T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP
ANA BİLİMDALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mustafa Burak SAYHAN

PULMONER TROMBOEMBOLİ TANISI ALAN HASTALARDA HUMAN ANGPTL4 (ANGİOPOİETİN LİKE 4) DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Elif Burcu PEKTAŞ

EDİRNE-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her durum ve koşulda yanımda olan, eğitimime ve daha iyi bir doktor olabilmeme destek olan 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,

Zorlandığım her anda desteğini hep hissettiğim, hayatımın her anında yanımda olan hayat arkadaşım Mehmet Hüseyin ÇOLAK'a,

Bugünlere kadar tüm kahrımı çeken, her sabah beni güler yüzle uğurlayan mümkün olan her fedakarlığı yapan canım annem Azime PEKTAŞ'a ve canım babam Faik PEKTAŞ'a, ablasına her zaman güvenen bir tanecik kardeşim Utku Yalçın PEKTAŞ'a

Burada isimlerini sayamadığım tüm dostlarıma ve mesai arkadaşlarıma gönülden teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**
GENEL BİLGİLER **3**
PULMONER TROMBOEMBOLİ **3**
ANGPTL4 (ANGİOPOİETİN-LİKE PROTEİN 4) **17**
GEREÇ VE YÖNTEM **18**
BULGULAR **39**
TARTIŞMA **39**
SONUÇLAR **44**
ÖZET **46**
SUMMARY **48**
KAYNAKLAR **50**
EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ABY : Akut Böbrek Yetmezliği

AF : Atrial Fibrilasyon

ANGPTL4 : Angiopoietin-Like Protein 4

BT : Bilgisayarlı Tomografi

DVT : Derin Ven Trombozu

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG : Elektrokardiyografi

EKO : Ekokardiyografi

HT : Hipertansiyon

IV TPA : İntravenöz Trombolitik Tedavi

PBTA : Pulmoner BT Anjiyografi

PESİ : Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi

PTE : Pulmoner tromboemboli

SKB : Sistolik Kan Basıncı

VTE : Venöz Tromboemboli

GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli, çoğunlukla alt ekstremitelerin derin damarlarından veya pelvik damarlarından kaynaklanan kan pıhtısının pulmoner arter ağacında total ya da kısmi tıkanıklığa sebep olmasıyla ortaya çıkan klinik bir durumu tanımlar (1). Pulmoner arter ve dalları büyük çoğunlukla sistemik damarlar yoluyla taşınabilen bir trombüs tarafından tıkansa da nadir de olsa trombotik olmayan maddeler (yağ, hava, tümör hücreleri, amniyotik sıvı, pürülan materyal) tarafından da tıkanabilir. Pulmoner damar tıkanıklığı genellikle derin bacak toplardamarlarındaki kan pıhtılarının yırtılmasından (%90' dan fazla) kaynaklanır, trombotik olmayan diğer nedenler ise daha nadirdir (2). Nedenleri büyük çoğunlukla aynı olduğundan klinik tanımlamada bu olayları tanımlamak için venöz tromboembolizm (VTE) terimi de yaygınca kullanılır (3). Hastalığın tanısında ve tedavisinde VTE riski altındaki bireylerin korunması da önemlidir (4,5). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verileri gözetildiğinde VTE 'nin yıllık görülme sıklığı yaklaşık 1/1000 'dir ve belirli bir yaştan sonra artış gösterir. Özellikle 80 yaşından sonraki risk daha genç yaştaki popülasyona göre daha yüksektir (6).

Pulmoner emboli mortalite ve morbiditesi yüksek, hala tanısı ve tedavisinde zorlanılan hastalıklardan birisidir. Hastaların değişen, birbirinden bağımsız klinik semptomlarla başvuru öyküleri hastalığın çoğu zaman gözden kaçabilmesine sebep olmaktadır (4).

Pulmoner emboli şüpheli hastalara yaklaşımda güvenilen laboratuvar parametrelerinin halen olmayışı ayrıca kesin karara varmamızda karşımıza çıkan sınırlılıklar, bazı klinik tahmin kurallarını ortaya çıkarmıştır. Bu klinik tabloya konu olan hasta grupları, artan PTE sıklığına uygun olarak, klinik karar veya geçerliliği kanıtlanmış bir tahmin kuralı tarafından değerlendirilir ve ilgili olasılık kategorilerine sınıflandırılabilir. Buna rağmen hastalıktan şüphelenme ve tanı koymada halen yetersizlikler mevcuttur.

Hastalığa ait spesifik bir marker bulunmaması ve PTE tanısını tamamen dışlayabilecek ucuz, kolay ulaşılabilir bir tetkikin günümüzde halen yokluğu bizlere bu konuda daha çok araştırma yapılması gerekliliğini göstermektedir.

Vücutta artan inflamasyon durumlarında ve akciğer damarlarındaki hasarlanmalarda kandaki Angiopoietin-Like Protein 4 (ANGPTL4) düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar rehberliğinde; biz de akciğer damarlarında inflamasyonu arttıran ve tanı konulmasındaki eksiklikler nedeniyle mortalite ve morbiditesi günden güne artış gösteren PTE 'de kanda ANGPTL4 düzeylerini araştırarak, bu hastaların tanısında ve prognoz tayininde aynı zamanda hastalık yükünü belirlemede kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık. Aynı zamanda PTE tanısı olan hasta gruplarında laboratuvar ve diğer destekleyici kriterlerin kandaki ANGPTL4 düzeyleriyle korelasyonu ve ilişkisini de incelemeye çalıştık. Hastalığın şiddeti ve ciddiyetini belirlemede klinik skorlamaların yanı sıra Ekokardiyografi (EKO) bulguları da bazı hastalarda önem taşımakta olup tedavi yönetiminde belirleyici olabilmektedir. Hastaların başvuru anındaki vital parametreleri ve klinik ciddiyetleri göz önüne alındığında acil serviste EKO yapabilecek personele ulaşılabilirliğin güçlüğü düşünüldüğünde kolay ulaşılabilen ve yerini alabilecek tetkikler üzerine de çalışmamızda yer vermeyi amaçladık. PTE tanısı konulan hastaların pulmoner BT anjiografi (PBTA) tetkikleri tek tek incelenerek sağ ventrikül hacim ve sol ventrikül hacimleri ölçülerek sağ ventrikül hacim/sol ventrikül hacim oranı hesaplayarak sonuçların hastalık ciddiyetini ve tedavisini belirlemedeki önemini araştırmayı amaçladık, böylelikle ileriki dönemlerde bu ölçümün EKO yapılması gereken kritik PTE hastalarında tedavi yöntemini belirlemede daha hızlı yol göstereceğine inanmaktayız.

GENEL BİLGİLER

PULMONER TROMBOEMBOLİ

Tanım ve Epidemiyoloji

Pulmoner emboli, genellikle sistemik venler aracılığıyla taşınan trombüsler veya nadiren trombüs dışı maddelerin pulmoner arter veya dallarını tıkaması durumudur (7). Dünya çapında üçüncü sıklıkta görülen akut kardiyovasküler sendrom, büyük çoğunlukla derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli şeklinde görülen venöz tromboembolizmdir (8). DVT 'nin en önemli komplikasyonlarından biri olan pulmoner emboli, büyük çoğunlukla derin bacak venlerinden kaynaklanan pıhtıların koparak pulmoner arter ve dallarını tıkamasıyla ortaya çıkar. Bu nedenle venöz tromboembolizm (VTE), hem DVT hem de pulmoner emboliyi içerir (5).

Her yıl VTE 'ye bağlı bildirilen ölüm oranı göz önüne alındığında, hayatı tehdit eden klinik durumlardan asemptomatik vakalara kadar değişen çeşitli klinik tablolarla ortaya çıkabilen PTE 'nin görülme sıklığı saptanandan daha yüksek olabilir. Son yıllarda bilgisayarlı tomografi kullanımındaki artış, hem PTE hastalarının tanı almasını arttırmış hem de ölüm oranlarında bir azalma sağlamıştır (9). Yaşın ilerlemesiyle birlikte VTE görülme olasılığı artar ve yaşamın ilk zamanlarına kıyasla, 80 yaş ve üzeri bireylerde pulmoner emboli görülme sıklığı daha fazladır (4). Kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta görülmesine rağmen, konjestif kalp yetmezliği, kanser, solunum sıkıntısı, EKO'da sağ ventrikül hipokinezisi saptanması ve hastanın 70 yaşının üzerinde olması, PTE geçiren hastalarda artan mortalite riskiyle önemli derecede ilişkili bulunmuştur (10).

Risk Faktörleri

Pulmoner tromboembolinin en önemli risk faktörlerinden biri trombüstür. Rudolph Virchow, trombozun oluşumuna katkıda bulunan üç risk faktörünü venöz staz, hiper koagülasyon ve endotel hasarı olarak tanımlamıştır. En temelde VTE risk faktörleri bu temel patofizyolojik süreçleri yansıtır ve genellikle VTE geçiren hastalarda bu faktörlerden en az biri mevcuttur. Risk faktörlerinin artması VTE oluşma riskini daha da arttırmaktadır.

Venöz tromboemboli için belirlenen risk faktörleri kalıtsal ve edinsel (kazanılmış) olarak ayrılabilir. En sık görülen risk faktörleri arasında aktif kanser varlığı, cerrahi müdahale, hareketsizlik, obezite, ciddi travma, önceden geçirilmiş VTE vakası, yakın zamanda hastaneye yatış, kalp hastalıkları ve uzun süreli uçuşlar bulunmaktadır. Aynı zamanda fertilite dönemindeki kadınlarda oral kontraseptif kullanımı sıkça görülen bir VTE risk faktörüdür ve gebelikte ölümün nedenlerinden biridir. VTE riskini artıran diğer faktörler arasında faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, antitrombin eksikliği, protein C eksikliği ve protein S eksikliği gibi çeşitli genetik durumlar da bulunmaktadır (10). VTE riskini arttıran faktörler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (10).

Tablo 1. Venöz tromboembolizm için risk faktörleri (10)

Genetik risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
Antitrombin III eksikliği	İleri yaş
Protein C eksikliği	Nefrotik sendrom
Protein S eksikliği	Obezite
Faktör VII eksikliği	Kanser
Aktive Protein C rezistansı: (Faktör V Leiden)	Uzun süreli seyahat
Protrombin G20210A mutasyonu	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Faktör VIII artışı	İmmobilizasyon
Faktör IX artışı	Konjestif kalp yetersizliği
Hiperhomosisteinemi	Miyokard infarktüsü
Konjenital disfibrinojenemi	İnme
Antikardiyolipin antikorları	Oral kontraseptif kullanımı
Plazminojen eksikliği	Hormon replasman tedavisi
	Kemoterapi
	Santral venöz kateter
	Spinal kord yaralanması
	Polisitemia Vera
	Gebelik/Lohusalık
	Travma

Fizyopatoloji

Pulmoner tromboemboli büyük çoğunlukla derin bacak damarlarından, nadiren üst ekstremite, pelvik veya renal venlerden kopan pıhtıdan kaynaklanır. Venöz sistemde ve sağ kalpte pıhtı oluşması sonucunda pulmoner arterlere gider. Pulmoner arterlerin daha yakın bölgelerinde pıhtı oluşursa ani ve şiddetli solunum sıkıntısı ortaya çıkabilirken, daha uzak bölgelerdeki tıkanıklıklar plevrada inflamatuar süreci tetikleyebilir. Bu nedenledir ki PTE klinikte karşımıza farklı semptomlarla çıkabilmektedir (11).

Pulmoner tromboembolinin prognozunda ve kliniğinde en önemli belirteçlerden biri sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesidir ve sağ ventrikül yetmezliği gelişen olgularda mortalite riski önemli ölçüde artmaktadır. Pulmoner arterdeki embolide fiziksel tıkanıklığa ek olarak, trombositlerden ve endotelden salgılanan serotonin ve tromboksan A2 aracılığıyla oluşan vazokonstriksiyon da rol oynar. Erişkinlerde sağ ventrikül basıncının artmasının en yaygın nedenlerinde biri PTE ’dir (12). PTE, gaz alışverişinde anormalliklere ve hipoksemiye neden olabilir, ancak morbidite ve mortalitenin başlıca sorumlusu PTE' nin hemodinamik etkileridir. Hipoksemi, akut PTE' nin en yaygın fizyolojik sonucudur. Hipokseminin ana mekanizması ventilasyon/perfüzyon eşitsizliklerinin olmasıdır. Bu durum hipoksemiye yol açar. Masif PTE, kardiyak çıkışın azalmasına neden olabilir ve sonuç olarak düşük oksijen satürasyonuna yol açabilir (13).

Pulmoner tromboemboli olguları, sağ ventrikül fonksiyonu etkilenmesi de göz önüne alınarak hemodinamik etkilerine göre masif, submasif, masif olmayan olarak sınıflandırılır. Masif olmayan PTE vakalarında hastalar normal sağ ventrikül fonksiyonuna sahip olup normotansif durumdadırlar. Masif PTE ise sağ ventrikül yetmezliği ve hemodinamik instabiliteyi gösterir; submasif PTE vakalarında ise hastalar klinik olarak normotansif olabilir, ancak EKO veya PBTA ile sağ ventrikül disfonksiyonu kanıtlanabilir. Bu sınıflandırma, morbidite, mortalite ve tedavi seçenekleri açısından önemlidir (14).

Klinik Semptom ve Bulgular

Pulmoner tromboemboli, spesifik belirti ve semptom göstermeyebilir. Çoğu hastada nefes darlığı, göğüs ağrısı, senkop, presenkop, kanlı balgam gibi durumlar yaşanması PTE şüphesi doğurur (16).

Yapılan çalışmalarda, hastaların dinlenme sırasında nefes darlığı, göğüs ağrısı, eforla nefes darlığı, ateş, kanlı balgam eşliğinde öksürük, göğüs arkası ağrısı, baş dönmesi, aşırı terleme, üst karın ağrısı, tek taraflı bacak ağrısı, bayılma, bilişsel bozukluk gibi şikayetlerle başvurdukları belirlenmiştir (31). Bu semptomların birbirinden farklılığı ve hastaların klinik

olarak şok tablosuna varabilecek değişkenlikte olmaları PTE tanısı koymada şüphenin ne kadar önemli olduğunu gözler önüne sermektedir.

Acil serviste PTE tanısı alan hastalarda büyük çoğunlukla bacaklarda şişme (DVT düşündüren), solunum zorluğu, göğüs röntgeninde bulgular, plevral sıvı, yüksek diyafragma ve kalp büyümesi tespit edilmiştir (54). Plevral irritasyona bağlı göğüs ağrısı, en sık izlenen şikayettir (%51-73), ancak santral tutulum gösteren embolilerde sağ ventrikül iskemisine bağlı olarak tipik anjina da görülebilir (15). Nefes darlığı genellikle akut ve hızlı başlar, çoğunlukla ana veya lobüler dallardaki trombüslerde daha fazla görülür. Akciğer veya kalp hastalığı olan bireylerde, önceden var olan nefes darlığının artması veya kötüleşmesi tek semptom olabilir ve öykünün detaylıca sorgulanması, şikayetlerin ne zaman nasıl başladığının öğrenilmesi gerekmektedir. Diğer sık karşılaşılan bulgular arasında solunum alkalozu ve hipokarbi bulunur (15,16).

Bunların dışında PTE'de EKG değişiklikleri görülse de spesifik değildir ve hastaların EKG bulgusu olmayabilir. Patolojik olarak saptanan EKG bulguları arasında en sık T dalga inversiyonu ve taşikardi görülür. Sağ ventrikül yüklenmesini gösteren bulgular arasında sağ dal bloğu, V1-V4 arasında T dalga değişikliği, S1Q3T3 paterni, aVR'de ST elevasyonu bulunur (17). Kalp atış hızının dakikada 100 'ün üzerinde olması ve atriyal fibrilasyonun varlığı, pulmoner embolinin (PTE) seyrini etkileyebilir. Hastaların büyük çoğunluğunda ise EKG bulguları normal seyredebilir (18). PTE tanısı alan hastalardaki görülen belirti ve semptomların sıklığı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (19).

Tablo 2. Pulmoner tromboembolide semptom ve klinik bulgular (19)

Semptomlar	**Klinik bulgular**
Sık görülen semptomlar (>%50) • Dispne • Ani başlangıçlı dispne • Plöretik vasıfta göğüs ağrısı Daha az sıklıktaki semptomlar (%16-49) • Öksürük • Baş dönmesi • Presenkop • Senkop • Bacakta şişlik veya ağrı	• Takipne (>20 dk/solunum sayısı) • Taşikardi (>100/dk) • Anksiyete • Ateş • Bacakta şişme/hassasiyet • Sağ ventrikül yetmezlik bulguları • Siyanoz

Pulmoner Tromboembolide Risk Değerlendirmesi

Klinik olarak PTE şüphesi bulunan hastalarda, klinik bulgular ve rutin laboratuvar verileri genellikle tanı koymada veya dışlamada yeterince yardımcı olamamaktadır. Tanıyı doğrulamak için gereken yöntemlerin hastada komplikasyon riski taşıması ve erişimin bazı yerlerde sınırlı olması gibi nedenlerle, kliniğe başvuran hastalarda ileri inceleme gerekliliğini belirlemek için olasılık düzeylerinin belirlenmesi önem kazanmıştır (20).

