><td>Arteryel O2 saturasyonu < %90</td><td colspan="2">1</td></tr>
<tr><td colspan="2">Düşük risk</td><td colspan="3">0</td></tr>
<tr><td colspan="2">Yüksek risk</td><td colspan="3">≥1</td></tr>
</table>

Tedavi yaklaşımı: PTE klinik şüphesi yüksek ve kanama riski düşük olan hastalara tetkik sonuçları beklenirken zaman kaybetmeden antikoagülan tedavi başlanmalıdır (129). Tanı kesinleştirildiğinde önceden antikoagülan tedavi başlanan hastaların tedavi süresi beş güne tamamlanmalıdır. Masif PTE şüphesi olan hastalarda öncelikli olarak unfraksiyone heparin başlanması önerilmektedir (98,130). Antikoagülan tedaviye kontrendike durumu olan hastalarda vena cava filtreleri tercih edilmektedir (131,132). Trombolitik tedavi için majör endikasyon; kardiyojenik şok ve sepsis, hipovolemi gibi başka sebeplere bağlı olmayan persistan hipotansiyonun geliştiği yüksek riskli PTE'dir (133-135). Trombolitik tedavi, pulmoner obstrüksiyonun ve pulmoner arter basıncının azaltalmısında tek başına antikoagülan tedavi kullanılmasından daha etkilidir. İlk 48 saatte etkinliği en yüksek olmakla beraber 14.

güne kadar yarar sağladığı tespit edilmiştir. PTE' de tedavi algoritması Şekil 3'de gösterilmiştir (63).



[a] Kardiyak arrest, obstrüktif şok, persistan hipotansiyon.
[b] Transtorasik ekokardiyografi (TTE) veya bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ile.
[c] TTE veya BTPA'da sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu bulunmamasına rağmen tek başına kardiyak belirteçleri yüksek olan hastalar yakından izlenmeli ve orta-düşük risk grubunda yer almalıdırlar.
[d] Trombolitik tedavi, alternatif olarak cerrahi/perkutan kateter embolektomi ± lokal trombolitik uygulanır.
[e] İzlemde hemodinamik dekompansasyonun klinik bulguları saptanırsa.
[f] Aile ve sosyal desteğe sahip olmak, hastaneye kolay ulaşma olanağı, hastane yatışı gerektiren başka sebep olmaması.

Şekil 3. Risk değerlendirmesine göre, önerilen tedavi stratejisi (63)

Glikoprotein VI

Glikoprotein VI, 1980'lerde otoimmün trombositopenili bir hastanın trombositleri üzerinde yapılan çalışma sonucu ortaya çıkmıştır (136).

Glikoprotein VI; yüksek glikozile edilmiş bir gövde, 19 aminoasitten oluşan bir transmembran alanı ve 51 aminoasit içeren sitoplazmik kuyruktan oluşan 58 kDa'lık bir transmembran proteinidir (137).

Glikoprotein VI, trombositler ve megakaryositler üzerinden eksprese edilir, immünoreseptör tirozin bağlı aktivasyon motifi aracılığıyla sinyalizasyon ve aktivasyondan sorumlu FcR γ (Fc reseptörü γ) zinciri ile ilişkisi tespit edilmiştir (138).

Glikoprotein VI, trombositler ve megakaryositler üzerinden eksprese edildiğinden dolayı dolaşımdaki çözünür GPVI varlığının in vivo trombosit aktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Glikoprotein VI, in vitro kollajen ile trombosit aktivasyonu için önemli bir reseptör görevi görmektedir. Tip 1 ve 3'ün fibriller kollajenleri aktive edebiliyorken, çözünür kollajen tarafından aktive edilememektedir. Vasküler yapıda tip 1 ve 3 kollajenler yüksek oranda bulunmaktadır ve bu kollajenler hücre mekaniğinin stabilizasyonu dışında reseptör aracılı sinyalizasyon sayesinde hücre fonksiyonlarının modülasyonu konusunda görev almaktadır (139). Aterosklerotik plaklarda kollajen tip 1, trombüs oluşumana yol açan ana bileşendir. GPVI, kollajene hücre bağlanmasını tetikleyici proteindir (140). Ayrıca GPVI, kollajen üzerinde stabil trombosit yapışması ve kümelenmesi için gerekli bir proteindir (18,141,142).

Trombosit GPVI eksikliği olan ve protein ekspresyonunu engelleyen mutasyon taşıyan bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada; hepsinde normal trombosit sayısının olduğu, hafif kanama diyatezinin mevcut olduğu, trombositlerin trombüs oluşturamadığı ve kollajene yapışamadığı tespit edilmiştir (143,144).

Akut iskemik inme, trombotik mikroanjiyopati, yaygın intravasküler koagülasyon, derin ven trombozu gibi trombotik eğilimli kliniklerde plazmada yüksek çözünür GPVI seviyeleri saptayan çalışmalar mevcuttur (145-149). Ağır sepsis, yüksek enerjili ciddi travma hastalarında yapılan çalışmalarda da serum çözünür GPVI seviyeleri yüksek tespit edilmiştir.

Trombositlerin inflamatuvar etkileri de koronavirüs hastalığı 2019 üzerinden incelenmiştir; yaşlılar ve komorbiditeleri olan risk altındaki kişilerde yaygın intravasküler koagülopati, arteriyel veya venöz tromboz, pulmoner tromboembolizmle sonuçlanan yoğun vasküler inflamasyon yanıtı yüksek oranda görülmektedir (150). Altta yatan patofizyoloji pulmoner endotelit ve tromboinflamasyon ile ilişkilendirilmiştir (151). Bununla birlikte koronavirüs hastalığı 2019'lu ciddi klinik seyirli hastalarda raporların trombosit yanıtlarındaki değişiklikler açısından tutarsız

olduğu tespit edilmiştir (9,152). Bu bilgiler ışığında şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 sendromunda (SARS-CoV-2), GPVI antagonistlerinin etkisi üzerine hali hazırda bir klinik çalışma devam etmektedir.

Mevcut az sayıdaki çalışmalar; GPVI'nın özellikle tümör metastazlarında rolü olduğunu desteklemektedir. Trombosit GPVI azaltılmış tümör hücrelerinin farelere implantasyonu sonrasında daha az metastatik odak saptanması bu bilgiyi desteklemektedir (153,154).

Yüksek GPVI seviyelerinin, iskemik inme gelişme riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. İskemik inme ve geçici iskemik atak sonrası artmış GPVI seviyeleri tespit edilmiş ve bunun klinik kötü sonlanımla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (57).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma tasarımı, popülasyon ve katılımcılar

Çalışmaya acil servise pulmoner emboli şüpheli klinik (nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, senkop ve benzeri) ile başvurup toraks BT anjiografi çekilerek pulmoner tromboemboli tanısı alan 50 hasta ile çalışmaya katılmayı kabul eden 25 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Her iki gruptaki hasta veya yakınlarından bilgileri dahilinde bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF) okutulup onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaşından büyük olması, pulmoner tromboemboli tanısı alması, gebe olmaması, çalışmaya katılmayı bizzat kabul etmesi ya da veli/yasal vasisi tarafından kabul edilmesi ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzalamasıydı. 18 yaş altı olan, kronik pulmoner tromboemboli tanısı ile takip altında olan ve trombüs dışı sebeplerle (amniyon embolisi, gaz embolisi, yağ embolisi, septik emboli gibi) emboli tanısı alan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Yaş ve cinsiyet açısından hasta kohortuna benzer sağlıklı gönüllüler kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Böylece, bu vaka-kontrol çalışmasına 50 PTE tanılı hasta ve 25 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 75 katılımcı dahil edilmiştir.

Etik beyan

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu 12.12.2022 Tarih ve 24/30 Karar No’ lu izni (EK-1) ile Ocak 2023- Haziran 2023 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Erişkin Acil Servisi’ne başvuran hastalarla gerçekleştirilmiştir. Helsinki Bildirgesi'ne tam olarak uyulmuş ve hasta mahremiyetini korumak için gerekli veriler herhangi bir klinik müdahale olmaksızın klinik

kayıtlardan elde edilmiştir. Çalışmaya katılım hasta veya hasta yakınları ile sağlıklı gönüllüler tarafından yazılı olarak kabul edilmiştir.

Veri toplama ve sonuç değerlendirmesi

Bu çalışmada, yaş, cinsiyet, yaşamsal parametreler, PESİ skoru, Glasgow Koma Skalası skoru (GKS), WELLS skoru, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi verileri, hipertansiyon öyküsü, koroner kalp hastalığı (KKH), diyabet gibi temel bilgileri içeren klinik veriler toplanmıştır. Ayrıca hasta grubundaki kişilerin 30 günlük mortalite durumları Ölüm Bildirim Sisteminden alınarak çalışma formuna kaydedilmiştir.

Labaratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

Klinik laboratuvar verileri hastaneye kabul sırasında acil serviste toplanmıştır. Hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, beyaz küre (lökosit) sayısı, ortalama trombosit hacmi, (MPV) C-reaktif protein (CRP), sodyum, potasyum, kalsiyum, kan şekeri, INR, D-dimer, fibrinojen, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), MPV/trombosit oranı sonuçları önceden hazırlanan çalışma formuna kaydedildi. Tüm laboratuvar verileri hastanemiz bilgi işletim sistemi ENLİL ®' den alınarak kaydedilmiştir.

Glikoprotein VI çalışılması için çalışmaya dahil olan her hastadan 3 mL kan alınıp biyokimya tüpüne aktarıldı. Alınan örnekler 120 dakika süreyle oda sıcaklığında bekletildikten sonra +4 °C soğutmalı santrifüj cihazında 1000 devir/dakikada 20 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası serum kısmı pipet yardımıyla eppendorf tüpüne aktarıldı. Eppendorf tüpüne aktarılan örnekler çalışma yapılacağı güne kadar -20 °C de bekletildi. Hastanemiz Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında, sandwich ELİSA yöntemiyle E4824Hu katolog nolu BTLAB Co.marka Human Glikoprotein VI, Platelet, GP6 Elisa Kit kullanım klavuzunda belirtilen algoritmalara uygun olarak çalışması gerçekleştirildi. Ölçümler Thermo Fisher Scientific marka, Multiscan™ GO model 1510-03837 seri nolu cihazla gerçekleştirildi.

İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler istatistiksel olarak SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Versiyon 22.0; SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı yardımıyla değerlendirildi. Sürekli değişkenler için normal dağılım varsayımı Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Kategorik veriler sayı(n) ve yüzde(%) ile normal dağılım gösteren sürekli veriler ortalama±standart sapma(SS) ile normal dağılım göstermeyen veriler ise ortanca (25.-75. Persantiller) olarak sunuldu. Kategorik veriler arasındaki ilişki uygunluğuna göre Ki-Kare

analizi ve Fisher'in Kesin testi ve ile incelendi. Sürekli ve kategorik (dikotomik) değişkenler arasındaki ilişki uygunluğuna göre Mann Whitney-U testi ve bağımsız gruplarda T testi ile incelendi Sürekli parametreler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon testi ile incelendi. Genel sağkalım eğrisi için Kaplan–Meier analizi kullanıldı. Parametrelerin ayırt edicilik özelliklerinin kıyaslanabilmesi amaçlı ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrileri çizildi. Kestirim değeri hesaplanmasında Youden İndeksi kullanıldı. Her parametre için her sonlanım noktasına göre sensitivite (duyarlılık), spesifite (özgüllük), pozitif ve negatif prediktif değer, pozitif ve negatif olabilirlik olasılığı (likelihood ratio) hesaplandı. Glikoprotein-6 parametresi ile diğer parametrelerin eğri altındaki alan (EAA) değerlerinin ikili karşılaştırmalarında DeLong testi kullanıldı. ROC hesaplamaları ve karşılaştırmalar için MedCalc®(version 20.015-64 bit) kullanıldı. Yapılan analizlerde p değeri 0,05'in altında olan sonuçlar istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 75 bireyin 38'i (%50,7) erkek, 37'si (%49,3) kadındı. Bireylerin yaş ortalaması 68,68±11,76 olarak hesaplanmıştır. Yaş ortalamaları erkeklerde 67,53±9,54 iken; kadınlarda 69,86±13,71 olarak bulunmuştur.

Çalışma popülasyonu pulmoner emboli tanısı Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile konulmuş olan 50 (%66,7) hastadan (vaka grubu) ve pulmoner emboli şüphesi olmayan acil servise çeşitli sağlık sorunları ile gelmiş 25 (%33,3) hastadan (kontrol grubu) oluşmaktadır. Bu iki grup hasta arasında yaş, cinsiyet, kronik hastalık varlığı sigara kullanımı özelliklerin dağılımı Tablo 7'de sunulmuştur.

Buna göre vaka grubunda yaş ortalaması ile kontrol grubu yaş ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Cinsiyet ve sigara kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Vaka grubunda kronik hastalık varlığı oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kronik hastalıkların her biri tek tek incelendiğinde vaka grubunda hipertansiyon, malignite ve kronik böbrek hastalığı varlığı oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir.

Tablo 7. Vaka ve kontrol grupları arasında tıbbi öykü parametrelerinin dağılımı

		Diagnostik Gruplama		p
		Kontrol grubu(n:25)	Vaka grubu (n:50)	
Yaş (/yıl)		68,96±7,26	69,54±13,88	0,322*
Cinsiyet	**Kadın**	14 (%56,0)	23 (%46,0)	0,414**
	Erkek	11 (%44,0)	27 (%54,0)	
Sigara kullanımı	**Yok**	21 (%84,0)	37 (%74,0)	0,330**
	Var	4 (%16,0)	13 (%26,0)	
Komorbidite durumu				
Yok		10 (%40,0)	3 (%6,0)	**0,001*** **
Var		15 (%60,0)	47 (%94,0)	
Diabetes Mellitus		11 (%44,0)	19 (%38,0)	0,617**
Hipertansiyon		10 (%40,0)	42 (%84,0)	**0,001** **
Atrial Fibrilasyon		5 (%20,0)	9 (%18,0)	0,834**
Kalp Yetmezliği		4 (%16,0)	15 (%30,0)	0,189**
Kronik Böbrek Hastalığı		2 (%8,0)	16 (%32,0)	**0,022** **
Malignite		2 (%8,0)	14 (%28,0)	**0,046** **
Hiperlipidemi		4 (%16,0)	13 (%26,0)	0,330*

***Bağımsız Gruplarda T testi; **Ki-Kare testi; ***Fisher'in Kesin testi.**

Vaka ve kontrol grupları arasında çeşitli laboratuvar parametrelerinin dağılımı ve fark analizleri Tablo 8'de sunulmuştur.