Klinik değerlendirmeye yardımcı olmak için geliştirilen tahmin kuralları, PTE' nin test öncesi olasılığını daha kesin bir şekilde ölçebilir ve tanı sürecinde yardımcı olabilir, böylelikle gereksiz tetkik yapılmasını önleyebilir. PTE şüphesi bulunan hastalar için çeşitli ön test olasılık skorları sunulmuştur, bunlar arasında Wells ve modifiye Wells skorları, modifiye Genava (Cenevre) skoru ve pulmoner emboli dışlama kriterleri (PERC) bulunmaktadır (21). PTE olasılık skorlamalarından büyük çoğunlukla Well's ve Modifiye Genova skorlaması kullanılmaktadır (Tablo 3,4). Wells skoruna göre hastalar PTE açısından düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır (22).

Tablo 3. Wells skorlama sistemi (22)

Bulgu	**Puan***
DVT semptom ve bulguları varlığı	3
Alternatif tanı olasılığı düşük	3
Taşikardi (>100/dk)	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5
Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü	1,5
Hemoptizi	1
Kanser varlığı	1

*Total skor:< 2.0 puan: Düşük klinik olasılık 2.0-6.0 puan: Orta klinik olasılık >6.0 puan: Yüksek klinik olasılık
*Veya: ≤4 .0 puan: PTE klinik olasılığı zayıf >4.0 puan: PE klinik yüksek

Bu skorlama sistemiyle yapılan düşük-orta risk değerlendirmesi, özellikle D-dimer testiyle birlikte incelendiğinde, pulmoner emboli olasılığını ekarte edebileceği düşünülmektedir (5).

Tablo 4. Modifiye Geneva (CENEVRE) Skorlaması (23)

Klinik bulgular	**Puan**
>65 yaş	1
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	3
Bir ay içinde cerrahi veya ekstremite fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94/dakika	3
Kalp hızı: >95/dakika	5
Tek taraflı bacak ödemi	4
Toplam puan	
0-3 puan: Düşük olasılık 4-10 puan: Orta olasılık ≥11 puan: Yüksek olasılık	0-5 puan: PTE olası değil ≥6 puan: PTE olası

Ayrıca, acil serviste düşük olasılıklı pulmoner emboli riski taşıyan hastalarda, PERC ’in (Pulmoner Emboli Dışlama kriterleri) uygulanması, gereksiz D-dimer testlerinin yapılmasını engellemektedir. Ancak düşük riskli hastalarda (örneğin, Wells skoru <2 olanlar) PERC kurallarının uygulanması önemlidir (54). Bazı durumlarda, PERC skoru negatif olsa bile ileri tetkiklere ihtiyaç duyulabilir (örneğin, trombofili, ailede tromboemboli öyküsü, beta-bloker kullanımı, taşikardi, obezite, bacak amputasyonu, hipoksemi gibi). Ayrıca, PERC testi klinik uygulamada, pulmoner tromboemboli şüphesi olmayan durumlarda da kullanılabilir. Yakın tarihli meta-analizlerde PERC 'in duyarlılığı %97, atlanan pulmoner emboli oranı ise %0,3 olarak bildirilmiştir (24).

Tablo 5. Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (24)

1-Yaş <50
2-Kalp hızı <100/dk
3-Parmak ucu satürasyonu ≥ 95%
4-Hemoptizi yok
5-Östrojen kullanımı yok
6-Geçirilmiş DVT ya da PTE öyküsü yok
7-Tek taraflı bacak şişliği yok
8-Son 4 haftada geçirilmiş cerrahi ya da hastane yatışı gerektiren cerrahi/travma öyküsü yok

Pulmoner tromboemboli olasılığı düşük olarak hesaplanan hastalarda yukarıdaki maddelerden 8 tanesini karşılaması durumunda PTE olasılığı düşüktür ve ek test veya görüntüleme yapılmasına gerek yoktur. PTE olasılığı yüksek veya orta riskli olan hastalar için ise hassas D-dimer testi veya görüntüleme yöntemleriyle daha ileri testler düşünülmelidir.

Tanı

Pulmoner tromboemboli, klinik bulgularının birbirinden farklı ve bağımsız olması, muayene bulgularının birçok hastalıkla karışabilmesi ve tanı testlerinin spesifikliğinin düşük olması nedeniyle tanı konulması zor bir hastalıktır. PTE tanısı koyabilmek için öncelikle başvuran her hasta detaylıca değerlendirilmeli ve olası PTE şüpheli hasta popülasyonu belirlenerek uygun skorlama ve tanıya yardımcı testler kullanılmalıdır (31). PTE hastaları genellikle acil servise nefes darlığı, göğüs ağrısı, bayılma ve kanlı öksürük gibi semptomlarla başvururlar. PTE şüpheli olan hastalarda tanıyı netleştirmek amacıyla tam kan sayımı, arter kan gazı (AKG), biyokimya testleri, koagülasyon testleri, elektrokardiyografi (EKG) ve görüntüleme yöntemleri kullanılır. Bu semptomlara neden olabilecek hastalıkların tanı aşamasında ekarte edilmesi gerekmektedir (25).

Yardımcı Laboratuvar Tetkikleri ve Görüntüleme Yöntemleri

D-dimer: D-dimer, yeni meydana gelen pıhtıların çözülmesiyle ortaya çıkan bir fibrin yıkım ürünüdür. Akut tromboz durumunda D-dimer seviyesi yükselebilir, ancak bu testin yüksek duyarlılığına rağmen özgüllüğü düşüktür. D-dimer değerlerinde artmaya sebep olan birçok hastalık ve neden mevcuttur (16). Bunlardan bazıları; cerrahi müdahaleler, travma, kanser, sepsis, gebelik gibi durumlardır.

Yüksek D-dimer seviyesi PTE'ye spesifik olmaması ve farklı durumlarda da artması nedeniyle PTE tanısı koymada kullanılmaz (16,26). Bu nedenle, radyolojik görüntüleme yapmadan önce tanısal algoritmaların ve skorlamaların kullanılması gerekmektedir. D-dimer testi, yüksek negatif prediktif değeri ile dikkat çeker; özellikle komorbiditesi olmayan ve düşük-orta klinik olasılığı bulunan hastalarda, normal D-dimer düzeyleri, %95'in üzerinde bir duyarlılıkla pulmoner emboli tanısını ekarte edebilir. Negatif çıkan D-dimer sonucuyla birlikte, düşük-orta klinik olasılığı olan hastalarda üç aylık tromboemboli riskinin %1'in altında olduğu gözlemlenmiştir. Böylelikle D-dimer seviyeleri, klinik olarak PTE'den şüphelendiğimiz fakat riski düşük olan hastalarda pulmoner embolinin dışlanmasında destekleyici özellik taşımaktadır (27).

Arteriyel kan gazı: Pulmoner tromboembolinin başlangıcında hipokarbi, hipoksemi ve respiratuvar alkaloz sıklıkla gözlenir. Buna rağmen hastaların kan gazı değerleri normal sınırlarda olabilir, normal olması PTE olasılığını ekarte ettirmemektedir, şüpheli hastalarda hipoksemi olması mortalite riskini arttırır (5).

Kardiyak belirteçler: PTE varlığına bağlı olarak gelişen sağ kalp yetmezliği sonrasında sağ ventrikülde genişlemeye sebep olabilir. Azalmış sağ koroner arter perfüzyonu, sağ ventrikül miyositlerinde mikroinfarktüslere yol açabilir (28). Bunun sonucu olarak troponin seviyelerinde artış görülebilir. Akut fazdaki PTE hastalarında troponin düzeyindeki artış mortaliteyle ilişkili olabilir. Yüksek hassasiyetli troponin T testi, PTE'yi dışlamada %98 hassasiyete sahiptir ve tanısal gücü yüksektir (29).

Akut pulmoner tromboembolide, hemodinamik bozukluk ve sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunun göstergeleri olarak, brain natriüretik peptit (BNP) veya N-terminal proBNP (NT-proBNP) ölçümleri kullanılabilir (30).

Laktat: Laktat yüksekliği, doku oksijen ihtiyacındaki dengesizliğin bir göstergesidir ve bu durumun artışı çeşitli durumlarda görülebilir. PTE'de de oksijen sunum dengesizliği olması nedeniyle laktat düzeylerinin yükselebileceği bilinmektedir. PTE tanısında doğrudan kullanılmasa da hastalığın ciddiyetini belirlemede laktat düzeylerinin yol gösterici olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (26).

Akciğer grafisi: Kardiyak hastalığı olmayan PTE saptanan hastaların bir kısmında akciğer grafisi normaldir bu nedenle PTE'yi dışlamada ve PTE tanısını koymada akciğer grafisi yeterli değildir (31).

PTE'ye spesifik olmamakla birlikte PTE'de karşımıza çıkabilecek akciğer grafisi bulguları tablo 6 da belirtilmiştir (4).

Tablo 6. PTE'li olgularda akciğer grafisi bulguları (4)

Ani damar kesilmesi
Sağ ventrikül belirginleşmesi
Çizgisel (subsegmental) atalektazi
Lokal damarlanmada azalış-saydamlık artışı (Westermark işareti)
Plevral tabanlı opasite artışı (Hampton hörgücü)
Plevral sıvı
Pulmoner arterde genişleme

Elektrokardiyografi: Pulmoner emboli şüphesi taşıyan hastaların büyük çoğunluğunda EKG bulguları normaldir. EKG, özellikle miyokard enfarktüsü gibi kardiyak kökenli hastalıkların ayırıcı tanısında faydalıdır. EKG 'deki ana değişiklikler genellikle sağ ventrikül üzerindeki basınç yükü ile ilişkilidir. PTE 'ye özgü olmayan bulgular arasında anterior derivasyonlarda düşük voltajlı QRS kompleksleri yer alabilir. S1Q3T3 paterni, sağ dal bloğu ve sağ aks deviasyonu gibi bulgular, PTE hastalarında görülebilen ancak PTE 'ye özgü olmayan EKG değişiklikleridir (32). Sinüs taşikardisi, hastalarda en sık görülen EKG bulgusudur (33).

Ekokardiyografi: Akut PTE 'li hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonu, prognozun belirlenmesinde, tedavi seçiminde ve hastanın mortalitesinde son derece önemli bir göstergedir (35). Tanı konulan hastaların yaklaşık %50 'sinde sağ ventrikül disfonksiyonuna işaret eden bulgular bulunabilir. Vakaların yaklaşık %25'inde sağ ventrikül dilatasyonu gözlemlenmektedir (34,35).

Ekokardiyografi, masif ve submasif PTE vakalarında oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunu değerlendirmede önemli rol oynar ve bu durum hastanın tedavi ve takip protokollerinde yol gösterici olmaktadır. Ayrıca, masif PTE ile karışabilen diğer kardiyak kaynaklı yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde de faydalıdır (34). Böylelikle EKO ile değerlendirme sonucunda hastaların tedavisine hızlı bir şekilde karar alınıp mortalite riski daha aza indirilebilir buna rağmen negatif EKO bulguları tek başına hastada PTE tanısını dışlayamaz. (52). PTE' de karşımıza çıkabilecek EKO bulguları tablo 7 de sıralanmıştır (52).

Tablo 7. PTE' de EKO bulguları (52)

Pulmoner arterde hipertansiyon
Sağ ventrikülde fonksiyon bozukluğu
Patent foramen ovale yoluyla sağdan sola şant
Sağ kalp boşluklarında ve pulmoner arterde trombüs izlenmesi
Vena kava inferiorda genişleme
Orta veya ileri derecede triküspit yetmezliği
Pulmoner arterde dilatasyon
İnterventriküler septumda düzleşme ve paradoksal hareket
Sağ ventrikülde duvar hareket bozukluğu (Mc Connel bulgusu)

Alt ekstremite venöz ultrasonografisi: PTE saptanan çoğu vakada, alt ekstremite kaynaklı DVT saptanmaktadır. Venöz ultrasonografi, semptomatik proksimal DVT için %90'ın üzerinde bir duyarlılık ve %95 civarında bir özgüllük sunar. PTE tanısı konan hastaların %30-

50'sinde derin ven trombozu (DVT) tespit edilmektedir ve PTE şüphesi bulunan hastalarda, proksimal DVT'nin saptanması, ek testler yapılmadan antikoagülan tedavi başlanması için yeterli kabul edilmektedir (36).

Pulmoner tromboemboli tanısı konulan hastalarda yapılan birçok çalışmada, derin ven trombüsünün yüksek oranda mevcut olduğu ve bu trombüslerin %50 'sinin asemptomatik olarak seyrettiği görülmüştür. Hemodinamik olarak instabil olan ve PTE ön tanısı konmuş, PBTA çekilemeyen hastalarda, EKO ile birlikte alt ekstremite venöz doppler ultrasonografi öncelikli görüntüleme yöntemleri olarak önerilmektedir. Venöz ultrasonografi, PBTA yapılamayan ve gebelik gibi durumlarda tanı ve tedavi stratejisine büyük katkı sağlamaktadır (11,37,38).

Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi (V/Q): Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi, kontrastlı PBTA yapılamayan hastalarda PTE tanısında kullanılan non-invaziv bir yöntemdir. Bu testte, pulmoner arteriyel dolaşımın radyonüklid işaretli partiküllerle değerlendirilmesi esas alınır (39). Genellikle Teknesyum-99m veya Xenon-133 ile işaretlenmiş mikroparçacıklar kullanılarak uygulanır. Pulmoner arterlerdeki tıkanıklıklar nedeniyle bu parçacıklar tıkalı bölgelerin distaline geçemez, bu da tıkanmış alanların görüntülenmesine yardımcı olur. Perfüzyonun olmadığı alanlarda ventilasyonun normal olması, PTE 'nin bir göstergesi olarak kabul edilir (40).

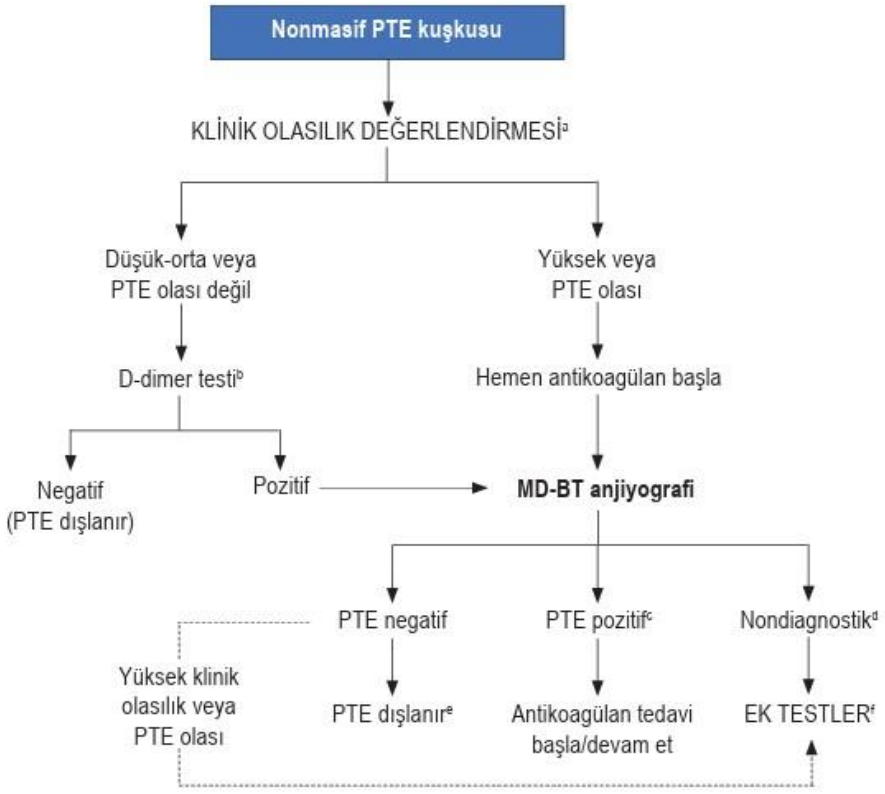
Pulmoner BT anjiografi (PBTA): PBTA, acil servise başvuran ve klinik olarak PTE şüpheli hastalarda en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Düşük veya orta klinik olasılığa sahip hastalarda, PBTA ’nın negatif çıkması tanıyı ekarte etmek için yeterlidir, çünkü bu durumun negatif prediktif değeri %96 ’dır ve bu nedenle ek test veya görüntüleme yapılmasına gerek görülmez (11). Ancak klinik olasılığı yüksek olan hastalarda, PBTA'nın pozitif prediktif değeri artmaktadır. Bu durumlarda, BT negatif sonuç verse bile PTE tanısını doğrulamak gerekmektedir ve bu durumda sintigrafi, doppler ultrasonografi gibi ek test ve görüntülemeler yapılması önerilmektedir (11).

Pulmoner Tromboembolide Tanı Algoritmaları: PTE şüphesiyle başlanan antikoagülan tedavi, yüksek kanama riski taşıdığı için tanının bir an önce doğrulanması veya ekarte edilmesi gerekmektedir. Maliyetli prosedürlere olan ihtiyacı azaltmak amacıyla, klinik değerlendirme, D-dimer testi, alt ekstremite kompresyon ultrasonografisi, seri venöz ultrason, V/Q sintigrafisi ve spiral BT anjiyografi gibi çeşitli tanı yöntemlerinin kombinasyonu ile kullanılan farklı algoritmalar geliştirilmiştir (16). Günümüzde PBTA gibi non-invaziv görüntüleme yöntemlerinin kolay erişilebilir olması nedeniyle gereksiz test ve görüntülemeleri önlemek amacıyla tanı algoritmaları geliştirilmiştir. Bu algoritmalar, radyasyon maruziyetini

azaltmak, kontrast madde komplikasyonlarından korunmak ve tanı maliyetlerini düşürmek aynı zamanda kontrendikasyonu olan hastalar için yardımcı olmaktadır (41).

Acil Servise Başvuran Hemodinamisi Stabil Pulmoner Tromboembolizm (PTE) Şüpheli Hastalarda Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

Acil servise başvuran pulmoner emboli şüpheli olan stabil hastalardaki yaklaşım tanı ve tedavi algoritmaları Şekil 1'de gösterilmiştir.

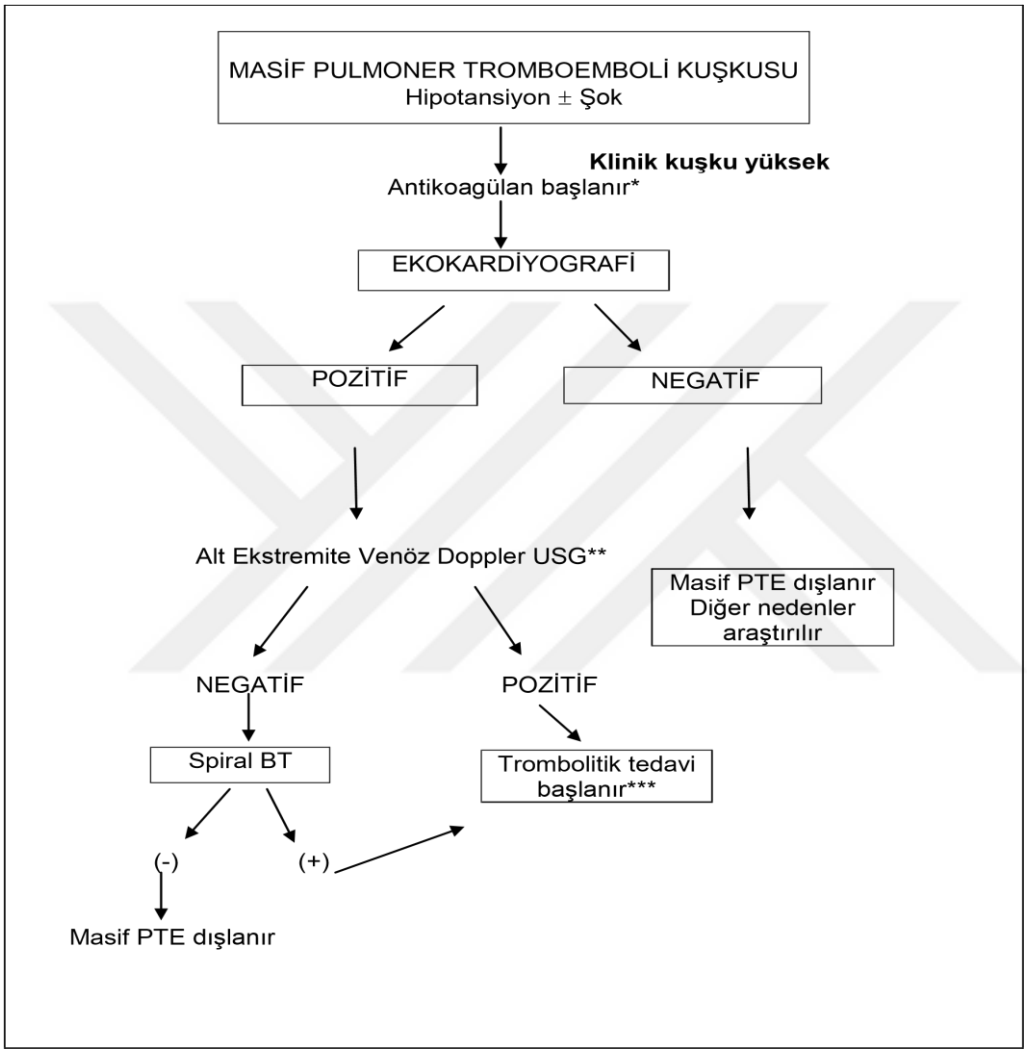


[a] Klinik olasılık değerlendirmesi için üç seviyeli şema (düşük, orta, yüksek olasılıklı) veya iki seviyeli şema (PTE olası değil, PTE olası) kullanılabilir.
[b] Yüksek duyarlıklı testler (ELISA gibi) önerilir. Klinik olasılık düşük veya "PTE olası değil" ise orta duyarlıklı testler (Latex, simpli-RED 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 (42)

Acil Servise Başvuran Hemodinamisi Unstabil Pulmoner Tromboembolizm (PTE) Kuşkulu Hastalarda Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

Acil servise başvuran PTE şüpheli olan unstabil hastalardaki yaklaşım tanı ve tedavi algoritmaları Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Hemodinamisi unstabil PTE şüpheli hastalarda tanı ve tedavi yaklaşımı (42)

Prognostik Değerlendirme: PTE hastalarını değerlendirirken tedavi protokolünü belirlemede mortalite riski açısından en önemli belirleyici faktör hemodinamik instabilite varlığıdır. Anatomik olarak embolinin bulunduğu yer, hastanın klinik durumu hakkında yeterli bilgi vermez. Klinik ciddiyeti belirlemede, tedavi ve takip sürecini önemli ölçüde değiştiren hemodinamik instabiliteyi de dikkate alan çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir (43). Bu skorlama sistemlerinden günümüzde en yaygın olarak kullanılanları Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (PESI) ve bu indeksin basitleştirilmiş versiyonu olan sPESI 'dir.

PESI, hastaların klinik durumunu öngörmek için 11 parametreyi kullanırken, sPESI 6 parametre kullanarak klinik risk skorlaması yapar. PTE, klinik risk seviyesine göre yüksek, orta ve düşük risk kategorilerine ayrılır. Bu risk değerlendirmesi, hastaların tedavi algoritmalarının belirlenmesinde ve klinik sonuçların tahmin edilmesinde yardımcı olur. Böylelikle pulmoner emboli tanısı alan hastaların klinik olarak ciddiyeti sınıflandırılmış ve ona göre tedavi gecikmeden uygulanmış olmaktadır, bu durum pulmoner embolideki mortaliteyi azaltma ve klinik olarak unstabil hastaları tespit etmede büyük önem taşımaktadır (44).

PESI ve sPESI'nin detayları tablo 8' de gösterilmiştir.

Tablo 8. Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (PESI) ve basitleştirilmiş PESI (sPESI)

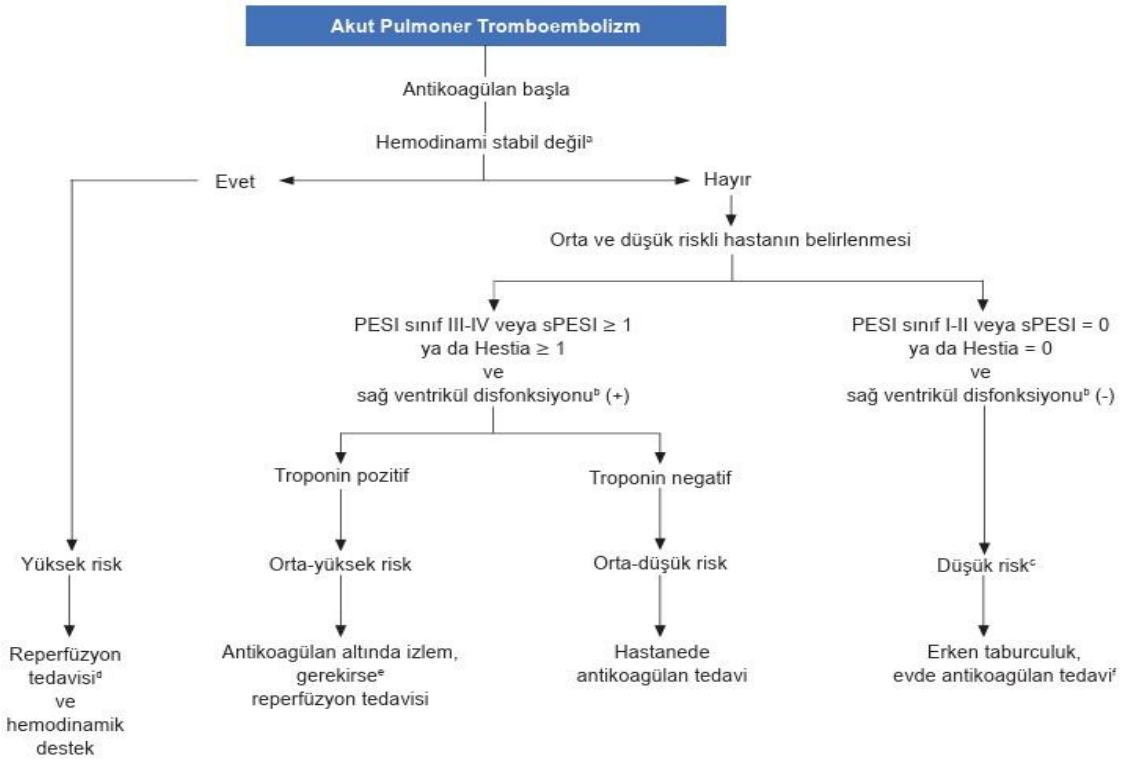
<table>
<tr><td colspan="4">Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (PESI) orijinal hali</td></tr>
<tr><td>Klinik Özellikler</td><td>Puan</td><td>Klinik Özellikler</td><td>Puan</td></tr>
<tr><td>Yaş</td><td>yıl</td><td>Sistolik kan basıncı < 100 mmHg</td><td>30</td></tr>
<tr><td>Cinsiyet (Erkek)</td><td>10</td><td>Solunum sayısı ≥ 30/dk</td><td>20</td></tr>
<tr><td>Kanser öyküsü</td><td>30</td><td>Ateş <36 ° C</td><td>20</td></tr>
<tr><td>Kalp yetmezliği</td><td>10</td><td>Mental durum değişikliği</td><td>60</td></tr>
<tr><td>Kronik akciğer hastalığı</td><td>10</td><td>Arteriyel O2 satürasyonu < %90</td><td>20</td></tr>
<tr><td>Nabız ≥ 110/dk</td><td>20</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Sınıf I</td><td><66</td><td rowspan="2">Düşük risk</td><td></td></tr>
<tr><td>Sınıf II</td><td>66-85</td><td></td></tr>
<tr><td>Sınıf III</td><td>86-105</td><td rowspan="3">Yüksek risk</td><td></td></tr>
<tr><td>Sınıf IV</td><td>106-125</td><td></td></tr>
<tr><td>Sınıf V</td><td>>125</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="4">Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (sPESI)</td></tr>
<tr><td>Klinik özellikler</td><td>Puan</td><td>Klinik özellikler</td><td>Puan</td></tr>
<tr><td>Yaş> 80</td><td>1</td><td>Nabız ≥ 110/dk</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Kanser öyküsü</td><td>1</td><td>Sistolik kan basıncı < 100 mmHg</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Kronik kardiyopulmoner hastalık</td><td>1</td><td>Arteriyel O2 satürasyonu < %90</td><td>1</td></tr>
<tr><td colspan="2">Düşük risk</td><td colspan="2">0</td></tr>
<tr><td colspan="2">Yüksek risk</td><td colspan="2">≥1</td></tr>
</table>

Tedavi yaklaşımı: PTE şüpheli hastalarda vakit kaybetmeksizin hastanın klinik durumuna göre stabilitesi değerlendirilmeli ve hemodinamik unstabil olduğu düşünülen PTE yüksek şüpheli hastalarda uygun tedavi vakit kaybetmeden ve tetkik sonuçları beklenmeden başlanmalıdır (45). Şiddetli PTE 'nin özelliklerinden biri hipoksemi olup, bu genellikle ventilasyon ile perfüzyon arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Oksijen desteği, satürasyonun %90'ın altına düşmesi durumunda gereklidir (11).

Pulmoner emboli tedavisinde üç ana tedavi yaklaşımı bulunmaktadır. Reperfüzyon tedavisinde, trombolitik ilaçların, trombüs çözünmesini ilk 24 saat içinde hızlı sağladığı kanıtlanmıştır. Trombolitik tedavi için temel endikasyon, kardiyojenik şok, sepsis, hipovolemi veya yeni gelişen aritmiler gibi diğer nedenlerle açıklanamayan persistans hipotansiyonun görüldüğü masif pulmoner embolidir (34,35). Hipotansiyonun olmadığı seçilmiş yüksek riskli hastalarda (ciddi hipoksemi, geniş perfüzyon defektleri, sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikülde serbest trombüs gibi durumlar varsa) ve kanama riski düşükse, trombolitik tedavi önerilmektedir (46).

Orta ve yüksek riskli PTE şüpheli hastalarda, kanama riski fazla bulunmadığı sürece, tanısı kesinleşene kadar düşük moleküllü heparin (DMAH) ile antikoagülan tedaviye başlanmalıdır (46). Antikoagülan tedaviye kanama riski nedeniyle kontrendikasyon varsa veya tedavi sırasında önemli kanama komplikasyonları gelişirse, vena cava inferior filtresi tedavi seçeneklerinden biri olarak dikkate alınmalıdır (47).

PTE' de kullanılan tedavi algoritması Şekil 3'de gösterilmiştir (5).



[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, PTE'de önerilen tedavi stratejisi (5)

ANGPTL4 (Angiopoietin-Like Protein 4)

ANGPTL4 (Angiopoietin-Like Protein 4) ilk olarak 2000 yılında peroksizom proliferatörle aktifleştirilen reseptör (PPAR) gama hedeflerinin taranmasında yeni angiopoietin ilişkili proteinleri tanımlamak için PCR taramasında raporlanmıştır (48). O zamandan beri ANGPTL4 ’ün farklı fizyolojik yapılardaki çok yönlü işlevi halen araştırılmakta ve birçok hastalığa ışık tutmaktadır. ANGPTL4, yüksek oranda karaciğerden eksprese edilir ve angiopoietin benzeri proteindir. Lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ederek etki eder (49).

Ortaya çıkan kanıtlar ve giderek artan araştırmalar, ANGPTL4 'ün anti- ve pro-inflamatuar özellikte olduğunu bizlere göstermektedir. Aynı zamanda ANGPTL4, açlık ve hipoksi ile indüklenebilir. (50).

Son yirmi yılda yapılan araştırmalar lipid metabolizmasındaki önemli rolünü vurgulamaktadır ve bu durum ANPPTL4 ’ün metabolik ve kardiyovasküler bozukluklarda ne kadar önemli olduğunun kanıtıdır. (51). Aynı zamanda vasküler geçirgenlik, vasküler inflamasyon dahil çok sayıda endotel fonksiyonunda da önemli bir role sahiptir.

Son çalışmalar ANGPTL4 ilişkili inflamatuar yanıtlar arasında akciğer hasarı, pankreatit, kalp hastalıkları, gastrointestinal hastalıklar, cilt hastalıkları, osteolitik hastalıkların olduğunu öngörmektedir.