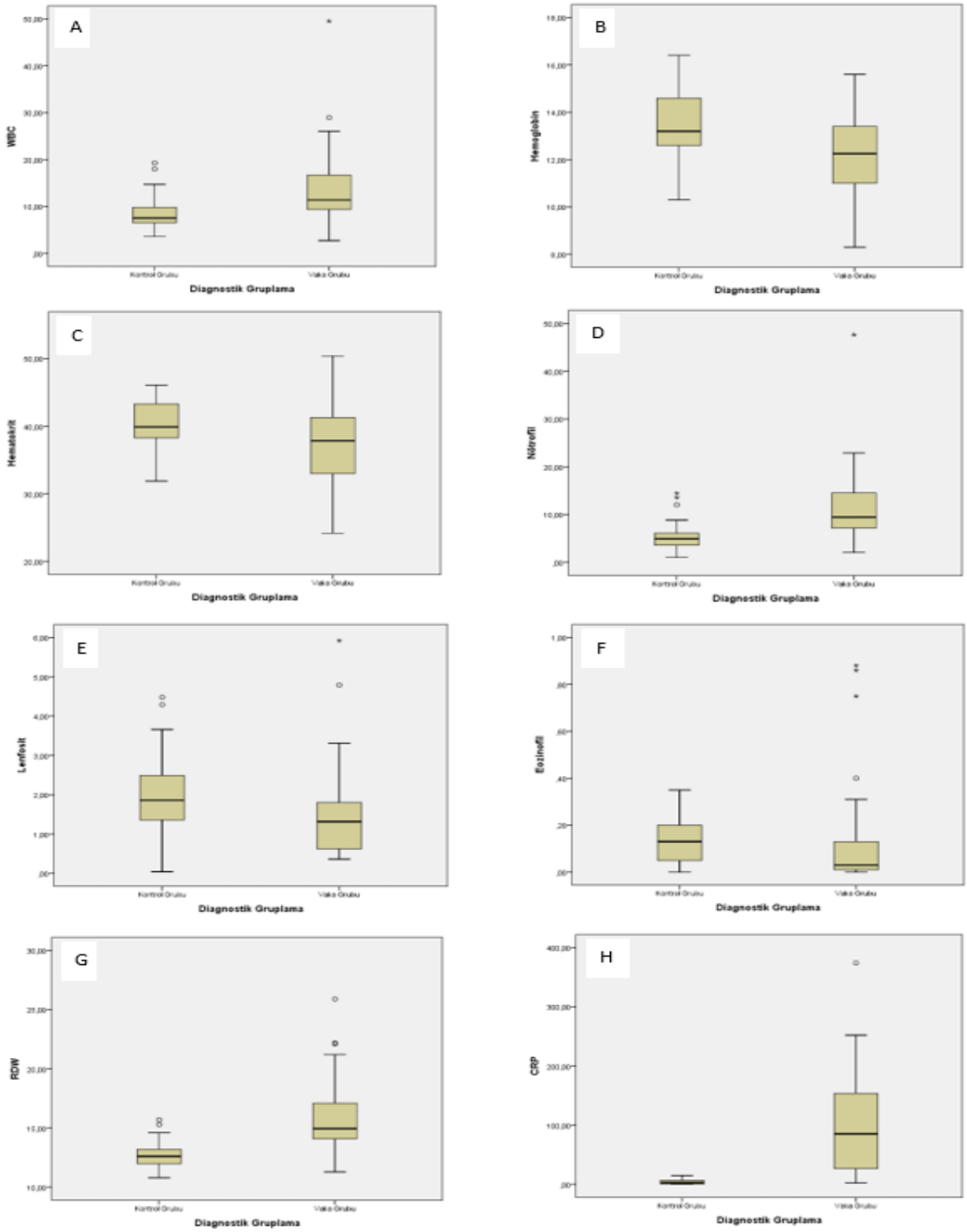
Buna göre vaka grubunda beyaz küre, nötrofil, RDW, CRP, LDH, BNP, D-Dimer, INR, platelet/ lenfosit oranı, nötrofil/ lenfosit oranı, platelet*nötrofil/ lenfosit oranı, pH, laktat ve glikoprotein-6 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Öte yandan vaka grubunda hemoglobin, hematokrit, lenfosit, eozinofil, eozinofil/ monosit oranı, pO_2, pCO_2, SO_2 ve PaO_2/FiO_2 oranları kontrol grubuna göre anlamlı düşük izlenmiştir. Diğer laboratuvar parametreleri için yapılan karşılaştırmalı analizlerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan laboratuvar parametrelerinin dağılımı Şekil 4, 5 ve 6'da sunulmuştur.

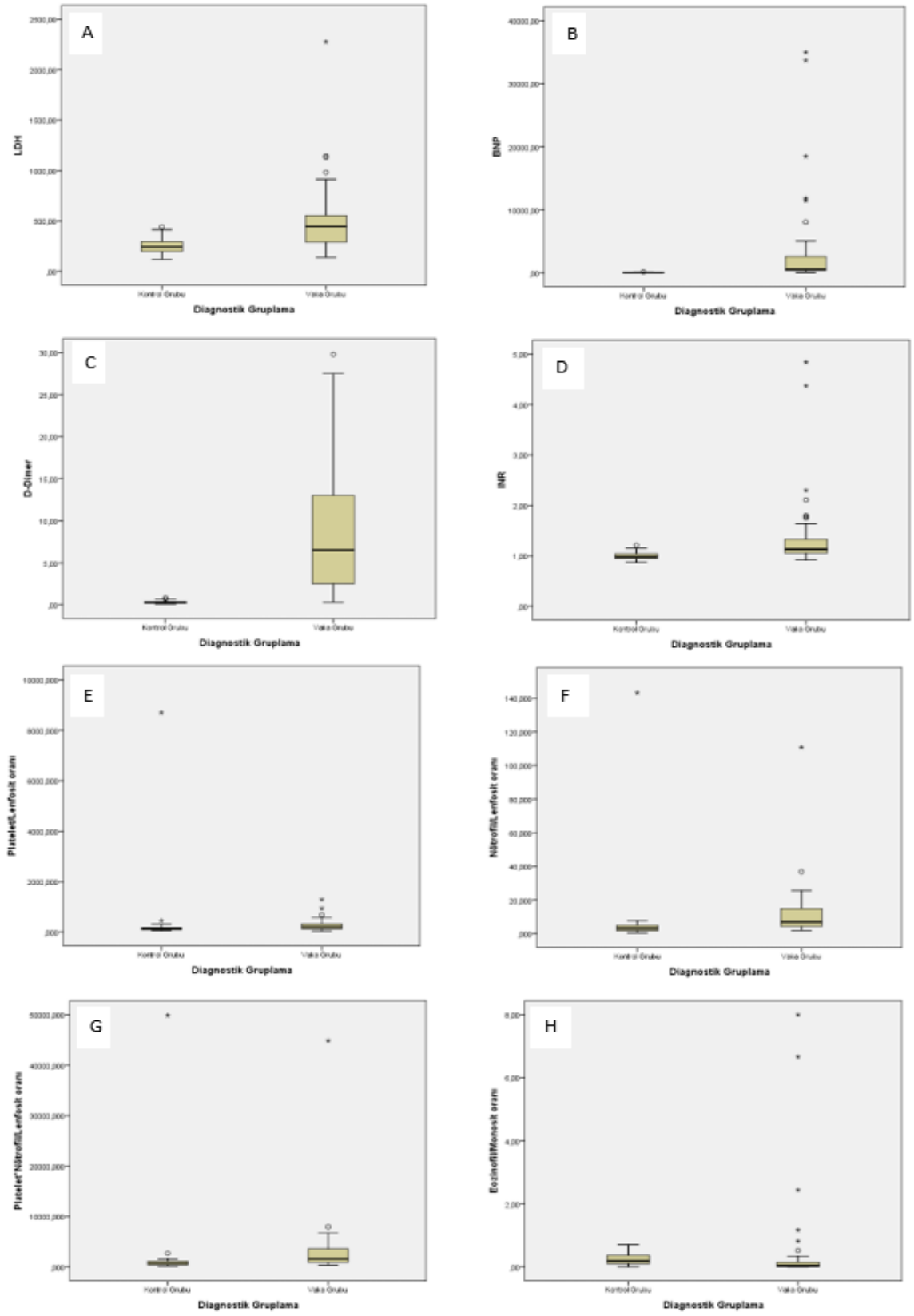
Tablo 8. Vaka ve kontrol grupları arasında laboratuvar parametrelerinin dağılımı

	Diagnostik Gruplama		p
	Kontrol grubu(n:25)	**Vaka grubu (n:50)**	
WBC (10^3/uL)	7,56 (6,55-9,84)	11,41 (9,38-16,70)	**0,001****
Hemoglobin	13,46±1,67	12,19±1,91	**0,006***
Hematokrit	40,01±3,91	37,44±5,93	**0,028***
Platelet	257,0 (225,0-307,0)	255,0 (173,0-396,0)	0,840**
Nötrofil (10^3/uL)	4,95 (3,60-6,09)	9,46 (7,18-14,52)	**0,001****
Lenfosit (10^3/uL)	1,86 (1,36-2,49)	1,31 (0,62-1,80)	**0,011****
Eozinofil (10^3/uL)	0,13 (0,05-0,20)	0,03 (0,01-0,13)	**0,019****
Monosit (10^3/uL)	0,68±0,31	0,76±0,51	0,375*
RDW	12,60 (12,00-13,20)	14,95 (14,10-17,10)	**0,001****
MPV	10,26±0,92	10,46±1,07	0,385*
CRP (mg/L)	4,38±4,34	101,36±87,56	**0,001***
LDH (U/L)	244,0 (200,0-297,0)	449,0 (292,0-555,0)	**0,001****
BNP	55,0 (44,0-98,0)	599,0 (377,0-2604,0)	**0,001****
D-Dimer	0,30 (0,20-0,79)	5,60 (1,20-9,90)	**0,001****
INR	0,98 (0,95-1,04)	1,14 (1,06-1,33)	**0,001****
APTT	24,90 (23,80-26,40)	23,55 (21,60-27,80)	0,301**
PLT/Hb oranı	21,00 (16,25-22,33)	21,88 (13,38-29,77)	0,497**
PLT/LYM oranı	138,20 (96,60-182,61)	199,76 (125,00-321,33)	**0,039****
NEO/LYM oranı	3,17 (1,78-4,89)	6,83 (4,39-14,73)	**0,001****
MPV/PLT oranı	0,038 (0,033-0,045)	0,042 (0,02-0,061)	0,629**
PLT*NEO/LYM oranı	712,52 (417,15-1121,14)	1634,11 (935,29-3575,45)	**0,001****
Eo/Mono oranı	0,18 (0,10-0,36)	0,04 (0,01-0,15)	**0,008****
pH	7,38 (7,36-7,39)	7,42 (7,37-7,48)	**0,007****
pO_2	94,64±1,73	78,55±37,09	**0,004***
pCO_2	38,00 (36,00-39,00)	33,60 (29,10-41,30)	**0,013****
SO_2	96,00 (95,00-98,00)	94,30 (83,70-97,50)	**0,005****
Laktat	9,00 (6,00-11,00)	18,50 (11,00-28,00)	**0,001****
Baz açığı	0,10 (-0,60;0,90)	0,20 (-3,60;2,50)	0,978**
PaO_2/FiO_2 oranı	450,67±8,23	373,98±176,61	**0,001****
Glikoprotein-6	113,24±56,62	259,15±53,48	**0,001***

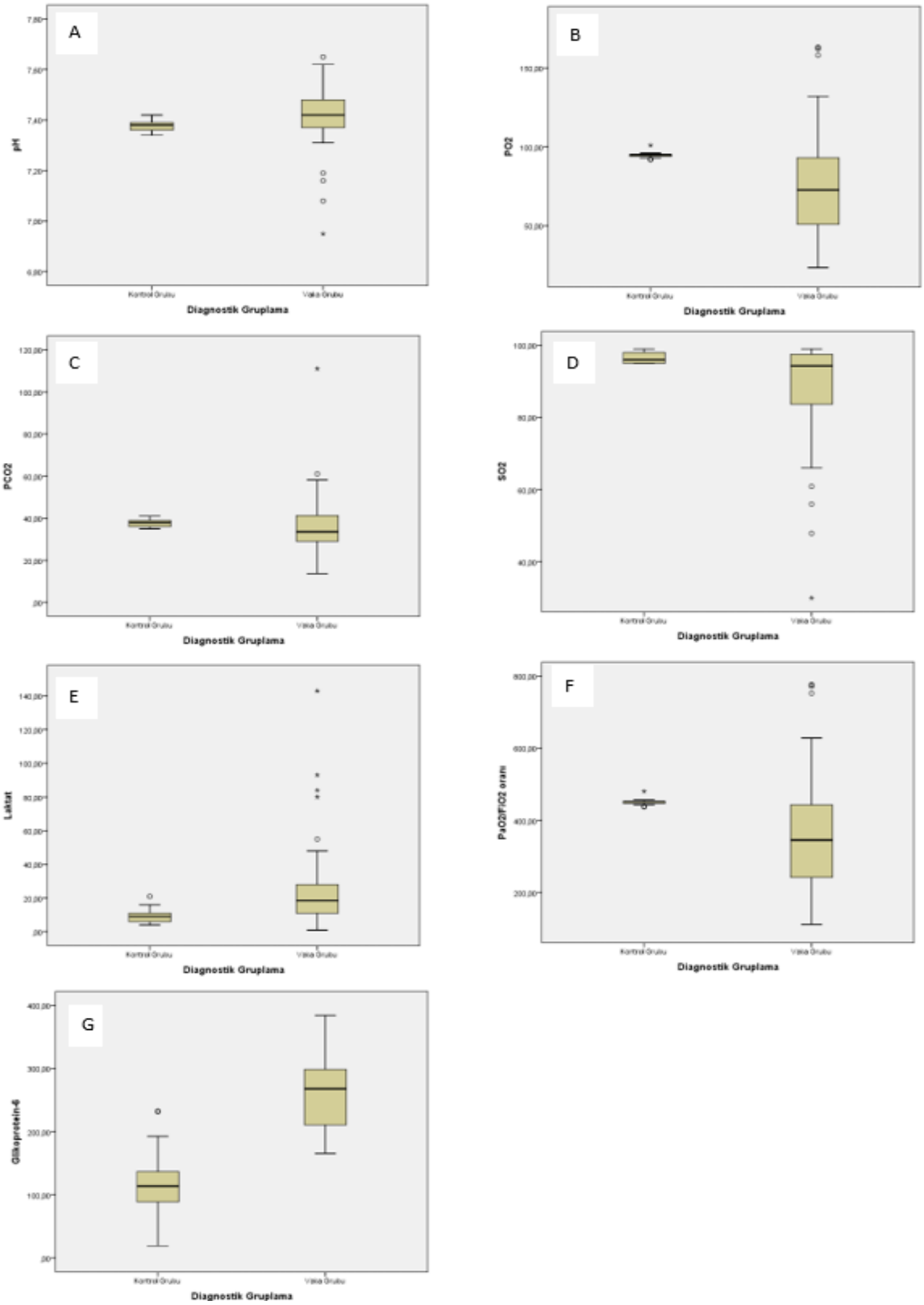
***Bağımsız gruplarda T testi; **Mann Whitney-U testi; WBC:** Beyaz Küre Sayısı**; RDW:** Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği**; MPV:** Ortalama Trombosit Hacmi**; CRP:** C-Reaktif Protein**; LDH**: Laktat Dehidrojenaz**; APTT:** Aktive Parsiyet Tromboplastin Zamanı**; NEO:** Nötrofil**; LYM:** Lenfosit**; EO:** Eozinofil; **Mono:** Monosit**; PLT:** Platelet**. Hb:** Hemoglobin.