Akciğer hasarı odaklı çalışmalar, ANGPTL4 'ün pnömoni ve lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı akciğer hasarındaki inflamatuar süreçte rol oynayabileceğini göstermiştir. ANGPTL4 eksikliği akciğer dokusunun iyileşmesini hızlandırır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, ANGPTL4 'e karşı antikor tedavisinin, enfekte farelerde sekonder bakteriyel pnömoniye bağlı akciğer ödemini ve hasarı azaltabildiğini göstermiştir. (51).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda ANGPTL4 seviyeleri yüksektir ve akciğer fonksiyonu ve sistematik inflamasyon ile korelasyonu olduğu saptanmıştır (52). Başka bir çalışma, akut solunum sıkıntısı olan hastalarda bronkoalveoler lavaj sıvısında serum ANGPTL4 düzeylerinin yükseldiğini ve prognostik değere sahip olduğunu göstermiştir (53).

ANGPTL4 mekanizması ve ilişkili olduğu hastalıklar halen araştırılmakta olup akciğer hasarı üzerine yapılan çalışmalar olası pulmoner emboli hastalarındaki düzeyleri ve hastalığın tanı ve prognozunda faydası hakkında araştırma yapılması gerektiğini gözler önüne sermektedir. Bu çalışma sonucunda ANGPTL4 düzeylerinin bizlere pulmoner emboli tanı, tedavi ve prognoz tayininde yardımcı olacağını düşünüyoruz.

GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMA TASARIMI, POPÜLASYON VE KATILIMCILAR

Çalışmaya, acil servise PTE şüphesiyle (nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, senkop vb.) başvurup PBTA ile PTE tanısı konulan 41 hasta ve çalışmaya katılmayı kabul eden 41 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Her iki gruptaki bireylerden, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF) imzalatılarak onay alınmış ve çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılma kriterleri; 18 yaşından büyük olmak, acil serviste PTE tanısı almak, gebe olmamak, çalışmaya kişisel olarak kabul etmek veya veli/yasal vasisi tarafından kabul edilmek ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu 'nu imzalamaktı. 18 yaş altı bireyler, kronik PTE tanısı ile takip edilenler, gebeler, çalışmaya katılmayı reddeden hastalar çalışmanın dışında bırakılmıştır.

Hasta grubuyla benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip sağlıklı katılımcılar, kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bu şekilde, toplamda 41 PTE tanılı hasta ve 41 sağlıklı gönüllü olmak üzere 82 katılımcı vaka-kontrol çalışmasına dahil edilmiştir.

ETİK BEYAN

Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.08.2024 tarihli**,** Eylül 2024 – Ekim 2024 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Erişkin Acil Servisi'ne başvuran hastalar ile gerçekleştirilmiştir. Helsinki Bildirgesi'ne tam uyum sağlanmış olup, hasta mahremiyetini korumak için gerekli veriler klinik müdahalede bulunulmadan hastaya herhangi bir zarar vermeden ve tedavisini aksatmadan yalnızca klinik kayıtlardan elde edilmiştir. Çalışmaya katılım, hasta veya hasta yakınları ve sağlıklı gönüllüler tarafından yazılı onam alınarak başlanmıştır.

VERİ TOPLAMA VE SONUÇ DEĞERLENDİRMESİ

Bu çalışmada, yaş, cinsiyet, vital parametreler, PESİ skoru, Glasgow Koma Skalası (GKS), WELLS skoru, elektrokardiyografi, ekokardiyografi bulguları, hipertansiyon öyküsü, aktif kanser varlığı, PBTA' da ölçülen sağ ventrikül ve sol ventrikülün hacim oranı, derin ven trombozu varlığı, koroner kalp hastalığı (KKH), ve diyabet gibi bilgiler toplanmıştır.

LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Klinik laboratuvar verileri acil servise başvurup hastaneye kabul sırasında çalışmamıza katılmayı kabul eden, bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olan hastalardan toplanmıştır. Hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, beyaz küre sayısı (lökosit) , ortalama trombosit hacmi (MPV), C-reaktif protein (CRP), sodyum, potasyum, kalsiyum, kan şekeri, INR, D-dimer, beyin natriüretik peptit (BNP), nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve MPV/trombosit oranı gibi sonuçlar önceden hazırlanan çalışma formuna kaydedilmiştir. Tüm laboratuvar verileri hastanemizin bilgi işletim sistemi ENLİL® 'den alınmıştır.

ANGPTL4 analizi için, çalışmaya katılmayı kabul eden her hastadan rutin kanları alınırken 3 mL tam kan alınıp biyokimya tüpüne aktarıldı ve 45 dakika süreyle +4 °C de bekletildi. Daha sonra bu tüp +4 °C soğutmalı santrifüj cihazında 1000 devir/dakikada 15 dakika süreyle santrifüj edildikten sonra serum kısmı pipet yardımıyla eppendorf tüpüne aktarıldı. Sonrasında plazma çalışmanın yapılacağı zamana kadar -30 °C deki tıbbi derin dondurucuda bekletildi. Gönüllü kontroller için ise bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutulup imzalatıldı ve her birinden 3 mL tam kan alınıp yukarıda belirtilen prosedürler aynı şekilde uygulandı. Hedeflenen hasta ve kontrol sayısına ulaşıldıktan sonra çalışmanın yapılacağı tarihten 24 saat önce serum derin dondurucudan çıkarılarak oda sıcaklığında 24 saat bekletildikten sonra ölçüm yapıldı. Hastanemizin Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında, Human ANGPTL4 ELISA Kit kullanılarak, üretici firma tarafından sağlanan algoritmalara uygun olarak analiz gerçekleştirildi. Ölçümler, Thermo Fisher Scientific marka Multiscan™ GO model 1510-03837 seri numaralı cihazla yapıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler, 10240642 seri numaralı IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp. yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılım varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile

değerlendirilmiştir. Kategorik veriler, sayı (n) ve yüzdelik (%) oranlarıyla sunulmuş; normal dağılım gösteren sürekli veriler, ortalama ± standart sapma (SS) olarak, normal dağılım göstermeyenler ise medyan (25.-75. persantiller) şeklinde rapor edilmiştir. Kategorik veriler arasındaki ilişkiler, uygun analiz yöntemleriyle Ki-Kare testi ve Fisher'in Kesin Testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler ile dikotomik kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Mann-Whitney U testi ve bağımsız gruplarda yapılan T testi ile analiz edilmiştir. Sürekli parametreler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Genel sağkalım eğrisi Kaplan–Meier analizi ile hesaplanmıştır. Parametrelerin ayırt edicilik özelliklerinin karşılaştırılması amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrileri çizilmiştir. Kesinlik değerleri Youden İndeksi kullanılarak hesaplanmıştır. Her parametre için her sonlanım noktasına ilişkin duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite), pozitif ve negatif prediktif değerler ile pozitif ve negatif olasılık oranları hesaplanmıştır. ANGPTL4 parametresi ile diğer parametrelerin eğri altındaki alan (EAA) değerlerinin ikili karşılaştırmalarında DeLong testi kullanılmıştır. ROC hesaplamaları ve karşılaştırmalar için MedCalc® (versiyon 20.015-64 bit) yazılımı kullanılmıştır. Yapılan analizlerde p değeri 0,05 'in altında olan sonuçlar istatistiksel açıdan çalışmamızda anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza 41 tane vaka grubu ve 41 tane sağlıklı gönüllü grubu olarak toplamda 82 hasta dahil edildi. Çalışma grubunu oluşturan hastaların %48.8 'i (n=20) kadın, kontrol grubunun %53.7'si (n=22) kadındı. Hastaların yaşları 29-85 yıl arasında değişmekte olup ortalama (SD) 62.4 (10.8), kontrol grubun yaşları 40-75 arasında değişmekte olup ortalama (SD) 61.0 (8.7) yıl idi. Hastalar ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet açısından anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (her biri için p>0.05). Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması Tablo 9 'da verilmiştir.

Tablo 9. Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması

		Çalışma grubu		İstatistiksel Analiz Ki kare/t; p
		Hasta Grubu	Kontrol grubu	
Yaş ortalaması (SD)		62.4 (10.8)	61.0 (8.7)	0.619; 0.538
Cinsiyet	Kadın n; (%)	20 (48.8)	22 (53.7)	0.049; 0.825
	Erkek n; (%)	21 (51.2)	19 (46.3)	

SD: Standart Sapma ; **p:**istatistiksel anlamlılık ; **t:** Student t testi

Hastaların 20 tanesi (%48.8) 112 ile gelmiş iken, 21 tanesi (%51.2) ayaktan başvurdu. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında diastolik kan basıncı arasında fark tespit edilemezken (p=0.805), hasta grupta GKS, sistolik kan basıncı (SKB), ortalama arteriyel basınç (MAP), ve SO2 değerleri daha düşüktü (her biri için p<0.05). Hasta ve kontrol grubunun vital bulgular açısından karşılaştırılması Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun vital bulgular açısından karşılaştırılması

Bulgular	Çalışma Grubu		İstatistiksel Analiz z; p
	Hasta Grubu Ortalama (SD) Ortanca (Minimum-Maksimum)	Kontrol Grubu Ortalama (SD) Ortanca (Minimum-Maksimum)	
GKS	14.5 (1.6)	15.0 (0.0)	2.955; 0.003
SKB(mmHg)	114.0 (20.1)	125.0 (6.0)	3.192; 0.001
DKB(mmHg)	66.0 (11.9)	66.7 (5.9)	0.247; 0.805
MAP(mmHg)	81.2 (13.4)	86.1 (5.8)	2.054; 0.040
NB(atım/dk)	100.8 (18.3)	77.7 (7.7)	5.841; 0.000
SS(/dk)	19.6 (5.1)	15.6 (0.7)	5.452; 0.000
Ateş (°C)	36.4 (0.4)	36.6 (0.1)	2.194; 0.028
SO2 (%)	94.3 (5.4)	98.1 (0.7)	5.528; 0.000

GKS: Glaskov Koma Skalası; **SKB:**Sistolik Kan Basıncı; **DKB:**Diyastolik Kan Basıncı; **MAP:**Ortalama Arteriyel Basınç; **NB:**Nabız/dk ; **SS:** Solunum Sayısı ; **SD:** Standart Sapma

Hastaların şikayetlerinin başlangıç sürelerine bakıldığında, 1-30 saat arasında değişmekte olup ortalama (SD) 7.9 (6.3) saat idi. Geliş şikayetlerine değerlendirildiğinde, en çok görülen şikayetlerin sırasıyla nefes darlığı (%51.2), göğüs ağrısı (%34.1) ve çarpıntı (%24.4) olduğu saptandı. Hastaların geliş şikayetlerine göre dağılımları Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Hastaların Geliş şikayetlerine Göre Dağılım Grafiği

Geliş şikayeti		n (%)
Göğüs Ağrısı	Yok	27 (65.9)
	Var	**14 (34.1)**
Nefes Darlığı	Yok	20 (48.8)
	Var	**21 (51.2)**
Çarpıntı	Yok	31 (75.6)
	Var	**10 (24.4)**
Senkop	Yok	33 (80.5)
	Var	8 (14.6)
Bacakta şişlik	Yok	35 (85.4)
	Var	6 (14.6)
Hemoptizi	Yok	35 (85.4)
	Var	6 (14.6)

Hastaların özgeçmişleri incelendiğinde en sık rastlanan komorbid hastalıkların sırasıyla, kardiyak stent varlığı (%51.2), sigara kullanımı (%48.8) ve HT (%41.5) olduğu görüldü.

Kontrol grubuna bakıldığında ise HT (%29.3), DM (%26.8) ve sigara kullanımı (%19.5) olduğu görüldü. Hastaların ve kontrol grubunun özgeçmişleri Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Çalışma gruplarının özgeçmiş özellikleri

		Çalışma Grubu	
Özgeçmiş özelikleri		Hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)
HT	Yok	24 (58.5)	29 (70.7)
	Var	17 (41.5)	12 (29.3)
DM	Yok	28 (68.3)	30 (73.2)
	Var	13 (31.7)	11 (26.8)
Sigara	Yok	21 (51.2)	33 (80.5)
	Var	20 (48.8)	8 (19.5)
Obezite	Yok	33 (80.5)	41 (100.0)
	Var	8 (19.5)	0 (0.0)
KBY	Yok	36 (87.8)	40 (97.6)
	Var	5 (12.2)	1 (2.4)
KY	Yok	35 (85.4)	41 (100.0)
	Var	6 (14.6)	0 (0.0)
KAH	Yok	34 (82.9)	40 (97.6)
	Var	7 (17.1)	1 (2.4)
AF	Yok	30 (73.2)	41 (100.0)
	Var	11 (26.8)	0 (0.0)
HL	Yok	36 (87.8)	37 (90.2)
	Var	5 (12.2)	4 (9.8)
PAH	Yok	37 (90.2)	40 (97.6)
	Var	4 (9.8)	1 (2.4)
KC S	Yok	39 (95.1)	41 (100.0)
	Var	2 (4.9)	0 (0.0)
Kanser	Yok	28 (68.3)	41 (100.0)
	Var	13 (31.7)	0 (0.0)
DVT	Yok	31 (75.6)	41 (100.0)
	Var	10 (24.4)	0 (0.0)
Geçirilmiş PE	Yok	40 (97.6)	41 (100.0)
	Var	1 (2.4)	0 (0.0)
Kardiyak Stent	Yok	20 (48.8)	34 (82.9)
	Var	21 (51.2)	7 (17.1)
Kardiyak Bypass	Yok	38 (92.7)	41 (100.0)
	Var	3 (7.3)	0 (0.0)
İskemik Svh	Yok	32 (78.0)	41 (100.0)
	Var	9 (22.0)	0 (0.0)
Toplam		41 (100.0)	41 (100.0)

HT: Hipertansiyon; **DM:**Diyabet; **KBY:**Kronik Böbrek Yetmezliği**; KY:** Kalp Yetmezliği; **KAH:** Koroner Arter Hastalığı; **AF:** Atrial Fibrilasyon; **HL:**Hiperlipidemi; **PAH:** Periferik Arter Hastalığı; **KC S:** Karaciğer Sirozu; **DVT:** Derin Ven Trombozu; **Geçirilmiş PE:** Geçirilmiş Pulmoner Emboli; **İskemik Svh:** İskemik Serebrovasküler Hastalık

Çalışmada, gruplar arasında kan değerlerine bakıldığında, hastalarda beyaz küre sayısı, troponin, d-dimer, kreatin kinaz, c-reaktif protein gibi kan değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Hasta grubunun ve kontrol grubunun kan değerlerinin karşılaştırılması Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Hasta ve Kontrol Grubunun Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar Değerleri	**Çalışma Grubu**		İstatistiksel Analiz z; p
	Hasta Grubu Ortalama (SD) Ortanca (Minimum-Maksimum)	Kontrol Grubu Ortalama (SD) Ortanca (Minimum-Maksimum)	
WBC (10^3/uL)	11.3 (5.3) 10.0 (3.0-26.0)	6.3 (1.1) 6.4 (4.5-8.9)	**4.915; 0.000**
HB (g/dl)	11.3 (2.1) 11.0 (7.5-15.0)	13.1 (0.8) 13.2 (11.0-14.5)	**4.064; 0.000**
HCT (%)	32.1 (7.3) 35.0 (14.0-42.0)	37.7 (2.3) 38.0 (32.0-43.0)	**4.579;0.000**
PLT (10^3/uL)	286.8 (142.4) 300.0 (80.0-800.0)	274.0 (34.8) 280.0 (200.0-340.0)	0.405; 0.685
NEO (10^3/uL)	12.7 (4.8) 13.3 (2.3-22.0)	4.1 (0.7) 4.1 (2.5-5.6)	**6.705; 0.000**
LYM	1.6 (1.1) 1.3 (0.25-3.5)	2.4 (0.3) 2.2 (2.1-3.3)	**3.118; 0.002**
NEO/ LYM	13.3 (11.9) 9.6 (1.5-43.3)	1.7 (0.3) 1.7 (1.1-2.6)	**7.203; 0.000**
EOZİNOFİL	0.4 (0.5) 0.2 (0.0-1.3)	0.3 (0.1) 0.2 (0.1-0.7)	0.581; 0.561
MONOSİT	0.4 (1.1) 0.2 (0.0-7.0)	0.1 (0.1) 0.0 (0.0-0.3)	**2.921;.0.003**
EO/MONO	3.6 (5.7) 1.7 (0.0-25.0)	10.4 (11.5) 4.3 (1.0-34.0)	**3.643; 0.000**
RDW	15.9 (4.6) 15.0 (10.0-32.0)	12.5 (0.9) 13.0 (11.0-14.0)	**4.965; 0.000**
MPV	10.3 (1.7) 10.0 (8.0-14.0)	9.8 (1.0) 10.0 (8.0-12.0)	1.455; 0.146
WBC/MPV	1.1 (0.6) 1.1 (0.3-2.9)	0.6 (0.1) 0.6 (0.5-1.0)	**4.429;.0.000**
MPV/PLT	0.1 (0.0) 0.0 (0.0-0.1)	0.0 (0.0) 0.0 (0.0-0.1)	0.659; 0.510
PLT/HB	25.3 (12.3) 22.9 (8.9-61.5)	21.0 (2.5) 21.4 (15.9-30.4)	1.248; 0.212
PLT/LYM	289.8 (370.6) 196.0 (40.0-18.18.2)	117.6 (17.3) 120.1 (89.7-159.6)	**4.485; 0.000**
TROPONİN (ng/mL)	63.0 (87.6) 30.0 (4.0-345.0)	8.6 (6.0) 7.0 (2.0-23.0)	**5.287; 0.000**
CK-MB (U/L)	144.3 (86.5) 125.0 (22.0-350.0)	44.4 (28.7) 45.0 (15.0-120.0)	**6.433; 0.000**
BNP (pg/mL)	162.8 (139.6) 120.0 (25.0-550.0)	51.4 (42.8) 30.0 (10.0-130.0)	**4.938; 0.000**
CRP (mg/L)	50.9 (43.7) 34.0 (2.0-170.0)	4.6 (3.3) 4.0 (0.3-10.2)	**6.707; 0.000**
D-DİMER (ng/mL)	5.8 (3.1) 5.4 (1.4-15.6)	0.4 (0.1) 0.5 (0.1-0.6)	**7.802 ; 0.000**
GLUKOZ (mg/dL)	150.0 (57.3) 134.0 (90.0-350.0)	-	-