Şekil 4. Vaka ve kontrol grupları arasında laboratuvar parametrelerinin dağılımı. A: WBC, B:Hemoglobin, C: Hematokrit, D: Nötrofil, E: Lenfosit, F: Eozinofil, G:RDW, H: CRP.



Şekil 5. Vaka ve kontrol grupları arasında laboratuvar parametrelerinin dağılımı. A: LDH, B: BNP, C: D-Dimer, D: INR, E: Platelet /Lenfosit oranı, F: Nötrofil / Lenfosit oranı, G: Platelet / Lenfosit*Nötrofil oranı, H: Eozinofil / Monosit oranı.



Şekil 6. Vaka ve kontrol grupları arasında laboratuvar parametrelerinin dağılımı. A: pH, B: pO_2, C: pCO_2, D: SO_2, E: Laktat, F: PaO_2/ FiO_2 oranı, G: Glikoprotein-6.

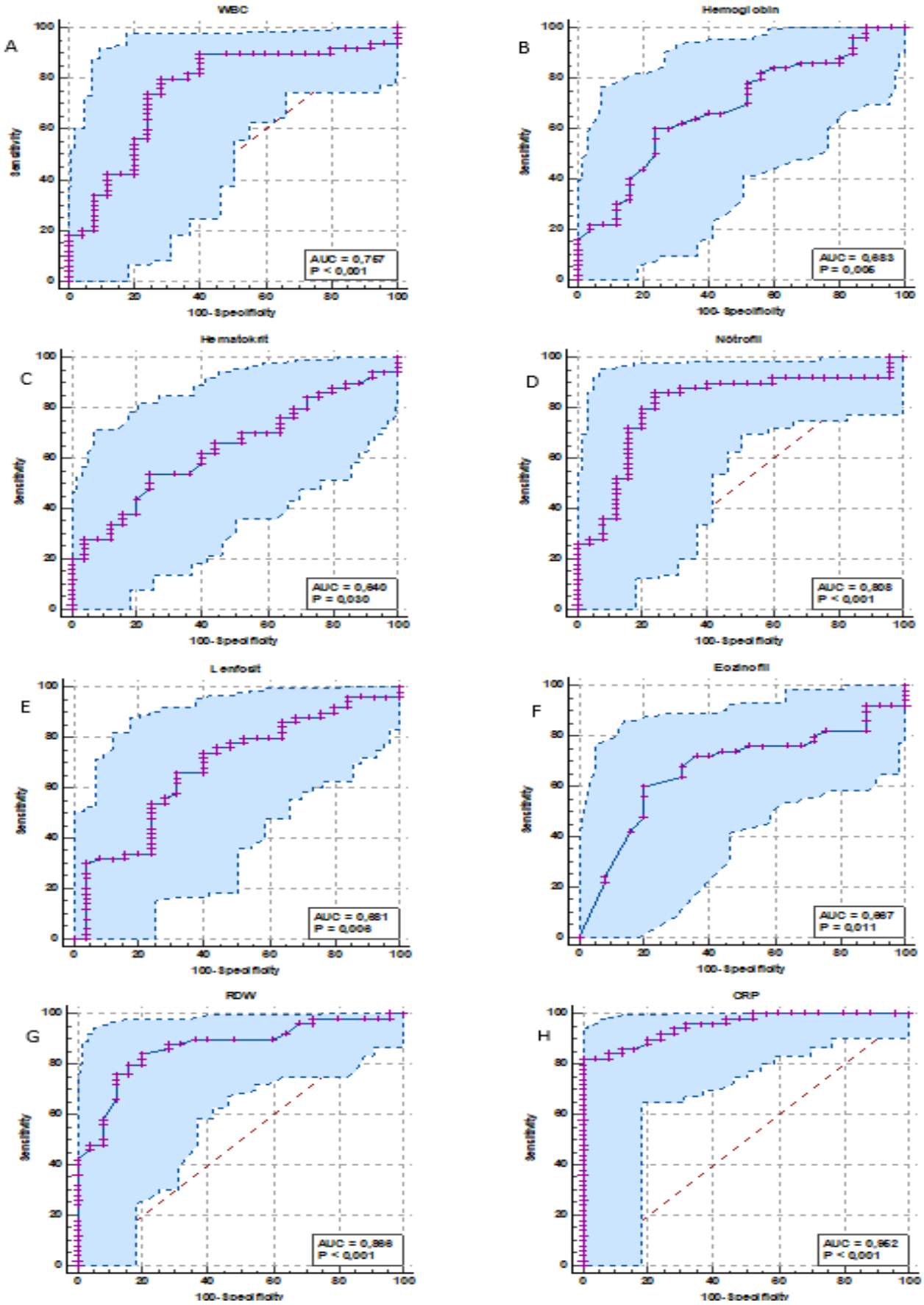
Vaka ve kontrol grubunda anlamlı farklılık izlenen parametreler için ayırt edicilik düzeylerinin belirlenmesi amaçlı ROC analizi yapılarak kestirim değeri, sensitivite (duyarlılık), spesifite (özgüllük), pozitif ve negatif prediktif değer ve pozitif ve negatif olabilirlik olasılığı (likelihood ratio) değerleri hesaplanmış olup sonuçları Tablo 9 ve Şekil 7, 8 ve 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Vaka ve kontrol grubu arasında parametrelerin ayırt edicilik özellikleri

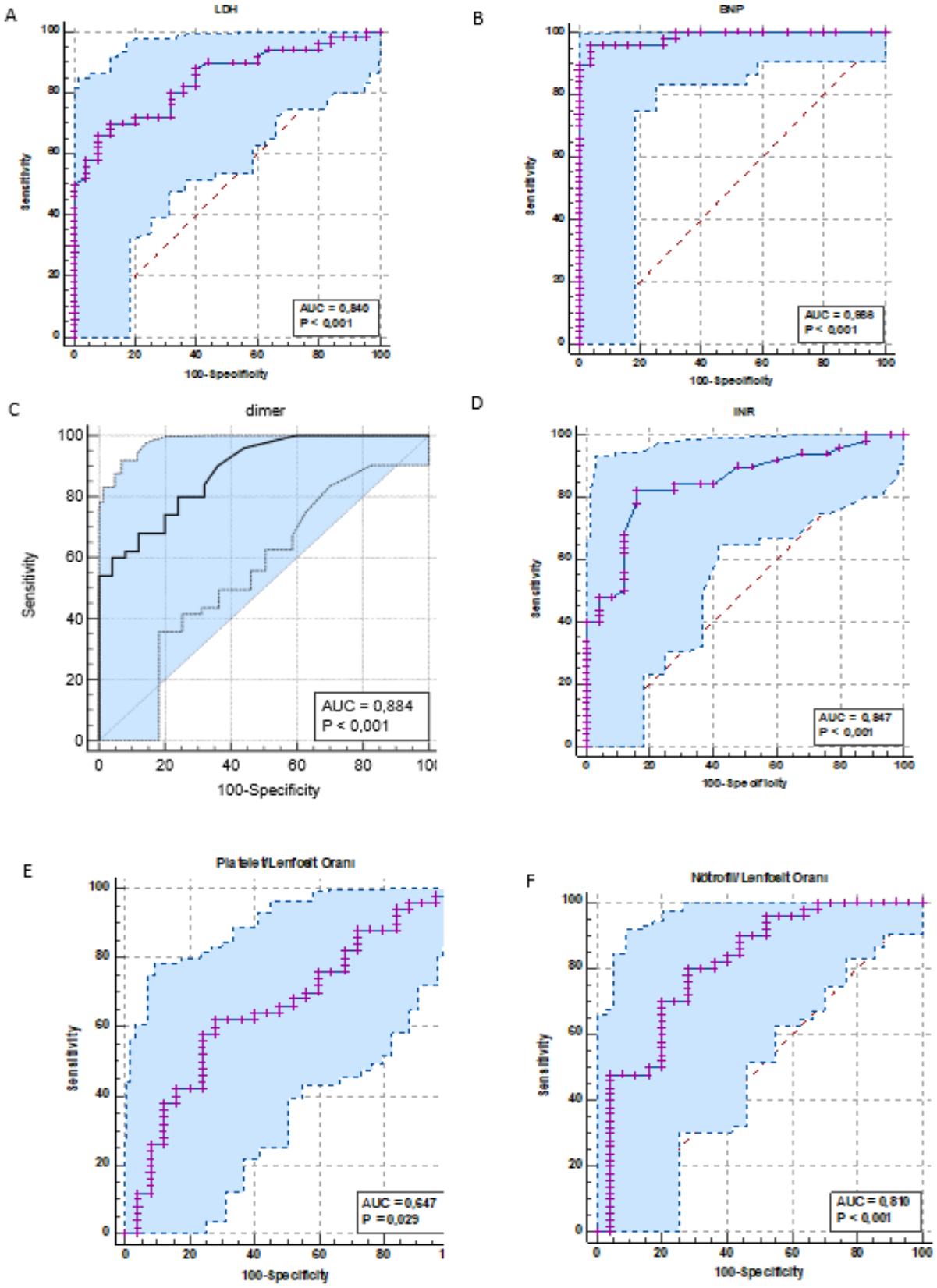
	EAA	%95GA	KD	SE	SP	+PD	-PD	+LR	-LR
WBC	0,757	0,644;0,848	9,13	80,0	72,0	85,1	64,3	2,86	0,28
Hb	0,683	0,565;0,786	12,5	60,0	76,0	83,3	48,7	2,50	0,53
HCT	0,640	0,520;0,747	37,9	54,0	76,0	81,8	45,2	2,25	0,61
Neu	0,808	0,701;0,890	6,09	86,0	76,0	87,8	73,1	3,58	0,18
Lym	0,681	0,563;0,784	1,56	66,0	68,0	80,5	50,0	2,06	0,50
Eo	0,667	0,548;0,771	0,04	60,0	80,0	85,7	50,0	3,00	0,50
RDW	0,866	0,768;0,934	13,2	84,0	80,0	89,4	71,4	4,20	0,20
CRP	0,952	0,877;0,988	15	82,0	100,0	100,0	73,5	-	0,008
LDH	0,840	0,738;0,915	361	70,0	88,0	92,1	59,5	5,83	0,34
BNP	0,986	0,926;1,000	128	96,0	96,0	98,0	92,3	24,0	0,042
D-Dimer	0,884	0,790;0,947	0,79	80,0	76,0	86,9	65,4	3,33	0,26
INR	0,847	0,745;0,920	1,04	82,0	84,0	91,1	70,0	5,12	0,21
Plt/Lym	0,647	0,528;0,754	158,23	62,0	72,0	81,6	48,6	2,21	0,53
Neo/Lym	0,810	0,703;0,892	3,88	80,0	72,0	83,3	54,5	2,50	0,42
Plt*Neo/Lym	0,792	0,683;0,877	1121,14	72,0	76,0	85,7	57,6	3,00	0,37
Eo/Mono	0,690	0,572;0,791	0,074	66,0	80,0	86,8	54,1	3,30	0,43
pH	0,692	0,574;0,793	7,41	58,00	92,0	93,5	52,3	7,25	0,46
pO_2	0,755	0,642;0,847	91	72,0	100,0	100,0	64,1	-	0,28
pCO_2	0,667	0,559;0,781	34,8	62,0	100,0	100,0	56,8	-	0,38
SO_2	0,698	0,581;0,799	94,4	52,0	100,0	100,0	51,0	-	0,48
Laktat	0,743	0,629;0,837	12	68,0	84,0	89,5	56,8	4,25	0,38
PaO_2/FiO_2	0,758	0,645;0,849	438	74,0	100,0	100,0	65,8	-	0,26
Gp-6	0,968	0,899;0,995	169,36	98,0	88,0	94,2	95,7	8,17	0,023

***p<0,001; EAA:** Eğri Altındaki Alan; **%95GA:** %95 Güven Aralığı; **KD:** Kestirim Değeri**; SE:** Sensitivite**; SP:** Spesifite**; PD:** Prediktif Değer**; LR:** Likelihood Ratio. **WBC:** Beyaz küre; **Hb:** Hemoglobin; **HCT**: Hematokrit; **Neu:** Nötrofil; **Lym**: Lenfosit**; Eo**: Eozinofil; **RDW:** Red Cell Distribution Width; **CRP:** C-Reaktif protein; **LDH:** Laktat Dehidrogenaz; **BNP:** Brain Natriüretik Peptit; **INR**:İnternational Normalized Ratio; **Plt:** Platelet; **Mono:** Monosit; **Gp-6**: Glikoprotein-6.

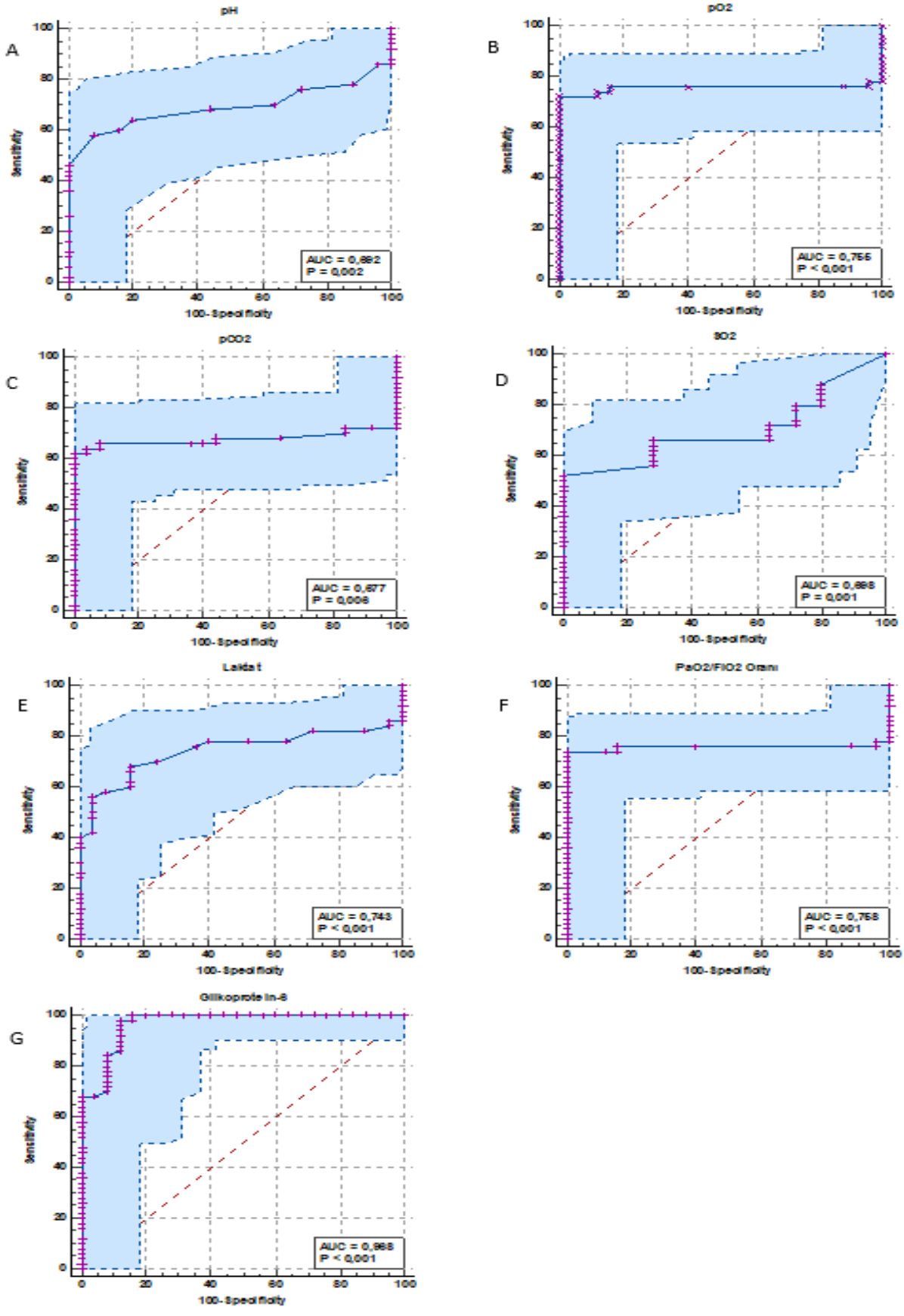
Tabloya göre vaka ve kontrol grupları arasında laboratuvar parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı kestirim değerleri bulunmuştur. Glikoprotein-6 için bulunan 169,36 kestirim değeri için vaka ve kontrol gruplarını ayırt ediciliği %98 duyarlılık, %88,0 özgüllükte olduğu hesaplanmıştır.



Şekil 7. Vaka ve kontrol grubu arasında parametrelerin ROC eğrileri. A: WBC, B:Hemoglobin, C: Hematokrit, D: Nötrofil, E: Lenfosit, F: Eozinofil, G:RDW, H: CR



Şekil 8. Vaka ve kontrol grubu arasında parametrelerin ROC eğrileri. A: LDH, B: BNP, C: D-dimer, D: INR, E: Platelet /Lenfosit oranı, F: Nötrofil / Lenfosit oranı.



Şekil 9. Vaka ve kontrol grubu arasında parametrelerin ROC eğrileri. A: pH, B: pO_2, C: pCO_2, D: SO_2, E: Laktat, F: PaO_2/ FiO_2 oranı, G: Glikoprotein-6.

Vaka ve kontrol grubu arasında parametrelerin Glikoprotein-6 ile ikili olarak karşılaştırmalı ROC analizi sonuçları Tablo 10'da sunulmuştur.

Buna göre Glikoprotein-6 için hesaplanmış olan EAA değeri beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, nötrofil, lenfosit, eozinofil, RDW, LDH, D-dimer, INR, platelet/lenfosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı, platelet*nötrofil/lenfosit oranı, eozinofil/monosit oranı, pH, pO_2, pCO_2, SO_2, laktat ve PaO_2/FiO_2 oranları için hesaplanan EAA değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Öte yandan CRP ve BNP parametreleri için hesaplanan EAA değerleri ile Glikoprotein-6 için hesaplanan EAA değerleri arasında istatsitiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Tablo 10. Vaka ve kontrol grubu arasında Glikoprotein-6 ile diğer parametrelerin ROC analizlerinin ikili karşılaştırma sonuçları

	Glikoprotein-6			
	AAF	**S.H.**	**%95GA**	**P***
WBC	0,211	0,068	0,078;0,344	**0,002**
Hb	0,285	0,067	0,153;0,417	**0,001**
HCT	0,328	0,068	0,195;0,461	**0,001**
Neu	0,160	0,062	0,038;0,282	**0,010**
Lym	0,287	0,066	0,158;0,416	**0,001**
Eo	0,301	0,068	0,168;0,434	**0,001**
RDW	0,102	0,047	0,008;0,194	**0,032**
CRP	0,016	0,030	-0,045;0,075	0,604
LDH	0,128	0,052	0,026;0,229	**0,014**
BNP	0,018	0,021	-0,024;0,059	0,410
D-Dimer	0,083	0,041	0,003;0,164	**0,041**
INR	0,121	0,050	0,023;0,219	**0,016**
Plt/Lym	0,321	0,069	0,187;0,455	**0,001**
Neo/Lym	0,158	0,058	0,043;0,272	**0,007**
Plt*Neo/Lym	0,176	0,061	0,056;0,296	**0,004**
Eo/Mono	0,278	0,069	0,144;0,413	**0,001**
pH	0,276	0,064	0,151;0,401	**0,001**
pO_2	0,213	0,064	0,087;0,339	**0,001**
pCO_2	0,291	0,068	0,157;0,424	**0,001**
SO_2	0,270	0,064	0,145;0,395	**0,001**
Laktat	0,225	0,061	0,106;0,344	**0,001**
PaO_2/FiO_2	0,210	0,064	0,084;0,337	**0,001**

***DeLong test; AAF:** Alanlar Arasındaki Fark**; SH:** Standart Hata; **%95GA:** %95 Güven Aralığı; **WBC:** Beyaz küre; **Hb:** Hemoglobin; **HCT**: Hematokrit; **Neu:** Nötrofil; **Lym**: Lenfosit**; Eo**: Eozinofil; **RDW:** Red Cell Distribution Width; **CRP:** C-Reaktif protein; **LDH:** Laktat Dehidrogenaz; **BNP:** Brain Natriüretik Peptit; **INR**:İnternational Normalized Ratio; **Plt:** Platelet; **Mono:** Monosit;

Pulmoner emboli olmayan hastalar (n:25) çalışma dışı bırakılarak pulmoner emboli tanısı alan hastalarda (n:50) Glikoprotein-6 ile çeşitli sürekli parametreler arasındaki korelasyon Tablo 11'de sunulmuştur.

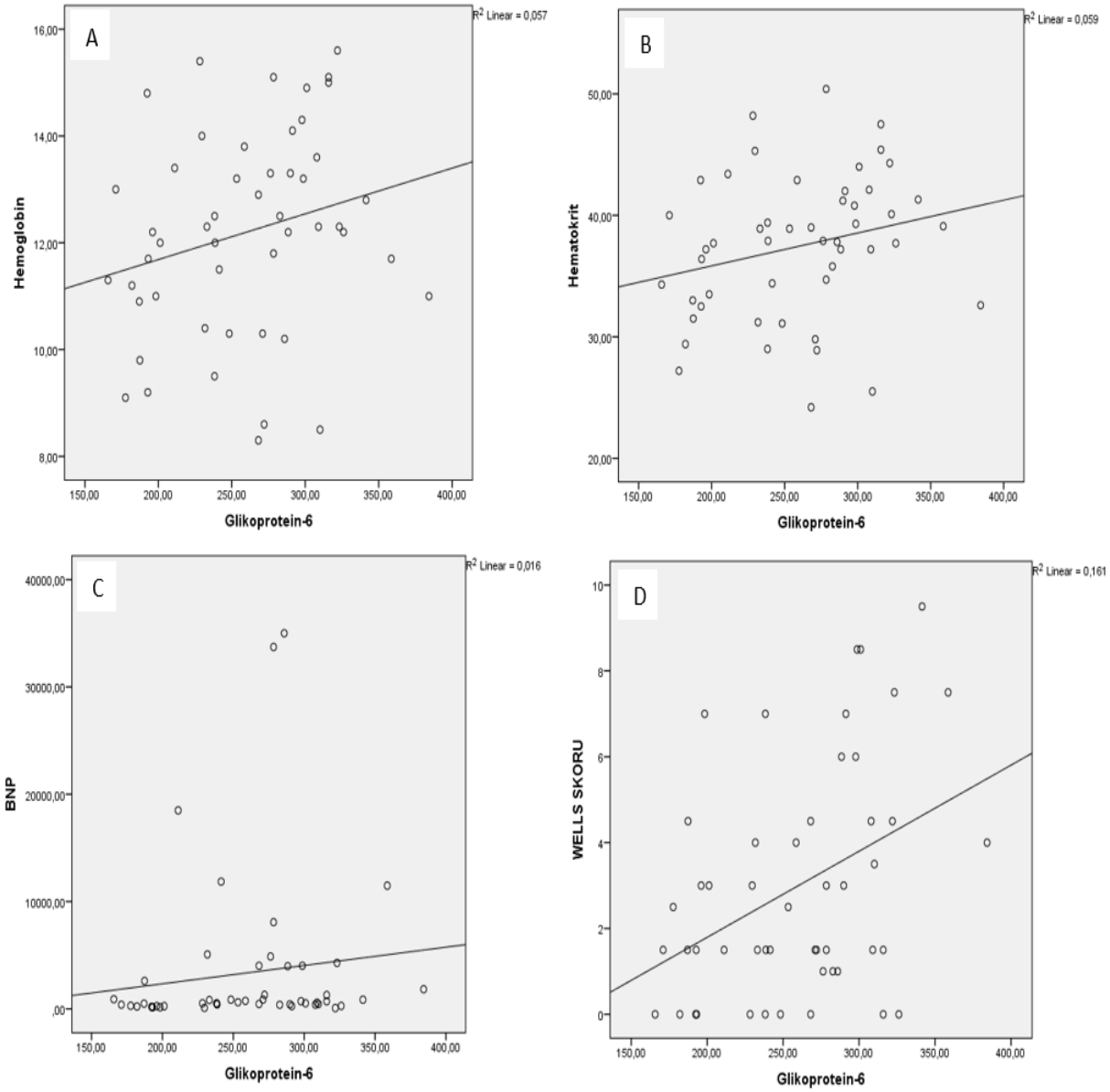
Buna göre pulmoner emboli tanılı hastalarda glikoprotein-6 düzeyleri ile hemoglobin ve BNP arasında aynı yönlü düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Glikoprotein-6 ile hematokrit, D-dimer, WELLS skoru arasında aynı yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Anlamlı korelasyon saptanan parametreler arası dağılım grafikleri Şekil 10'da sunulmuştur. Yapılan diğer analizlerde diğer parametreler ile glikoprotein-6 arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 11. Glikoprotein-6 ile çeşitli parametreler arasındaki korelasyon analizi

	Glikoprotein-6	
	r	**p***
WBC (10^3/uL)	-0,187	0,194
Hemoglobin	**0,291**	**0,040**
Hematokrit	**0,311**	**0,028**
Platelet	-0,042	0,774
Nötrofil (10^3/uL)	-0,212	0,140
Lenfosit (10^3/uL)	0,111	0,444
Eozinofil (10^3/uL)	0,115	0,426
Monosit (10^3/uL)	-0,149	0,302
RDW	-0,173	0,230
MPV	-0,044	0,762
CRP (mg/L)	-0,020	0,890
LDH (U/L)	0,075	0,603
BNP	**0,290**	**0,041**
D-Dimer	0,565	**0,010**
INR	0,033	0,818
APTT	0,134	0,352
PLT/Hb oranı	-0,109	0,450
PLT/LYM oranı	-0,103	0,475
NEO/LYM oranı	-0,259	0,069
MPV/PLT oranı	0,022	0,882
PLT*NEO/LYM oranı	-0,235	0,101
Eo/Mono oranı	0,131	0,363
pH	-0,168	0,244
pO_2	0,247	0,083
pCO_2	-0,112	0,440
SO_2	0,187	0,193
Laktat	0,010	0,947

Baz açığı	-0,197	0,170
PaO_2/FiO_2 oranı	0,247	0,083
Wells skoru	**0,374**	**0,007**
PESİ skoru	0,216	0,131
Q-SOFA skoru	0,019	0,896

r: Spearman korelasyon katsayısı; WBC: Beyaz Küre Sayısı**; RDW:** Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği**; MPV:** Ortalama Trombosit Hacmi**; CRP:** C-Reaktif Protein**; LDH**: Laktat Dehidrojenaz**; APTT:** Aktive Parsiyet Tromboplastin Zamanı**; NEO:** Nötrofil**; LYM:** Lenfosit**; EO:** Eozinofil; **Mono:** Monosit**; PLT:** Platelet**. Hb:** Hemoglobin.



Şekil 10. Glikoprotein-6 ile çeşitli parametreler arası saçılım garfiği. A: Hemoglobin, B: Hematokrit, C: BNP, D: WELLS skoru.

Pulmoner emboli tanılı hastalar PESİ skoruna göre düşük riskli (n:16) ve yüksek riskli (n:34) olmak üzere iki gruba ayrılmış olup iki grup arasında yaş, cinsiyet, kronik hastalık varlığı sigara kullanımı özelliklerin dağılımı Tablo 12'de sunulmuştur. Buna göre PESİ skoruna göre yüksek riskli hasta grubunda yaş, atrial fibrilasyon varlığı, kalp yetmezliği varlığı ve malignite varlığı düşük riskli hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken sigara içme durumu anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Yapılan diğer karşılaştırmalı analizlerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Tablo 12. PESİ skoruna göre gruplar arasında tıbbi öykü parametrelerinin dağılımı

		PESİ Skoruna göre gruplar		p
		Düşük riskli (n:16)	**Yüksek riskli (n:34)**	
Yaş (/yıl)		58,06±12,44	75,41±11,23	**0,001***
Cinsiyet	**Kadın**	8 (%50,0)	15 (%44,1)	0,697**
	Erkek	8 (%50,0)	19 (%55,9)	
Sigara kullanımı	**Yok**	7 (%43,8)	30 (%88,2)	**0,002*****
	Var	9 (%56,3)	4 (%11,8)	
Komorbidite durumu				
Yok		2 (%12,5)	1 (%2,9)	0,237***
Var		14 (%87,5)	33 (%97,1)	
Diabetes Mellitus		4 (%25,0)	15 (%44,1)	0,194**
Hipertansiyon		12 (%75,0)	30 (%88,2)	0,249***
Atrial Fibrilasyon		-	9 (%26,5)	**0,043*****
Kalp Yetmezliği		1 (%6,3)	14 (%41,2)	**0,019*****
Kronik Böbrek Hastalığı		3 (%18,8)	13 (%38,2)	0,168**
Malignite		1 (%6,3)	13 (%38,2)	**0,021*****
Hiperlipidemi		5 (%31,3)	8 (%23,5)	0,731***

***Bağımsız Gruplarda T testi; **Ki-Kare testi; ***Fisher'in Kesin testi.**

PESİ skoruna göre düşük riskli ve yüksek riskli hasta grupları arasında vital bulguların dağılımı ve fark analizleri Tablo 13'de sunulmuştur. PESİ skoruna göre yüksek riskli hastalarda solunum sayısı ve nabız sayısı düşük riskli hastalara göre anlamlı olarak yüksek iken sistolik kan basıncı ve nabız basıncı anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Tablo 13. Düşük ve yüksek riskli hasta grupları arasında vital bulguların dağılımı

	PESİ skoruna göre gruplar		p
	Düşük riskli (n:16)	**Yüksek riskli (n:34)**	
GKS	15,0 (15,0-15,0)	15,0 (14,8-15,0)	0,153**
SKB	125,75±14,67	114,65±18,49	**0,040***
DKB	71,06±15,73	71,85±12,60	0,849*
NB	54,69±16,72	42,79±12,09	**0,006***
OAB	89,29±13,21	86,12±13,69	0,443*
SO_2	95,0 (95,0-97,0)	95,0 (93,0-98,0)	0,667**
SS	19,81±2,88	25,85±7,54	**0,003***
Ateş (C°)	36,33±0,18	36,38±0,21	0,430*
Nabız (/dk)	90,75±10,01	109,50±22,31	**0,002***

***Bağımsız gruplarda T testi; **Mann Whitney-U testi; GKS:** Glascow Koma Skalası**; SKB:** Sistolik Kan Basıncı; **DKB:** Diastolik Kan Basıncı**; NB:** Nabız Basıncı**; OAB:** Ortalama Arter Basıncı; **SO_2**: Oksijen Saturasyonu**; SS:** Solunum Sayısı.