Tablo 13. (devamı) Hasta ve kontrol grubunun kan parametrelerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Değerleri	Çalışma Grubu		İstatistiksel Analiz z; p
	Hasta Grubu Ortalama (SD) Ortanca (Minimum-Maksimum)	Kontrol Grubu Ortalama (SD) Ortanca (Minimum-Maksimum)	
ÜRE (mg/dL)	44.1 (21.1) 38.0 (13.0-85.0)	26.3 (11.7) 20.0 (10.0-45.0)	**3.868; 0.000**
KREATİNİN (mg/dL)	1.1 (0.3) 1.0 (0.6-2.0)	0.9 (0.2) 1.0 (0.7-1.1)	1.319; 0.187
GFR (mL/dakika/1.73m²)	68.2 (21.3) 65.0 (30.0-100.0)	91.2 (21.1) 95.0 (55.0-120.0)	**4.306; 0.000**
ALT (U/L)	54.3 (93.3) 24.0 (8.0-572.0)	17.2 (6.2) 15.0 (13.0-35.0)	**4.164; 0.000**
AST (U/L)	59.5 (88.4) 37.0 (11.0-535.0)	19.1 (6.3) 16.0 (13.0-35.0)	**.4525; 0.000**
LDH (U/L)	322.1 (179.9) 280.0 (41.0-1128.0)	154.0 (69.3) 125.0 (100.0-350.0)	**5.948; 0.000**
ALP (U/L)	76.3 (67.8) 60.0 (8.0-270.0)	19.1 (10.5) 15.0 (9.0-40.0)	**5.373; 0.000**
GGT (U/L)	75.1 (76.9) 50.0 (9.0-290.0)	22.5 (10.6) 19.0 (10.0-45.0)	**4.601; 0.000**
ALBÜMİN (g/dL)	4.6 (5.5) 4.0 (2.0-39.0)	4.6 (0.2) 4.7 (4.3-4.8)	**6.276; 0.000**
LDH/ALB	94.5 (86.8) 73.5 (4.5-564.0)	34.0 (16.8) 26.7 (21.3-81.4)	**5.962; 0.000**
Na (mmol/L)	135.2 (5.6) 135.0 (123.0-149.0)	138.1 (4.1) 138.0 (132.0-145.0)	**2.660;0.008**
K (mmol/L)	4.4 (0.7) 4.5 (3.2-7.3)	4.5 (0.2) 4.6 (4.2-4.8)	1.128; 0.259
Kalsiyum (mg/dL)	8.6 (0.6) 8.7 (7.1-10.0)	9.2 (0.5) 8.9 (8.5-10.0)	**4.000; 0.000**
INR	1.3 (0.4) 1.2 (0.8-2.6)	1.0 (0.1) 1.0 (0.8-1.2)	**4.464; 0.000**
APTT (saniye)	48.4 (29.4) 30.0 (19.0-99.0)	-	-
PTZ (saniye)	18.6 (7.8) 15.0 (10.0-32.0)	-	-
Ph	7.4 (0.1) 7.4 (7.3-7.6)	7.4 (0.0) 7.4 (7.3-7.5)	**2.946; 0.003**
PO2 (mmHg)	85.7 (21.4) 92.0 (28.0-158.0)	96.8 (1.3) 97.0 (95.0-99.0)	**4.721; 0.000**
CO2 (mmHg)	32.3 (10.3) 30.0 (22.0-80.0)	36.6 (2.1) 37.0 (32.0-40.0)	**3.974; 0.000**
HCO3 (mmol/L)	25.3 (4.0) 27.0 (14.0-31.0)	-	-
BE (mEq/L)	0.4 (9.6) -1.0 (-8.0-55.0)	-	-
SO2 (%)	88.7 (17.3) 95.0 (-1.0-99.0)	-	-
Laktat (mmol/L)	18.4 (14.1) 13.0 (5.0-64.0)	4.1 (1.8) 4.0 (2.0-7.0)	**7.291; 0.000**

WBC: Beyaz Küre Sayısı**; RDW:** Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği**; MPV:** Ortalama Trombosit Hacmi**; CRP:** C-Reaktif Protein**; LDH**: Laktat Dehidrojenaz**; APTT:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı**; NEO:** Nötrofil**; LYM:** Lenfosit**; EO:** Eozinofil; **Mono:** Monosit**; PLT:** Platelet**. HB:**Hemoglobin;**HCT:**Hematokrit; **EO/MONO:** Eozinofil/Monosit; **CK-MB:** Kreatinin Kinaz; **BNP:** Beyin Natriüretik Peptit; **ALT:** Alanine Aminotransferaz; **AST:** Aspartat Aminotransferaz **GFR:** Glomerüler Filtrasyon Hızı
BE: Baz Açığı

Çalışma grubunda yapılan tetkiklerde hastaların %65.9 'unun EKG bulgusunun olduğu, %34.1'inin ise patolojik EKG bulgusu olmadan PTE tanısı aldığı saptandı, Hastalardan %51.2' sinin EKO değerlendirmesinde PTE'yi destekleyici EKO bulgularının olduğu izlendi. Bu hastalardan %4.9' una acilde IV TPA (İntravenöz doku plazminojen aktivatörü) uygulanırken, %7.3' üne acil servis dışında IV TPA uygulandığı izlendi. Hastalardan %56.1' i PTE tanısıyla servise yatışı yapılmışken, %34.1'inin yoğun bakım ünitesine yatışının olduğu saptandı. Hastaların yapılan tetkik sonuçları ve klinik sonlanımları Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Hastaların yapılan tetkik sonuçları ve klinik sonlanımları

Yapılan tetkikler		**n (%)**
EKG	Normal	14 (34.1)
	Normal değil	27 (65.9)
V1-V4 negatifliği	Yok	33 (80.5)
	Var	8 (19.5)
AVR ST Elevasyonu	Yok	33 (82.9)
	Var	7 (17.1)
S1Q3t3	Yok	33 (80.5)
	Var	10 (19.5)
Atrial Fibrilasyon	Yok	32 (78.0)
	Var	9 (22.0)
EKO	Normal	20 (48.8)
	Normal değil	21 (51.2)
Pulmoner Arter Basıncı >25 (mmHg)	Hayır	20 (48.8)
	Evet	21 (51.2)
D Shape	Yok	31 (75.6)
	Var	10 (24.4)
Dilate Sağ Ventrikül Varlığı	Yok	30 (73.2)
	Var	11 (26.8)
TAPSE<16	Hayır	31 (75.6)
	Evet	10 (24.4)
Wells skoruna göre Klinik olasılık	Düşük	18 (43.9)
	Yüksek	23 (56.1)
Geçirilmiş PTE, DVT varlığı	Hayır	31 (75.6)
	Evet	10 (24.4)
NB >100/dk	Hayır	23 (56.1)
	Evet	18 (43.9)
Operasyon, immobilizasyon	Hayır	25 (61.0)
	Evet	16 (39.0)
Hemoptizi	Hayır	39 (95.1)
	Evet	2 (4.9)
Aktif kanser varlığı	Hayır	2.5 (61.0)
	Evet	16 (39.0)
DVT	Hayır	31 (75.6)
	Evet	10 (24.4)

Tablo 14. (devamı) Hastaların yapılan tetkik sonuçları ve klinik sonlanımları

Yapılan tetkikler		**n (%)**
Alternatif tanı	Hayır	21 (51.2)
	Evet	20 (48.8)
IV TPA	Hayır	36 (87.8)
	Acilde	2 (4.9)
	Acil dışında	3 (7.3)
PESİ SKORUNA GÖRE Yaş >80	Hayır	38 (92.7)
	Evet	3 (7.3)
Kanser varlığı	Yok	25 (61.0)
	Var	16 (39.0)
Nabız >110/dk	Hayır	27 (65.9)
	Evet	14 (34.1)
SpO2 (%) >95	Hayır	26 (63.4)
	Evet	15 (36.6)
SKB (mmHg) <100	Hayır	33 (80.5)
	Evet	8 (19.5)
PESİ skoruna göre class sınıflaması	1	7 (17.1)
	2	8 (19.5)
	3	7 (17.1)
	4	7 (17.1)
	5	12 (29.3)
Klinik sonlanım	Taburcu	4 (9.8)
	Servis yatış	23 (56.1)
	Yoğun bakıma yatış	14 (34.1)
PBTA	1*	7 (17.1)
	2**	16 (39.0)
	3***	18 (43.9)

TAPSE: Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi; **NB:** Nabız/dk**; SKB:** Sistolik Kan Basıncı; **PBTA:** Pulmoner BT Anjiografi ;**1*:** Pulmoner arterlerde saptanan şiddetli PTE; **2**:** Pulmoner arterlerde saptanan orta derecede PTE; **3***:** Tek pulmoner arteriol embolisi olarak saptanan hafif PTE

Çalışmamızda hastaların yapılan tetkikler sonrasında elde edilen değerleri ve bu değerler ile hesaplanan skorlamaları Tablo 15 ’te verilmiştir. Bu tabloya göre PTE saptanan hastaların PBTA ’da ölçülen sağ ventrikül hacimlerinin sol ventrikül hacimlerine göre daha yüksek olduğu izlendi.

Tablo15. Hastaların tetkik değerlendirmeleri ve skorlama sonuçları

	Hastalar	
	Ortalama (SD)	**Ortanca (Minimum-Maksimum)**
EF	56.7 (8.8)	60.0 (35.0-70.0)
Wells Skoru	4.2 (1.9)	4.0 (0.0-7.5)
Pesi skoru	112.3 (90.5)	97.0 (430.-246.0)
PBTA'da hesaplanan sağ ventrikül hacim	131.9 (42.6)	115.0 (73.0-270.0)
PBTA'da hesaplanan sol ventrikül hacim	120.0 (27.9)	120.0 (50.0-217.0)
PBTA'de hesaplanan Sağ ventrikül hacim/Sol ventrikül hacim	1.1 (0.2)	1.1 (0.7-2.1)
ANGPTL4 (ng/ml)	74.6 (34.6)	69.9 (28.2-168.8)

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

Çalışmadaki hasta grubunun ANGPTL4 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptandı. Çalışmamızda ANGPTL4 değerinin hasta ve sağlamları ayırmak için kestirim değerinin belirlenmesi için ROC analizi yapıldı. Analiz sonucunda en yüksek sensitivite ve spesifitenin olduğu değer >34.1 ng/ml olarak belirlendi. Çalışma gruplarının ANGPTL4 açısından karşılaştırılması Tablo16'da, ROC analizi sonucu ise Tablo 17 'de ve şekil 4 'te verilmiştir.

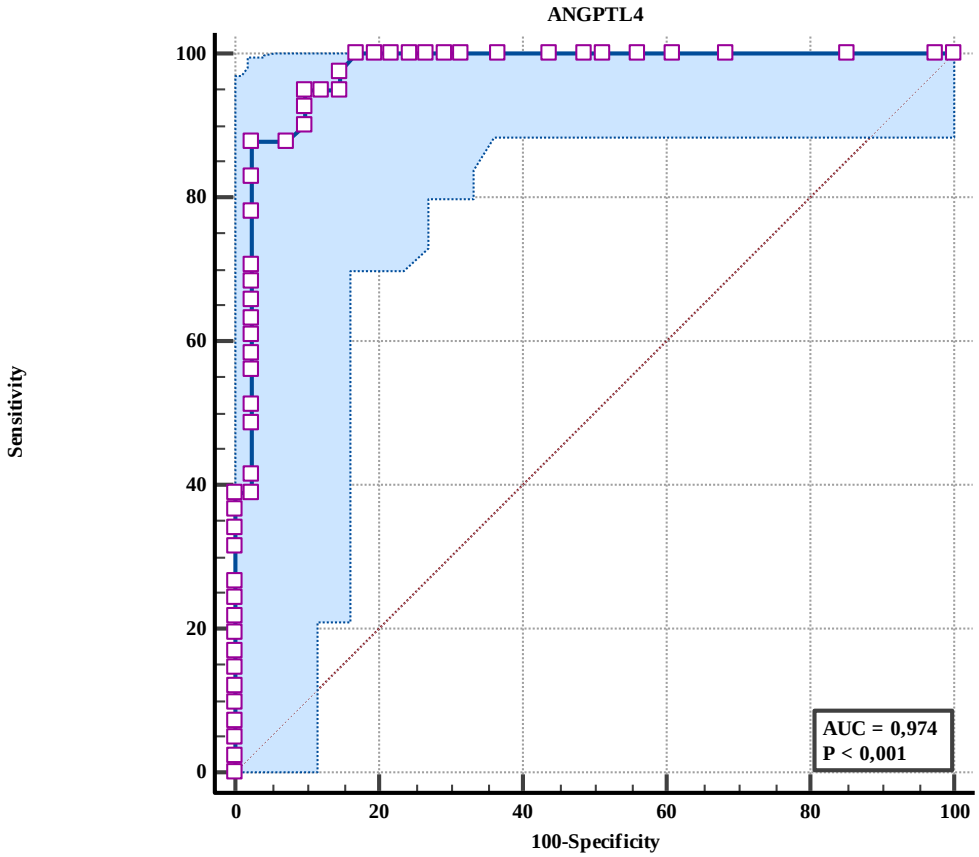
Tablo16. Çalışma gruplarının ANGPTL4 açısından karşılaştırılması

	Çalışma Grubu		İstatistiksel Analiz z; p
	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	
	Ortalama (SD) Ortanca (Min.-Maks.)	Ortalama (SD) Ortanca (Min.-Maks.)	
ANGPTL4 (ng/ml)	74.6 (34.6) 69.9 (28.2-168.8)	12.1 (15.8) 4.6 (0.5-75.2)	7.391 ;0.000

Tablo 17. ANGPTL4 ROC analizi sonucu

	EAA	SE	Sensitivite	Spesifite	L+	L-
ANGPTL4 ng/ml (>34.1)	0.974	0.0165	95.12	90.24	9.75	0.054

L+/-: Pozitif/Negatif Likelihood Ratio



Şekil 4. ROC analiz sonuçları-Eğri Altında kalan Alan

Çalışmamızda PESİ skoru ; PBTA 'da ölçülen Sağ Ventrikül Hacim/Sol Ventrikül Hacim ve ANGPTL4 ile pozitif yönlü orta düzeyde korele saptandı. EKO ile saptanan EF 'nin herhangi bir skorlama ve hacimler ile korelasyonu saptanamadı. Çalışmada elde edilen korelasyon matriksi Tablo 18 ' de verilmiştir.

Tablo 18. Korelasyon matriksi

	PBTA'da ölçülen Sağ Ventrikül hacim	PBTA'da ölçülen Sol Ventrikül hacim	Sağ Ventrikül Hacim/ Sol Ventrikül hacim	EF	WELLS SKORU	PESİ SKORU	ANGPTL4
Sağ Ventrikül hacim (mL)	-	0.756***	0.532***	-0.014	0.268	0.245	0.226
Sol Ventrikül hacim (mL)	0.756***	-	-0.069	0.016	0.044	0.058	0.049
Sağ Ventrikül hacim/Sol Ventrikül hacim oranı	0.532***	-0.069	-	-0.232	0.370*	0.478**	0.446**
EF	-0.014	0.016	-0.232	-	-0.040	-0.301	-0.209
WELLS SKORU	0.268	0.044	0.370*	0.040	-	0.146	0.226
PESİ SKORU	0.245	0.058	0.478**	0.301	0.146	-	0.767***
ANGPLT4 (ng/ml)	0.226	0.049	0.446**	0.209	0.226	0.767***	-

Çalışmamızda PESİ skoruna göre hastaların %63.3'ü (n=26) prognoz açısından yüksek riskli olarak değerlendirildi. EKO 'su normal değerlendirilmeyen ve 112 ile gelen hastalarda PESİ skoruna göre prognoz açısından yüksek riski olma sıklığı daha fazlaydı. Yoğun bakıma yatanlarda ve PTBA 'da tek pulmoner arteriol embolisi olarak saptanan hafif PTE olanlarda PESİ klinik skorlamasının yüksek olma sıklığı daha fazlaydı (her biri için $p<0.05$). PESİ skoruna göre risk gruplarının bazı değişkenler ile karşılaştırılması Tablo 19 'da verilmiştir.