PESİ skoruna göre düşük riskli ve yüksek riskli hasta grupları arasında çeşitli laboratuvar parametrelerinin dağılımı ve fark analizleri Tablo 14'de sunulmuştur. PESİ skoruna göre düşük riskli hasta grubu ile yüksek riskli hasta grupları arasında laboratuvar parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 14. Düşük ve yüksek riskli hasta grupları arasında laboratuvar parametrelerinin dağılımı

	PESİ skoruna göre gruplar		p
	Düşük riskli (n:16)	**Yüksek riskli (n:34)**	
WBC (10^3/uL)	12,99 (8,54-17,11)	11,25 (10,18-16,70)	0,975**
Hemoglobin	11,89±2,03	12,34±1,87	0,446*
Hematokrit	36,36±6,95	37,95±5,44	0,381*
Platelet	232,88±116,32	297,21±149,22	0,136*
Nötrofil (10^3/uL)	9,82 (7,16-14,13)	9,17 (7,61-14,52)	0,917**
Lenfosit (10^3/uL)	1,36 (0,66-2,19)	1,31 (0,62-1,69)	0,731**

Eozinofil (10^3/uL)	0,06 (0,06-0,23)	0,02 (0,01-0,09)	0,384**
Monosit (10^3/uL)	0,82±0,63	0,74±0,44	0,600*
RDW	15,55 (14,55-17,15)	14,75 (13,80-16,80)	0,546**
MPV	10,80±1,38	10,31±0,87	0,129*
CRP (mg/L)	69,51±83,32	116,35±86,65	0,077*
LDH (U/L)	454,00 (277,00-511,50)	441,50 (292,00-653,00)	0,423**
BNP	489,50 (235,00-1072,50)	663,30 (420,00-4016,00)	0,228**
D-Dimer	4,95±5,41	7,42±6,33	0,185*
Troponin	69,95 (11,45-268,85)	61,75 (14,30-276,00)	0,909**
INR	1,08 (0,97-1,42)	1,16 (1,08-1,32)	0,193**
APTT	23,80 (20,60-27,80)	23,45 (21,70-27,80)	0,827**
PLT/Hb oranı	20,48±12,50	24,72±13,42	0,292*
PLT/LYM oranı	165,56 (107,61-213,59)	252,66 (136,84-353,33)	0,061**
NEO/LYM oranı	6,75 (5,01-14,02)	7,07 (4,39-15,43)	0,677**
MPV/PLT oranı	0,04 (0,03-0,08)	0,04 (0,02-0,06)	0,176**
PLT*NEO/LYM oranı	1512,69(1070,38-1832,95)	2084,05 (856,63-4740,51)	0,220**
Eo/Mono oranı	0,10 (0,02-0,17)	0,03 (0,001-0,07)	0,347**
pH	7,42 (7,39-7,49)	7,42 (7,36-7,47)	0,472**
pO_2	87,92±39,55	74,14±35,62	0,244*
pCO_2	30,70 (27,75-36,55)	33,90 (30,40-42,30)	0,151**
SO_2	95,40 (86,80-98,75)	93,70 (81,40-97,10)	0,308**
Laktat	20,50 (14,00-29,50)	16,50 (7,00-26,00)	0,232**
Baz açığı	-0,95 (-4,40; 1,65)	0,70 (-3,6;2,90)	0,512**
PaO_2/FiO_2 oranı	418,66±188,34	352,95±169,60	0,223*
Glikoprotein-6	251,89±45,58	262,57±57,14	0,516*

***Bağımsız gruplarda T testi; **Mann Whitney-U testi; **WBC:** Beyaz Küre Sayısı**; RDW:** Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği**; MPV:** Ortalama Trombosit Hacmi**; CRP:** C-Reaktif Protein**; LDH**: Laktat Dehidrojenaz**; APTT:** Aktive Parsiyet Tromboplastin Zamanı**; NEO:** Nötrofil**; LYM:** Lenfosit**; EO:** Eozinofil; **Mono:** Monosit**; PLT:** Platelet**. Hb:** Hemoglobin.

Pulmoner emboli tanılı hastalarda PESİ skoruna göre düşük ve yüksek riskli hasta grupları arasında EKG bulgularının karşılaştırmalı analizi Tablo 15'de sunulmuştur. PESİ skoruna göre yüksek riskli hasta grubunda atrial fibrilasyon izlenme oranı düşük riskli hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Yapılan diğer analizlere göre EKG bulguları bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 15. PESİ skoruna göre düşük ve yüksek riskli hasta grupları arasında EKG bulgularının karşılaştırmalı analizi

	PESİ Skoruna göre gruplar		**p**
	Düşük riskli (n:16)	**Yüksek riskli (n:34)**	
Yok	6 (%37,5)	6 (%17,6)	0,163*

EKG'de patoloji varlığı	**Var**	10 (%62,5)	28 (%82,4)	
Atrial Fibrilasyon	**Yok**	16 (%100,0)	25 (%73,5)	**0,043***
	Var	-	9 (%26,5)	
Sinüs taşikardisi	**Yok**	12 (%75,0)	20 (%58,8)	0,266**
	Var	4 (%25,0)	14 (%41,2)	
S1Q3T3	**Yok**	12 (%75,0)	26 (%76,5)	1,000*
	Var	4 (%25,0)	8 (%23,5)	
aVR'de ST elevasyonu	**Yok**	12 (%75,0)	28 (%82,4)	0,707*
	Var	4 (%25,0)	6 (%17,6)	
V1-V4'te T negatifliği	**Yok**	14 (%87,5)	24 (%70,6)	0,292*
	Var	2 (%12,5)	10 (%29,4)	

***Fisher'in Kesin Testi; **Ki-Kare Testi**

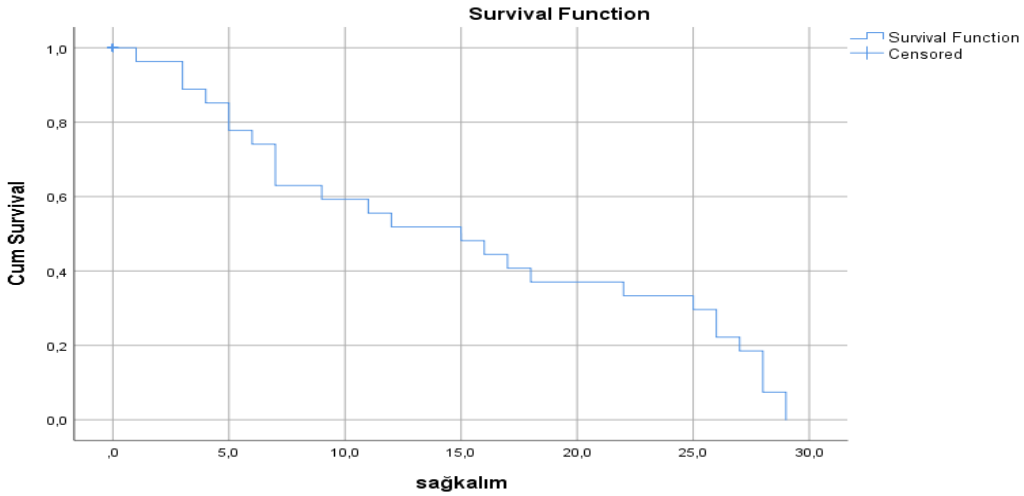
Pulmoner emboli tanılı hastalarda PESİ skoruna göre düşük ve yüksek riskli hasta grupları arasında Ekokardiyografi bulgularının karşılaştırmalı analizi Tablo 16'da sunulmuştur. PESİ skoruna göre düşük riskli ve yüksek riskli hasta grupları arasında EKO bulguları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 16. PESİ skoruna göre düşük ve yüksek riskli hasta grupları arasında EKO bulgularının karşılaştırmalı analizi

		PESİ Skoruna göre gruplar		**p**
		Düşük riskli (n:16)	**Yüksek riskli (n:34)**	
EKO'da patoloji varlığı	**Yok**	11 (%68,8)	15 (%44,1)	0,104**
	Var	5 (31,3)	19 (%55,9)	
D-Shape varlığı	**Yok**	15 (%93,8)	27 (%79,4)	0,409*
	Var	1 (%6,3)	7 (%20,6)	
PAB>25mmHg	**Yok**	11 (%68,8)	20 (%58,8)	0,500*
	Var	5 (%31,3)	14 (%41,2)	
TAPSE<16mm	**Yok**	2 (%12,5)	9 (%26,5)	0,466*
	Var	14 (%87,5)	25 (%73,5)	
Dilate sağ ventrikül	**Yok**	11 (%68,8)	16 (%47,1)	0,151**
	Var	5 (%31,3)	18 %52,9)	
PA/Aort çapı	**<1**	11 (%68,8)	21 (%61,8)	0,631**
	≥1	5 (%31,3)	13 (%38,2)	
SaV/SoV çapı	**<1**	11 (%68,8)	15 (%44,1)	0,104**
	≥1	5 (%31,3)	19 (55,9)	

***Fisher'in Kesin Testi; **Ki-Kare Testi; PAB:** Pulmoner Arter Basıncı**; PA:** Pulmoner Arter; **SaV: Sağ Ventrikül; SoV: Sol Ventrikül**

Pulmoner emboli tanılı hastalarda 30 günlük takip süresi sonunda 27 (%54,0) hasta exitus olarak izlenmişken, 23 (%46,0) hasta sağ olarak izlenmiştir. Hastalardaki sağkalım eğrisi Şekil 11'de sunulmuştur. Hasta popülasyonunda hesaplanan medyan sağkalım süresi 15.00 (6,51-23,48) gün olarak izlenmiştir.



Şekil 11. Pulmoner emboli tanılı hastalarda genel sağkalım eğrisi.

Pulmoner emboli tanılı hastalarda takip süresi sonunda exitus izlenen ve sağ olarak izlenen hastalar iki gruba ayrılmış olup iki grup arasında yaş, cinsiyet, kronik hastalık varlığı sigara kullanımı özelliklerin dağılımı Tablo 17'de sunulmuştur.

Buna göre izlem sonu durumuna göre sağ ve eksitus olan hasta grupları arasında bakılan parametreler bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 17. İzlem sonu duruma göre gruplar arasında tıbbi öykü parametrelerinin dağılımı

		İzlem sonu durum		p
		Sağ (n:23)	Exitus (n:27)	
Yaş (/yıl)		68,09±14,55	71,37±13,82	0,418*
Cinsiyet	**Kadın**	8 (%34,8)	15 (%55,6)	0,142**
	Erkek	15 (%65,2)	12 (%44,4)	
Sigara kullanımı	**Yok**	16 (%69,6)	21 (%77,8)	0,509**
	Var	7 (%30,4)	6 (%22,2)	
Komorbidite durumu				

	Yok	2 (%8,7)	1 (%3,7)	0,588***
	Var	21 (%91,3)	26 (%96,3)	
Diabetes Mellitus		7 (%30,4)	12 (%44,4)	0,309**
Hipertansiyon		20 (%87,0)	22 (%81,5)	0,711***
Atrial Fibrilasyon		5 (%21,7)	4 (%14,8)	0,715***
Kalp Yetmezliği		6 (%26,1)	9 (%33,3)	0,577**
Kronik Böbrek Hastalığı		7 (%30,4)	9 (%33,3)	0,827**
Malignite		4 (%17,4)	10 (%37,0)	0,123**
Hiperlipidemi		5 (%21,7)	8 (%29,6)	0,747**
WELLS skoru	**Düşük-Orta olasılık**	20 (%87,0)	22 (%81,5)	0,711***
	Yüksek olasılık	3 (%13,0)	5 (%18,5)	
PESİ skoru	**Düşük risk**	10 (%43,5)	6 (%22,2)	0,136**
	Yüksek risk	13 (%56,5)	21 (%77,8)	

***Bağımsız Gruplarda T testi; **Ki-Kare testi; ***Fisher'in Kesin testi.**

İzlem sonrası duruma göre sağ ve exitus olarak izlenen hasta grupları arasında vital bulguların dağılımı ve fark analizleri Tablo 18'de sunulmuştur. Vital bulgular bakımından sağ ve exitus izlenen hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Tablo 18. İzlem sonu duruma göre gruplar arasında vital bulguların dağılımı

	İzlem sonu durum		**p**
	Sağ (n:23)	**Exitus (n:27)**	
GKS	15,0 (15,0-15,0)	15,0 (14,5-15,0)	0,084**
SKB	119,30±19,13	117,26±17,25	0,693*
DKB	71,35±17,18	71,81±9,73	0,905*
NB	47,96±15,60	45,44±14,04	0,552*
OAB	87,33±16,27	86,96±10,88	0,924*
SO_2	95,91±1,91	94,22±3,92	0,054*
SS	22,39±6,70	25,22±7,10	0,156*
Ateş (C°)	36,38±0,17	36,35±0,22	0,547*
Nabız (/dk)	97,48±20,28	108,63±20,73	0,062*

***Bağımsız gruplarda T testi; **Mann Whitney-U testi; GKS:** Glascow Koma Skalası**; SKB:** Sistolik Kan Basıncı; **DKB:** Diastolik Kan Basıncı**; NB:** Nabız Basıncı**; OAB:** Ortalama Arter Basıncı; **SO_2:** Oksijen Saturasyonu**; SS:** Solunum Sayısı.

İzlem sonrası duruma göre sağ ve exitus olarak izlenen hasta grupları arasında çeşitli laboratuvar parametrelerinin dağılımı ve fark analizleri Tablo 19'da sunulmuştur. Buna göre izlem sonu durumuna göre exitus izlenen hastalarda LDH ve CRP düzeyleri sağ izlenen hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Öte yandan yapılan diğer karşılaştırmalı analizlerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Tablo 19. İzlem sonu duruma göre gruplar arasında laboratuvar parametrelerinin dağılımı

	İzlem sonu durum		p
	Sağ (n:23)	**Exitus (n:27)**	
WBC (10^3/uL)	10,60 (8,68-15,72)	12,35 (10,43-16,50)	0,220**
Hemoglobin	12,28±1,98	12,12±1,89	0,772*
Hematokrit	37,91±5,90	37,04±6,05	0,611*
Platelet	297,22±164,32	259,07±119,40	0,348*
Nötrofil (10^3/uL)	8,67 (6,37-11,83)	10,80 (7,78-14,83)	0,147**
Lenfosit (10^3/uL)	1,31 (0,63-1,65)	1,32 (0,64-1,85)	0,778**
Eozinofil (10^3/uL)	0,05 (0,02-0,19)	0,01 (0,00-0,07)	0,051**
Monosit (10^3/uL)	0,890±0,48	0,65±0,51	0,084*
RDW	14,60 (13,50-17,10)	15,70 (14,55-16,95)	0,284**
MPV	10,24±1,15	10,65±0,98	0,181*
CRP (mg/L)	58,85±62,24	137,57±90,63	**0,001***
LDH (U/L)	390,00 (257,50-475,00)	485,00 (416,00-631,50)	**0,018****
BNP	521,00 (257,65-1946,00)	620,00 (422,00-2921,50)	0,289**
D-Dimer	5,74±6,08	7,40±6,14	0,345*
Troponin	41,50 (9,80-191,10)	77,90 (29,05-326,90)	0,110**
INR	1,10 (1,01-1,23)	1,26 (1,10-1,40)	0,054**
APTT	24,00 (21,90-27,85)	23,40 (21,60-27,45)	0,808**
PLT/Hb oranı	25,21±15,63	21,78±10,67	0,364*
PLT/LYM oranı	185,37 (126,98-324,41)	215,91 (129,29-290,24)	0,977**
NEO/LYM oranı	6,18 (4,02-13,05)	8,60 (4,58-15,90)	0,307**
MPV/PLT oranı	0,04 (0,02-0,06)	0,05 (0,03-0,06)	0,408**
PLT*NEO/LYM oranı	1616,75(935,14-2878,54)	1779,02(1220,56-3927,26)	0,620**
Eo/Mono oranı	0,06 (0,03-0,17)	0,02 (0,00-0,09)	0,055**
pH	7,41 (7,36-7,45)	7,46 (7,38-7,48)	0,163**
pO_2	86,28±39,42	71,96±34,35	0,176*
pCO_2	35,30 (29,15-47,30)	33,20 (29,25-36,20)	0,340**
SO_2	95,0 (86,90-97,05)	90,80 (81,30-97,30)	0,288**
Laktat	18,00 (9,00-23,50)	21,00 (11,50-30,00)	0,259**
Baz açığı	1,10 (-4,40;2,75)	-0,30 (-3,55;1,70)	0,566**
PaO_2/FiO_2 oranı	410,85±187,73	342,57±163,51	0,176*
Glikoprotein-6	260,80±49,25	257,75±57,74	0,843*

***Bağımsız gruplarda T testi; **Mann Whitney-U testi; **WBC:** Beyaz Küre Sayısı**; RDW:** Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği**; MPV:** Ortalama Trombosit Hacmi**; CRP:** C-Reaktif Protein**; LDH**: Laktat Dehidrojenaz**; APTT:** Aktive Parsiyet Tromboplastin Zamanı**; NEO:** Nötrofil**; LYM:** Lenfosit**; EO:** Eozinofil; **Mono:** Monosit**; PLT:** Platelet**. Hb:** Hemoglobin.

İzlem sonrası duruma göre sağ ve exitus olarak izlenen hasta grupları arasında EKG bulgularının karşılaştırmalı analizi Tablo 20'de sunulmuştur. İzlem sonrası duruma göre sağ ve exitus olarak izlenen hasta grupları arasında EKG bulguları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 20. İzlem sonu duruma göre gruplar arasında EKG bulgularının karşılaştırmalı analizi

		İzlem sonu durum		p
		Sağ (n:23)	Exitus (n:27)	
EKG'de patoloji varlığı	**Yok**	6 (%26,1)	6 (%22,2)	0,750**
	Var	17 (%73,9)	21 (%77,8)	
Atrial Fibrilasyon	**Yok**	18 (%78,3)	23 (%85,2)	0,715*
	Var	5 (%21,7)	4 (%14,8)	
Sinüs taşikardisi	**Yok**	18 (%78,3)	14 (%51,9)	0,053**
	Var	5 (%21,7)	13 (%48,1)	
S1Q3T3	**Yok**	16 (%69,6)	22 (%81,5)	0,325**
	Var	7 (%30,4)	5 (%18,5)	
aVR'de ST elevasyonu	**Yok**	17 (%73,9)	23 (%85,2)	0,480*
	Var	6 (%26,1)	4 (%14,8)	
V1-V4'te T negatifliği	**Yok**	18 (%78,3)	20 (%74,1)	0,730**
	Var	5 (%21,7)	7 (%25,9)	

***Fisher'in Kesin Testi; **Ki-Kare Testi**

İzlem sonrası duruma göre sağ ve exitus olarak izlenen hasta grupları arasında Ekokardiyografi bulgularının karşılaştırmalı analizi Tablo 21'de sunulmuştur. İzlem sonrası duruma göre sağ ve exitus olarak izlenen hasta grupları arasında EKO bulguları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 21. İzlem sonu duruma göre gruplar arasında EKO bulgularının karşılaştırmalı analizi

		İzlem sonu durum		p
		Sağ (n:23)	Exitus (n:27)	
EKO'da patoloji varlığı	**Yok**	12 (%52,2)	14 (%51,9)	0,982**
	Var	11 (%47,8)	13 (%48,1)	
D-Shape varlığı	**Yok**	22 (%95,7)	20 (%74,1)	0,055*
	Var	1 (%4,3)	7 (%25,9)	

PAB>25mmHg	**Yok**	15 (%65,2)	16 (%59,3)	0,665**
	Var	8 (%34,8)	11 (%40,7)	
TAPSE<16mm	**Yok**	3 (%13,0)	8 (%29,6)	0,158**
	Var	20 (%87,0)	19 (%70,4)	
Dilate sağ ventrikül	**Yok**	13 (%56,5)	14 (%51,9)	0,741**
	Var	10 (%435)	13 (%48,1)	
PA/Aort çapı	**<1**	14 (%60,9)	18 (%66,7)	0,670**
	≥1	9 (%39,1)	9 (%33,3)	
SaV/SoV çapı	**<1**	13 (%56,5)	13 (%48,1)	0,555**
	≥1	10 (%43,5)	14 (%51,9)	

***Fisher'in Kesin Testi; **Ki-Kare Testi; PAB:** Pulmoner Arter Basıncı**; PA:** Pulmoner Arter; **SaV:** Sağ Ventrikül**; SoV:** Sol Ventrikül

TARTIŞMA

Pulmoner tromboemboli alt veya üst venöz sistemden kopan trombüslerin pulmoner arteriyel sistemin herhangi bir bölümünü tıkaması sonrası meydana gelen bir hastalıktır. Akciğerlere gelen venöz trombüs genellikle alt loblara yerleşim gösterme eğilimindedir (73).

Tarafımızca yapılan literatür taramalarında, tromboz ile seyreden iskemik inme, venöz trombüsler gibi hastalıkların GPVI ile ilişkisini araştıran çalışmalar mevcut olmasına rağmen, pulmoner tromboemboli hastalarında GPVI düzeylerinin tanı ve prognozunda yerini gösteren çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda pulmoner tromboemboli hastalarında GPVI düzeylerinin tanı, prognoz ve mortalite açısından ilişkisini araştırdık.

Klinik olarak nonspesifik prezentasyon göstermesi, kesin tanı koydurucu veya ekarte ettirici labaratuvar parametresinin olmaması sebebi ile pulmoner tromboemboli hastalığı tanı ve prognoz öngörme sürecinde bir hayli zorluklarla karşılaşılabilen bir hastalıktır. Bu kadar ciddi klinik seyri ve mortalitesi olan bir hastalığın tanı, prognoz ve tedavi sürecinin hızı olması elzemdir. PTE tanısında altın standart tanı yöntemi pulmoner BT anjiografidir (72). Pulmoner BT anjiografinin; pahalı olması, ulaşılabilirliğinin yeterli olmaması, iyonizan radyasyon riski ve kontrast madde kullanımına bağlı komplikasyonların gelişme ihtimali sebebi ile bazı dezavantajları mevcuttur. Pulmoner tromboemboli tanısı ve ekartasyonu amaçlı kullanılabilecek spesifik bir labaratuvar parametresi bulunmamaktadır. D-dimer; negatif prediktif değeri yüksek bir parametre olarak kabul edilmesine rağmen, klinik skorlama sistemleri ile kombine kullanımında dahi sadece %30 hastada PTE tanısını dışlayabildiği gösterilmiştir (94,116,155). Çalışmamızda D-dimer hasta grubunda kontrol grubuna göre

anlamlı yüksek saptanmış olup literatürle uyumlu sonuç bulunmuştur. D-dimer'in vaka ve kontrol gruplarını ayırt ediciliği %86 duyarlılık, %76 özgüllükte olduğu hesaplanmıştır. GPVI için bulunan 169,36 kestirim değeri için vaka ve kontrol gruplarını ayırt ediciliği %98 duyarlılık, %88,0 özgüllükte olduğu hesaplanmıştır. Bu bilgilerden yola çıkarak GPVI'nın pulmoner tromboemboli hastalarının tanısında, D-dimer'e göre üstün olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamıza dahil edilen 75 bireyin 38'i (%50,7) erkek, 37'si (%49,3) kadındı. Bireylerin yaş ortalaması 68,68±11,76 olarak hesaplanmıştır. Yaş ortalamaları erkeklerde 67,53±9,54 iken; kadınlarda 69,86±13,71 olarak bulunmuştur. Çalışma popülasyonu pulmoner emboli tanısı pulmoner BT anjiografi ile konulmuş olan 50 (%66,7) hastadan (vaka grubu) ve pulmoner emboli şüphesi olmayan acil servise çeşitli sağlık sorunları ile gelmiş 25 (%33,3) hastadan (kontrol grubu) oluşmaktadır. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptamamıştır. Literatürde yapılan çalışmalara göre pulmoner tromboemboli görülme sıklığının yaşla birlikte artış eğiliminde olduğu tespit edilmiştir. Bu artış eğiliminin yaşla birlikte artan immobilizasyon, kardiyovasküler hastalıklarla bağlantılı olduğu öngörülmektedir (156,157). Çalışmamızda pulmoner tromboemboli tanısı konulan hastaların yaş ortalamalarının (69,54±13,88) literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda; endotel fonksiyon bozukluğu, artmış plazma homosistein ve fibrinojen düzeyleri, artmış inflamasyon durumundan dolayı trombotik olaylarda artış görülmektedir (157,158). Hipertansiyon hastalarında; vasküler endotel disfonksiyonu ve trombosit işlev bozuklukları sebebiyle akut kardiyovasküler ve trombotik hastalıklar gelişme riski artmıştır. Kanser tanısı olan hastalarda pulmoner emboli ve akut kardiyovasküler olay gelişme riskinde artış olduğu bilinmektedir (159-161). Çalışmamızda vaka grubunda kronik hastalık varlığı oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kronik hastalıkların her biri tek tek incelendiğinde vaka grubunda hipertansiyon, malignite ve kronik böbrek hastalığı varlığı oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Kronik hastalıklar ve pulmoner tromboemboli ilişkisi açısından bakıldığında çalışmamızın literatür bilgileriyle uyumlu olduğu görülmektedir.

CRP, pozitif akut faz reaktanlarından biri olup inflamasyon durumunda seviyesi yükselmektedir. Pulmoner tromboemboli tromboinflamatuvar bir patoloji olmasından dolayı inflamatuvar parametrelerin yükselmesi beklenmektedir. Trombozla seyreden hastalıklarda CRP seviyelerinde artış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (162,163). Çalışmamızda CRP hasta grubunda anlamlı yüksek saptanmış olup literatürle uyumlu sonuç bulunmuştur.

RDW'nin yapılan çalışmalar sonucunda akut inflamasyon durumunda CRP ile korele olarak artış gösterdiğine yönelik çalışmalar mevcuttur (163). Pulmoner tromboemboli hastalarında da yüksek seyretmesi beklenen RDW'nin çalışmamızda GPVI ile birlikte hasta grubunda anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu yönüyle çalışmamız literatürle uyumlu sonuç göstermektedir.

Troponin, miyokard hasarı sonrası kanda yükselen biyobelirteçtir. Pulmoner tromboemboli hastalarında pulmoner vasküler yataktaki direnç artışına sekonder sağ ventrikül basınçları yükselir, sağ ventrikül miyokardında oksijen ihtiyaç-sunum dengesizliğine bağlı mikroinfarktüsler gelişir ve troponin seviyeleri kanda yükselmeye başlar. Yapılan birçok çalışmada pulmoner tromboemboli hastalarında troponin seviyeleri yüksek tespit edilmiştir (164,165). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu troponin seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı olarak pulmoner tromboemboli hastalarında yüksek saptanmıştır. Çalışmamız bu açıdan literatürle uyum göstermektedir.

Eozinofiller, trombotik seyir gösteren hastalıklarda trombositler üzerine yapışma eğiliminde olan hücrelerdir. Bu sebeple protrombotik patolojilerde eozinofil seviyeleri düşük bulunmaktadır. Monositler ise akut inflamatuvar durumlarda yükselen hücrelerdir. Literatürde protrombotik ve iskemik seyreden birçok hastalıkta kan hücrelerinin seviyelerinin çeşitli oranlamaları yapılarak aralarındaki ilişkiyi saptamayı amaçlayan çalışmalar mevcuttur. Eoznifil/monosit oranındaki (EMR) düşüklük akut koroner sendrom ve iskemik inme hastalarında kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (166-168). Çalışmamızda EMR değerleri; hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu yönüyle çalışmamız literatürle uyum göstermektedir.

Wells skoru, PTE açısından şüpheli klinikle gelen hastalarda tanı algoritmalarında sıklıkla kullanılan skorlama sistemidir. Çalışmamızda GPVI ve Wells skorlaması arasında korelasyon analizi yapıldığında anlamlı korelasyon bulunmuştur. İlerleyen dönemlerde evreni daha geniş ve daha kapsamlı çalışmalar yapılarak GPVI düzeyi tanı algoritmalarında skorlamalara dahil edilebilir.

Glikoprotein VI, trombositler ve megakaryositlerden eksprese edilen bu protein, immunoreseptör aktivasyon ve sinyalizasyonunda etkili olan FcR γ (Fc reseptörü γ) zinciri ile ilişkilidir. Kollajen ile trombosit aktivasyonu için önemli bir görev görmektedir. GPVI, kollajene hücre bağlanmasını tetikleyici protein olmasından dolayı kollajen üzerinde stabil trombosit yapışması ve kümelenmesi için önem arz etmektedir (140-142). Matus ve ark.

(138)'nın yaptığı bir çalışmada trombosit GPVI eksikliği olan hastalarda trombositin kollajene yapışamadığı ve trombüs oluşmadığı gözlenmiştir. Aota ve ark. (146)'nın çalışmasında akut iskemik inme, derin ven trombozu, yaygın intravasküler koagülasyon gibi trombotik hastalıklarda serum GPVI seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir.