Tablo 19. PESİ skoruna göre risk gruplarının bazı değişkenler ile karşılaştırılması

Değişkenler		PESİ skoru		İstatistiksel Analiz z;p
		Düşük risk n (%)	Yüksek Risk n (%)	
Cinsiyet	Kadın	10 (50.0)	10 (50.0)	2.005; 0.157
	Erkek	5 (23.8)	16 (76.2)	
Yaş grubu	<64	11 (44.0)	14 (56.0)	0.810; 0.368
	≥ 65	4 (25.0)	12 (75.0)	
Geliş şekli	Ayaktan	14 (66.7)	7 (33.3)	14.238;0.000
	112	1 (5.0)	19 (95.0)	
EKG	Normal	6 (42.9)	8 (57.1)	0.067; 0.796
	Normal değil	9 (33.3)	18 (66.7)	
EKO	Normal	11 (55.0)	9 (45.0)	4.263; 0.039
	Normal değil	4 (19.0)	17 (81.0)	
IV TPA	Almış	0 (0.0)	5 (100.0)	0.139*
	Almamış	15 (41.7)	21 (58.3)	
WELLS skoru klinik olasılık	Düşük	9 (50.0)	9 (50.0)	1.565;0.211
	Yüksek	6 (26.1)	17 (73.9)	
Klinik sonlanım	Taburcu	4 (100.0)	0 (0.0)	16.236; 0.000
	Servis yatış	11 (47.8)	12 (52.2)	
	Yoğun bakım ünitesine yatış	0 (0.0)	14 (100.0)	
PBTA	1*	0 (0.0)	7 (100.0)	17.892; 0.000
	2**	2 (12.5)	14 (87.5)	
	3***	13 (72.2)	5 (27.8)	

*:Fisher's Exact test; **1*:** Pulmoner arterlerde saptanan şiddetli PTE; **2**:** Pulmoner arterlerde saptanan orta derecede PTE; **3***:** Tek pulmoner arteriyol embolisi olarak saptanan hafif PTE

Çalışmamızda PESİ skoru ile ANGPTL4 arasında pozitif korelasyon saptanmış olup, kategorik değerlendirmede PESİ skoruna göre düşük riskli olarak değerlendirilen hastalarda ANGPTL4 değerinin daha düşük olduğu, yüksek riskli olan hastalarda ANGPTL4 değerinin daha yüksek olduğu saptandı. PESİ skoruna göre hasta gruplarının ANGPTL4 açısından karşılaştırılması Tablo 20 'de verilmiştir.

Tablo 20. PESİ skoruna göre hasta gruplarının ANGPTL4 açısından karşılaştırılması

	PESİ skoru		İstatistiksel Analiz z;p
	Düşük Risk Ortalama (SD) Ortanca (Min.-Maks.)	Yüksek Risk Ortalama (SD) Ortanca (Min.-Maks.)	
ANGPTL4 ng/ml	49.1 (13.1) 44.1 (28.2-71.7)	89.4 (34.7) 91.4 (30.5-168.8)	3.751; 0.000

Çalışmamızda 112 ile gelenlerde, EKO 'su normal olarak değerlendirilmeyen, IV TPA almış, yoğun bakıma yatışı yapılmış ve PESİ skoruna göre yüksek risk olarak değerlendirilen hastalarda ANGPLT4 değerinin daha yüksek olduğu saptandı (her biri için $p<0.05$). Çalışmada ANGPTL4 değeri ile bazı değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 21 'de verilmiştir.

Tablo 21. Çalışmada ANGPTL4 değeri ile bazı değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler		ANGPTL4 (ng/ml) Ortalama (SD) Ortanca(Minimum-Maksimum)	İstatistiksel Analiz z ; p
Cinsiyet	Kadın	36.0 (33.8) 29.4 (1.1-125.2)	0.766; 0.444
	Erkek	51.1 (47.1) 43.5 (0.5-168.8)	
Yaş grubu	<64	73.3 (38.9) 65.2 (28.2-168.8)	0.842; 0.404
	≥ 65	76.7 (27.6) 70.8 (39.4-131.1)	
Geliş şekli	Ayaktan	60.0 (23.4) 58.8 (28.2-125.2)	2.636; 0.008
	112	90.0 (38.3) 96.7 (30.5-168.8)	
EKG	Normal	63.9 (24.1) 58.2 (36.4-97.0)	1.265; 0.214
	Normal değil	80.2 (38.2) 71.7 (28.2-168.8)	
EKO	Normal	58.9 (20.1) 55.0 (34.6-96.4)	2.701; 0.007
	Normal değil	89.6 (39.1) 97.0 (28.2-168.8)	
IV TPA	Almış	135.7(22.2) 137.0 (108.2-168.8)	3.468;0.000
	Almamış	66.1 (26.6) 63.8 (28.2-131.1)	
WELLS skoru klinik olasılık	Düşük	67.8 (29.1) 63.8 (28.2-131.1)	0.920;.0.358
	Yüksek	79.9 (38.1) 71.7 (30.5-168.8)	
Klinik sonlanım	Taburcu	46.7 (13.0) 43.5 (34.6-65.2)	20.056; 0.000
	Servis Yatış	59.0 (21.4) 58.8 (28.2-97.0)	
	Yoğun Bakım Ünitesine Yatış	108.3 (31.3) 107.0 (46.4-168.8)	
PBTA'daki trombüsün tutulum yerine göre	1	125.9 (30.1) 131.1 (71.7-168.8)	19.367; 0.000
	2	76.4 (24.8) 78.8 (30.5-112-3)	
	3	53.1 (19.5) 44.1 (28.2-97.0)	
PESİ skoru	Düşük	49.1 (13.1) 44.1 (28.2-71.7)	3.751; 0.000
	Yüksek	89.4 (34.7) 91.4 (30.5-168.8)	

1*: Pulmoner arterlerde saptanan şiddetli PTE; **2**:** Pulmoner arterlerde saptanan orta derecede PTE; **3***:** Tek pulmoner arteriol embolisi olarak saptanan hafif PTE

ANGPTL4 değerinin laboratuvar değerleri ile korelasyonuna bakıldığında, WBC, nötrofil, d-dimer, laktat, troponin gibi değerler ile pozitif yönlü korele olduğu görüldü. Çalışmamızda ANGPTL4 değeri ile laboratuvar ölçümlerinin korelasyonu Tablo 22' de verilmiştir.

Tablo 22. Çalışmamızda ANGPTL4 değeri ile laboratuvar ölçümlerinin korelasyonu

Laboratuvar Değerleri	ANGPTL4 r; p
WBC (10^3/µL)	0.487; 0.000
Hemoglobin (g/dL)	-0.441; 0.000
HCT (%)	-0.460; 0.000
PLT (10^3/µL)	-0.049; 0.663
NEO (10^3/µL)	0.637; 0.000
LYM (10^3/µL)	-0.455; .0000
NEO/ LYM	0.725; 0.000
Eozinofil (10^3/µL)	0.063; 0.577
Monosit (10^3/µL)	0.352; 0.001
EO/MONO	-0.414; 0.000
RDW (%)	0.443; 0.000
MPV	0.042; 0.705
WBC/MPV	0.458; 0.000
MPV/PLT	0.121; 0.280
PLT/HGB	0.470;.0.000
PLT/LYM	0.446; 0.000
Troponin (ng/mL)	0.529; 0.000
CK-MB (U/L)	0.615; 0.000
BNP (pg/mL)	0.470; 0.000
CRP (mg/L)	0.630;0.000
D-DİMER (ng/mL)	0.768; 0.000
GLUKOZ (mg/dL)	-0.128; 0.424
ÜRE (mg/dL)	0.374; 0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.172; 0.122
GFR (mL/dakika/1.73m²)	-0.388; 0.000
ALT (U/L)	0.433; 0.000
AST (U/L)	0.484; 0.000
LDH (U/L)	0.528; 0.000
ALP (U/L)	0.574; 0.000
GGT (U/L)	0.478; 0.000
Albümin	-0.668; 0.000
LDH/ALB	0.568; 0.000
Na (mmol/L)	-0.197; 0.076
K (mmol/L)	-0.014; 0.900
Kalsiyum (mg/dL)	-0.413; 0.000
INR	0.415; 0.000
APTT (saniye)	0.305; 0.052
PTZ (saniye)	0.315; 0.045
Ph	0.244; 0.027
PO2 (mmHg)	-0.483; 0.000
CO2 (mmHg)	-0.435; 0.000
HCO3 (mmol/L)	-0.431; 0.005
BE (mEq/L)	-0.409; 0.008
SO2 (%)	-0.275; 0.081
Laktat (mmol/L)	0.762; 0.000

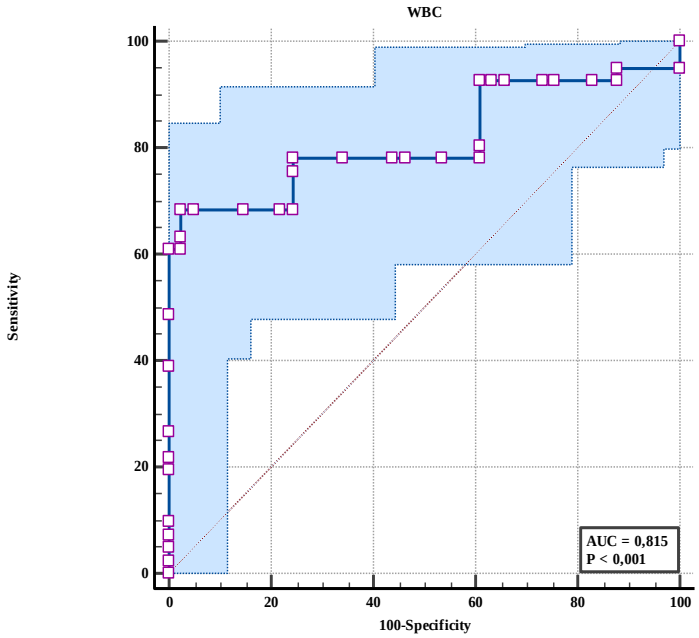
WBC: Beyaz Küre Sayısı**; RDW:** Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği**; MPV:** Ortalama Trombosit Hacmi**; CRP:** C-Reaktif Protein**; LDH**: Laktat Dehidrojenaz**; APTT:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı**; NEO:** Nötrofil**; LYM:** Lenfosit**; EO:** Eozinofil; **Mono:** Monosit**; PLT:** Platelet; **HCT:**Hematokrit; **EO/MONO:** Eozinofil/Monosit; **CK-MB:** Kreatinin Kinaz; **BNP:** Beyin Natriüretik Peptit; **ALT:** Alanine Aminotransferaz; **AST:** Aspartat Aminotransferaz **GFR:** Glomerüler Filtrasyon Hızı; **BE:** Baz açığı

Çalışmamızda, çalışma grupları arasında bazı kan parametrelerinin kestirim değerleri, sensitivite-spesifite değerleri hesaplanmış olup sırasıyla Tablo 23 ’te verilmiştir.

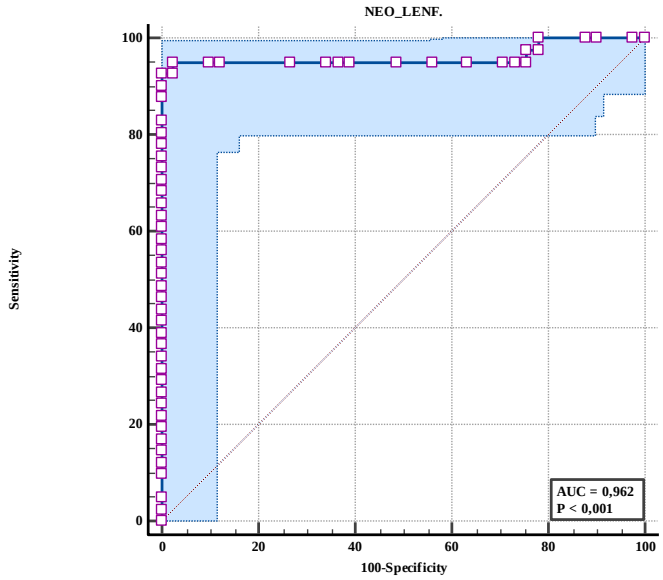
Tablo 23. Çalışma grupları arasında bazı kan parametrelerinin kestirim değerleri, sensitivite-spesifite değerleri

Parametreler	EAA	SE	Sensitivite	Spesifite	L+	L-
WBC(10^3/µL)>7.78	0.815	0.0511	68.29	97.56	28.00	0.33
NEO/LENF >2.13	0.962	0.0264.	95.12	97.56	39.00	0.05
Troponin(ng/mL)>23	0.838	0.0463	65.85	100.0	-	0.34
CK-MB (U/L)>50	0.912	0.0334	90.24	90.24	9.25	0.11
BNP(pg/mL) >35	0.818	0.0451	87.50	60.98	2.24	0.21
CRP (mg/L)>10.2	0.930	0.0297	82.93	100.0	-	0.17
D-DİMER(ng/ml) >0.6	1.000	0.0000	100.00	100.00	-	0.00
Laktat (mmol/L) >7	0.966	0.0168	85.37	100.0	-	0.15

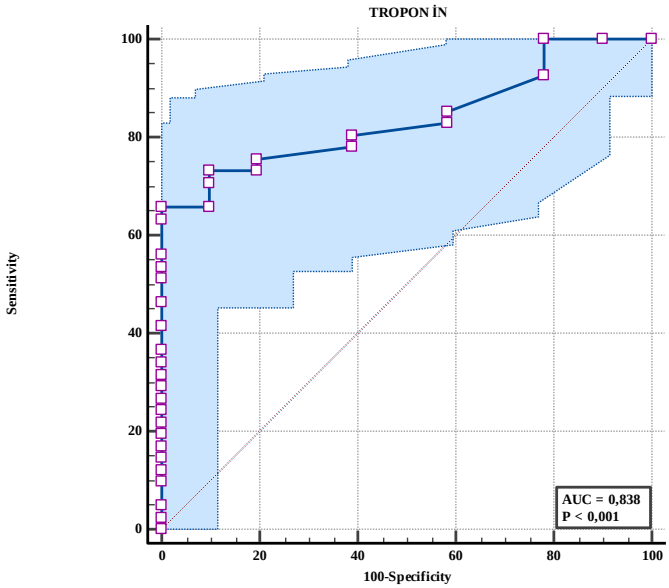
Çalışma grupları arasındaki bazı kan parametrelerinin kestirim değerleri, sensitivite-spesifite değerleri hesaplanmış olup ROC analizi sonuçları sırasıyla belirtilen şekillerde gösterilmiştir.



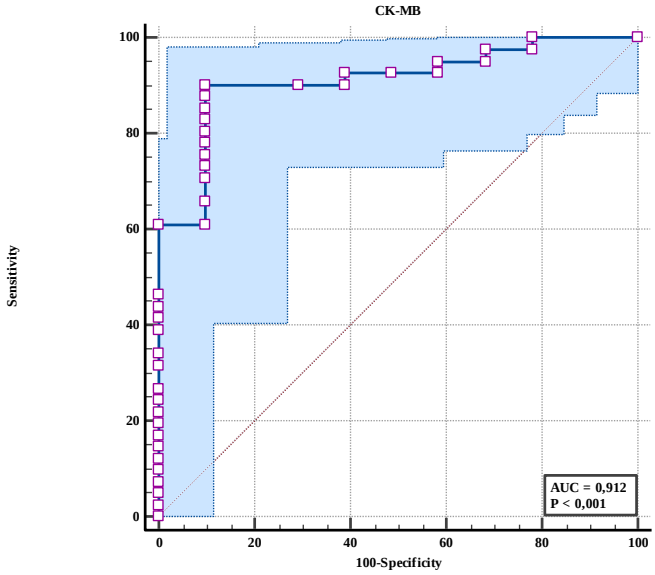
Şekil 5. WBC değerine ait ROC analizi sonuçları



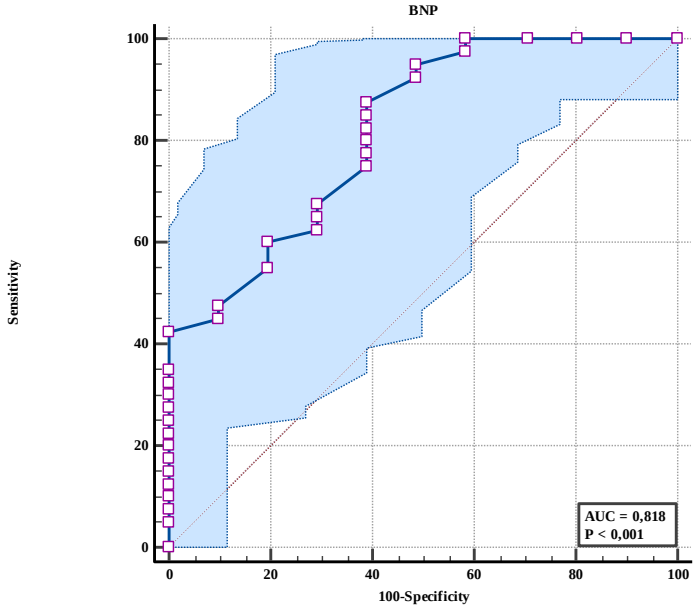
Şekil 6. NEO/LENF değerine ait ROC analizi sonuçları



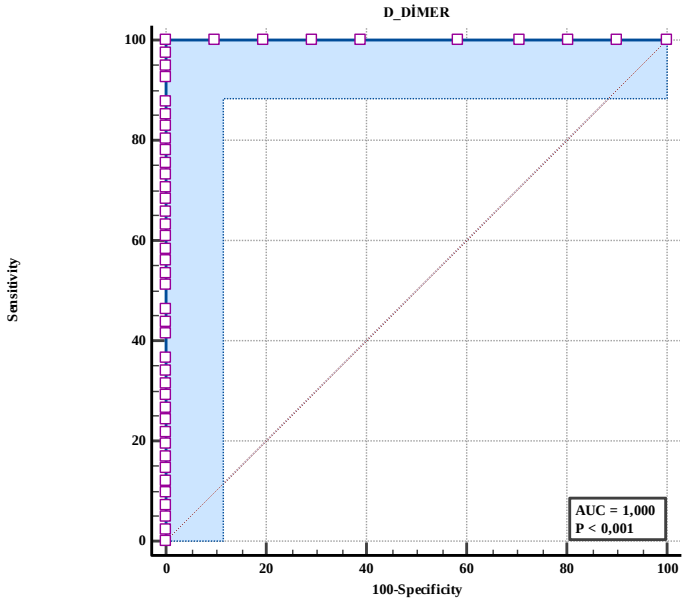
Şekil 7. Troponin değerine ait ROC analizi sonuçları



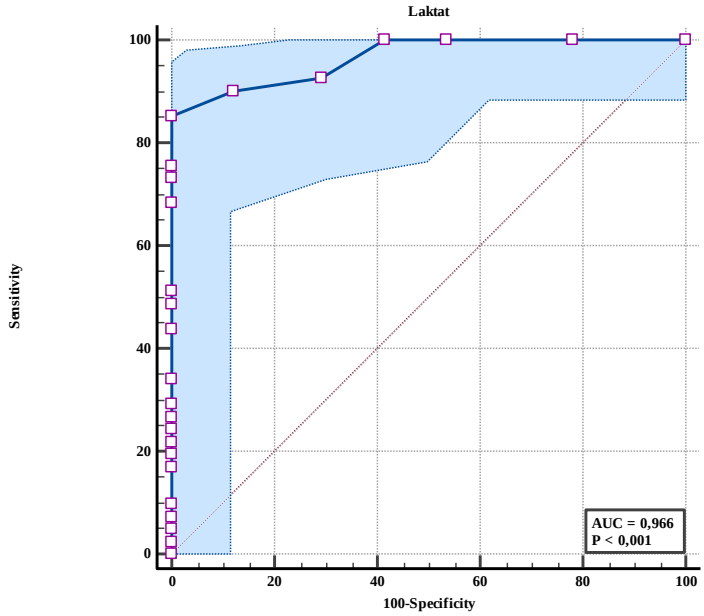
Şekil 8. CK-MB değerine ait ROC analizi sonuçları



Şekil 9. BNP değerine ait ROC analizi sonuçları



Şekil 10. D-DİMER değerine ait ROC analizi sonuçları



Şekil 11. Laktat değerine ait ROC analizi sonuçları

Çalışmamızda PBTA ’da ölçülen sağ ventrikül hacim/sol ventrikül hacim oranının yaş, cinsiyet gibi değişkenler ile ilişkili olmadığı, IV TPA alanlarda, PTBA’ da ana pulmoner arter dallarında tutulumu olan ve yoğun bakımda yatanlarda daha yüksek olduğu görüldü. PBTA’ da ölçülen sağ ventrikül hacim/sol ventrikül hacim oranının bazı değişkenler ile karşılaştırılması Tablo 24 ’te verilmiştir.

Tablo 24. PBTA 'de ölçülen sağ ventrikül hacim/sol ventrikül hacim oranının bazı değişkenler ile karşılaştırılması

Değişkenler		Sağ Ventrikül hacim/Sol Ventrikül Hacim Ortalama (SD) Ortanca (Minimum-Maksimum)	İstatistiksel Analiz z;p
Cinsiyet	Kadın	1.1 (0.2) 1.1 (0.8-1.4)	0.091; 0.927
	Erkek	1.1 (0.3) 1.1 (0.7-2.1)	
Yaş grubu	<64	1.1 (0.3) 1.1 (0.8-2.1)	0.241; 0.810
	≥ 65	1.1 (0.2) 1.1 (0.7-1.5)	
Geliş şekli	Ayaktan	1.1 (0.2) 1.0 (0.8-1.4)	1.109; 0.268
	112	1.2 (0.3) 1.1 (0.7—2.1)	
EKG	Normal	1.1 (0.2) 0.9 (0.7-1.4)	2.158; 0.030
	Normal değil	1.2 (0.3) 1.1. (0.8-2.1)	
EKO	Normal	1.0 (0.1) 1.0 (0.8-1.4)	1.683; 0.092
	Normal değil	1.2 (0.3) 1.1 (0.7-2.1)	
IV TPA	Almış	1.6 (0.3) 1.5 (1.3-2.1)	3.347; 0.000
	Almamış	1.0 (0.2) 1.0 (0.7-1.4)	
WELLS skoru klinik olasılık	Düşük	1.0 (0.2) 1.0 (0.7-1.4)	2.667; 0.008
	Yüksek	1.2 (0.3) 1.1 (0.8-2.1)	
Klinik sonlanım	Taburcu	0.9 (0.1) 0.9 (0.8-1.0)	9.549; 0.008
	Servis yatış	1.0 (0.2) 1.0 (0.7-1.4)	
	Yoğun bakım ünitesine yatış	1.3 (0.3) 1.2 (0.8-2.1)	
PBTA'daki tutulumuna göre	1*	1.5 (0.3) 1.4 (1.3-2.1)	17.906; 0.000
	2**	1.1 (0.1) 1.1. (0.8-1.3)	
	3***	1.0 (0.2) 1.0 (0.7-1.4)	
PESİ skoruna göre	Düşük riskli	1.0 (0.1) 1.0 (0.8-1.4)	2.450; 0.013
	Yüksek riskli	1.2 (0.3) 1.1 (0.7-2.1)	

1*: Pulmoner arterlerde saptanan şiddetli PTE; **2**:** Pulmoner arterlerde saptanan orta derecede PTE; **3***:** Tek pulmoner arteriol embolisi olarak saptanan hafif PTE

TARTIŞMA

Pulmoner tromboemboli, pulmoner arterlerin veya dallarının, çoğunlukla venöz sistemden kopan bir trombüsle tıkanması sonucu gelişen bir hastalık tablosudur (56). Venöz trombozla ilişkili olan hastalıklar arasında en yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olanıdır (56, 57). Tanıyı koyabilmek için öncelikle hekimin klinik olarak şüphelenmesi gerekmektedir. Klinikte karşımıza çıkan semptom ve bulguların PTE 'ye spesifik ve belirgin olmaması, laboratuvar testleriyle kesin tanı koymanın zor olması, PTE tanısını güçleştirmekte ve bu durum tedavinin gecikmesine yol açarak mortaliteyi artırmaktadır (57). Erken tanıyı koyma ve uygun tedaviye başlama ile mortalite oranı %2-8'e düşebilirken, tedavi edilmemiş vakalarda mortalite oranı %25-30'a kadar çıkabilmektedir (57,60).

Pulmoner tromboemboli tanısı koymada altın standart yöntem pulmoner BT anjiografi çekilmesidir. Ancak, PBTA'nın yüksek maliyeti, sınırlı erişilebilirliği, iyonizan radyasyon riski, çeken teknisyenin tecrübesi ve kontrast madde kullanımına bağlı komplikasyon riskleri gibi bazı dezavantajları bulunmaktadır (23,61). PTE tanısı ve dışlanması için spesifik bir laboratuvar parametresi mevcut değildir (61,62).

Birçok literatür taramasında, inflamasyon, tromboz, KOAH atak, akciğer adenokarsinomuyla ilişkisi araştırılan ANGPTL4 ile ilgili çalışmalar mevcut olmasına rağmen, PTE hastalarında ANGPTL4 düzeylerinin tanı ve prognozunda yerini gösteren çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda PTE hastalarında ANGPTL4 düzeylerinin klinik olasılık skorlamaları ile ilişkisini araştırdık. PTE'nin tanı, prognoz ve tedavi protokolünü belirlemede ANGPTL4 düzeylerinin önemini saptamaya çalıştık. Aynı zamanda hastalık tanısı konduktan sonraki tedavi yönetiminde ve hastalığın şiddetini belirlemede EKO bulguları çok önemlidir ve birçok skorlamada yer almaktadır. Acil servise başvuru anında PTE tanısı alan ve EKO

endikasyonu olan hastalarda nitelikli personele ulaşımın yetersizliği gibi koşullar göz önüne alındığında hastalık şiddetini ve tedavi yöntemini belirlemede çekilen PBTA 'da sağ ventrikül hacim/sol ventrikül hacim oranının bizlere sağ ventrikül yetmezliği gelişen masif emboli hastalarını veya klinik olarak stabil hastaları belirlemede yardımcı olacağını düşündük. Böylelikle acil başvurusunda EKO yapılamayan hasta grubunda herhangi bir nitelikli personele veya cihaza ihtiyaç duymadan, hastaya uygulanacak tedaviyi belirleme, hastanın yatış kararını verme, hastalığın ciddiyetini belirlemede katkısı olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda, hasta grubundaki D-dimer değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve bu bulgular literatürle tutarlı sonuçlar vermiştir. ANGPTL4 için analiz sonucunda en yüksek sensitivite (%95.12) ve spesifitenin (%90.24) olduğu değer >34.1 ng/ml olarak belirlenmiştir (şekil 4). Bu çalışmamızdan ANGPTL4 düzeylerinin PTE hastalarının tanısında, d-dimer tetkikine göre üstün olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamıza dahil edilen 82 bireyin 40' ı erkek, 42'si kadındı. Hastaların yaşları 29-85 yıl arasında değişmekte olup ortalama (SD) 62.4 (10.8), kontrol grubun yaşları 40-75 arasında değişmekte olup ortalama (SD) 61.0 (8.7) yıl idi. Çalışma popülasyonu PTE tanısı pulmoner BT anjiografi ile konulmuş olan 41 hastadan (hasta grubu) ve pulmoner emboli şüphesi olmayan acil servise çeşitli şikayetler ile gelmiş ve herhangi bir hastalık saptanmayan 41 hastadan (kontrol grubu) oluşmaktadır. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından büyük farklılık görülmemiştir. Literatürde yapılan çalışmalara göre PTE görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı izlenmektedir. Bu artışın yaşla birlikte artan immobilizasyon, kardiyovasküler hastalıklarla bağlantılı olduğu düşünülmektedir (63).

Hemoglobin değeri; demir, B12 vitamini ve folik asit eksikliği, kanama, kronik hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik hastalık anemisi gibi birçok sebebe bağlı azalabilir (64). Ayrıca, literatürler incelendiğinde PTE hastalarında hemoglobin düzeylerinde bir düşüş olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (65). Albümin, negatif bir akut faz reaktanı olarak inflamasyon durumlarında azalır. PTE hastalarında etkilenen bölgede inflamasyon geliştiğinden, bu hastalarda albümin seviyelerinde bir düşüş gözlemlenebilir (66). Çalışmamızda albümin düzeylerinde hasta ve kontrol grubunda anlamlı farklılık izlenmemiştir. Çalışmamızda, hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırmasında hemoglobin, lenfosit, hematokrit değerlerinin kontrol grubunda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda lökosit, nötrofil, nötrofil/lenfosit, trombosit/lenfosit, troponin, CK, BNP, CRP, d-dimer değerlerinin hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, çalışmamızın literatürdeki diğer araştırmalarla uyumlu olduğunu göstermektedir.

Hipertansiyon tanısı olan hastalarda, özellikle vasküler endotel disfonksiyonu nedeniyle akut kardiyovasküler ve trombotik hastalık riski artar (67). Kanser tanısı konmuş hastalarda ise PTE ve akut kardiyovasküler olayların gelişme riski arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (68). Çalışmamızda, vaka grubunda kronik hastalıkların varlığının kontrol grubuna göre anlamlı saptanacak derecede yüksek olduğu izlenmiştir (tablo 14). Vaka grubunda hipertansiyon, malignite, geçirilmiş iskemik serebrovasküler olay, atrial fibrilasyon, immobilizasyon ve yakın zamanlı cerrahi operasyon oranlarının kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgular, kronik hastalıklar ve PTE arasındaki ilişki açısından çalışmamızın literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir.

CRP, pozitif akut faz reaktanlarından biri olup inflamasyon durumlarında seviyesi yükselir (69). PTE, inflamatuar bir patoloji olduğundan, inflamatuar parametrelerde artışı beklenir. Çeşitli çalışmalarda, trombozla seyreden hastalıklarda CRP seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (70). Çalışmamızda, hasta grubunda CRP seviyeleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Troponin, miyokard hasarı sonrası kanda yükselen bir biyobelirteçtir. PTE hastalarında, pulmoner vasküler yataktaki direnç artışı nedeniyle sağ ventrikül basınçları yükselir (29). Bu durum, sağ ventrikül miyokardında oksijen ihtiyacı ve kullanımında dengesizlik yaratarak mikro infarktüslerin gelişmesine neden olarak kanda troponin seviyelerinin artışına sebep olur. Çeşitli çalışmalarda, PTE hastalarında troponin seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (29,71). Çalışmamızda da, hasta ve kontrol gruplarının troponin seviyeleri karşılaştırıldığında, PTE hastalarında yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, çalışmamızın literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir.

ANGPTL4, angiopoietin benzeri protein ailesine aittir ve lipoprotein lipaz aktivitesinin inhibisyonuna aracılık eder. Ortaya çıkan kanıtlar, ANGPTL4'ün anti- ve pro-inflamatuar özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (72).

ANGPTL4 ekspresyonunun beyin, yağ, pankreas, kolon ve akciğer dokularında arttığı bildirilmektedir ve bu da ANGPTL4' ün bir inflamatuar mediatör olduğunu düşündürmektedir. ANGPTL4, glikoproteinden oluşan ANGPTL protein ailesine aittir (50,72). ANGPTL4 aynı zamanda enerji harcamasında ve anjiyogenez, inflamasyon, oksidatif stres, vasküler geçirgenlik ve yara iyileşmesi gibi çeşitli lipit dışı süreçlerde rol oynar (50).

Tüm bu etkileri göz önüne alındığında PTE tanısı alan hastalarda ANGPTL4 düzeylerinin yükselebileceğini ve tanıya yardımcı olabileğini düşünerek araştırdık. Yapılan bu çalışmada, ANGPTL4 plazma seviyeleri ile PTE arasında anlamlı bir ilişki saptandık.

Hasta ve kontrol gruplarının ANGPTL4 düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubundaki düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Laboratuvar parametrelerinin ayırt ediciliğini değerlendirmek için ROC analizi yapıldı ve hasta ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı kestirim değerleri elde edildi. Elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak, ANGPTL4 düzeylerinin PTE tanısında acil servislerde hızlı ve doğru bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bu bulguları desteklemek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Pulmoner emboli ağırlık skoru (PESİ), PTE hastalarında prognoz ve şiddetin değerlendirilmesinde günümüzde en yaygın olarak kullanılan bir skorlama sistemidir. Çalışmamızda, hasta grubu PESİ skoruna göre düşük riskli (n:15) ve yüksek riskli (n:26) olarak iki gruba ayrılmıştır. ANGPTL4 düzeyleri açısından düşük riskli ve yüksek riskli gruplar arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmıştır. Yüksek riskli hasta grubunda ANGPTL4 düzeyleri daha yüksek saptanmış olup bu durum ilerleyen dönemlerde örneklem büyüklüğü daha fazla olan çalışmalarla desteklenerek PESİ skoru ile birlikte hastalığın prognoz ve şiddetinin belirlenmesinde kullanılabileceğini göstermektedir.

PTE tanısı konan hastalarda EKO bulguları sağ ventrikül yetmezliği ve sağ ventrikül yüklenme bulguları hastalığın seyri ve tedavisi açısından bize yardımcı olmakta olup çalışmamızda hasta grubunun EKO verileri ile birlikte çekilen PBTA tetkiklerindeki sağ ventrikül hacim/sol ventrikül hacim oranları karşılaştırıldı (tablo 14,19). Hastalığın seyrini belirlemede sağ ventrikül yetmezliğini gösteren EKO bulguları olan hastalarda sağ ventrikül hacim/sol ventrikül hacim oranları yüksek saptanmış olup servis yatışı olan ve taburcu olan PTE hastalarında daha düşük saptanmıştır. Bu bulgular bizlere daha sonraki dönemlerde EKO yapılamayan hastalarda tedaviyi ve hastalık şiddetini belirlemede hacim oranlarındaki yüksekliğin yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda PTE hastalarının 7 ’sinde (%17.1) ana pulmoner arterde trombüs, 16’sında (%39) lober dallarda trombüs ve 18 ’inde (%43.9) segmenter/subsegmenter dallarda trombüs saptanmıştır. Pulmoner tromboembolinin tutulum yaptığı yere göre, pulmoner tromboembolinin klinik ciddiyetini belirlemede ANGPTL4 düzeyleri anlamlı yüksek saptanmıştır.

Daha önceki çalışmalarda inflamasyonla anlamlı ilişkisi gösterilen ANGPTL4 düzeylerinin PTE ile bağlantısını incelediğimiz bu çalışmamızda, ANGPTL4 seviyeleri ile PTE arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Vaka grubuyla kontrol grubunun karşılaştırılması sonucunda, ANGPTL4 düzeyleri hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda, hasta grubunda ANGPTL4 düzeyleri ile klinik olasılık skorlamaları, d-dimer, troponin, nötrofil/lenfosit, BNP, laktat düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Literatürde PTE hastalarında ANGPTL4 düzeyleri üzerine henüz çalışma bulunmamaktadır. PTE 'nin tanısının konmasındaki zorluklar acil serviste hastalıktan şüphelenme ve doğru tanıyı koyabilmenin önemini gözler önüne sermektedir. Acil serviste hızlı tanı ve erken tedavi başlanması mortaliteyi azaltabilir. Bu nedenle, PTE hastalarında hızlı tanı sağlayabilecek spesifik bir biyobelirtece ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda ANGPTL4 biyobelirtecinin PTE hastalarında anlamlı bir artış gösterdiği bulunmuştur. Bu konudaki araştırmaların yetersizliği nedeniyle halen daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇLAR

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Acil Servisi'nde pulmoner tromboemboli (PTE) tanısı konan 41 hasta ve acil servisteki tetkikleri sonucunda herhangi bir patoloji saptanmayan 41 adet kontrol grubu sağlıklı gönüllüler ile gerçekleştirilmiş olup kişilerin demografik verilerini, laboratuvar değerlerini, ANGPTL4 düzeylerini ve hastaların acil servisteki klinik seyrini inceledik. ANGPTL4 düzeylerinin PTE için yeni bir diyagnostik ve prognostik biyobelirteç olup olmadığını araştırdığımız bu çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle şu sonuçlara ulaştık;

1. Çalışmamızda yaş ve cinsiyet özellikleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.
2. ANGPTL4 düzeyi PTE hastalarında sağlıklılara göre daha yüksek saptanmış olup ilerleyen dönemlerdeki çalışmalarda PTE hastalarında tanısal bir değer taşıyabileceği düşünülmektedir.
3. ANGPTL4 ile PESİ skoru arasında aynı yönlü yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Yüksek riskli olarak saptanan PTE hastalarında ANGPTL4 düzeylerinin düşük riskli olarak saptananlara oranla daha yüksek olduğu görüldü. ANGPTL4 düzeylerinin PESİ skoruyla birlikte kullanımının hastalığın ciddiyeti ve prognozunu belirlemede önemli rol oynayacağı düşünülmektedir.
4. ANGPTL4 düzeylerinin ROC analiz sonucuna göre; PTE tanısı alan hastalarda sensitivitesi ve spesifitesi anlamlı bulunmuş olup, ANGPTL4 düzeylerinin PTE 'de tanısal değer taşıyabileceğini desteklemektedir.

Yaptığımız çalışma PTE tanısı konan olgularda ANGPTL4 düzeyinin araştırıldığı ilk çalışmadır ve literatürde daha önceden araştırılmamıştır. Gerek tanısal aşamada gerekse prognoz tayininde ANGPTL4 düzeylerinde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar ışığında bu yeni biyobelirtecin PTE tanı ve prognozunda kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Örneklem büyüklüğümüzün sınırlı olması ve PTE tanısı konulan hastaların klinik seyrinin uzun süreli incelenememesinden dolayı bu konuda örneklem büyüklüğü daha fazla olan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı zamanda PBTA tetkiklerinden ölçtüğümüz sağ ventrikül hacim/sol ventrikül hacim oranının PTE tanısı konulan ve PESİ skoru yüksek olan hastalarda daha yüksek olduğunu saptadık. Hastalığın tedavi ve ciddiyetini belirlemede EKO yapılamayan durumlarda faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun yanında, bu konuda yapılacak kapsamlı çalışmaların literatüre fayda sağlayacağını ve bu hastalık tanı ve tedavisindeki oluşan ikilemleri büyük ölçüde azaltacağını düşünmekteyiz.

ÖZET

Pulmoner tromboemboli tanısı ve klinik olarak şüphelenilmesi zor hastalıklardan biridir. Skorlamaların ve tanıda kullanılan parametrelerin yetersizliği nedeniyle halen pulmoner tromboemboli atlanabilen ve mortal seyreden hastalık tablolarından biridir. Hastalar genellikle nefes darlığı, göğüs ağrısı, senkop ve hemoptizi gibi nonspesifik semptomlarla acil servislere başvurmaktadır bu nedenle hekimin klinik deneyimi ve hastalıktan şüphelenmesi en önemlisidir.

Yüksek mortaliteye sahip olması nedeniyle, pulmoner tromboemboli şüphesi olan hastalarda tanıyı hızlı koymak ve tedaviye hemen başlamak gerekmektedir.

Şu anda, spesifik olarak yüksek tanı koyduruculuğa sahip bir biyomarker bulunmamaktadır. Bu nedenle, inflamasyonda rol aldığı bilinen angiopoietin-like protein 4 biyobelirtecinin tanıdaki kullanılabilirliği ve pulmoner emboli hastalığındaki değerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamız, bir üniversite hastanesinin acil servisinde prospektif ve tek merkezli olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, pulmoner tromboemboli saptanan 41 hasta ve pulmoner tromboemboli saptanmayan sağlıklı 41 kontrol grubu dahil edilmiştir. Çalışmada anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 82 bireyin 40' ı erkek ve 42' si kadındı. Hastaların yaş ortalaması (SD) 62.4 (10.8), kontrol grubunun yaş ortalaması (SD) 61.0 (8.7) olarak bulundu. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kontrol grubunda angiopoietin-like protein 4 ortalaması 12.1 ng/ml olarak bulunurken, vaka grubunda bu değer 74.6 ng/ml olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmuştur ($p <0,005$).

angiopoietin-like protein 4 için 34.1 ng/ml kestirim değeri kullanıldığında, vaka ve kontrol gruplarını ayırt etme sensitivitesi %95.12, spesifitesi %90.24 olarak hesaplanmıştır.

Bu sonuçlara göre, angiopoietin-like protein 4 düzeylerinin pulmoner tromboemboli hastalarında tanısal bir marker olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu çalışma ön çalışma niteliğindedir ve daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak ayrıntılı araştırmalar literatüre bu konuda daha net bilgiler ve yeni biyobelirteçler kazandırabilir.

Anahtar kelimeler: Angiopoietin-like protein 4, Pulmoner tromboemboli, Sensitivite, Spesifite, Biyobelirteç, Prognoz

INVESTIGATION OF HUMAN ANGPTL4 (ANGIOPOIETIN-LIKE 4) LEVELS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH PULMONARY THROMBOEMBOLISM

SUMMARY

Pulmonary thromboembolism is one of the challenging diseases to diagnose and clinically suspect. Due to the inadequacy of scoring systems and diagnostic parameters, pulmonary thromboembolism remains a condition that can be overlooked and can have a fatal course. Patients often present to emergency services with non-specific symptoms such as shortness of breath, chest pain, syncope, and hemoptysis, making the clinician's experience and suspicion of the disease crucial.

Given its high mortality rate, it is essential to quickly diagnose and initiate treatment in patients suspected of having pulmonary thromboembolism. Currently, there is no specific biomarker with high diagnostic accuracy. Therefore, we aimed to investigate the diagnostic utility and value of angiopoietin-like protein 4, a biomarker known to play a role in inflammation, in pulmonary thromboembolism.

Our study was conducted prospectively and as a single-center study in the emergency department of a university hospital. The study included 41 patients with pulmonary thromboembolism and 41 healthy controls without pulmonary thromboembolism. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Among the 82 individuals included in the study, 40 were male and 42 were female. The mean age (SD) of the patients was 62.4 (10.8) years, while the mean age (SD) of the control group was 61.0 (8.7) years. No significant difference was found between the groups in terms of age and gender. The mean angiopoietin-like protein 4 level in the control group was 12.1 ng/ml, while in the patient group, this value was 74.6 ng/ml. This difference was found to be statistically significant ($p < 0.005$). Using a cutoff value of 34.1 ng/ml for angiopoietin-like protein 4, the sensitivity for distinguishing between the patient and control groups was calculated to be 95.12%, and specificity was 90.24%.

Based on these results, we believe that angiopoietin-like protein 4 levels could be used as a diagnostic marker in patients with pulmonary thromboembolism. However, this study is preliminary, and detailed research with larger sample sizes could provide more definitive information and new biomarkers in this area.

Keywords: Angiopoietin-like protein 4, Pulmonary thromboembolism, Sensitivity, Specificity, Biomarker, Prognosis

KAYNAKLAR

1. Sheares KK. How do I manage a patient with suspected acute pulmonary embolism? Clin Med (Lond). 2011;11(2):156-9.

2. Jorens PG, Van Marck E, Snoeckx A, Parizel PM. Nonthrombotic pulmonary embolism. Eur Respir J. 2009;34(2):452-74.

3. 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.

4. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation–perfusion scan? Clinics in chest medicine. 2003;24(1):29-38.

5. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Fındık S. Türk Toraks Derneği pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşı raporu. Türk Toraks Dergisi. 2009;10(11):1-49.

6. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Archives of internal medicine. 2002;162(10):1182-9.

7. Launius BK, Graham BD. Understanding and preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism. AACN Advanced Critical Care. 1998;9(1):91-9.

8. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(11):2363-71.

9. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. Circ Res. 2016;118(9):1340-7.

10. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(23_suppl_1):I-4-I-8.

11. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European heart journal. 2014;35(43):3033-80.

12. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. Am J Cardiol. 1971;28(3):288-94.

13. Kroegel C, Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. Respiration. 2003;70(1):7-30.

14. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(16):1788-830.

15. Ammar H, Ohri C, Hajouli S, Kulkarni S, Tefera E, Fouda R, et al. Prevalence and Predictors of Pulmonary Embolism in Hospitalized Patients with Syncope. South Med J. 2019;112(8):421-7.

16. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. Chest. 1997;112(4):974-9.

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

18. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. Acad Emerg Med. 2015;22(10):1127-37.

19. 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. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999;159(3):864-71.

20. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. N Engl J Med. 1992;326(19):1240-5.

21. 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.

22. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thrombosis and haemostasis. 2000;83(03):416-20.

23. 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.

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

25. 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. Journal of thrombosis and haemostasis. 2010;8(5):957-70.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

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

30. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW, Jr., Haghi D, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. Eur Respir J. 2012;39(4):919-26.

31. 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). Journal of the American College of Cardiology. 2011;57(6):700-6.

32. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. Chest. 1997;112(4):974-9.

33. Riedel M. Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. Heart. 2001;85(2):229-40.

34. Members ATF, Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, 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). European heart journal. 2008;29(18):2276-315.

35. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. Circulation. 2003;108(22):2726-9.

36. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. Circulation. 2011;124(24):2716-24.

37. 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.

38. Kline JA, Courtney D, Kabrhel C, Moore C, Smithline H, Plewa M, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2008;6(5):772-80.

39. 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.

40. Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. Eur J Nucl Med. 1987;13 Suppl:S6-10.

41. 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.

42. 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.

43. 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.

44. Sekhri V, Mehta N, Rawat N, Lehrman SG, Aronow W. State of the art paper Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. Archives of Medical Science. 2012;8(6):957-69.

45. 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.

46. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126(3 Suppl):401s-28s.

47. Becker DM, Philbrick JT, Selby JB. Inferior vena cava filters. Indications, safety, effectiveness. Arch Intern Med. 1992;152(10):1985-94.

48. Yoon JC, Chickering TW, Rosen ED, Dussault B, Qin Y, Soukas A, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Target Gene Encoding a Novel Angiopoietin-Related Protein Associated with Adipose Differentiation. Molecular and Cellular Biology. 2000;20(14):5343-9.

49. Kim I, Kim HG, Kim H, Kim HH, Park SK, Uhm CS, et al. Hepatic expression, synthesis and secretion of a novel fibrinogen/angiopoietin-related protein that prevents endothelial-cell apoptosis. Biochem J. 2000;346 Pt 3(Pt 3):603-10.

50. Zuo Y, He Z, Chen Y, Dai L. Dual role of ANGPTL4 in inflammation. Inflamm Res. 2023;72(6):1303-13.

51. Li L, Chong HC, Ng SY, Kwok KW, Teo Z, Tan EHP, et al. Angiopoietin-like 4 Increases Pulmonary Tissue Leakiness and Damage during Influenza Pneumonia. Cell Rep. 2015;10(5):654-63.

52. Wu YQ, Shen YC, Wang H, Zhang JL, Li DD, Zhang X, et al. Serum angiopoietin-like 4 is over-expressed in COPD patients: association with pulmonary function and inflammation. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(1):44-53.

53. Hu J, Liu L, Zeng X, Wang K, Wang H, Zeng Z, et al. Prognostic Value of Angiopoietin-like 4 in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Shock. 2021;56(3):403-11.

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

55. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. Journal of Investigative Medicine. 2011;59(1):8-14.

56. 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.

57. Group BTSSoCCPEGD. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax. 2003;58:470-83.

58. Akkoçlu A, Çavdar T, Arseven O, Alper D, Ekim N, Gözü O, et al. Pulmoner tromboembolide klinik ve laboratuar bulguları, tanı yaklaşımı. Pulmoner tromboemboli. 2001;1:95-110.

59. Van Beek E, Reekers J, Batchelor D, Brandjes D, Büller H. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. European radiology. 1996;6:415-9.

60. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15 520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. Circulation. 2008;117(13):1711-6.

61. 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.

62. 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.

63. 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.

64. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum transferrin receptor. Annu Rev Med. 1993;44:63-74.

65. Shah P, Arora S, Kumar V, Sharma S, Shah H, Tripathi B, et al. Short-term outcomes of pulmonary embolism: a national perspective. Clinical Cardiology. 2018;41(9):1214-24.

66. Jo JY, Lee MY, Lee JW, Rho BH, Choi W-I. Leukocytes and systemic inflammatory response syndrome as prognostic factors in pulmonary embolism patients. BMC Pulmonary Medicine. 2013;13(1):1-8.

67. 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.

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

69. 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.

70. 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.

71. 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.

72. Kersten S. Role and mechanism of the action of angiopoietin-like protein ANGPTL4 in plasma lipid metabolism. J Lipid Res. 2021;62:100150.

EKLER

Ek 1

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

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2024/338	
	PROTOKOL ADI	Pulmoner Tromboemboli Tanısı Alan Hastalarda Human ANGPTL4 (Angiopoietin-Like Protein 4) 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:13/27** **Tarih:19.08.2024** Fakültemiz Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa Burak SAYHAN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Elif Burcu PEKTAŞ'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
Doç. Dr. 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. Rıdvan DURAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi 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. Ayşegül KURT Üye	Protetik Diş	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	K	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