Glikoprotein VI'nın pulmoner tromboemboli ile ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda; GPVI plazma seviyeleri ile pulmoner tromboemboli arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında GPVI düzeyi karşılaştırıldı ve hasta grubunda anlamlı yüksek bulundu. Labaratuvar parametrelerinin ayırt edicilik düzeylerinin belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapıldı, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı kestirim değerleri bulundu. Çalışmamızdan elde ettiğimiz analizlerden yola çıkarak GPVI'nın hızlı ve doğru bir şekilde pulmoner tromboemboli tanısı konulmasında acil servislerde kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Pulmoner emboli ağırlık skoru; pulmoner tromboemboli hastalarında prognoz ve şiddet tayininde günümüzde yaygın olarak kullanılan skorlama sistemidir. PESİ'nin oluşturulmaya başlandığı zamandan günümüzdeki yaygın kullanımına kadar geçen sürede prognoz ve şiddet tayini açısından anlamlı olup olmadığına dair geniş örneklemli birçok literatür çalışması yapılmıştır. Çalışmamızda hasta grubu PESİ skoruna göre düşük riskli (n:16) ve yüksek riskli (n:34) olmak üzere ikiye ayrılmıştır. GPVI düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grubunda istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum çalışmamızdaki örneklem büyüklüğünün dar olmasına bağlanmıştır. Daha geniş örneklemli çalışmalarda prognoz ve şiddet açısından anlamlı sonuç çıkabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Acil Servisi'nde Pulmoner tromboemboli (PTE) tanısı alan 50 hasta ve acil serviste ciddi müdahale gerektirmeyen 25 adet kontrol grubu sağlıklı gönüllüler ile gerçekleştirilmiş olup kişilerin demografik verilerini, laboratuvar değerlerini, GPVI düzeylerini ve klinik seyirlerini inceledik. GPVI'nın PTE için yeni bir diyagnostik ve prognostik biyobelirteç olup olmadığını araştırdığımız bu çalışmada elde ettiğimiz veriler ışığında şu sonuçlara ulaştık;

1. Yaş ve cinsiyet özellikleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

2. Glikoprotein VI düzeyi PTE hastalarında sağlıklılara göre daha yüksek olup bu iki grubun ayrımında yeterli bir belirteçtir. GPVI'nın PTE hastalarında tanısal bir değer taşıyabileceği düşünülmektedir.

3. Glikoprotein VI ile WELLS skoru arasında aynı yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır.

4. Glikoprotein VI düzeyleri ile hemoglobin ve BNP arasında aynı yönlü düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır.

5. PESİ şiddet skoruna göre PTE tanısı alan hastalar düşük ve yüksek riskli olarak iki gruba ayrılmış olup GPVI açısından iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir, bu sonuç örneklem büyüklüğünün dar olmasına bağlanmıştır

6. Glikoprotein VI ROC analiz sonucuna göre; PTE tanısı alan hastalarda sensitivitesi ve spesifitesi anlamlı gelmiş olup, GPVI'nın PTE'de tanısal değer taşıyabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamız pulmoner emboli olgularında GPVI düzeyinin tanısal değerliliğini araştıran literatürdeki muhtemelen ilk çalışmadır. Tanısal düzeyde GPVI için anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Ayrıca GPVI düzeylerinin prognoz göstermede de yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda geniş örneklemi kapsamlı daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Pulmoner tromboemboliden şüphelenilen hastalarda skorlamalarla birlikte kullanımının tanısal değerini arttıracağı düşüncesindeyiz. Bunun yanında, bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmaların literatüre net bilgi ve fayda sağlayacağını, elde edilen sonuçların hem ekonomik açıdan kayıpları engelleyeceğini hem de gereksiz kontrast madde maruziyetine bağlı yan etkilerden hastaların korunmasını sağlayacağını düşünmekteyiz.

ÖZET

Pulmoner tromboemboli hastalığı tanı koyması, yönetimi ve prognoz tahmini zor olan hastalıklardandır. Hastalar genel olarak nefes darlığı, göğüs ağrısı, senkop, hemoptizi gibi non spesifik kliniklerle acil servislere başvuru yapmaktadır. Mortalitesi oldukça yüksek olan bu hastalığın insidansının 70/100.000'den fazla olduğu düşünülmektedir. Yüksek mortalite seyri sebebiyle acil servislere pulmoner tromboemboli şüphesi ile gelen hastalara hızlı tanı koyup tedavisini hızlı başlamak oldukça önem arz etmektedir. Günümüzde spesifik olarak tanı koyduruculuğu yüksek bir biyomarker bulunmamaktadır. Bu sebeplerden ötürü iskemik patolojilerde serumda arttığı bilinen Glikoprotein VI biyobelirtecinin pulmoner tromboemboli hastalarında tanı koyduruculuk değerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamız bir üniversite hastanesinin acil servisinde prospektif ve tek merkezli olarak gerçekleştirildi. Çalışmamıza, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan pulmoner tromboemboli kliniği olan 50 PTE pozitif hasta ve 25 pulmoner tromboemboli kliniği olmayan PTE negatif kontrol grubu dahil edildi. Çalışmamızda anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Çalışmamıza dahil edilen 75 bireyin 38'i (%50,7) erkek, 37'si (%49,3) kadındı. Bireylerin yaş ortalaması 68,68±11,76 olarak hesaplandı. Yaş ortalamaları erkeklerde 67,53±9,54 iken; kadınlarda 69,86±13,71 olarak bulundu. Gruplarımız arasında yaş ve cinsiyet açısından fark saptanmadı. Kontrol grubumuzda Glikoprotein VI ortalaması 113,24±56,62 saptanırken, vaka grubunda 259,15±53,48 olarak saptandı. İstatistiksel olarak bu sonuçlar

anlamlı bulunmuştur ($p<0.005$). Glikoprotein VI için bulunan 169,36 kestirim değeri için vaka ve kontrol gruplarını ayırt ediciliği %98 duyarlılık, %88,0 özgüllükte olduğu hesaplanmıştır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre Glikoprotein VI'nın pulmoner tromboemboli hastalarında tanısal marker olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma ön çalışma olup, daha geniş örneklemli ve ayrıntılı yapılacak çalışmalarla literatüre bu konuda daha net bilgiler kazandırılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Glikoprotein VI, Pulmoner tromboemboli, Sensitivite, Spesifite, Biyomarker, Mortalite, Prognoz

INVESTIGATION OF HUMAN GLYCOPROTEIN VI LEVELS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH PULMONARY THROMBOEMBOLISM

SUMMARY

Pulmonary thromboembolism is one of the most difficult diseases to diagnose, manage and predict prognosis. Patients generally present to emergency departments with non-specific clinics such as shortness of breath, chest pain, syncope and hemoptysis. The incidence of this disease, which has a high mortality rate, is thought to be more than 70/100,000. Due to its high mortality rate, it is very important to rapidly diagnose and start treatment of patients presenting to emergency departments with suspected pulmonary thromboembolism. Currently, there is no specific biomarker with high diagnostic value. For these reasons, we aimed to investigate the diagnostic value of Glycoprotein VI biomarker, which is known to increase in serum in ischemic pathologies, in pulmonary thromboembolism patients.

Our study was conducted prospectively and single-center in the emergency department of a university hospital. In our study, 50 PTE positive patients with pulmonary thromboembolism clinic and 25 PTE negative controls without pulmonary thromboembolism clinic who met the inclusion criteria were included. In our study, the significance level was accepted as $p < 0.05$.

Of the 75 individuals included in our study, 38 (50.7%) were male and 37 (49.3%) were female. The mean age of the individuals was calculated as 68.68±11.76 years. The mean age was 67.53±9.54 years for males and 69.86±13.71 years for females. No difference was found

between our groups in terms of age and gender. The mean Glycoprotein VI level in our control group was 113.24±56.62, while it was 259.15±53.48 in the case group. These results were statistically significant (P<0.005). The predictive value of 169.36 for glycoprotein VI was calculated to have a sensitivity of 98% and a specificity of 88.0% for differentiating the case and control groups.

According to the results of our study, we think that Glycoprotein VI can be used as a diagnostic marker in patients with pulmonary thromboembolism. This study is a preliminary study and we think that further studies with larger samples and more detailed studies will provide clearer information to the literature on this subject.

Keywords: Glycoprotein VI, Pulmonary thromboembolism, Sensitivity, Specificity, Biomarker, Mortality, Prognosis

KAYNAKLAR

1. 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.

2. Doherty S. Pulmonary embolism An update. Aust Fam Physician 2017;46(11):816-20.

3. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. Chest 2002;121(3):877-905.

4. Ünlüer EE, Denizbaşı A. Pulmoner emboli olgularında tedavi ve yaklaşım. Solunum Hastalıkları 2002;13:67-72.

5. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, et al. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. N Engl J Med 2016;375(16):1524-31.

6. Howard L. Acute pulmonary embolism. Clin Med (Lond) 2019;19(3):243-7.

7. Kearon C. Akl EA Ornelas J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. Chest 2016;149(2):315-52.

8. Members ATF, Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, 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 (ERS). European heart journal. 2014;35(43):3033-80.

9. Mammadova-Bach E, Gil-Pulido J, Sarukhanyan E, Burkard P, Shityakov S, Schonhart C, et al. Platelet glycoprotein VI promotes metastasis through interaction with cancer cell-derived galectin-3. Blood 2020;135(14):1146-60.

10. Jung SM, Moroi M, Soejima K, Nakagaki T, Miura Y, Berndt MC, et al. Constitutive dimerization of glycoprotein VI (GPVI) in resting platelets is essential for binding to collagen and activation in flowing blood. J Biol Chem 2012;287(35):30000-13.

11. Perrella G, Nagy M, Watson SP, Heemskerk JWM. Platelet GPVI (Glycoprotein VI) and Thrombotic Complications in the Venous System. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2021;41(11):2681-92.

12. Gros A, Syvannarath V, Lamrani L, Ollivier V, Loyau S, Goerge T, et al. Single platelets seal neutrophil-induced vascular breaches via GPVI during immune-complex-mediated inflammation in mice. Blood 2015;126(8):1017-26.

13. Boulaftali Y, Mawhin MA, Jandrot-Perrus M, Ho-Tin-Noé B. Glycoprotein VI in securing vascular integrity in inflamed vessels. Res Pract Thromb Haemost 2018;2(2):228-39.

14. Rayes J, Jadoui S, Lax S, Gros A, Wichaiyo S, Ollivier V, et al. The contribution of platelet glycoprotein receptors to inflammatory bleeding prevention is stimulus and organ dependent Haematol 2018;103(6):e256-e8.

15. Alshehri OM, Hughes CE, Montague S, Watson SK, Frampton J, Bender M, et al. Fibrin activates GPVI in human and mouse platelets. Blood 2015;126(13):1601-8.

16. Mammadova-Bach E, Ollivier V, Loyau S, Schaff M, Dumont B, Favier R, et al. Platelet glycoprotein VI binds to polymerized fibrin and promotes thrombin generation. Blood 2015;126(5):683-91.

17. Ahmed MU, Kaneva V, Loyau S, Nechipurenko D, Receveur N, Le Bris M, et al. Pharmacological Blockade of Glycoprotein VI Promotes Thrombus Disaggregation in the Absence of Thrombin. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2020;40(9):2127-42.

18. Nieswandt B, Watson SP. Platelet-collagen interaction: is GPVI the central receptor? Blood 2003;102(2):449-61.

19. Fernández DI, Kuijpers MJ, Heemskerk JW. Platelet calcium signaling by G-protein coupled and ITAM-linked receptors regulating anoctamin-6 and procoagulant activity. Platelets 2021;32(7):863-71.

20. Skille H, Paulsen B, Hveem K, Gabrielsen ME, Brumpton B, Hindberg K, et al. Genetic variation of platelet glycoprotein VI and the risk of venous thromboembolism. Haematol 2020;105(7):e358.

21. Mammadova-Bach E, Ollivier V, Loyau S, Schaff M, Dumont B, Favier R, et al. Platelet glycoprotein VI binds to polymerized fibrin and promotes thrombin generation. Blood, The Journal of the American Society of Hematol 2015;126(5):683-91.

22. Simioni P, Tormene D, Spiezia L, Tognin G, Rossetto V, Radu C, et al. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2006 by Thieme Medical Publishers, Seventh Avenue, New.

23. Alenazy FO, Thomas MR. Novel antiplatelet targets in the treatment of acute coronary syndromes. Platelets 2021;32(1):15-28.

24. Harbi MH, Smith CW, Nicolson PLR, Watson SP, Thomas MR. Novel antiplatelet strategies targeting GPVI, CLEC-2 and tyrosine kinases. Platelets 2021;32(1):29-41.

25. Kruip MJ, Leclercq MG, Heul Cvd, Prins MH, Bller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies: a systematic review. Ann Intern Med 2003;138(12):941-51.

26. Von Virchow R. Weitere Untersuchungen ueber die Verstopfung der Lungenarterien und ihre Folge. Traube's beitraege exp path u physiol 1846;2:21-31.

27. Wharton LR, Pierson JR. The minor forms of pulmonary embolism after abdominal operations: A clinical and roentgenologic study. J Am Med Assoc 1922;79(23):1904-10.

28. Pietrasik A, Kurzyna P, Szwed P, Jasińska-Gniadzik K, Gąsecka A, Darocha S, et al. Treatment of high-and intermediate-high-risk pulmonary embolism by the Pulmonary Embolism Response Team: Focus on catheter-directed therapies. Cardiol J 2023.

29. Anderson FA, Jr., Zayaruzny M, Heit JA, Fidan D, Cohen AT. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. Am J Hematol 2007;82(9):777-82.

30. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. Arch Intern Med 2011;171(9):831-7.

31. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). Am J Med 2014;127(9):829-39.e5.

32. Martinez C, Cohen AT, Bamber L, Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. Thromb Haemost 2014;112(2):255-63.

33. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998;158(6):585-93.

34. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population- based study. J Thromb Haemost 2007;5(4):692-9.

35. Alotaibi GS, Wu C, Senthilselvan A, McMurtry MS. Secular Trends in Incidence and Mortality of Acute Venous Thromboembolism: The AB-VTE Population-Based Study. Am J Med 2016;129(8):879.e19-25.

36. Office of the Surgeon G, National Heart L, Blood I. Publications and Reports of the Surgeon General. The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US); 2008.

37. Smith SB, Geske JB, Kathuria P, Cuttica M, Schimmel DR, Courtney DM, et al. Analysis of National Trends in Admissions for Pulmonary Embolism. Chest 2016;150(1):35-45.

38. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 2007;98(4):756-64.

39. Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. J Clin Pathol 1989;42(2):135-9.

40. Yamashita Y, Yoshikawa Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, et al. The association of recurrence and bleeding events with mortality after venous thromboembolism: From the Command VTE Registry. Int J Cardiol 2019;292:198-204.

41. Ageno W, Haas S, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Goto S, et al. Characteristics and Management of Patients with Venous Thromboembolism: The GARFIELD- VTE Registry. Thromb Haemost 2019;119(2):319-27.

42. Lehnert P, Lange T, Møller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. Thromb Haemost 2018;118(3):539-46.

43. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012;366(14):1287-97.

44. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Münzel T, Konstantinides SV, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. Eur Heart J 2020;41(4):522-9.

45. Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. J Am Coll Cardiol 2016;67(2):162-70.

46. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. Thromb Haemost 2010;103(2):306-11.

47. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. J Thromb Haemost 2008;6(4):632-7.

48. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. J Thromb Haemost 2012;10(11):2277-86.

49. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. J Clin Epidemiol 2001;54(8):810-6.

50. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2008;358(10):1037-52.

51. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:381.

52. Girard P, Decousus M, Laporte S, Buchmuller A, Hervé P, Lamer C, et al. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. Am J Respir Crit Care Med 2001;164(6):1033-7.

53. Kistner RL, Ball JJ, Nordyke RA, Freeman GC. Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities. Am J Surg 1972;124(2):169-76.

54. Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? Ann Intern Med 1981;94(4 pt 1):439-44.

55. Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1994;331(24):1630-41.

56. van Langevelde K, Srámek 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. Haematol 2013;98(2):309-15.

57. Dickson BC. Venous thrombosis: on the history of Virchow's triad. Univ Toronto Med J 2004;81(3):166-71.

58. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. Br J Haematol 2008;143(2):180-90.

59. Moser KM. Venous thromboembolism. Am Rev Respir Dis 1990;141(1):235-49.

60. Thompson BT, Kabrhel C. Overview of acute pulmonary embolism in adults. Up To Date Waltham (MA): Up To Date. 2016.

61. Smulders YM. Contribution of pulmonary vasoconstriction to haemodynamic instability after acute pulmonary embolism. Implications for treatment? Neth J Med 2001;58(6):241-7.

62. Bobadilla RA, García-Juárez JA, Hong E, Castillo C, Amezcua JL. Serotonergic receptors involved in the hemodynamic changes observed during pulmonary embolism. Proc West Pharmacol Soc 1991;34:439-42.

63. Arseven O, Bingöl Z, Çöplü L, Erol S, Oğuzülgen İ, Okumuş N, et al. Türk toraks derneği pulmoner tromboembolizm tani ve tedavi uzlaşi raporu. 2021.

64. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. Heart 2011;97(6):473-8.

65. Otero R, Uresandi F, Jiménez D, Cabezudo MA, Oribe M, Nauffal D, et al. Home treatment in pulmonary embolism. Thromb Res 2010;126(1):e1-5.

66. 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. Am J Med 2007;120(10):871-9.

67. Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, Khokhlunov S, Surkova E. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2015;4(4):353-8.

68. Ishaaya E, Tapson VF. Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. F1000Res 2020;9.

69. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. Ann Intern Med 2011;154(11):709-18.

70. 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. Ann Intern Med 2001;135(2):98-107.

71. Lucassen W, Geersing G-J, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Büller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. Ann Intern Med 2011;155(7):448-60.

72. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med 2006;144(3):165-71.

73. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Plewa MC, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. J Thromb Haemost 2008;6(5):772- 80.

74. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2010;8(5):957-70.

75. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. Ann Emerg Med 2013;61(3):330-8.

76. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest 1991;100(3):598-603.

77. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. Chest 2000;118(1):33-8.

78. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 1999;159(3):864-71.

79. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. Am J Med 2003;115(3):203-8.

80. Vanni S, Nazerian P, Bova C, Bondi E, Morello F, Pepe G, et al. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. Intern Emerg Med 2017;12(5):657-65.

81. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. Heart Lung 2015;44(4):327-34.

82. Kaeberich A, Seeber V, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuß G, et al. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. Eur Respir J 2015;45(5):1323-31.

83. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. Chest 2003;123(6):1947-52.

84. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. Circulation 2003;107(20):2545-7.

85. Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, Rosset A, Turck N, Sanchez JC, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. Thromb Res 2008;121(5):617-24.

86. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Shetty A, Kabak B, Hosur S. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: A meta-analysis. J Crit Care 2015;30(5):1151.e1-7.

87. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med 2004;140(8):589-602.

88. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, et al. [Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism]. Arch Bronconeumol 2004;40(12):580-94.

89. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. Arch Intern Med 2002;162(7):747-56.

90. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, Anderson D, Crowther M, Weitz JI, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998;129(12):1006-11.

91. 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. Ann Emerg Med 2002;40(2):133-44.

92. Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. Clin Chem 2003;49(11):1846-53.

93. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Büller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. Ann Intern Med 2003;138(12):941-51.

94. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. Thromb Haemost 2009;101(5):886-92.

95. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. Jama 2014;311(11):1117-24.

96. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. Bmj 2013;346:f2492.

97. Farm M, Siddiqui AJ, Onelöv L, Järnberg I, Eintrei J, Maskovic F, et al. Age-adjusted D-dimer cut-off leads to more efficient diagnosis of venous thromboembolism in the emergency department: a comparison of four assays. J Thromb Haemost 2018;16(5):866-75.

98. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, 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 2020;41(4):543-603.

99. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). J Am Coll Cardiol 2011;57(6):700-6.

100. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. Am J Med 2000;109(5):357-61.

101. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. Eur Respir J 2005;25(5):843-8.

102. Co I, Eilbert W, Chiganos T. New Electrocardiographic Changes in Patients Diagnosed with Pulmonary Embolism. J Emerg Med 2017;52(3):280-5.

103. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta- analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. Bmj 2005;331(7511):259.

104. Koukouraki SI, Hatzidakis AA, Mitrouska I, Stathaki MI, Perisinakis K. Does lung perfusion scintigraphy continue to have a role in the clinical management of patients suspected of pulmonary embolism in the CT pulmonary angiography era? Ann Nucl Med 2018;32(10):709- 14.

105. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Johnbeck CB, von der Recke P, Petersen CL, et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. J Nucl Med 2009;50(12):1987-92.

106. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, Lacrosse M, Trigaux JP, Delaunois L, et al. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? Nucl Med Commun 2002;23(11):1107-13.

107. Simanek M, Koranda P. The benefit of personalized hybrid SPECT/CT pulmonary imaging. Am J Nucl Med Mol Imaging 2016;6(4):215-22.

108. Palmowski K, Oltmanns U, Kreuter M, Mottaghy FM, Palmowski M, Behrendt FF. Diagnosis of pulmonary embolism: conventional ventilation/perfusion SPECT is superior to the combination of perfusion SPECT and nonenhanced CT. Respiration 2014;88(4):291-7.

109. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998;129(12):1044-9.

110. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. J Am Soc Echocardiogr 2016;29(9):907- 13.

111. Qaseem A, Snow V, Barry P, Hornbake ER, Rodnick JE, Tobolic T, et al. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. Ann Intern Med 2007;146(6):454-8.

112. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 2002;90(5):507-11.

113. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008;29(18):2276-315.

114. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pacho R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. Heart 2001;85(6):628-34.

115. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. BMC Med Imaging 2005;5:6.

116. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2008;371(9621):1343-52.

117. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, 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(6):963-6.

118. Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. J Thromb Haemost 2016;14(9):1765-72.

119. 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. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;36(3):505-21.

120. Perisinakis K, Seimenis I, Tzedakis A, Damilakis J. Perfusion scintigraphy versus 256-slice CT angiography in pregnant patients suspected of pulmonary embolism: comparison of radiation risks. J Nucl Med 2014;55(8):1273-80.

121. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barré O, Bruckert F, Joseph T, et al. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. Radiology 2000;217(2):447-55.

122. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2006;354(22):2317-27.

123. Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2017;15(7):1251-61.

124. Sanders S, Doust J, Glasziou P. A systematic review of studies comparing diagnostic clinical prediction rules with clinical judgment. PLoS One 2015;10(6):e0128233.

125. Penaloza A, Verschuren F, Meyer G, Quentin-Georget S, Soulie C, Thys F, et al. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. Ann Emerg Med 2013;62(2):117-24.e2.

126. 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. Thromb Haemost 2000;83(3):416-20.

127. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med 2006;144(3):157-64.

128. Sekhri V, Mehta N, Rawat N, Lehrman SG, Aronow WS. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. Arch Med Sci 2012;8(6):957-69.

129. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 2005;172(8):1041-6.

130. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):7s-47s.

131. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assessment and management. Eur Heart J 2012;33(24):3014-22.

132. Holly BP, Funaki B, Lessne ML. Inferior Vena Cava Filters: Why, Who, and for How Long? Clin Chest Med 2018;39(3):645-50.

133. Moriarty JM, Steinberger JD, Bansal AK. Inferior Vena Cava Filters: When to Place and When to Remove. Semin Respir Crit Care Med 2017;38(1):84-93.

134. 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 (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):454s-545s.

135. Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for patients with pulmonary embolism who are hemodynamically stable but have right ventricular dysfunction: pro. Arch Intern Med 2005;165(19):2197-9; discussion 204-5.

136. Arthur JF, Dunkley S, Andrews RK. Platelet glycoprotein VI-related clinical defects. Br J Haematol 2007;139(3):363-72.

137. Miura Y, Ohnuma M, Jung SM, Moroi M. Cloning and expression of the platelet-specific collagen receptor glycoprotein VI. Thromb Res 2000;98(4):301-9.

138. Matus V, Valenzuela G, Sáez CG, Hidalgo P, Lagos M, Aranda E, et al. An adenine insertion in exon 6 of human GP6 generates a truncated protein associated with a bleeding disorder in four Chilean families. J Thromb Haemost 2013;11(9):1751-9.

139. Jandrot-Perrus M, Busfield S, Lagrue AH, Xiong X, Debili N, Chickering T, et al. Cloning, characterization, and functional studies of human and mouse glycoprotein VI: a platelet-specific collagen receptor from the immunoglobulin superfamily. Blood 2000;96(5):1798-807.

140. Nieswandt B, Brakebusch C, Bergmeier W, Schulte V, Bouvard D, Mokhtari-Nejad R, et al. Glycoprotein VI but not alpha2beta1 integrin is essential for platelet interaction with collagen. Embo j 2001;20(9):2120-30.

141. Kato K, Kanaji T, Russell S, Kunicki TJ, Furihata K, Kanaji S, et al. The contribution of glycoprotein VI to stable platelet adhesion and thrombus formation illustrated by targeted gene deletion. Blood 2003;102(5):1701-7.

142. Lecut C, Feeney LA, Kingsbury G, Hopkins J, Lanza F, Gachet C, et al. Human platelet glycoprotein VI function is antagonized by monoclonal antibody-derived Fab fragments. J Thromb Haemost 2003;1(12):2653-62.

143. Nagy M, Perrella G, Dalby A, Becerra MF, Garcia Quintanilla L, Pike JA, et al. Flow studies on human GPVI-deficient blood under coagulating and noncoagulating conditions. Blood Adv 2020;4(13):2953-61.

144. Al-Tamimi M, Grigoriadis G, Tran H, Paul E, Servadei P, Berndt MC, et al. Coagulation-induced shedding of platelet glycoprotein VI mediated by factor Xa. Blood 2011;117(14):3912-20.

145. Bigalke B, Stellos K, Weig HJ, Geisler T, Seizer P, Kremmer E, et al. Regulation of platelet glycoprotein VI (GPVI) surface expression and of soluble GPVI in patients with atrial fibrillation (AF) and acute coronary syndrome (ACS). Basic Res Cardiol 2009;104(3):352-7.

146. Aota T, Naitoh K, Wada H, Yamashita Y, Miyamoto N, Hasegawa M, et al. Elevated soluble platelet glycoprotein VI is a useful marker for DVT in postoperative patients treated with edoxaban. Int J Hematol 2014;100(5):450-6.

147. Conway R, Murphy CL, Madigan A, Kavanagh P, Geraghty L, Redmond N, et al. Increased platelet reactivity as measured by plasma glycoprotein VI in gout. Platelets 2018;29(8):821-6.

148. Pishko AM, Andrews RK, Gardiner EE, Lefler DS, Cuker A. Soluble glycoprotein VI is a predictor of major bleeding in patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia. Blood Adv 2020;4(18):4327-32.

149. Stack JR, Madigan A, Helbert L, Dunne E, Gardiner EE, Andrews RK, et al. Soluble glycoprotein VI, a specific marker of platelet activation is increased in the plasma of subjects with seropositive rheumatoid arthritis. PLoS One 2017;12(11):e0188027.

150. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. Blood 2019;133(9):906-18.

151. Taus F, Salvagno G, Canè S, Fava C, Mazzaferri F, Carrara E, et al. Platelets Promote Thromboinflammation in SARS-CoV-2 Pneumonia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2020;40(12):2975-89.

152. Denorme F, Manne BK, Portier I, Petrey AC, Middleton EA, Kile BT, et al. COVID-19 patients exhibit reduced procoagulant platelet responses. J Thromb Haemost 2020;18(11):3067-73.

153. Bergmeier W, Chauhan AK, Wagner DD. Glycoprotein Ibalpha and von Willebrand factor in primary platelet adhesion and thrombus formation: lessons from mutant mice. Thromb Haemost 2008;99(2):264-70.

154. Bigalke B, Stellos K, Geisler T, Kremmer E, Seizer P, May AE, et al. Expression of platelet glycoprotein VI is associated with transient ischemic attack and stroke. Eur J Neurol 2010;17(1):111-7.

155. Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounameaux H. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients: influence of age on commonly used diagnostic tests and strategies. J Am Geriatr Soc 2005;53(6):1039-45.

156. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Semin Hematol 2007;44(2):62-9.

157. Zoccali C, Mallamaci F. Pulmonary embolism in chronic kidney disease: a lethal, overlooked and research orphan disease. J Thromb Haemost 2012;10(12):2481-3.

158. Lubetsky A. Pulmonary Embolism in Cancer Patients: A Review. Isr Med Assoc J 2022;24(3):179-82.

159. Gimbel IA, Mulder FI, Bosch FTM, Freund JE, Guman N, van Es N, et al. Pulmonary embolism at autopsy in cancer patients. J Thromb Haemost 2021;19(5):1228-35.

160. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. Jama 2005;293(6):715-22.

161. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. Thromb Haemost 2005;94(2):362-5.

162. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. J Intern Med 2008;264(4):295-314.

163. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. Arch Pathol Lab Med 2009;133(4):628-32.

164. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Circulation 2007;116(4):427-33.

165. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2000;36(5):1632-6.

166. Yu S, Luo Y, Zhang T, Huang C, Fu Y, Zhang Q, et al. Eosinophil-to-monocyte ratio is a potential biomarker in the prediction of functional outcome among patients with acute ischemic stroke. BMC Neurosci 2021;22(1):8.

167. Deng X, Wang X, Shen L, Yao K, Ge L, Ma J, et al. Association of eosinophil-to-monocyte ratio with 1-month and long-term all-cause mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. J Thorac Dis 2018;10(9):5449-58.

168. Külahçıoğlu Ş, Tokgöz HC, Akbal Ö Y, Keskin B, Kültürsay B, Tanyeri S, et al. Eosinophil-to- Monocyte Ratio as a Candidate for a Novel Prognostic Marker in Acute Pulmonary Embolism: Is it a Consumptive Mechanism? Anatol J Cardiol 2022;26(9):717-24.

EKLER

EK-1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2022/406	
	PROTOKOL ADI	Pulmoner Tromboemboli Tanısı Alan Hastalarda Human Glikoprotein VI Düzeylerinin Araştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Mustafa Burak SAYHAN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:24/30**	**Tarih:12.12.2022**	
	Fakültemiz Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa Burak SAYHAN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Mert Metin İNAN'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Burhan Can ÇANAKÇI Üye	Endodonti	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

EK-2

Pulmoner Tromboemboli Tanısı Alan Hastalarda Human Glikoprotein VI Düzeylerinin Araştırılması

ÇALIŞMA FORMU

1. Hasta Numarası/Protokol:

2. Yaş:

3. Cinsiyet:

E: 0 K: 1

4. Vital Bulgular

TA: NB: Ateş: DSS:

5. Wells Skoru:

6. PESİ (pulmuner emboli şiddet indeksi):

7. Human Glikoprotein VI düzeyi:

8. Labaratuvar:

WBC:	TROPONİN:	APTT:
RBC:	PH:	PTZ:
HBG:	P02:	INR:
PLT:	PCO2:	
CRP:	HCO3:	
D-DİMER:	SAO2:	

9. EKG:

10. EKO Bulguları: