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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mustafa Burak SAYHAN

AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİ TANILI HASTALARDA SERUM ONCOSTATİN M DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Orhun GİRGİN

EDİRNE-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince edindiğim bilgi ve beceriyi kazanmamdaki yardım, sabır ve hoşgörüleri için tez danışmanım ve Acil Tıp Anabilimdalı başkanı Prof. Dr. Mustafa Burak SAYHAN'a; yardımseverliği, desteği ve eğitimime katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Eray ÇELİKTÜRK'e;

Hayatımın her anında yanımda olan ve bana hep destek olan eşim Sevinç GİRGİN'e,

Beni bu günlere ulaştıran, emeklerine ve sevgilerine her zaman layık olmaya çalıştığım annem Ayten GİRGİN ve babam Mustafa GİRGİN'e; canım kardeşim Furkan GİRGİN'e; eğitim hayatımın başında sabırla bana yardım eden canım annneannem Beytiye PORTAKAL'a;

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

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

Pulmoner tromboemboli 3

Oncostatin M 20

GEREÇ VE YÖNTEM 22

BULGULAR 26

TARTIŞMA 52

SONUÇLAR 59

ÖZET 61

SUMMARY 63

KAYNAKLAR 65

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

PTE : Pulmoner tromboemboli

AF : Atrial Fibrilasyon

OSM : Oncostatin M

DVT : Derin Ven Trombozu

VTE : Venöz Tromboemboli

PAB : Pulmoner Arter Basıncı

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

EKO : Ekokardiyografi

AKG : Arter Kan Gazı

EKG : Elektrokardiyografi

ABY : Akut Böbrek Yetmezliği

BT : Bilgisayarlı Tomografi

PBTA : Pulmoner BT Anjiyografi

GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşamımızın devamlılığını sağlamak için gereken en önemli sistemlerden biri solunum sistemimizdir. Solunum sistemi burundan başlayıp akciğerde sonlanır. Başlıca elemanları burun, ağız, farenks, larenks, trakea ve akciğerdir. Bu sistemin en büyük organı ise akciğerdir. Akciğerlerin görevini yerine getirmesine engel tüm hastalıklar yaşamsal öneme sahiptir. Bu hastalıklardan biri pulmoner embolidir. Pulmoner tromboemboli (PTE) Amerika Birleşik Devletleri (ABD) resmi sağlık kuruluşları verilerine göre yıllık 60.000- 100.000 insanın ölümüne sebep olmaktadır. Yine Avrupa'da resmi kayıtlara göre yıllık 200.000 ölüme sebep olmaktadır (1,2). Tüm hastane içi ölümlerin %5- 15'inin sebebidir. Pulmoner tromboemboli klinik belirtilerinin olmaması sebebiyle yıllık insidansının daha yüksek olduğu düşünülmektedir (3,4). Pulmoner tromboemboli kardiyovasküler ölüm sebeplerinden en sık görülen üçüncü ölüm sebebidir. Pulmoner tromboembolinin klinin belirtilerinin hastalığa özgü olmaması ve genellikle non-spesifik belirtilerle ayırıcı tanıya birçok hastalığın girmesi sebebiyle, acil servislerde pulmoner tromboemboli tanısı atlanabilmektedir (5,6).

Pulmoner tromboemboli asemptomatik başvurudan exitusa kadar geniş bir yelpazede acile getirilebilir. Yapılan bir çalışmada derin ven trombozu bulunan hastalarda asemptomatik PTE oranı %40 bulunmuştur. Semptom veren hastalarda ise en sık %88 göğüs ağrısı, %84 nefes darlığı, %53 öksürük ve %30 hemoptizi görülmektedir (7,8). Semptomatik vakalarda semptomlar kardiyopulmoner rezerve, pıhtının yeri ve boyutuna, etkilenen damar sayısına ve hastanın yaşına bağlıdır. Klinik tablo ani başlayan dispne, taşipne ve taşikardiyse büyük damar oklüzyonları düşünülürken, küçük trombüslerde daha çok plöretik göğüs ağrısı görülür (9,10). Mevcut klinik bulguların non-spesifik olması sebebiyle ön tanılara miyokardiyal enfarktüs,

astım, konjestif kalp yetmezliği, pankreatit gibi tanılar da girebilmektedir. Ayrıca pulmoner tromboembolinin acil servis başvurusunda atipik şekilde karın ağrısı, izole yüksek ateş, atrial fibrilizasyon (AF) ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIK) görülebilmektedir (8,11).

Oncostatin M(OSM) bazı kardiyovasküler hastalıklarda proinflamatuar sitokin görevi gösteren IL-6 ailesinin bir üyesidir (12). Oncostatin M'in proinflamatuar yanıttaki rolünün yanı sıra doku faktörü (TF) ile doku faktör inhibitörleri (TFPI) arasındaki dengeyi bozarak trombogenezi teşvik ettiği düşünülmektedir (13).

Trombüs oluşumunda Atrial Fibrilasyonun varlığı risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada kronik inflamasyonun varlığı, IL-6 seviyelerinin yüksekliği AF oluşumunda bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (14,15). Yine başka bir çalışmada IL-6 ailesinin bir üyesi olan OSM'nin AF patogenezinde yer aldığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada OSM'nin TF ve TFPI dengesini bozması sebebiyle trombozu indükleyebileceği gösterilmiştir (16).

Bizim çalışmamızda daha önceki çalışmalarda PTE tanısında rastlamadığımız Oncostatin M ELİSA kitinin tanısal değerine bakılacak olup; Çalışılan parametrelerin pulmoner embolinin tanısında (hastalık risk skorlamalarıyla ilişkisi) ve mortalitesini öngörmede (hastalık şiddet skorlamalarıyla ilişkisi) değerliliği araştırılacaktır.

GENEL BİLGİLER

PULMONER TROMBOEMBOLİ

Tanımı

Pulmoner emboli Laennec tarafından ilk olarak 1819 yılında "pulmoner apopleksi" olarak tanımlanmış olup, ilk vaka bildirimi 1837 yılında Helie tarafından yapılmıştır (17,18). Pulmoner embolinin venöz tromboz ile ilişkisi ise ilk kez Virchow tarafından yapılmış olup pulmoner emboli terimi de ilk kez kullanılmıştır (19). Wharton ve Pierson tarafından ilk kez 1922 yılında radyolojik tanımlanması yapılmıştır (20).

Pulmoner tromboemboli akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut pulmoner tromboemboli yeni başlangıçlı pulmoner arter obstrüksüyonu ile bulgu vermektedir. Kronik pulmoner tromboemboli ise yıllar içerisinde gelişen progresif solunum sıkıntısı kliniği ile görülmektedir (21).

Pulmoner embolinin en sık sebebi alt ekstemitenin derin ven trombozundan (DVT) kopan trombüstür. Pulmoner emboli sıklıkla DVT ile görülmesi sebebiyle venöz tromboemboli (VTE) olarak da adlandırılır. Yine pulmoner embolinin daha nadir görülen sebepleri ise hava, yağ, septik materyal embolileri, amniyotik sıvı kaynaklı emboliler ve tümör parçalarının sebep olduğu embolilerdir (22).

Epidemiyoloji

Pulmoner tromboembolinin görülme sıklığı ülkelere ve cinsiyetlere göre farklılık göstermektedir. Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılmasına bağlı olarak geçmişe göre insidansı artmıştır. PTE'nin yıllık insidansı 23-269/100.000 olarak tespit edilmiştir. Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin kullanım sıklığı artmasına rağmen tanı koyma güçlüğü ve tanı koyulamadan mortalite ile sonuçlananlar sebebiyle insidansın daha fazla olduğu düşünülmektedir (23,24).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 500.000- 600.000 kişinin PTE tanısı aldığı öngörülmüştür (25). ABD'de yapılan başka bir çalışmada 20 yıllık bir süre içinde 42 milyon ölüm gerçekleşmiştir. Bu ölümlerin sadece %1,5'inde pulmoner emboli tanısı koyulabilmiştir (26). Pulmoner tromboembolinin Fransa'da yapılan bir çalışmada insidansı 0,6/1000 olarak tespit edilmişken, Norveç'te yapılan başka çalışmada insidans 1,43/1000 olarak saptanmıştır. Yine Avrupa'da yapılan bir çalışmada 2004 yılında pulmoner tromboemboliye bağlı 317.000 mortalite gösterilmiştir (27-29).

Pulmoner tromboemboli görülme oranı yapılan bir çalışmada mevsimlere göre farklılık görüldüğü bildirilmiştir. Yine erkek cinsiyette PTE'nin daha sık olduğunu gösteren çalışmada bulunmaktadır (30,31). Aile öykülerinde pulmoner tromboemboli olan hastaların PTE insidansının yüksek olduğu, kardeşlerinde pulmoner tromboemboli öyküsü olan hastalarda 3 kat daha fazla PTE görülmüştür (32,33).

Risk Faktörleri

Pulmoner tromboembolinin risk faktörleri derin ven trombozunun risk faktörleri ile benzerlik gösterir. Bu risk faktörleri kalıtsal veya edinsel, değiştirilebilir olan veya değiştirilemeyen olarak ayrılır (34).

Pulmoner tromboemboli gelişiminde çevresel ve genetik olarak çok fazla risk faktörü bulunmaktadır. Pulmoner tromboemboli, hastaların kalıcı risk faktörlerinin, geçici olarak meydana gelen çevresel risk faktörleri ile birleşimi sonrası ortaya çıkmaktadır. Genellikle operasyon veya travma öyküsü, immobilizasyon, oral kontraseptif kullanımı (OKS), gebelik gibi çevresel risk faktörleri genetik risk faktörleri ile beraber pulmoner tromboemboli gelişimine neden olur. Tüm risk faktörleri tek başlarına da PTE yapabilmektedir (35).

Tromboemboli görülme oranı yaşla ilişkili olarak artış gösterir. 40 yaş sonrasında her 10 yılda bir risk iki katına çıkmaktadır (35,36). Daha önce venöz tromboemboli geçirme

öyküsünün oluşu, 3 günden fazla immobilizasyon ve hastanede yatış durumları tromboemboliler için yüksek risk faktörleridir (35,36).

Patogenez

Tromboemboliler, pulmoner embolilerin en sık nedenidir. Pulmoner tromboembolilerin %80-90'ında alt ekstemite DVT'leri sorumlu bulunmuştur. Santral venöz katater kullanımına bağlı olarak %10-15 oranında pulmoner tromboemboli sebebi üst ekstemite venöz sistemi olduğu raporlanmıştır. Pulmoner embolilerin diğer sebepleri ise sağ kalp trombozu, pelvik ven trombozu, yağ embolisi, amnion sıvı embolisi ve septik embolilerdir. En sık pulmoner tromboemboli kaynağının iliofemoral venler olup, %50-80 oranında pulmoner emboliye sebep olmaktadır (37-39).

Hemostaz ve Venöz Trombüs Oluşumu

Hemostaz, vasküler sistemde meydana gelen travmalara karşı koagülan, antikoagulan ve fibrinolitik maddelerin dengesidir. Bu denge enzimatik ve non-enzimatik reaksiyonlarla hem kanama oluşmasının hemde pıhtı oluşmasının engellenmesidir. Bu dengenin aralarındaki uyumsuzluk vasküler sistemde ya kanama yada trombüs oluşumu ile sonuçlanmaktadır (40,41).

Wirchow Triadı

Rudolf Wirchow tarafından 1856 yılında ilk kez pulmoner tromboemboli patogenezindeki olaylar tanımlanmıştır. Damar endotel hasarı, hiperkoagülabilite ve staz olarak bu üç mekanizma Wirchow triadını oluşturmaktadır. Risk faktörleri bu triaddaki en az bir mekanizmayı etkileyerek tromboza neden olmaktadır (42).

1-Endotel hasarı: Vasküler sistemin tüm iç yüzeyini kaplayan endotel tabakası, subendotelyal dokular ile kan proteinleri ve hücreleri arasında bariyer oluşturmaktadır. Bu tabakada ortaya çıkan zedelenme koagülasyon faktörlerinin aktive olmasına ve trombositlerin agregasyonuna neden olur (43).

2-Hiperkoagülobilite: Tüm tromboembolilerin en önemli risk faktörlerinden biridir. Derin ven trombozlu hastaların en az %25'inde hiperkoagülobiliteye yatkınlık bulunmaktadır. İdiyopatik DVT ile tekrarlayan derin ven trombozu öyküleri olan hastalarda hiperkoagülobilite sık görülmektedir (43).

3-Staz: Venöz sistemde meydana gelen staz ile venöz göllenme görülmektedir. Venöz göllenmenin koagülasyonu tetiklediği düşünülmektedir (43,44).

Patofizyoloji

Pulmoner tromboembolide senkop, nefes darlığı, hemoptizi ve ani ölüm gibi hemodinamik bozulmalar genellikle büyük trombüslerin, pulmoner arter bifurkasyonunda veya lober dallardaki obstriksiyonu ile ilişkilidir. Daha küçük çaptaki trombüsler ise pulmoner arterin uç dallarında obstriksiyona neden olur. Pulmoner arterin uç dallarındaki obstriksiyon da parietal plevrada inflamasyona ve buna bağlı plörotik göğüs ağrısına neden olur. Pulmoner tromboemboli kliniği komorbiditeye bağlı değişiklik göstermektedir. Kronik hastalık öyküsü olmayan genç bireylerde büyük çaplardaki trombüsler tolere edilebilirken, kardiyopulmoner hastalıkları olan bireylerde ise küçük trombüsler dahi mortal seyredebilmektedir (45,46).

Pulmoner tromboembolide patofizyolojik değişimleri hemodinamik etkiler ve gaz değişimi üzerine etkiler olarak iki alt başlıkta incelenebilir.

Hemodinamik etkiler: Pulmoner arter obstriksiyonuna bağlı gelişen %30-50 darlık pulmoner arter basıncında (PAB) yükselmeye neden olur. Kliniğin ani başlaması durumunda pulmoner vasküler basınçta artış ve buna bağlı da vazokonstriksiyon meydana gelir. Ortaya çıkan bu durumlar kompansatuar olarak sağ ventrikülün daha hızlı ve daha güçlü kasılmasına sebep olur. Sağ ventrikülün daha hızlı ve güçlü kasılması pulmoner arter basıncında artışa sebep olur. Ayrıca obstriksiyona bağlı akciğere giden kan akımında azalma meydana gelir. Kan akımının azalması sebebiyle de sağ ventrikül dilatasyonu ile triküspit kapak disfonksiyonu gelişmektedir (45,46).

Pulmoner arter basıncının yükselmesi sağ ventrikül içi basıncın yükselmesine sebep olur. Bu durum da interventriküler septum sol ventriküle doğru kayar ve sol ventrikül disfonksiyonu gelişir (45,46).

Pulmoner tromboemboli hastalarının ejeksiyon fraksiyonları (EF) korunmuş olsa da hipotansiyon, hipoksi ve şok kliniği görülebilmektedir. Sağ ve dolaylı olarak sol ventrikül disfonksiyonları hastaların troponin ve pro-BNP değerlerinde artışa sebep olur. Bu biyobelirteçlerdeki artışlar yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (45,46).

Gaz değişimi üzerine etkiler: Pulmoner embolinin meydana getirdiği etkilerden ilki akciğer de perfüzyonun bozulmasıdır. Fizyolojik olarak ventilasyonun sağlandığı dokularda perfüzyon bozulmasına bağlı olarak ölü boşluk hacmi oluşmaktadır. Aynı dokuda kanlanmanın azalmasına bağlı olarak sürfaktan yapımında azalma ve atalektaziler oluşmaktadır. Sonuç olarak gaz değişiminde bozulmalar oluşmaktadır. Hemodinamik bozukluğa bağlı gelişen

pulmoner arter basıncındaki artış arterio- venöz şantlar oluşturur ve hipokseminin daha da derinleşmesine yol açar. Tüm bu durumlara yanıt olarak mediatörler salgılanıp bronkokonstriksiyon ve hiperventilasyon ortaya çıkmaktadır (45-48).

Klinik Özellikler

Semptom ve klinik bulgular: Pulmoner tromboembolinin başvuru anındaki semptom ve bulguları genellikle nonspesifik olması sebebiyle tanı koyulmada zorluklar yaşanmaktadır (49). Pulmoner tromboemboli tanısında ilk aşama PTE'den şüphelenmektir. Hastaların sahip oldukları risk faktörlerine göre başvuru anında ani başlayan nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, senkop gibi şikayetlerde PTE'den şüphelenmek gerekir. Nefes darlığı ve taşikardisi bulunan ve mevcut durumunu açıklayacak başka bir hastalığı olmayanlarda PTE'den kuşkulanılmalıdır. Pulmoner tromboembolinin kliniği asemptomik tablodan, şok ve ölüme kadar değişen geniş yelpazede seyredebilmektedir. Bu geniş yelpazede seyreden klinik, hastanın yaşı, kardiyopulmoner hastalık öyküsü, embolinin yeri ve büyüklüğü gibi durumlarla değişkenlik gösterebilmektedir (50).

Akut pulmoner embolinin kliniğini şiddet derecesine göre 3 ayrı grupta incelenmektedir. Bu sınıflama mortalite riski ve tedavi yaklaşımı açısından önemlidir (51).

Masif pulmoner tromboembolide; hastalarda hipotansiyon, şok veya kardiyopulmoner arrestin birlikte olduğu akut sağ ventrikül yetmezliği görülmektedir. Klinik tablonun ağır seyrettiği (senkop, derin hipoksemi, kardiyak arrest) hastalar masif PTE açısından değerlendirilmelidir (51).

Submasif pulmoner tromboembolide ise hipotansiyon görülmemesine karşın ekokardiyografi (EKO) ile tespit edilen sağ ventrikül yetmezliği bulguları mevcuttur. Hastalarda genellikle göğüs ağrısı, taşikardi, aritmiler ve nefes darlığı görülmektedir (52).

Nonmasif pulmoner tromboembolide ise hipotansiyon ve sağ ventrikül yetmezlik bulgularının görülmediği, genellikle semptom göstermeden tanı alan hastalarda görülmektedir. En sık anksiyete, baş dönmesi öksürük gibi semptomlar bulunmaktadır (52).

Tanı öncesi klinik olasılık skorlamaları: Pulmoner tromboemboliden şüpheleilen tüm durumlarda klinik olasılık skorlamaları mutlaka kullanılmalıdır. Kullanılan skorlamalar ile hastaların %30'u görüntülemeye ihtiyaç duymadan tanı dışlanabilmektedir. Pulmoner emboli olasılık skorlamalarından en sık Well's ve Modifiye Genova skorlaması kullanılmaktadır (Tablo 1, 2). Bu iki skorlamanında 3 olasılıklı ve 2 olasılıklı değerlendirmeleri bulunmaktadır.

Yine klinik risk skorlamalarından pulmoner tromboemboliyi dışlama amacıyla kullanılan PERC skorlaması da bulunmaktadır (Tablo 3). PERC skorlaması 8 maddelik bir skorlama olup skorlamaya göre puan almayan hastalar di-dimer bakılmaksızın pulmoner tromboemboli dışlanmaktadır (53-55).

Tablo 1. WELLS Skorlaması (55)

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
Toplam Puan	
3 Olasılıklı skorlama	**2 Olasılıklı skorlama**
<2 puan: Düşük klinik olasılık 2-6 puan: Orta klinik olasılık >6 puan: Yüksek klinik olasılık	≤4 puan: PTE olası değil >4 puan: PTE olası

Tablo 2. Modifiye Geneva (CENEVRE) Skorlaması (55)

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	
3 Olasılıklı skorlama	**2 Olasılıklı skorlama**

Tablo 2. Modifiye Geneva (CENEVRE) Skorlaması (55) (Devamı)	
0-3 puan: Düşük olasılık 4-10 puan: Orta olasılık ≥11 puan: Yüksek olasılık	0-5 puan: PTE olası değil ≥6 puan: PTE olası

Tablo 3. PULMONER EMBOLİ DIŞLAMA KRİTERLERİ (PERC) (55)

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

Tanı

Pulmoner tromboembolinin spesifik tanı testlerinin olmaması sebebiyle tanı koyulmasında zorluklar yaşanmaktadır. Acil serviste klinik öntanı ile uyumlu bulunan hastalarda şüpheyi arttırmak ve ayırıcı tanıları dışlamak amacıyla tam kan sayımı, biyokimya tetkikleri, arter kan gazı (AKG), elektrokardiyografi (EKG) ve bir takım görüntülemelerden yararlanılır.

Arteryal kan gazı: Akut pulmoner emboli hastalarında arteryal kan gazı tetkikinde en sık %74 oranında hipoksemi ve %41 oranında solunumsal alkaloz görülmektedir (56). Her ne kadar bu durum pulmoner emboli tanısını desteklese de akciğer ödemi, gebelik ve sepsiste solunumsal alkaloz ile başvurabilmektedir (57). Pulmoner emboli hastalarında hipokseminin mortalite ile ilişkisini araştıran çalışmalarda oksijen satürasyonunun ≥%95 olan hastalarda mortalite oranının daha az olduğu gösterilmiştir (58).

Troponin: Kardiyak kaslara özgü enzimlerden olan troponin T ve I kalp kası hücrelerinin yıkımları sonrasında yükselmektedir. Akut pulmoner emboli hastalarında pulmoner vasküler direnç artışı sağ ventrikülün art yükünü arttırmaktadır. Buna bağlı gelişen sağ kalp yetersizliği kliniği gelişir. Sağ ventrikülün oksijen ihtiyacında artış

mikroenfarktüslerden troponin salınımına neden olur. Akut pulmoner tromboemboli hastalarında troponin değerlerinde yükselme sağ ventrikül disfonksiyonuyla bağlı olup mortalite açısından anlamlı olduğu gösterilmiştir (59,60).

Laktat: Tüm dokularda üretilen ve dokuların hipoksemisini yansıtan belirteçlerden biridir. Pulmoner tromboemboli tanısında yeri olmasa da hastalık prognozunu ve tedaviye yanıtı gösterir (61,62).

BNP ve NT-ProBNP: Troponin gibi sağ ventrikül hasarına bağlı olarak kalpten salınmaktadırlar. Çalışmalarda sağ ventrikül hasarını ve erken mortalitede anlamlı ilişki gösterilmiştir. Pulmoner tromboembolinin tanısında spesifik olmamakla beraber prognoz tayininde kullanılmaktadır. Kronik obstiriktif akciğer hastalığı (KOAH), sepsis, rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği (ABY) gibi durumlarda da yükseldiği gösterilmiştir (63,64). Ayrıca BNP nin pulmoner tromboemboli hastalarında uzun dönem sağkalımı göstermesinde de değerli olduğu gösterilmiştir (65).

Di-dimer: Fibrin yıkım ürünlerinden biri olan di-dimer, pulmoner tromboemboli hastalarında dışlama kriteri olarak kullanılmaktadır. Pulmoner tromboemboli şüphesiyle tetkik edilen düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duymadan ekartasyon amaçlı kullanılır. PTE hastaları için negatif prediktif değeri oldukça yüksektir (66,67). Yüksek klinik olasılıklı hastalarda ise di-dimer bakılmasının ekartasyon açısından değeri bulunmamaktadır (68).

Yaşa bağlı olarak di-dimerin özgüllüğünün düştüğü daha önce gösterilmiş olup yaşa bağlı di-dimer ayarlanması yapılmalıdır. Ayrıca di-dimer seviyelerinin yanlış pozitiflik veya yanlış negatiflik durumları da unutulmamalır (69-71).

Elektrokardiyografi: Pulmoner tromboembolide hastalığın şiddetine bağlı olarak gelişen sağ ventrikül disfonksiyonu ile elektrokardiyografi bulguları gelişebilmektedir. Ancak bu EKG bulgularının hastalığa spesifik değildir (Tablo 4). Pulmoner tromboembolide EKG daha çok alternatif tanıların dışlanmak için çekilmektedir. PTE hastalarının %30'unda EKG bulguları bulunmamaktadır (57,72).

Tablo 4. PTE'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları(72)

- Sinüs taşikardisi
- Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3)
- DIII ve aVF'de Q dalgası

Tablo 4. PTE'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları (72) (Devamı)
• V1'de QR • Sağ aks sapması • Sağ ventrikül yüklenme bulguları: V1-V3 ya da V4'e kadar T dalgasında negatifleşme, V5'de S dalgası Sağ dal bloğu V4-6'da ST çökmesi V1, aVR ve DIII'de ST yükselmesi

Ekokardiyografi: Akut pulmoner tromboemboli hastalarında görülen sağ ventrikül disfonksiyonu ve dilatasyonunu gösteren görüntüleme tetkikidir. Ayrıca PTE ile karışabilen aort diseksiyonu, myokard infarktüsü (MI) ve kardiyojenik şok gibi durumların ayrımında da kullanılmaktadır (73). Ekokardiyografi acil servise başvuran unstabil hemodinamisi olan bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi yapılamayan hastalarda yapılması gereken ilk görüntüleme yöntemidir (74). EKO'da diyastol sonu sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranının 0.9'un üzerinde olması mortalite için bağımsız risk faktörüdür (75).

Pulmoner tromboembolide görülen EKO bulguları Tablo 5'te verilmiştir (76).

Tablo 5. PTE'de EKO bulguları (76)

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

Alt ekstremite venöz doppler ultrasonografisi:

Pulmoner tromboembolinin DVT ile birlikteliği sık olması sebebiyle alt ekstremite venlerinde trombüsü gösterme amacıyla kullanılmaktadır. Pulmoner tromboemboli kliniği olan hastalarda alt ekstremite trombüs varlığının gösterilmesi antikoagulan tedavi başlanması için yeterlidir. Bilgisayarlı tomografi görüntülemesi yapılamayan ve hemodinamik olarak unstabil

olan hastalarda yapılması gereken ilk görüntülemelerdendir. Alt ekstremite venöz doppler USG çekilen ve trombüs varlığı gösterilemeyen, klinik olarak şüpheli hastalarda ek görüntülemeye ihtiyaç vardır (77).

Manyetik rezonans anjiografi: Pulmoner tromboemboli tanısında kullanımı kısıtlı noninvaziv görüntüleme yöntemlerinden biridir. Klinik olarak PTE şüpheli olan gebelerde kullanılan görüntüleme yöntemidir. Hareket artefaktı sebebiyle kullanımı sınırlıdır (78).

Ventilasyon Perfüzyon Sintigrafisi (V/Q): Bilgisayarlı tomografiye kıyasla radyasyon oranının düşük olduğu görüntüleme yöntemidir. Pulmoner tromboemboli kliniği yüksek şüpheli hastalarda V/Q raporu yüksek olasılıklı olması ile tanı koydurur. Klinik şüphenin düşük olduğu hastalarda da düşük olasılıklı V/Q sonucu, PTE'yi ekarte ettirir (79).

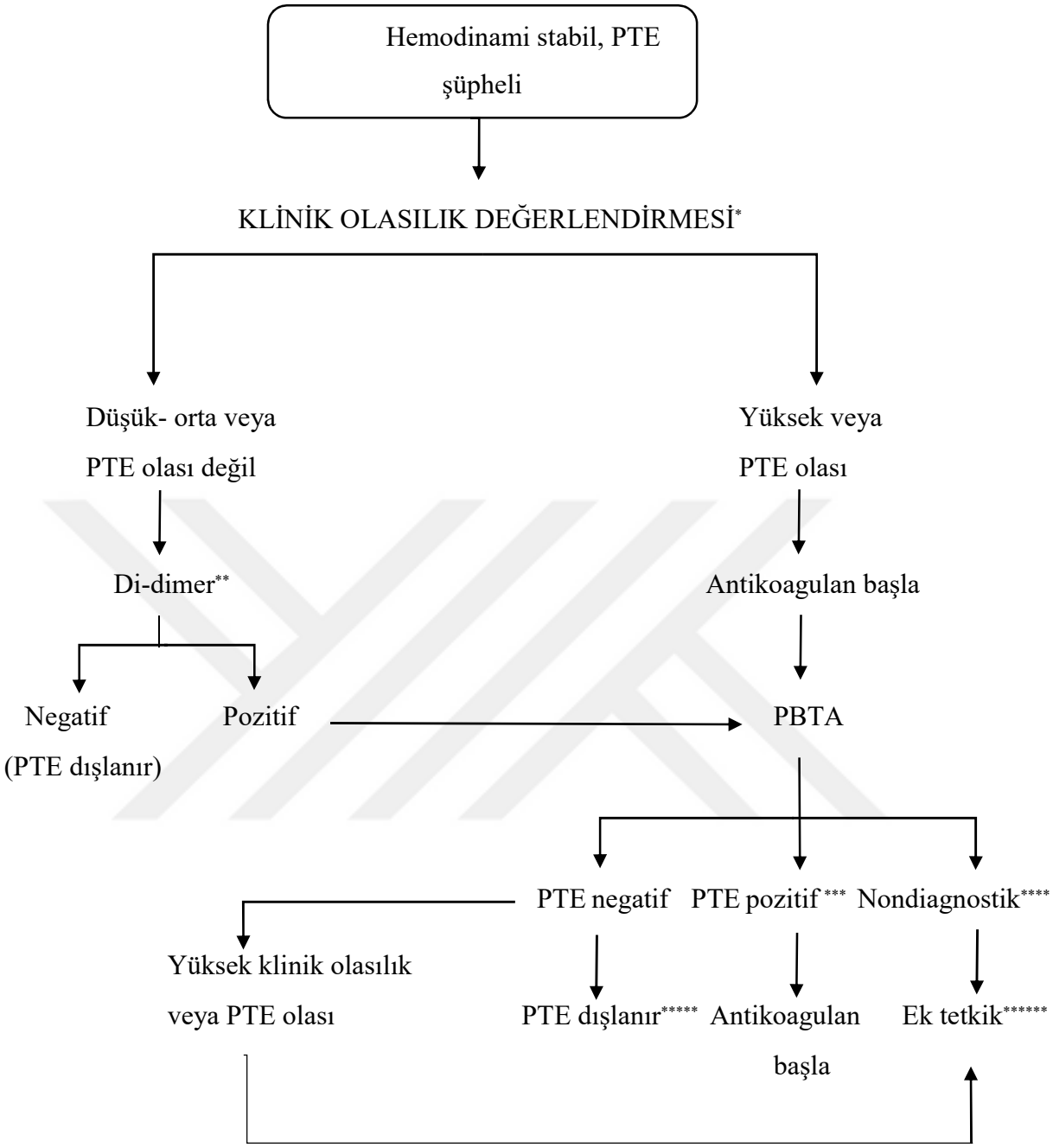
Pulmoner anjiyografi: Pulmoner tromboembolinin altın standart tanı yöntemidir. İnvaziv bir yöntem olması ve mortalite riski bulunması sebebiyle tercih edilmemektedir. Diğer görüntüleme yöntemleri ile PTE tanısının doğrulanamadığı durumlarda girişimsel olarak uygulanan ve PTE'ye tedavi imkanı sağlayan görüntüleme yöntemidir (80,81).

Pulmoner BT anjiyografi (PBTA): Pulmoner tromboemboli tanısında en çok kullanılan görüntüleme yöntemidir. PTE'de sensitivitesi %83 ve spesifitesi %96'dır. Ayrıca insidental olarak da tanı koydurabilmektedir. Pulmoner arter periferik dallarının incelenmesinde yetersiz kalabilmektedir (80,82).

Pulmoner tromboemboli tanı algoritmaları: Acil servise başvuran hastalarda PTE tanısı amacıyla skorlamalar, kan tetkikleri ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılmasıyla çeşitli algoritmalar oluşturulmuştur (56).

Hemodinamik açıdan stabil olan şok tablosunda bulunmaya hastalarda ilk olarak klinik skorlamalar ve di-dimer tetkiki yapılır. Klinik olarak düşük riskli olan ve di-dimer tetkikinin negatif geldiği hastalarda PTE olasılığı oldukça düşüktür. Bu hastalarda kullanılan algoritma ile %30 oranında ek görüntüleme gerekmeden PTE tanısı dışlanabilmektedir. Klinik olasılığın yüksek risk olduğu hastalarda di-dimer tetkikine bakılmaksızın görüntüleme yapılması önerilmektedir (Şekil 1,2) (56).

Hemodinamik açıdan unstabil ve şok tablosunda olan hastalarda yatak başı ekokardiyografi yapılır. EKO'da sağ ventrikül disfonksiyonunun gösterilmesi pulmoner tromboemboli lehinedir. Aynı zamanda hastalarda alt ekstremite venöz doppler USG ile DVT varlığının gösterilmesi PTE tanısı koydurmaktadır (Şekil 3) (56,83).



* Klinik olasılık değerlendirmesi için üç seviyeli şema (düşük, orta, yüksek olasılıklı) veya iki seviyeli şema (PTE olası değil, PTE olası) kullanılabilir.

** Yüksek duyarlıklı testler (ELISA gibi) önerilir. Klinik olasılık düşük veya "PTE olası değil" ise orta duyarlıklı testler (Latex, simpli-RED gibi) de kullanılabilir.

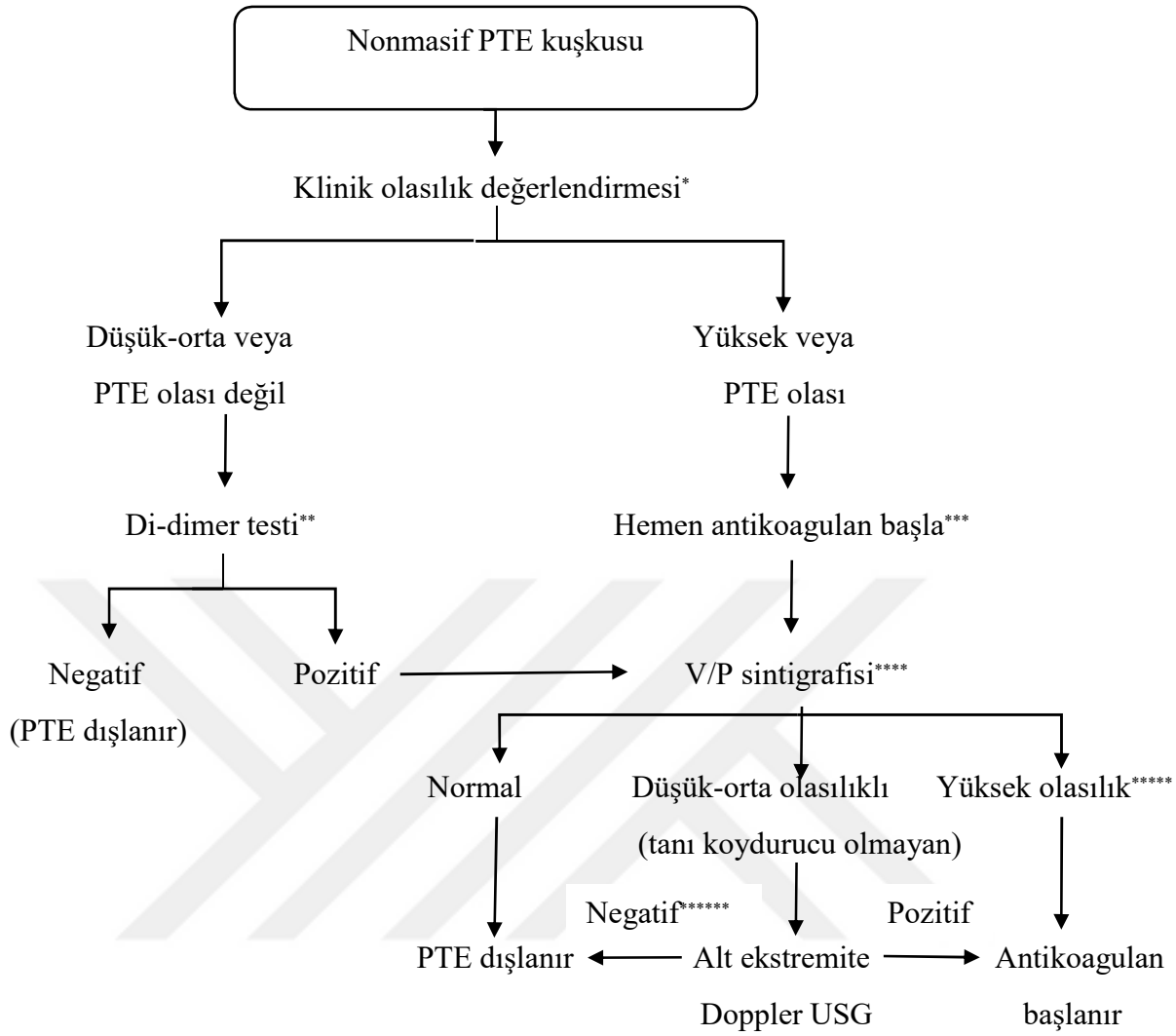
*** Multidetektör (MD)-BT anjiyografide segmenter veya daha proksimal düzeyde PTE saptanması.

**** Teknik açıdan yetersizlik ya da radyoloğun kararsız kalması.

***** 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).

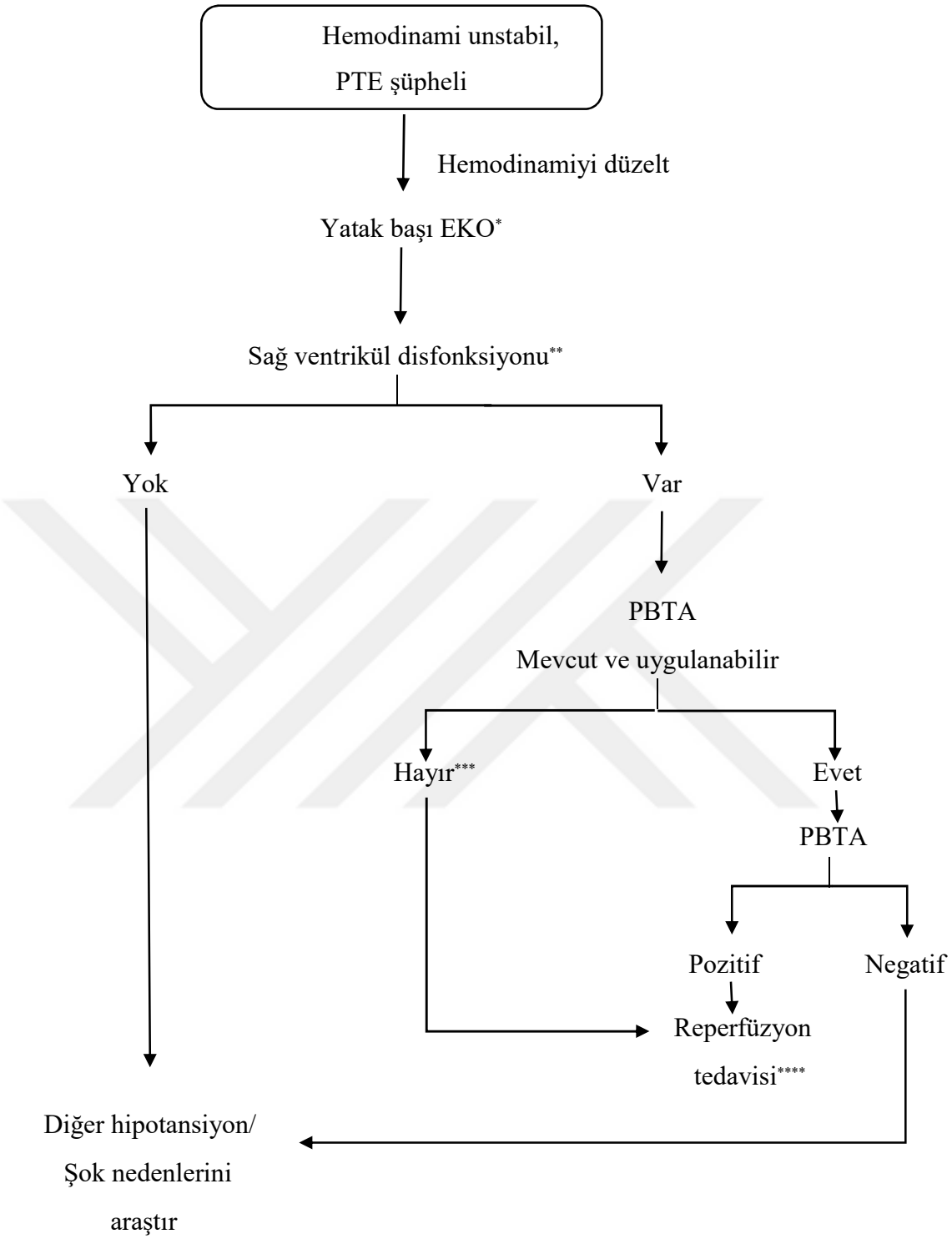
****** V/P sintigrafisi, alt ekstremite KDU, seri Doppler ultrasonografi, pulmoner anjiyografi.

Şekil 1. Hemodinamisi stabil PTE şüpheli hastalarda tanı ve tedavi algoritması (56)



* Klinik olasılık değerlendirmesi için üç seviyeli şema(düşük, orta, yüksek olasılıklı) veya iki seviyeli şema (PTE olası değil, PTE olası) kullanılabilir.
** Yüksek duyarlıklı testler (ELISA gibi) önerilir. Klinik olasılık düşük veya "PTE olası değil" ise orta duyarlıklı testler (Latex, simpli-RED gibi) de kullanılabilir.
*** Sintigrafi normal sonuçlanırsa antikoagülan kesilir, yüksek olasılıklı ise antikoagülana devam edilir.
**** Akciğer grafisi normal ise tek başına perfüzyon sintigrafisi çekilebilir.
***** Yüksek olasılıklı V/P sintigrafisi sonucu, eğer hastada önceden geçirilmiş PTE öyküsü yoksa tanı koydurucudur.
****** Yüksek klinik olasılıklı bir hastada; düşük/orta olasılıklı V/P sintigrafisi varlığında Doppler ultrasonografi negatif bulunsa bile bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi önerilir.

Şekil 2. Hemodinamisi stabil pulmoner tromboembolizm (PTE) kuşkulu hastalarda ventilasyon/perfüzyon (V/P) öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı (56)



* Transtorasik ekokardiyografi.

** Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan ve hemodinamisi stabil olmayan hastalarda olanak varsa yatakbaşı TÖE ve venöz KDU yapılabilir. TÖE, pulmoner arter ve ana dallarında emboliyi gösterebilir, bilateral KDU DVT'yi doğrulayabilir.

*** Ciddi hemodinami bozukluğu gösteren kritik hastalarda yatakbaşı sağ ventrikül disfonksiyonu gösterildikten sonra acil reperfüzyon tedavisine başlanması önerilir.

**** Trombolitik tedavi, embolektomi, perkutan kateter teknikleri ± düşük doz lokal trombolitik.

Şekil 3. Hemodinamisi unstabil PTE şüpheli hastalarda tanı ve tedavi algoritması (56)

Prognostik skorlamalar: Pulmoner tromboemboli hastalarının yatış veya ayaktan tedavi verileceğine karar vermek amaçlı prognozu ön görmede kullanılan skorlamalar geliştirilmiştir. Bu skorlamalardan en sık kullanılan PESI ve basitleştirilmiş PESI (sPESI) skorlamalarıdır. Bu skorlamalar hastaların başvuru anındaki klinik durumuna göre mortalite riskini belirlemek amaçlı kullanılmaktadır. PESI skorlamasında hastaların 30 günlük mortalitesini öngörmek amaçlı 11 klinik durum değerlendirilir. Basitleştirilmiş PESI'de ise 6 klinik durum değerlendirilip prognoz tayini yapılmaktadır (Tablo 6) (84).

Tablo 6. Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (PESI) ve basitleştirilmiş PESI (sPESI) (84)

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

Tedavi yaklaşımları

Destek tedavisi: PTE'de öncelikle hastaların hemodinami ve solunumsal açıdan stabilizasyonunun sağlanması gerekmektedir. Akut pulmoner tromboembolilerde sağ ventrikül yetmezliği ve kalp debisindeki ani düşme ölüme neden olabilmektedir (85,86).

Hemodinamisi unstabil olan hastaların sıvı replasman tedavisi verilmesi gerekmektedir. Sağ kalp yetmezliği tablosundaki hastalara sıvı replasmanı, intervantriküler septumun sol ventriküle doğru şift yapmasına ve sol ventrikül outputunda azalmaya neden olabilir. Bu

sebeple santral venöz basıncın düşük olduğu hastalarda ≤ 500 mL 15-30 dk içinde olacak şekilde replasman sağlanmalıdır. Takip eden replasman kararı EKO ile değerlendirmeye göre verilmelidir. Santral venöz basıncının düşük olmadığı durumlarda hemodinamik unstabilite devam ediyor ise vasopressör ajanlar ile tedavi verilmelidir (87).

Pulmoner tromboemboli kliniğinde ventilasyon ve perfüzyon dengesinin bozulmasına bağlı hipoksemi görülebilir. Bu hastalara oksijen desteği vermek gereklidir. PTE hastalarında oksijen desteği verilmesi pulmoner vasküler dirençte azalma ve sağ ventrikül iskemisinin kötüleşmesinde önleyici rol oynamaktadır. Oksijen satürasyonunun ≥ %90 olması hedeflenmelidir (88).

Pulmoner tromboemboli hastalarında pulmoner arter basıncını düşürmek ve komplikasyonları azaltmak için çalışmalar yapılmaktadır. İnhaler nitrik oksit (NO) pulmoner arter basıncında azalma sağlarken, kardiyak debide de en fazla yararı sağlayan ajandır (89,90).

Medikal tedavi

Reperfüzyon tedavisi: Pulmoner emboli hastalarında trombolitik tedavi yaklaşımı tek başına UFH tedavisi ile karşılaştırıldığında pulmoner obstriksiyon ve PAB'da daha hızlı iyileşme sağlamaktadır. Reperfüzyon tedavisi sağ ventrikül dilatasyonunda da azalma sağlar. PTE kliniğinin başlangıcından ilk 48 saate kadar etkinliği maksimumken 14. Güne kadar da fayda sağladığı gösterilmiştir. Trombolitik tedavisi verilen hastaların %8'inde trombolitik tedavi başarısız olduğu gösterilmiştir. Trombolitik tedavinin başarısı ilk 36 saatte görülen sağ ventrikül dilatasyonunun gerilemesiyle değerlendirilmektedir (51).

Hemodinamik olarak unstabil olan şok tablosundaki hastalara trombolitik tedavi önerilmektedir. Submasif pulmoner tromboemboli hastalarında PESI skorunda yükseklik olması ve kardiyak biyobelirteçlerin yüksek seviyelerde seyrettiği hastalarda da trombolitik tedavi önerilmektedir (91,92).

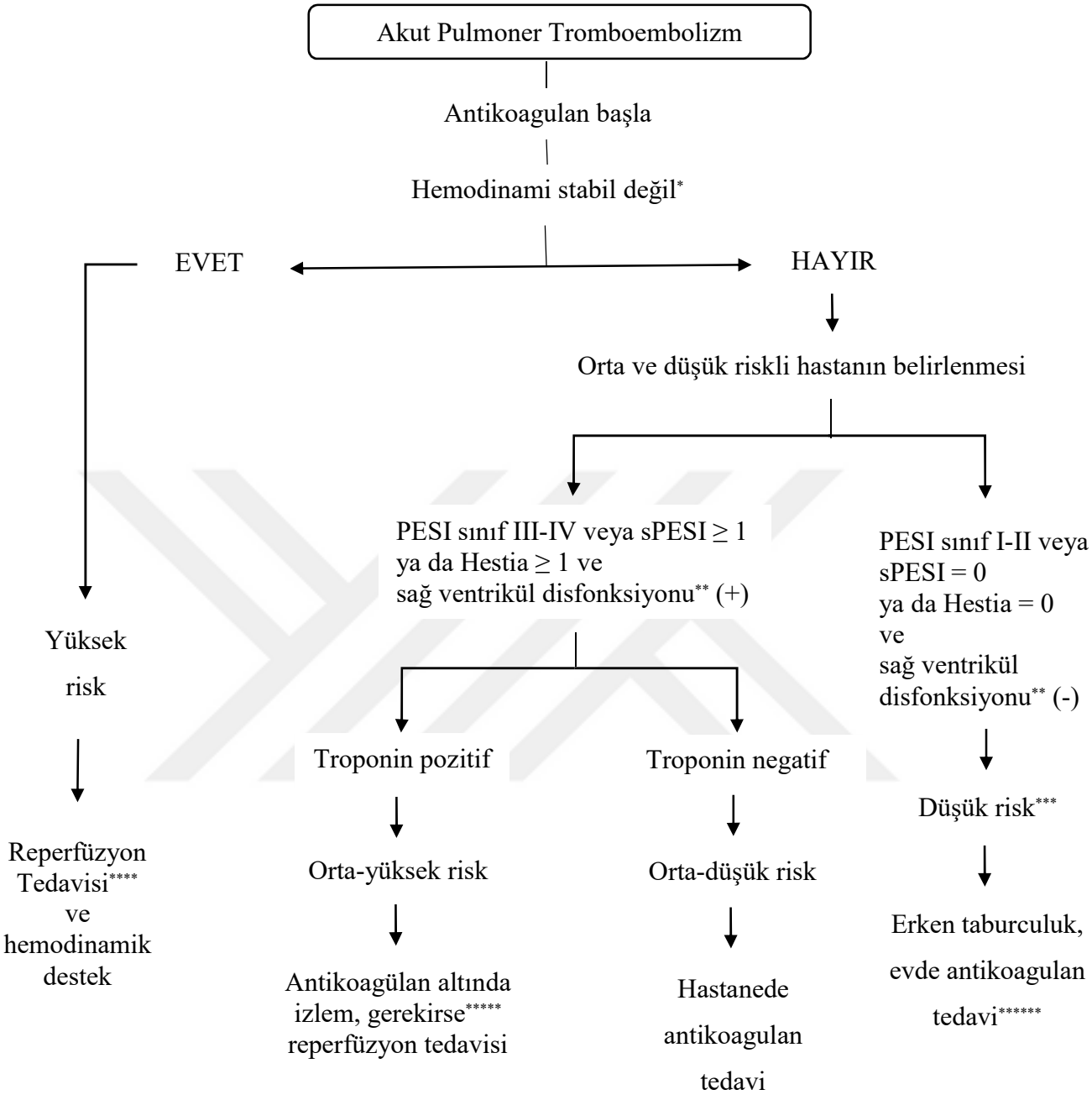
Hemodinamik olarak stabil olan ve kardiyak disfonksiyonu olmayan pulmoner emboli hastalarında trombolitik tedavi önerilmemektedir. Submasif PTE tablosunda olan ve kanama riskinin yüksek olduğu hastalarda da trombolitik tedavi önerilmemektedir (84). Trombolitik tedavinin en sık görülen komplikasyonu kanamadır. Trombolitik verilme esnasında kanama gelişen hastalarda tedavi sonlandırılmalıdır. Tedavinin sonlandırılması genellikle kanamanın durması ile sonuçlanacaktır. Kanamanın durmadığı durumlarda hastalara kriyopresipitat, taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonu verilmelidir (93).

Antikoagulan tedavi: Pulmoner tromboemboli hastalarında antikoagulan tedavi amacıyla düşük moleküllü heparin, unfraksiyone heparin veya fondaparinuks tercih edilebilir. Majör kanama riski açısından unfraksiyone heparin ve fondaparinuks daha güvenle kullanılabilir. Heparinin trombositopeniyi indükleyebileceği unutulmamalıdır. Primer perfüzyon planlanan hastalarda ve böbrek yetmezliği tanılı hastalarda unfraksiyone heparin kullanımı tercih edilmelidir. Yeni nesil oral antikoagulanlar ve K vitamini antagonistleri de PTE hastalarında kullanılan diğer antikoagulan ajanlardır (94,95).

Girişimsel tedavi yaklaşımları: Trombolitik tedavi açısından kontraendike olan hastalarda veya trombolitik tedaviye rağmen hemodinamisinde düzelmeye görülmeyen pulmoner tromboemboli hastalarında uygulanır. Ayrıca sağ kalp boşluklarında ve foramen ovalede görülen trombüslerde de cerrahi embolektomi uygulanabilir. Cerrahi embolektomi sternotomi ile trombüsün olduğu yere ulaşılıp çıkarılma işlemidir. Girişimsel olan bu işlemin %6 oranla mortalitesi bulunmaktadır. Trombolitik tedavi uygulanan hastalar ile cerrahi embolektomi uygulanan hastalar arasında survey açısından fark gösterilememiştir (51,96-98).

Pulmoner tromboemboli geçirme riskinin yüksek olduğu hastalarda tercih edilen vena cava filtreleri diğer girişimsel tedavi yöntemlerinden biridir. Perkütan girişim ile yerleştirilen vena cava filtreleri takip eden süreçte çıkarılabilir. Mortal sonuçlanan komplikasyon riski düşüktür (99,100).

Tedavi yaklaşımı: Pulmoner tromboemboli klinik şüphesi yüksek ve klinik şüphesi orta olasılıklı olup kanama riski az olan hastalarda henüz tanı konulmadan antikoagulan tedavi başlanmalıdır. Masif pulmoner tromboemboli şüphesi olan hastalarda ilk olarak unfraksiyone heparin tercih edilmelidir (51,101). Pulmoner tromboembolide 30 günlük mortalite ve prognoz açısından düşük, orta ve yüksek riskin ayrımının yapılması, hastaların tedavi rejimini belirleyecektir (52,102). Tedavi stratejileri Şekil 4‘te gösterilmiştir (56).



* Kardiyak arrest, obstrüktif şok, persistan hipotansiyon.
** Transtorasik ekokardiyografi (TTE) veya bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ile.
*** 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.
**** Trombolitik tedavi, alternatif olarak cerrahi/perkutan kateter embolektomi ± lokal trombolitik uygulanır.
***** İzlemde hemodinamik dekompansasyonun klinik bulguları saptanırsa.
****** Aile ve sosyal desteğe sahip olmak, hastaneye kolay ulaşma olanağı, hastane yatışı gerektiren başka sebep olmaması.

Şekil 4. Risk değerlendirmesine göre, önerilen tedavi stratejisi (56).

ONCOSTATİN M

Oncostatin M, 1986 yılında ilk kez izole edilmiştir. Histiyositik lenfoma U-937 hücrelerinden salınıp normal insan fibroblastlarını etkilemeden A375 melanom hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmiştir. İnhibe etkisinden dolayı oncostatin ismi verilmiştir (103,104). Oncostatin M'nin in vivo ortamdaki işlevleri henüz aydınlatılamamıştır (105).

Oncostatin M, aktive makrofaj hücreleri, monositler, dentritik hücreler ve t hücre tarafından sentezlenmektedir. OSM'nin nötrofil hücrelerinde depo halde bulunduğu ve buradan salındığı da gösterilmiştir (106,107).

OSM, 252 amino asitten oluşan, dörtlü sarmal demet şeklinde katlanan polipeptid bir proteindir. Hücre tipine göre posttranslasyonel modifikasyonlarında değişiklik görülür. Posttranslasyonel modifikasyon ile N-terminal peptid ve C-terminal bölgedeki pro domain ayrılır. Bu ayrılmalar sonrasında 195 amino asitlik yüksek biyoaktivite gösteren Oncostatin M oluşur (108,109).

Oncostatin M interlökin-6 (IL-6) ailesinin bir üyesidir. OSM'nin yapısında gp 130 sitokin reseptörü bulunur. Gp 130 sitokin reseptörü IL-6,OSM, lösemi inhibitör faktör (LIF) ve interlökin-11'in yapısında bulunmaktadır ve geniş bir hücresel etkiden sorumludur (110). Oncostatin M, gp130 ve LIFR'den (gp130/LIFRß) oluşan tip I reseptör kompleksi ile gp130 ve OSMR'den (gp130/OSMRß) oluşan tip II reseptörlere bağlanabilir. Tip I reseptör kompleksini LIF ve OSM aktive edebilirken, tip II reseptör kompleksini sadece OSM aktive eder (111,112).

Oncostatin M, IL-6 ailesinin diğer üyelerine kıyasla fibronektin, laminin, kollajen tip 1,3,4,6,11'e bağlanabilir. Ekstrasellüler matriksteki elektrostatik bağlantıların C-terminel pro domain ile sağlandığı düşünülmekte olup fizyolojisi henüz aydınlatılamamıştır. Bu etkisinden dolayı inflamatuvar ortamla OSM etkisinin sınırlandırıldığı düşünülmektedir (113).

OSM, çeşitli hücre ve doku tiplerine göre hücre dışı matriksin remodelingi, diferansiasyon, inflamasyon, ilaç direnci ve metastatik kapasitede artma gibi çeşitli süreçlerde yer almaktadır (105). Endotel hücreleri üzerinde kemokin üretimini arttırarak, kemotaksisi ve nötrofil adezyonunu indükler. Bu etkiler ile proinflamatuvar süreçlerde yer alır (114). Yine OSM tümör gelişiminde artış ile ilişkilendirilirken bazı kanser hücrelerinde ise anti-proliferatif etki yapmaktadır (115).

OSM kondrosarkom hücrelerinde doğrudan anti-proliferatif etkiye sahipken, metastatik akciğer kenserinde inhibitör etkiye sahip olduğu gösterilirmiştir (116,117). Öte yandan farklı

kanser türlerinde de pro-tümöral etkisinin olduğu düşünülmektedir. Oncostatin M endometriyal kanser proliferasyonu, tümörün büyümesi ve anjiyogenezde artış yarattığı gösterilmiştir. Yine prostat kanserininde patogenezinde rol almaktadır (118-120).

Gp130 ligand sistemi anjiyogenezde in vitro ve in vivo olarak görev almaktadır (121, 122). Özellikle OSM farklı hücre tipleri ve dokularda majör anjiyojenik faktör VEGF'nin ekspresyonunu da yukarı yönde uyarmaktadır. Bu durum da anjigenezisi uyarmaktadır (123-125).

Oncostatin M'in aterosklerotik plaklarda bulunduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur. Özellikle atesklerotik plak içerisinde damarlanmayı arttırdığı düşünülmektedir (126). Literatürde OSM aterosklerotik plakların oluşup ilerlemesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Ekstrasellüler matriksin remodelingi açısından etkisi henüz netleşmemesine karşın OSM'nin ekstrasellüler matriksi yeniden düzenlediği düşünülmektedir (127-133).

Oncostatin M'in fareler üzerinde yapılan bir çalışmasında P-selektin yolu üzerinden prokoagulan etki gösterdiği ve tromboza yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir (134). Xie ve ark. (16)'ın yaptığı çalışmada AF si olan hastalarda onkostatin m düzeylerinin yüksek olması tromboza yatkınlık yarattığını göstermiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu 27.11.2023 Tarih ve 18/25 Karar No' lu izni (EK-1) ile Aralık 2023- Mart 2024 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Erişkin Acil Servisi'nde gerçekleştirildi.

3.1.HASTA SEÇİMİ

30.11.2023 -30.03.2024 tarihleri arasında acil servise nefes darlığı ile başvurup toraks BT anjiyografi, V/P sintigrafisi veya diğer tanı yöntemleriyle (EKO+doppler USG) pulmoner tromboemboli tanısı alan hastalar A grubunu (n=44) oluştururken tromboemboli dışı alternatif tanı alanlar B grubunu (n=22) oluşturdu. Yine aynı tarihler arasında hastaneye nefes darlığı dışı ve tromboz şüphesi dışı sebeplerle başvuran aynı yaş ve cinsiyet dağılımına sahip hastalar ise C grubunu (n=22) oluşturdu. Her üç gruptaki hasta ve/veya yakınlarının bilgisi dahilinde bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF) okutulup onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Her iki hasta grubunda çalışmaya dahil edilme kriterleri;

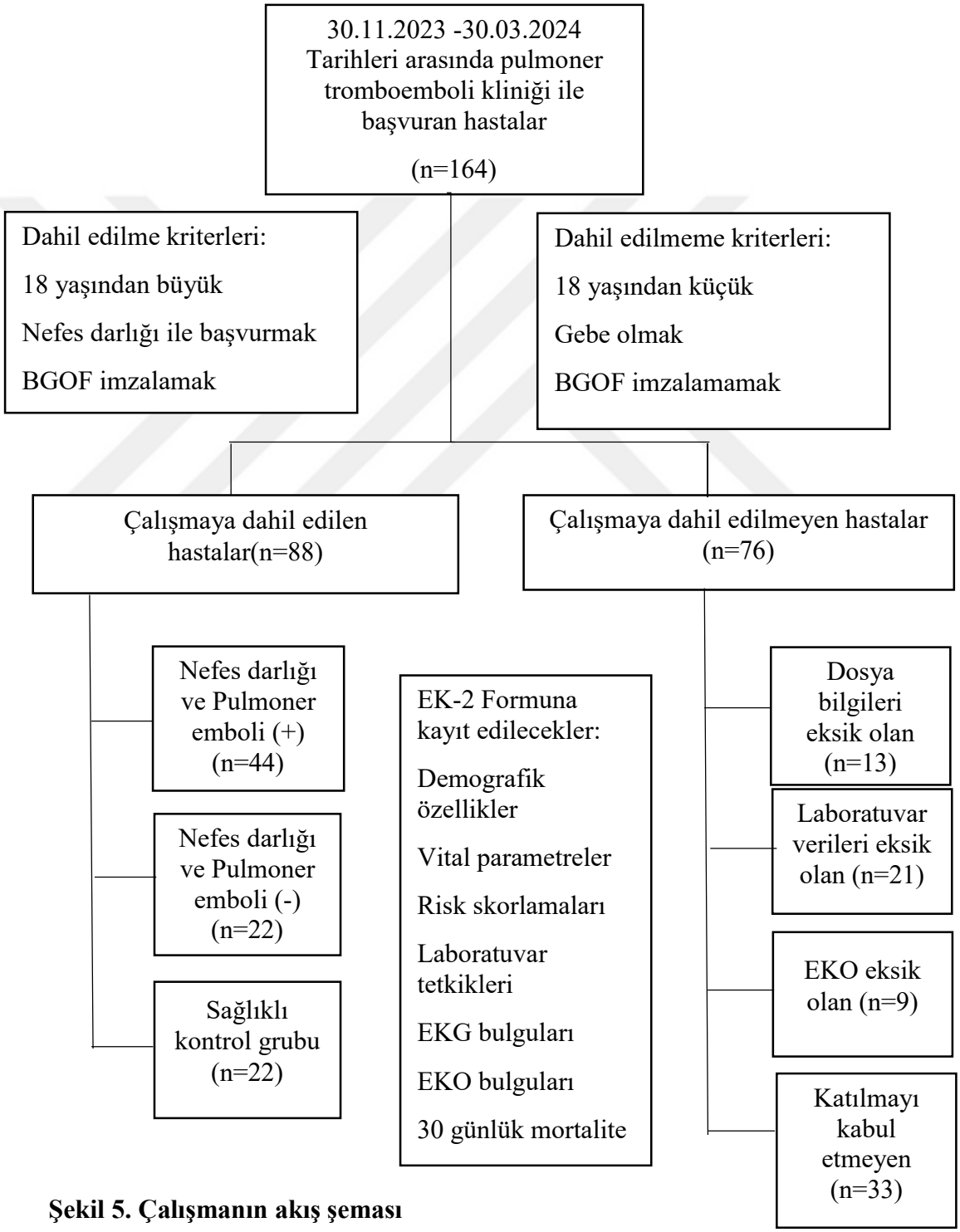
1. 18 yaşından büyük
2. Acil servise nefes darlığı ile başvurmak
3. Çalışmaya katılmayı bizzat kabul eden ya da veli/yasal vasisi tarafından kabul edilen ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzalanan

Kontrol grubunda ise;

1. 18 yaşından büyük olması

2. Herhangi bir kronik hastalığının olmaması
3. Gebe olmaması, şeklinde belirlenmiştir.

18 yaş altı olan, kronik pulmoner tromboemboli tanısı ile takip altında olan ve trombüs dışı sebeplerle (amniyon embolisi, gaz embolisi..) emboli tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmanın akış şeması Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Çalışmanın akış şeması

Çalışma gruplarının belirlenmesi

Çalışma popülasyonu 3 ayrı gruplama ile ele alınmıştır. Acil servise başvuru esnasında vaka grubuna eş değer yaş ve cinsiyette sağlıklı kontrol grubu olarak C grubunu (n=22), acil servise pulmoner tromboemboli klinik şüphesi ile başvuran hastalardan PTE tanısı almayanlar B grubunu (n=22) ve pulmoner tromboemboli klinik şüpheli olup PTE tanısı alan hastalar A grubunu (n=44) oluşturmuştur.

3.2.ÇALIŞMA PLANI VE ÇALIŞILAN PARAMETRELER

Nefes darlığı ile başvuran gönüllülerin demografik özellikleri, başvuru anındaki vital parametreleri, klinik risk skorlamaları, Tam Kan Sayımı (TKS), Biyokimya ve kan gazı verileri ile tanı ve tetkik aşamasında çekilen EKG ile EKO verileri çalışma formuna (EK-2) kaydedildi. Tüm laboratuvar verileri hastanemiz bilgi işletim sistemi ENLİL ®' den alınarak kaydedilmiştir. Ayrıca nefes darlığı şikayetleri ile başvuran hastaların 30 günlük mortaliteleri Ölüm bildirim sisteminden alınarak EK-2 formuna kaydedilmiştir. Oncostatin M çalışılması için çalışmaya dahil olan her hastadan 3 mL kan alınıp biyokimya tüpüne aktarıldı. Alınan örnekler 120 dakika süreyle oda sıcaklağında bekletildikten sonra +4 °C soğutmalı santrifüj cihazında 1000 devir/dakikada 20 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası serum kısmı pipet yardımıyla eppendorf tüpüne aktarıldı. Eppendorf tüpüne aktarılan örnekler çalışma yapılacağı güne kadar -20 °C de bekletildi. Laboratuvar çalışma gününde örnekler soğutucudan çıkarılıp oda sıcaklığında çözünmeleri sağlandı. Hastanemiz Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında, sandwich ELİSA yöntemiyle ELK2302 katolog nolu ELKBiotechnology Co.marka Human Oncostatin M Elisa Kit kullanım klavuzunda belirtilen algoritmalara uygun olarak çalışması gerçekleştirildi. Ölçümler Thermo Fisher Scientific marka, Multiscan™ GO model 1510-03837 seri nolu cihazla gerçekleştirildi.

Kontrol grubu gönüllülerde çalışma formuna yaş, cinsiyet, vital parametreleri, TKS, biyokimya parametreleri ve Oncostatin M düzeyleri işlenmiştir. Serum Oncostatin M seviyeleri ölçülmesinde kan örneği alımından testin sonuçlanmasına kadar hasta grubuyla aynı yol izlenmiştir.

3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler istatistiksel olarak SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Versiyon 22.0; SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı yardımıyla değerlendirildi. Sürekli değişkenler için normal dağılım varsayımı Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Kategorik veriler sayı(n) ve yüzde(%) ile normal dağılım gösteren sürekli veriler ortalama±standart sapma(SS) ile normal dağılım göstermeyen veriler ise ortanca (25.-75. Persantiller) olarak sunuldu. Kategorik veriler arasındaki ilişki uygunluğuna göre Ki-Kare analizi ve Fisher'in Kesin testi ve ile incelendi. Sürekli ve kategorik (dikotomik) değişkenler arasındaki ilişki uygunluğuna göre Mann Whitney-U testi ve bağımsız gruplarda T testi ile incelendi. Sürekli ve kategorik (ikiden fazla) değişkenler arasındaki ilişki Tek yön-ANOVA ile incelendi. Sürekli parametreler arasındaki ilişki uygunluğuna göre Pearson Korelasyon testi ve Spearman Korelasyon testi ile incelendi. Parametrelerin ayırt edicilik özelliklerinin kıyaslanabilmesi amaçlı ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrileri çizildi. Kestirim değeri hesaplanmasında Youden İndeksi kullanıldı. Her parametre için her sonlanım noktasına göre sensitivite (duyarlılık), spesifite (özgüllük), pozitif ve negatif prediktif değer, pozitif ve negatif olabilirlik olasılığı (likelihood ratio) hesaplandı. Oncostatin-M parametresi ile diğer parametrelerin eğri altındaki alan (EAA) değerlerinin ikili karşılaştırmalarında DeLong testi kullanıldı. ROC hesaplamaları ve karşılaştırmalar için MedCalc®(version 20.015-64 bit) kullanıldı. Yapılan analizlerde p değeri 0,05'in altında olan sonuçlar istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 88 bireyin 52'si (%59,1) erkek, 36'sı (%40,9) kadındı. Bireylerin yaş ortalaması 64,76±16,08 olarak hesaplanmıştır. Yaş ortalamaları erkeklerde 65,36±14,98 iken; kadınlarda 63,88±17,74 olarak bulunmuştur.

Çalışma popülasyonu emboli şüphesi olan ancak henüz klinik tanı netliği olmayan vaka grubu (n:66) ve herhangi bir aktif yakınması olmayan sağlıklı kontrol grubu (n:22) olmak üzere iki gruba kategorize edilmiştir. Oluşturulan bu vaka ve kontrol grupları arasında bazı özelliklerin dağılımı Tablo 7'de sunulmuştur.

Buna göre vaka ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Laboratuvar parametreleri incelendiğinde sağlıklı kontrol grubunda hemoglobin, lenfosit, kalsiyum ve albumin parametreleri vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlenmişken; RDW, CRP, LDH, INR, PTZ ve Oncostatin M düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

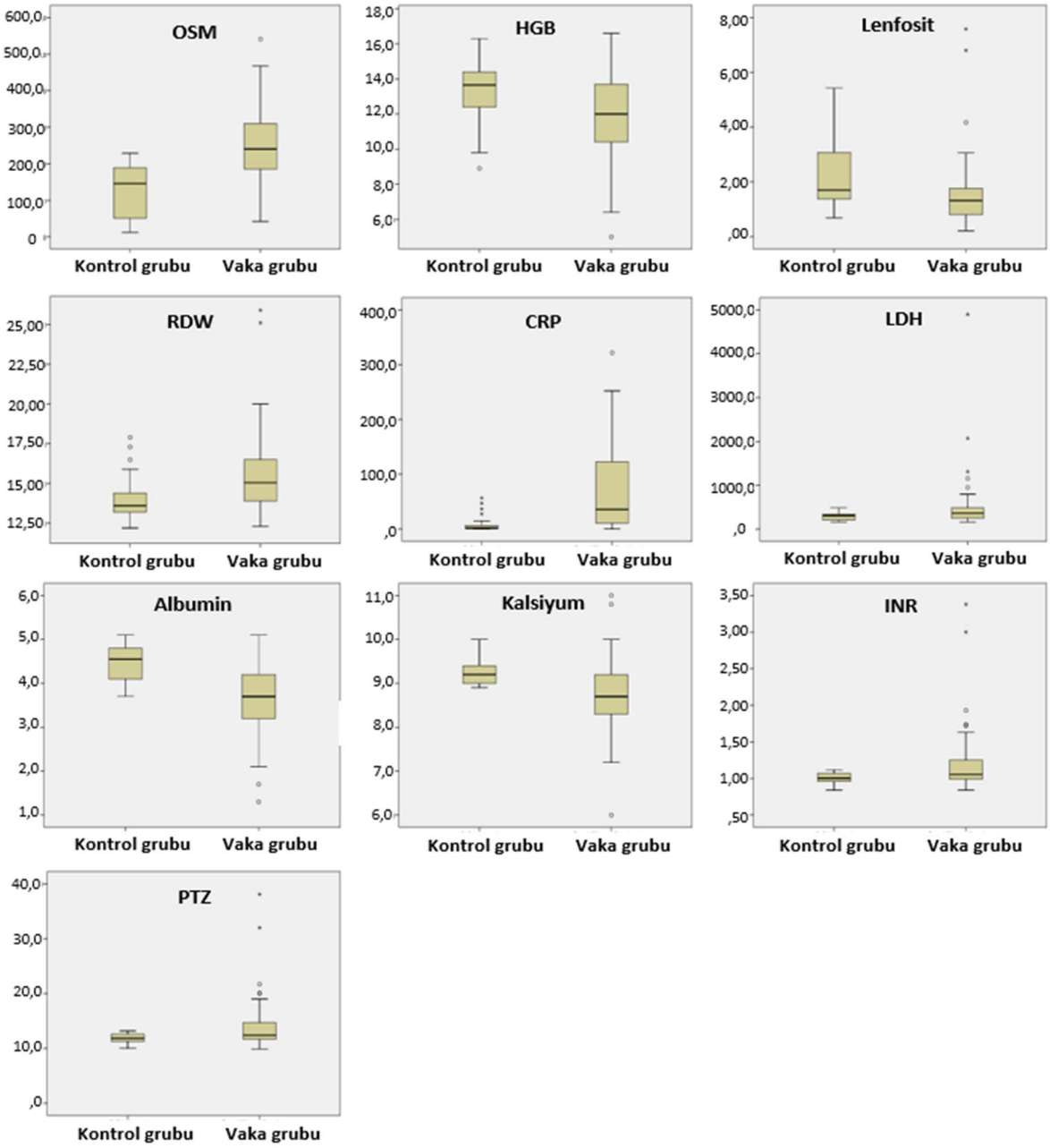
Tablo 7. Vaka ve kontrol grupları arasında çeşitli parametrelerin dağılımı

		Diagnostik Gruplama		p
		Kontrol grubu(n:22)	**Vaka grubu (n:66)**	
Yaş (/yıl)		63,00±17,94	65,35±15,52	0,556*
Cinsiyet	**Kadın**	9 (%40,9)	27 (%40,9)	1,000
	Erkek	13 (%59,1)	39 (%59,1)	**

Tablo 7. Vaka ve kontrol grupları arasında çeşitli parametrelerin dağılımı (Devamı)			
Laboratuvar Parametreleri			
WBC (10^3/uL)	9,34±2,86	10,11±5,54	0,407*
Hemoglobin (g/dl)	13,30±1,96	11,94±2,39	**0,019***
Platelet (10^3/uL)	285,95±64,49	236,02±112,67	0,052*
Nötrofil (10^3/uL)	5,81(4,09-8,47)	6,27(4,53-10,70)	0,415***
Lenfosit (10^3/uL)	1,71(1,38-3,11)	1,32(0,80-1,85)	**0,005*****
Eozinofil (10^3/uL)	0,08(0,02-0,24)	0,03(0,01-0,14)	0,073***
Monosit (10^3/uL)	0,69±0,22	0,68±0,39	0,851*
RDW	13,6(13,13-14,45)	15,05(13,88-16,50)	**0,002*****
MPV	10,36±0,72	10,57±1,15	0,319*
CRP (mg/L)	2,20(0,90-12,60)	12,40(11,65-14,70)	**0,001*****
Açlık kan şekeri (mg/dl)	116,00(104,50-142,25)	127,50(102,00-201,75)	0,259***
Üre (mg/dl)	31,50(26,00-44,25)	40,00(26,75-62,25)	0,086***
Kreatinin (mg/dl)	0,91(0,77-1,07)	0,95(0,77-1,42)	0,319***
GFR	84,60±25,94	71,41±29,56	0,065*
ALT (IU/L)	22,50(13,75-28,25)	22,0(12,75-37,25)	0,671***
AST (IU/L)	24,0(18,75-33,75)	27,50(16,75-50,25)	0,654***
T.Bilirubin (mg/dl)	0,45(0,38-0,60)	0,50(0,38-0,90)	0,309***
D. Bilirubin (mg/dl)	0,20(0,18-0,30)	0,20(0,10-0,33)	0,790***
İ.Bilirubin (mg/dl)	0,20(0,18-0,30)	0,30(0,20-0,40)	0,096***
LDH (U/L)	308,50(208,25-344,75)	364,50(251,50-486,25)	**0,018*****
Albumin (g/dl)	4,46±0,41	3,65±0,78	**0,001***
Na (mEq/L)	137,50(135,00-138,00)	137,00(133,00-140,00)	0,813***
K (mEq/L)	4,50(4,28-4,73)	4,40(4,00-7,80)	0,469***
Cl (mEq/L)	101,50(99,00-104,00)	100,00(97,00-103,25)	0,193***
Ca (mg/dl)	9,20(9,00-9,40)	8,70(8,30-9,20)	**0,001*****
INR	1,01(0,95-1,07)	1,06(0,99-1,25)	**0,009*****
APTT (sn)	23,50(21,38-25,40)	24,80(22,18-27,83)	0,117***
PTZ (sn)	11,85(11,23-12,60)	12,40(11,65-14,70)	**0,009*****
NEO/LYM oranı	3,29(1,72-5,82)	2,30(1,33-6,96)	0,658***
Eo/Mono oranı	0,12(0,03-0,36)	0,22(0,03-7,83)	0,097***
MPV/PLT oranı	0,04(0,03-0,05)	0,04(0,03-0,06)	0,418***
PLT/Hb oranı	19,70(17,96-23,17)	18,93(14,13-25,77)	0,307***
PLT/LYM oranı	156,86(91,14-203,32)	184,02(108,20-274,2)	0,251***
PLT*NEO/LYM oranı	823,89(503,63-1417,85)	977,74(499,47-2104,40)	0,413***
LDH/Alb oranı	69,90(43,39-80,30)	62,59(0,19-128,78)	0,589***
Oncostatin M (pg/mL)	130,79±71,33	250,17±106,95	**0,001***

***Bağımsız Gruplarda T testi; **Ki-Kare Testi; ***Mann Whitney-U testi; WBC:** Beyaz Küre Sayısı**; RDW:** Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği**; MPV:** Ortalama Trombosit Hacmi**; CRP:** C-Reaktif Protein**; GFR:** Glomerüler Filtrasyon Hızı**; ALT:** Alanin Transaminaz**; AST:** Aspartat Transaminaz**; APTT:** Aktive Parsiyet Tromboplastin Zamanı**; PTZ:** Protrombin Zamanı**; NEO:** Nötrofil**; LYM:** Lenfosit**; EO:** Eozinofil; **Mono:** Monosit**; PLT:** Platelet**; HB:** Hemoglobin**; Alb:** Albumin.

Vaka ve kontrol grubunda anlamlı farklılık izlenen parametrelerin dağılım grafikleri Şekil 6'da sunulmuştur.



Şekil 7. Vaka ve kontrol grubunda çeşitli parametrelerin dağılım grafikleri.

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

Tablo 8. Vaka ve kontrol grubu arasında parametrelerin ayırt edicilik özellikleri

	EAA	%95GA	KD	SE	SP	+PD	-PD	+LR	-LR
OncostatinM	0,837	0,744-0,908	210	68,18	95,45	97,4	50,0	15,00	0,33
Hemoglobin	0,667	0,559-0,764	12,3	54,55	77,27	87,8	36,2	2,40	0,59
Lenfosit	0,701	0,594-0,794	1,34	53,03	81,82	89,7	36,7	2,92	0,57
RDW	0,721	0,615-0,811	14,4	65,15	77,27	89,6	42,5	2,87	0,45
CRP	0,830	0,735-0,902	6,8	83,33	77,27	91,7	60,7	3,67	0,22
LDH	0,670	0,561-0,766	363	51,52	86,36	91,9	37,3	3,78	0,56
Albumin	0,817	0,721-0,892	3,8	53,03	95,45	97,2	40,4	11,67	0,49
Kalsiyum	0,738	0,364-0,826	8,8	54,55	100,0	100,0	42,3	-	0,45
INR	0,686	0,578-0,781	1,12	37,88	100,0	100,0	34,9	-	0,62
PTZ	0,685	0,578-0,780	13,2	37,88	100,0	100,0	34,9	-	0,62

***p<0,001; EAA:** Eğri Altındaki Alan; **%95GA:** %95 Güven Aralığı; **KD:** Kestirim Değeri**; SE:** Sensitivite**; SP:** Spesifite**; PD:** Prediktif Değer**; LR:** Likelihood Ratio.

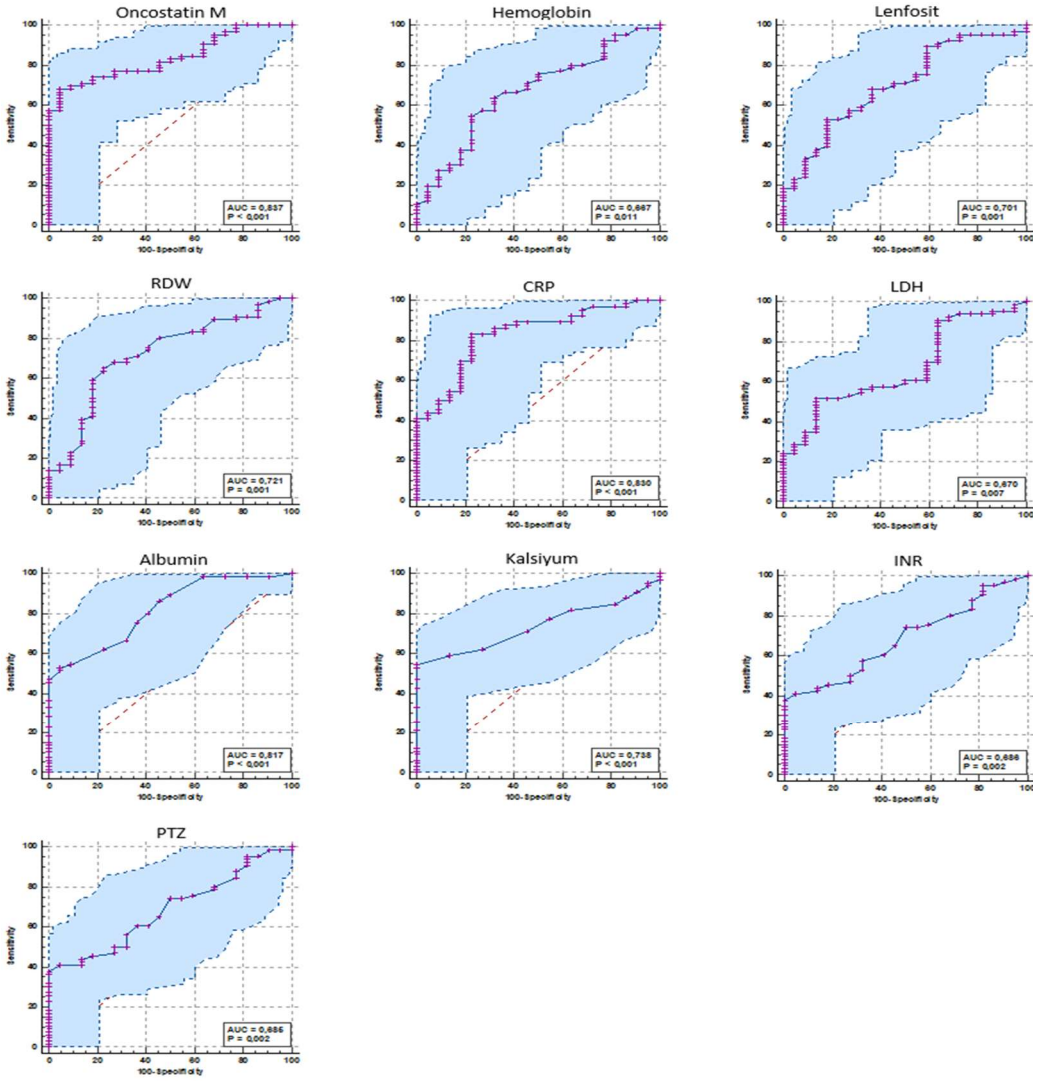
Vaka ve kontrol grubu arasında parametrelerin Oncostatin M ile ikili olarak karşılaştırmalı ROC analizi sonuçları Tablo 9'da sunulmuştur. Buna göre Oncostatin M

düzeyinin vaka ve kontrol grupları arasında hesaplanmış olan EAA değerleri diğer parametrelere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. EAA değeri 0,700'ün altında kalan değişkenler analiz dışı bırakılmıştır.

Tablo 9. Vaka ve kontrol grubu arasında Oncostatin M ile diğer parametrelerin ROC analizlerinin ikili karşılaştırma sonuçları

	Oncostatin M			
	AAF	**S.H.**	**%95GA**	**P***
Lenfosit	0,136	0,078	-0,016;0,288	0,080
RDW	0,116	0,079	-0,038;0,271	0,140
CRP	0,008	0,055	-0,099;0,114	0,889
Albumin	0,020	0,062	-0,101;0,141	0,747
Kalsiyum	0,099	0,065	-0,028;0,227	0,127

***DeLong test; AAF:** Alanlar Arasındaki Fark**; SH:** Standart Hata; **%95GA:** %95 Güven Aralığı.

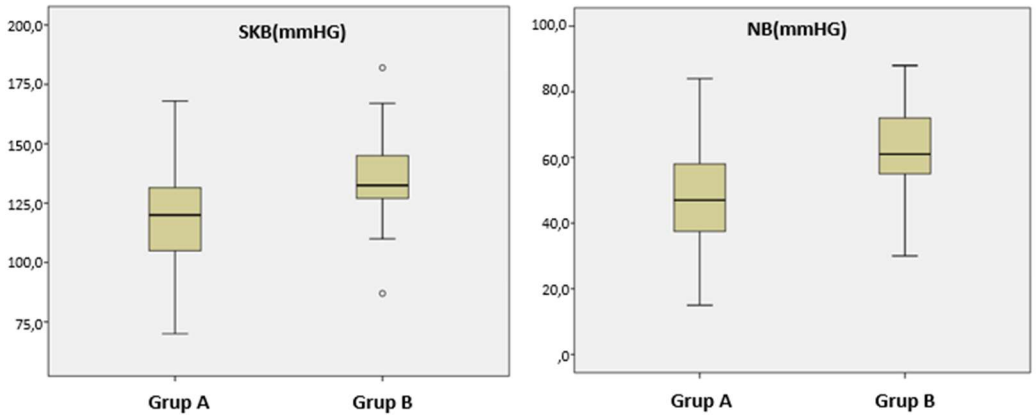


Şekil 7. Vaka ve kontrol grubu arasında parametrelerin ROC eğrileri.

Buna göre Oncostatin M parametresinin vaka ve kontrol gruplarını ayırmada hesaplanan EAA değeri diğer parametrelerden yüksek olmasına karşın yapılan ikili karşılaştırmalı analizlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sağlıklı kontrol grubu (n:22) çalışma dışı bırakılarak emboli şüphesi ile başvuran hastalar emboli (+) olanlar Grup A (n:44) ve emboli (-) olanlar Grub B (n:22) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. İki grup arasında hastaların tanımlayıcı özellikleri ile geliş anı muayene bulguları, yakınmaları ve tıbbi öykülerinin karşılaştırmalı dağılımı Tablo 10'da sunulmuştur.

Buna göre Grup A hasta grubunda sistolik kan basıncı değerleri Grup B olan gruba göre anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir. Yine Grup A hasta grubunda nabız basıncı değerleri Grup B olan gruba göre anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir. Yapılan diğer karşılaştırmalı analizlerde yaş, cinsiyet, GKS, diastolik kan basıncı, MAP, nabız, solunum sayısı, ateş ve oksijen saturasyonu bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastaların geliş semptomları incelendiğinde Grup B'de nefes darlığı yakınması olanların oranı Grup A hasta grubunua göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Diğer geliş semptomları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Ayrıca komorbidite varlığı, geçirilmiş trombotik atak öyküsü ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Gruplar arası sistolik kan basıncı ve nabız basıncı dağılımı Şekil 8'te gösterilmiştir.



Şekil 8. Gruplar arasında sistolik kan basıncı ve nabız basıncı parametrelerinin dağılımı. SKB: Sistolik kan basıncı, NB:Nabız basıncı.

Tablo 10. Emboli olan ve olmayan gruplar arasında tanımlayıcı özellikleri ile geliş anı muayene bulguları, yakınmaları ve tıbbi öykülerinin karşılaştırmalı dağılımı

		Emboli şüphesi olan hastalar		p
		Grup A n(%) Ort±SS	Grup B n(%) Ort±SS	
Yaş (/yıl)		65,89±15,57	64,27±15,72	0,694*
Cinsiyet	**Erkek**	26 (%59,1)	13 (%59,1)	1,000**
	Kadın	18 (%40,9)	9 (%40,9)	
Glascow Koma Skalası		15 (3-15)*****	15*******	0,050***
Sistolik Kan Basıncı (/mmHg)		117,84±21,06	134,91±19,45	**0,002***
Diastolik Kan Basıncı (/mmHg)		70,43±11,65	72,91±11,48	0,416*
Nabız Basıncı (/mmHg)		47,41±16,07	61,91±14,35	**0,001***
MAP (/mmHg)		86,30±13,46	93,86±13,17	0,037*
Nabız(/dk)		96,75±28,22	88,00±14,54	0,178*
Solunum Sayısı (/dk)		23,86±7,18	21,26±6,76	0,179*
Ateş (C°)		36,4 (36,2-36,5)	36,4 (36,4-36,5)	0,967***
Oksijen saturasyonu (SO_2) (%)		94,5 (90,0-97,5)	96,0 (91,0-99,0)	0,240***
Geliş semptomları	**Göğüs ağrısı**	2 (%4,5)	2 (%9,1)	0,596**
	Nefes darlığı	30 (%68,2)	22 (%100,0)	**0,003****
	Çarpıntı	2 (%4,5)	1 (%4,5)	1,000**
	Senkop	1 (%2,3)	0 (%0,0)	1,000**
	Bacakta şişlik	4 (%9,1)	0 (0,0)	0,293**
	Hemoptizi	3 (%6,8)	0 (0,0)	0,545**
Komorbidite varlığı	**Hipertansiyon**	26 (%59,1)	15 (%68,2)	0,473**
	Diabetes Mellitus	20 (%45,5)	10 (%45,5)	1,000**
	KBH	4 (%9,1)	3 (%13,6)	0,678**
	Kalp Yetmezliği	7 (%15,9)	5 (%22,7)	0,515**
	Atrial fibrilasyon	12 (%27,3)	10 (%45,5)	0,171**
	Hiperlipidemi	11 (%25,0)	7 (%31,8)	0,571**
	Malignite	23 (%52,3)	3 (%13,6)	0,002**
	DVT	7 (%15,9)	0 (%0,0)	0,086**
Komorbidite olmayan hastalar		2 (%4,5)	2 (%9,1)	0,596**
Geçirilmiş trombotik atak öyküsü	**PTE**	1 (%2,3)	0 (%0,0)	1,000**
	MI	9 (%20,5)	4 (%18,2)	1,000**
	SVH	4 (%9,1)	0 (%0,0)	0,293**
Sigara kullanımı		21 (%47,7)	8 (%36,4)	0,438**

Bağımsız gruplarda T testi; **Ki-Kare testi; ***Mann Whitney-U testi; *(minimum-maksimum); *****Sabit değer;** **HBH:** Kronik Böbrek Hastalığı; **DVT:** Derin Ven Trombozu; **PTE:** Pulmoner Tromboemboli; **MI:** Miyokard Infarktüsü; **SVH:** Serebrovasküler Hastalık.

Grup A ile Grup B hasta grubu arasında laboratuvar parametrelerinin dağılımı ve karşılaştırmalı analizleri Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. Emboli olan ve olmayan gruplar arasında laboratuvar parametrelerinin dağılımı ve fark analizleri

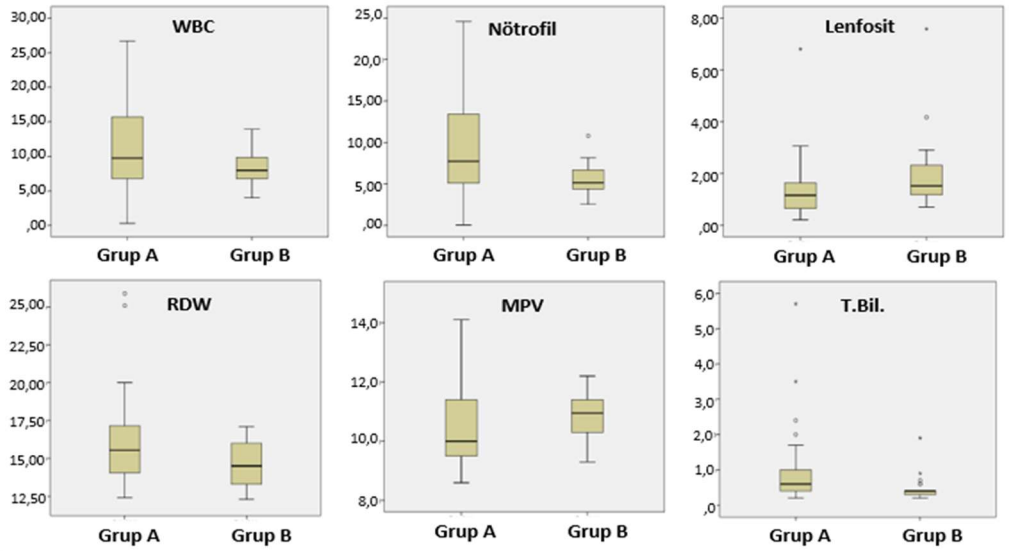
	Emboli şüphesi olan hastalar		p
	Grup A	**Grup B**	
	Ort±SS	**Ort±SS**	
WBC (10^3/uL)	10,95±6,40	8,41±2,58	**0,026***
Hemoglobin (g/dl)	11,58±2,59	12,66±1,81	0,087*
Platelet (10^3/uL)	225,27±127,03	257,50±74,34	0,200*
Nötrofil (10^3/uL)	8,96±6,01	5,59±1,93	**0,001***
Lenfosit (10^3/uL)	1,16 (0,65-1,65)	1,52 (1,17-2,34)	**0,009****
Eozinofil (10^3/uL)	0,02 (0,00-0,13)	0,06(0,02-0,14)	0,094**
Monosit (10^3/uL)	0,66±0,41	0,70±0,35	0,702*
RDW	15,55 (14,03-17,47)	14,50 (13,22-16,09)	**0,041****
MPV	10,44±1,28	10,84±0,82	0,136*
CRP (mg/L)	101,75±82,60	13,41±15,41	**0,001***
Açlık kan şekeri (mg/dl)	128,0 (111,25-192,00)	117,00 (98,25-231,50)	0,492**
Üre (mg/dl)	43,50 (27,75-75,00)	36,50 (26,00-44,25)	0,082**
Kreatinin (mg/dl)	1,00 (0,76-1,50)	0,90 (0,76-1,21)	0,176**
GFR	69,13±32,19	75,95±23,45	0,381*
ALT (IU/L)	22,00 (10,25-38,50)	23,00 (16,25-37,25)	0,388**
AST (IU/L)	28,50 (17,00-53,50)	26,50 (16,00-43,75)	0,693**
T.Bilirubin (mg/dl)	0,60 (0,40-1,00)	0,40 (0,30-0,45)	**0,001****
D. Bilirubin (mg/dl)	0,20 (0,13-0,48)	0,20 (0,10-0,20)	0,052**
İ.Bilirubin (mg/dl)	0,30 (0,20-0,40)	0,20 (0,18-0,30)	**0,002****
LDH (U/L)	391,00 (275,50-551,75)	269,00 (238,75-375,0)	**0,010****
Albumin (g/dl)	3,36±0,76	4,24±0,38	**0,001***
Na (mEq/L)	136,00 (133,00-139,75)	139,00 (135,75-140,25)	0,083**
K (mEq/L)	4,40 (4,03-,98)	4,45 (4,00-4,63)	0,744**
Cl (mEq/L)	99,00 (96,00-103,00)	102,00 (98,00-104,25)	0,263**
Ca (mg/dl)	8,60 (8,23-9,28)	8,95 (8,40-9,20)	0,294**
INR	1,12 (1,02-1,29)	0,99 (0,95-1,09)	**0,003****
APTT (sn)	25,40 (22,33-28,05)	24,00 (20,93-26,45)	0,189**

Tablo 11. Emboli olan ve olmayan gruplar arasında laboratuvar parametrelerinin dağılımı ve fark analizleri (Devamı)

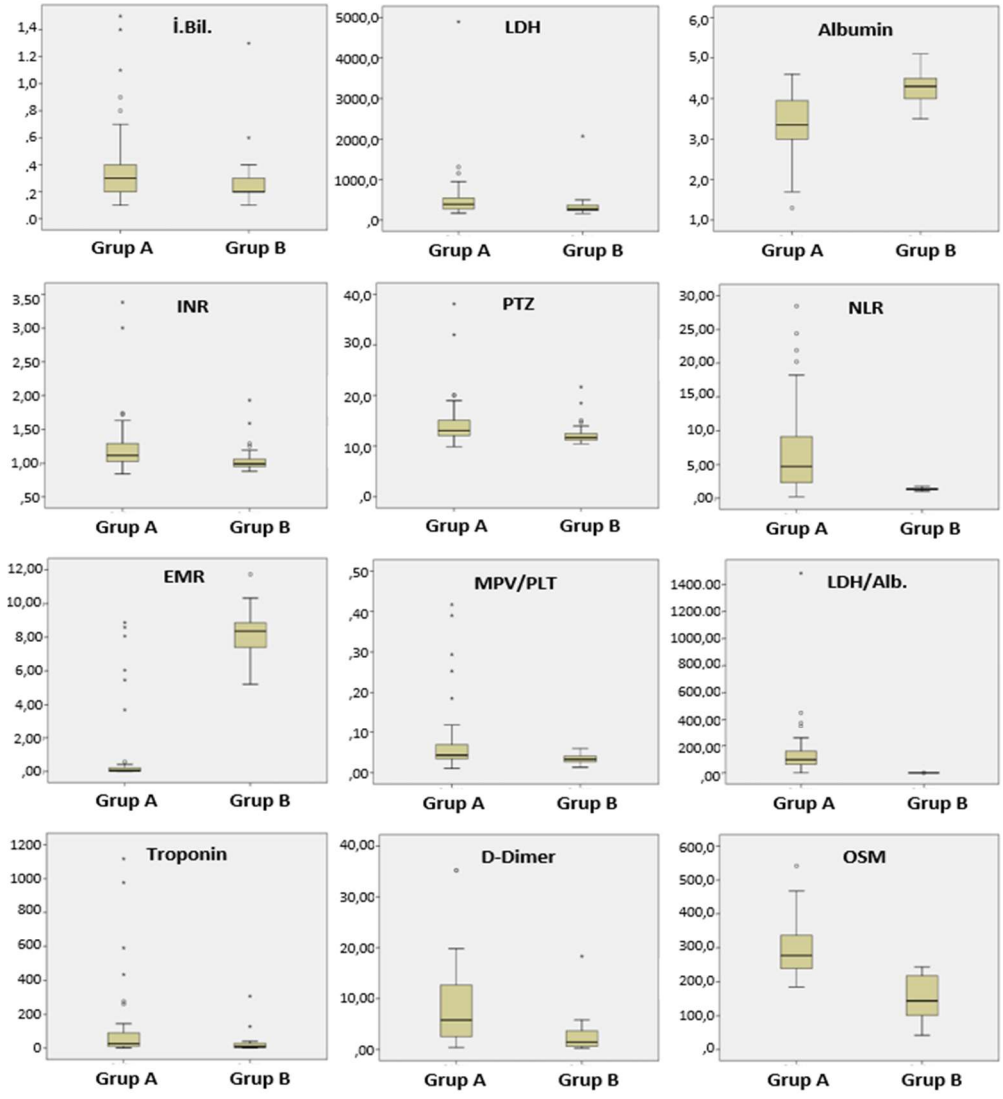
PTZ (sn)	13,10 (12,05-15,10)	11,70 (11,15-12,88)	**0,004****
NEO/LYM oranı	4,69 (2,28-9,38)	1,33 (1,23-1,47)	**0,001****
Eo/Mono oranı	0,06(0,01-0,22)	8,35 (7,29-8,88)	**0,001****
MPV/PLT oranı	0,04 (0,03-0,07)	0,03 (0,03-0,04)	**0,008****
PLT/Hb oranı	18,96 (10,811-25,92)	18,76 (15,83-23,64)	0,663**
PLT/LYM oranı	188,07 (114,46-280,43)	139,76 (104,43-205,96)	0,237**
PLT*NEO/LYM oranı	1464,62(541,17-2338,01)	660,69(492,67-1366,30)	0,089**
LDH/Alb oranı	97,10(60,60-160,88)	0,19(0,15-0,23)	**0,001****
Troponin (ng/L)	26,85 (11,35-97,63)	9,70 (3,72-29,88)	**0,008****
BNP (pg/ml)	212,65 (82,20-322,83)	102,20 (69,25-576,75)	0,518**
D-Dimer (mg/L)	5,79 (2,35-12,68)	1,48 (0,62-3,67)	**0,001****
Fibrinojen (mg/dl)	341,30 (284,83-412,64)	310,27 (278,54-355,17)	0,096**
Oncostatin M (pg/mL)	300,89±85,97	148,723±63,99	**0,001***

***Bağımsız Gruplarda T testi; **Mann Whitney-U testi; **WBC:** Beyaz Küre Sayısı**; RDW:** Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği**; MPV:** Ortalama Trombosit Hacmi**; CRP:** C-Reaktif Protein**; GFR:** Glomerüler Filtrasyon Hızı**; ALT:** Alanin Transaminaz**; AST:** Aspartat Transaminaz**; APTT:** Aktive Parsiyet Tromboplastin Zamanı**; PTZ:** Protrombin Zamanı**; NEO:** Nötrofil**; LYM:** Lenfosit**; EO:** Eozinofil; **Mono:** Monosit**; PLT:** Platelet**; HB:** Hemoglobin**; Alb:** Albumin.

Buna göre WBC, Nötrofil, RDW, CRP, Total bilirubin, indirek bilirubin, LDH, INR, PTZ, Nötrofil/Lenfosit oranı, MPV/Platelet oranı, LDH/Albumin oranı, troponin, D-Dimer ve Oncostatsin-M düzeyleri A grubunda B grubuna oranla istatsitiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Öte yandan lenfosit, albumin ve Eozinofil/Monosit oranı düzeyleri Grup A hasta grubunda Grup B hasta grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Yapılan diğer karşılaştırmalı analizlerde diğer laboratuvar parametreleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Anlamlı farklılık saptanan parametrelerin iki grup arasındaki dağılımları Şekil 9 ve 10'da sunulmuştur.



Şekil 9. Çeşitli parametrelerin grup A ve grup B gruplar arasındaki dağılımı.



Şekil 10. Çeşitli parametrelerin Grup A ve Grup B gruplar arasındaki dağılımı.

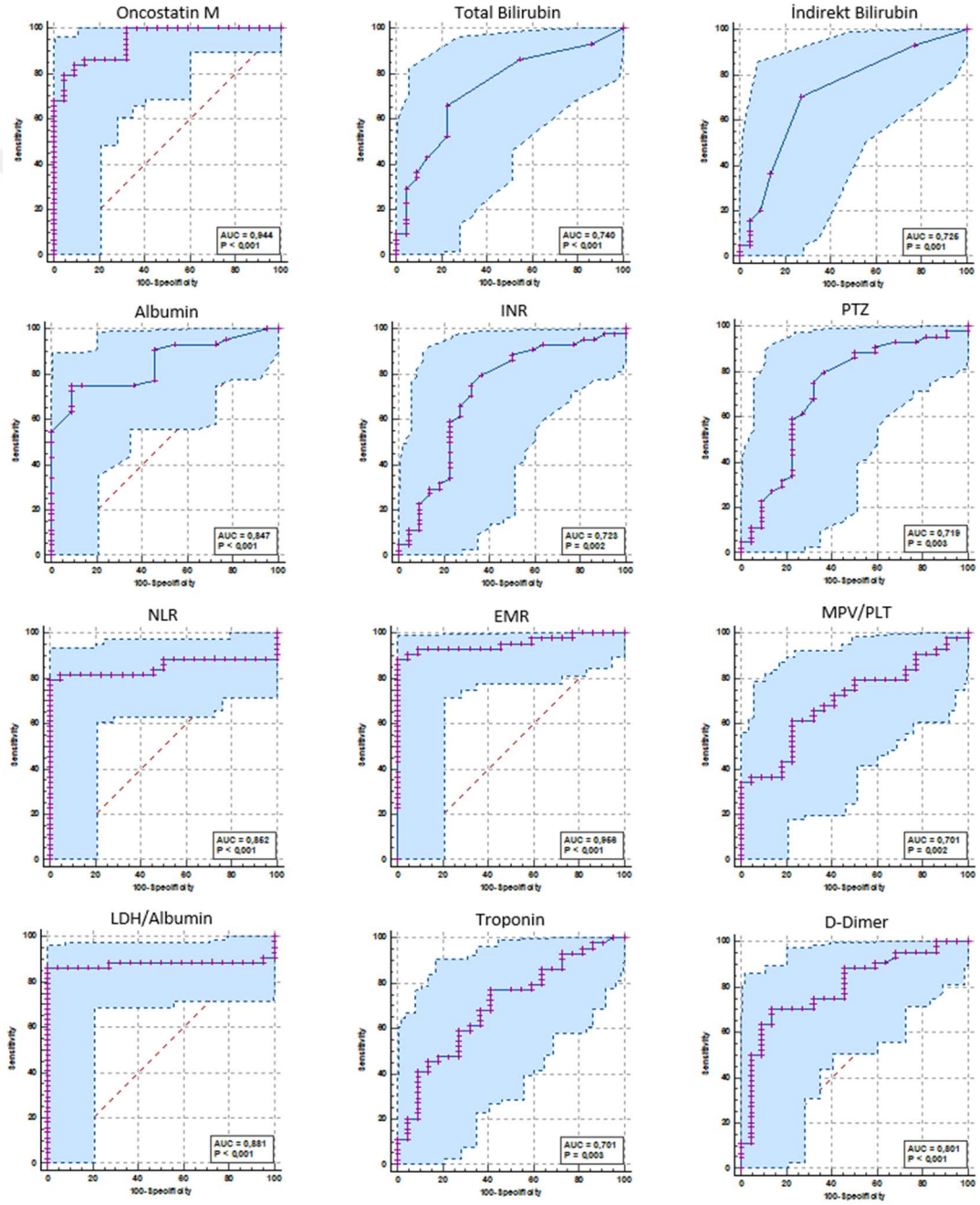
Grup A hasta grubu ile Grup B hasta grubu arasında anlamlı farklılık izlenen parametreler için ayırt edicilik düzeylerinin belirlenmesi amaçlı ROC analizi yapılarak kestirim değeri, sensitivite (duyarlılık), spesifite (özgüllük), pozitif ve negatif prediktif değer ve pozitif ve negatif olabilirlik olasılığı (likelihood ratio) değerleri hesaplanmış olup sonuçları Tablo 12 'de sunulmuştur. Buna göre oncostatin-m, total bilirubin, indirek bilirubin, albümin, INR, protrombin zamanı, Nötrofil/lenfosit oranı, eozinofil/monosit oranı, MPV/platelet oranı, LDH/Albumin oranı, troponin ve D-Dimer parametreleri için hesaplanan eğri altındaki alan değerleri 0,700 üzerinde izlenmiştir. Oncostatin M için kestirim değeri 225,5 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 12. Grup A ve Grup B hasta grupları arasında parametrelerin ayırt edicilik özellikleri

	EAA	%95GA	KD	SE	SP	+PD	-PD	+LR	-LR
OncostatinM	0,944	0,859;0,986	225,5	84,09	90,91	94,9	74,1	9,25	0,18
WBC	0,622	0,495;0,739	9,85	50,0	81,82	84,6	45,0	2,75	0,61
Nötrofil	0,686	0,560;0,795	8,15	50,0	95,45	95,7	48,8	11,0	0,52
Lenfosit	0,699	0,573;0,806	1,1	47,73	86,36	87,5	45,2	3,50	0,61
RDW	0,655	0,52;0,768	14,6	68,18	59,09	76,9	48,1	1,67	0,54
MPV	0,644	0,516;0,758	10,0	54,55	86,36	88,9	48,7	4,0	0,53
T.Bil.	0,740	0,617;0,840	0,4	65,91	77,27	85,3	53,1	2,90	0,44
İ.Bil.	0,725	0,601;0,828	0,2	70,45	72,73	83,8	55,2	2,58	0,41
LDH	0,697	0,571;0,804	381	54,55	81,82	85,7	47,4	3,00	0,56
Albumin	0,847	0,737;0,924	3,8	75,00	90,91	93,3	55,6	7,0	0,40
INR	0,723	0,599;0,826	1,01	79,55	63,64	81,4	60,9	2,19	0,32
PTZ	0,719	0,595;0,823	11,9	79,55	63,64	81,4	60,9	2,19	0,32
NEO/LYM	0,852	0,743;0,928	1,78	79,55	100,0	100,0	71,0	-	0,20
EO/MONO	0,956	0,874;0,991	3,69	88,64	100,0	100,0	81,5	-	0,11
MPV/PLT	0,701	0,576;0,808	0,041	61,36	77,27	84,4	50,0	2,70	0,50
LDH/Alb	0,881	0,778;0,948	0,392	86,36	100,0	100,0	78,6	-	0,14
Troponin	0,701	0,576;0,807	9,9	77,27	59,09	79,1	56,5	1,89	0,38
D-Dimer	0,801	0,685;0,889	3,9	70,45	86,36	91,2	59,4	5,17	0,34

***p<0,001; EAA:** Eğri Altındaki Alan; **%95GA:** %95 Güven Aralığı; **KD:** Kestirim Değeri**; SE:** Sensitivite**; SP:** Spesifite**; PD:** Prediktif Değer**; LR:** Likelihood Ratio; **WBC:** Beyaz küre; **RDW:** Red Cell Distribution Width; **MPV:** Mean Platelet Volume, **T.Bil:** Total Bilirubin; **İ.Bil:** İndirek Bilirubin; **LDH:** Laktat Dehidrogenaz; **INR:** İnternational Normalized Ratio; **PTZ:** Protrombin zamanı; **Neo:** Nötrofil; **LYM:** Lenfosit; **EO:** Eozinofil; **MONO:** Monosit; **PLT:** Platelet; **ALB:** Albumin.

A ve B hasta grupları arasında EAA>0,700 olan parametrelerin ROC eğrileri Şekil 11'de sunulmuştur.



Şekil 11. A ve B hasta gruplarında çeşitli parametrelere göre ROC eğrileri. NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, EMR: Eozinofil/Monosit oranı

A ve B hasta grupları arasında parametrelerin Oncostatin M ile ikili olarak karşılaştırmalı ROC analizi sonuçları Tablo 13'te sunulmuştur. Buna göre Oncostatin-M düzeyinin A ve B hasta grupları arasında hesaplanmış olan EAA değerleri total bilirubin, indirek bilirubin, INR, protrombin zamanı, MPV/Platelet oranı, troponin ve D-Dimer parametrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. EAA değeri 0,700'ün altında kalan değişkenler analiz dışı bırakılmıştır.

Tablo 13. A ve B hasta grupları arasında Oncostatin M ile diğer parametrelerin ROC analizlerinin ikili karşılaştırma sonuçları

	Oncostatin M			
	AAF	**S.H.**	**%95GA**	**p***
Total bilirubin	0,205	0,070	0,066;0,342	**0,003**
İndirek bilirubin	0,220	0,071	0,079;0,360	**0,002**
Albumin	0,097	0,051	-0,003;0,198	0,056
INR	0,221	0,078	0,068;0,374	**0,004**
Protrombin zamanı	0,225	0,078	0,071;0,379	**0,004**
NEO/LYM oranı	0,091	0,057	-0,020;0,204	0,107
EO/MONO oranı	0,011	0,037	-0,061;0,083	0,758
MPV/PLT oranı	0,243	0,069	0,107;0,379	**0,001**
LDH/Alb oranı	0,063	0,057	-0,049;0,175	0,270
Troponin	0,243	0,069	0,107;0,379	**0,001**
D-Dimer	0,143	0,057	0,031;0,255	**0,012**

***DeLong test; AAF:** Alanlar Arasındaki Fark**; SH:** Standart Hata; **%95GA:** %95 Güven Aralığı; **INR:** İnternational Normalized Ratio; **NEO:** Nötrofil; **LYM:** Lenfosit; **EO:** Eozinofil; **MONO**: Monosit; **MPV:** Mean Platelet Volume; **PLT**: Platelet; **LDH:** Laktat Dehidrogenaz; **Alb**: Albumin.

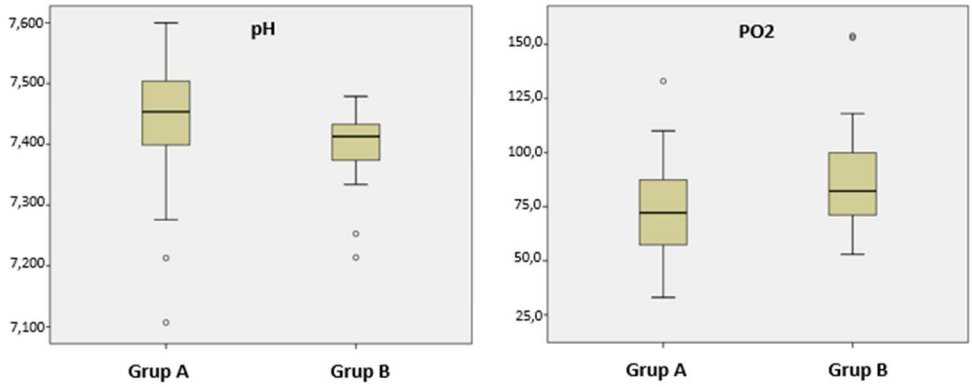
A ve B hasta grupları arasında kan gazı parametrelerinin dağılımı ve fark analizi Tablo 14'de sunulmuştur. Buna göre Grup A hasta grubunda pH dğerleri Grup B olan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken; PO_2 değeri ise anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Yapılan diğer karşılaştırmalı analizlerde diğer kan gazı parametreleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmış olan parametrelerin dağılımı Şekil 12'de sunulmuştur.

Tablo 14. A ve B hasta grupları arasında kan gazı parametrelerinin dağılımı

	Emboli şüphesi olan hastalar		p
	Grup A	**Grup B**	
	Ort±SS	**Ort±SS**	
pH	7,45 (7,40-7,50)	7,41 (7,37-7,43)	**0,008**
PO_2 (mm/Hg)	72,15 (57,35-87,35)	82,20 (71,10-99,90)	**0,029**
PCO_2 (mm/Hg)	35,87±8,21	39,21±10,17	0,156
HCO_3	25,18±4,91	23,93±4,01	0,304
BE	1,05 (-3,25;3,00)	-0,10 (-2,00;2,80)	0,731
SO_2 (%)	95,35 (89,70-97,60)	95,80 (92,80-98,60)	0,182
Laktat (mg/dl)	14,00 (11,50-23,00)	13,00 (10,00-18,00)	0,156

PO_2: Parsiyel Oksijen basıncı; **PCO_2**: Parsiyel Karbondioksit basıncı: **HCO_3**:Bikarbonat; **BE:** Baz Açığı; **SO_2**:Oksijen Saturasyonu.



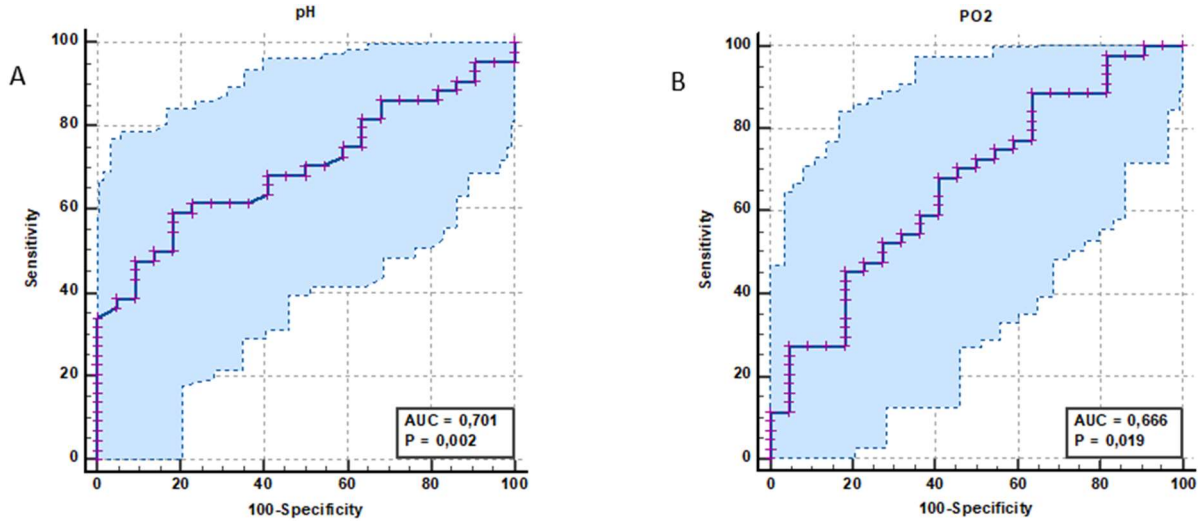
Şekil 12. Kan gazı parametrelerinin emboli (+) ve emboli (-) hasta gruplarına göre dağılımı.

Grup A hasta grubu ile Grup B hasta grubu arasında anlamlı farklılık izlenen kan gazı parametreleri için ayırt edicilik düzeylerinin belirlenmesi amaçlı ROC analizi yapılarak kestirim değeri, sensitivite (duyarlılık), spesifite (özgüllük), pozitif ve negatif prediktif değer ve pozitif ve negatif olabilirlik olasılığı (likelihood ratio) değerleri hesaplanmış olup sonuçları Tablo 15 ve Şekil 13'de sunulmuştur.

Tablo 15. A ve B hasta grupları arasında kan gazı parametrelerin ayırt edicilik özellikleri

	EAA	%95GA	KD	SE	SP	+PD	-PD	+LR	-LR
pH	0,701	0,576;0,807	7,44	59.09	81,82	86,7	50,0	1,30	0,50
PO_2	0,666	0,540;0,778	69,5	45,45	81,82	83,3	42,9	2,50	0,67

***p<0,001; EAA:** Eğri Altındaki Alan; **%95GA:** %95 Güven Aralığı; **KD:** Kestirim Değeri**; SE:** Sensitivite**; SP:** Spesifite**; PD:** Prediktif Değer**; LR:** Likelihood Ratio; **PO_2**: Parsiyel Oksijen basıncı.



Şekil 13. A ve B hasta grupları arasında kan gazı parametrelerine ait ROC eğrileri. A: pH, B: PO_2:

İki grup arasında farklılık izlenen kan gazı parametrelerinden PO_2 için EAA değeri <0,700 olması sebebiyle karşılaştırmalı analiz dışı bırakılarak pH parametresi Oncostatin-M düzeyi ile karşılaştırılmıştır. AAF: 0,243; SH:0,069; (%95 GA:0,106;0,380) p:0,001 olmak üzere Oncostatin –M düzeyi için hesaplanan EAA pH parametresine göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

A ve B hasta grupları arasında EKG ve EKO bulgularının dağılımı karşılaştırmalı analizi Tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16. Emboli (+) ve emboli (-) hasta grupları arasında EKG ve EKO bulguları dağılımı ve karşılaştırmalı analizi

		Emboli şüphesi olan hastalar		p
		Grup A n(%)	Grup B n(%)	
EKG bulguları	**Normal**	20 (%45,5)	9 (%40,9)	**0**,726*
	Sinüs taşikardisi	10 (%22,7)	2 (%9,1)	0,310**
	V1-V4 T negatifliği	3 (%6,8)	2 (%9,1)	1,000**
	aVR ST elevasyonu	3 (%6,8)	-	0,545**
	S1Q3T3	-	-	**-**
	Atrial Fibrilasyon	13 (%29,5)	11 (%50,0)	0,103*
EKO bulguları	**Normal**	23 (%52,3)	19 (%86,4)	**0,007***
	PAB>25mmHg	18 (%40,9)	1 (%4,5)	**0,002***
	D-Shape	6 (%13,6)	-	0,167*
	Dilate Sağ Ventrikül	13 (%29,5)	1 (%4,5)	**0,024****
	TAPSE<16mm	6 (%13,6)	-	0,167**
	EF	51,19±10,07	51,55±9,30	0,891***

***Ki-Kare testi; **Fisher'in Kesin testi; *** Bağımsız gruplarda T testi; EKG:** Elektrokardiyograji; **EKO:** Ekokardiyografi; **PAB:** Pulmoner Arter Basıncı**; EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu.

Buna göre Grup B hasta grubunda EKO bulgularının normal gelme oranı Grup A hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Grup A hasta grubunda EKO'da PAB'ın 25mmHg den yüksek gelme ve dilate sağ ventrikül izlenme oranları emboli (-) hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Diğer parametreler açısından yapılan karşılaştırmalı analizlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

A ve B hasta grupları arasında sadeleştirilmiş WELLS skoru, Modifiye GENEVA skoru ve PERC skorlarının dağılımı ve fark analizi Tablo 17'de sunulmuştur. Buna göre gruplararasında WELLS, Modifiye GENEVA ve PERC skorlamalarının hem puan hemde kategorik formunda istatsitiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir.

Tablo 17. A ve B hasta grupları arasında çeşitli skorlamaların dağılımı

		Emboli şüphesi olan hastalar		p
		Grup A	**Grup B**	
		Ort±SS	**Ort±SS**	
WELLS skorlaması	Skor	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (0,0-1,0)	**0,001***
	Yüksek risk	30 (%68,2)	4 (%18,2)	0,001**
	Düşük risk	14 (%31,8)	18 (%81,8)	
Modifiye GENEVA skorlaması	Skor	6,0 (4,0-8,0)	3,5 (3,0-5,0)	**0,001***
	Yüksek risk	22 (%50,0)	1 (%4,5)	**0,001****
	Düşük risk	22 (%50,0)	21 (%95,5)	
PERC skorlaması	Pozitif	44 (%100,0)	18 (%81,8)	**0,010*****
	Negatif	0 (%0,0)	4 (%18,2)	

***Mann Whitney-U testi **Ki-Kare testi; ***Fisher'in Kesin testi.**

WELLS ve Modifiye GENEVA skorlarına göre sınıflandırmaların poplulasyonumuzdaki pulmoner emboli varlığını gösterme gücü için sensitivite (duyarlılık), spesifite (özgüllük), pozitif ve negatif prediktif değer ve pozitif ve negatif olabilirlik olasılığı (likelihood ratio) değerleri hesaplanmış olup sonuçları Tablo 18 ve Şekil 14'de sunulmuştur.

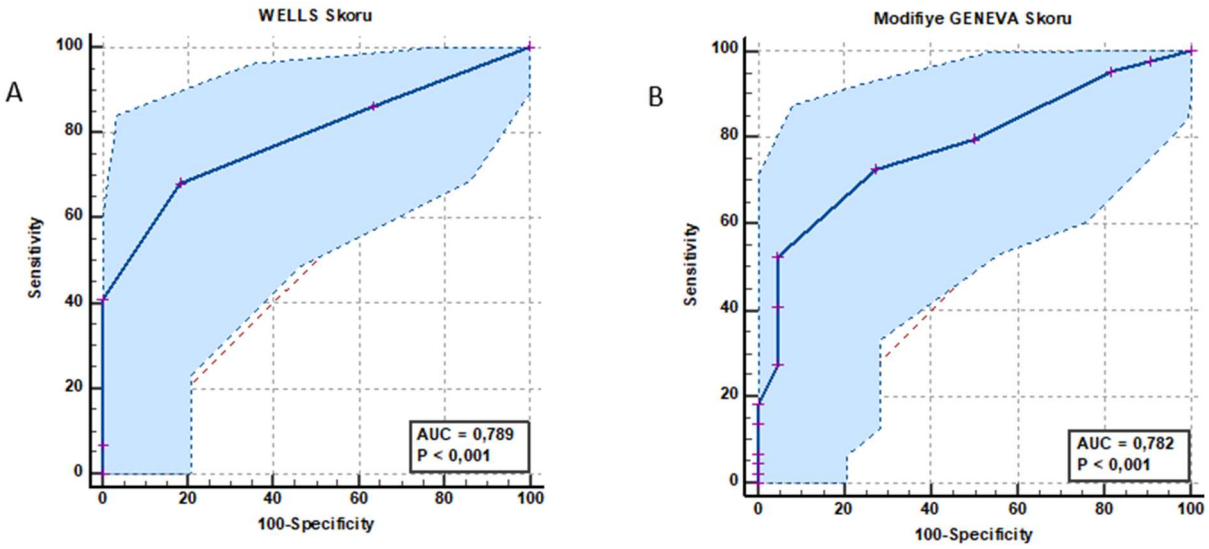
Tablo 18. A ve B hasta grupları arasında WELLS ve Modifiye GENEVA skorlamalarının ayırt edicilik özellikleri

	EAA	**%95GA**	**KD**	**SE**	**SP**	**+PD**	**-PD**	**+LR**	**-LR**
WELLS	0,789	0,671;0,880	1	68,18	81,82	88,2	56,2	3,75	0,39
GENEVA	0,782	0,663;0,874	5	52,27	95,45	95,8	50,0	11,50	0,50

***p<0,001; EAA:** Eğri Altındaki Alan; **%95GA:** %95 Güven Aralığı; **KD:** Kestirim Değeri**; SE:** Sensitivite**; SP:** Spesifite**; PD:** Prediktif Değer**; LR:** Likelihood Ratio.

Yapılan ROC analizine göre de literatürde kullanıldığı üzere WELLS skorlaması için kestirim değeri=1 ve Modifiye GENEVA skorlaması için de kestirim değeri =5 olarak hesaplanmıştır. PERC skorlamasında sürekli veri olmaması sebebiyle ROC analizine dahil edilememiştir.

WELLS ve GENEVA skorlamalarından elde edilen EAA değerleri ile Oncostatin-M parametresinden elde edilen değerler karşılaştırılmış olup sonuçları Tablo 19'da sunulmuştur.



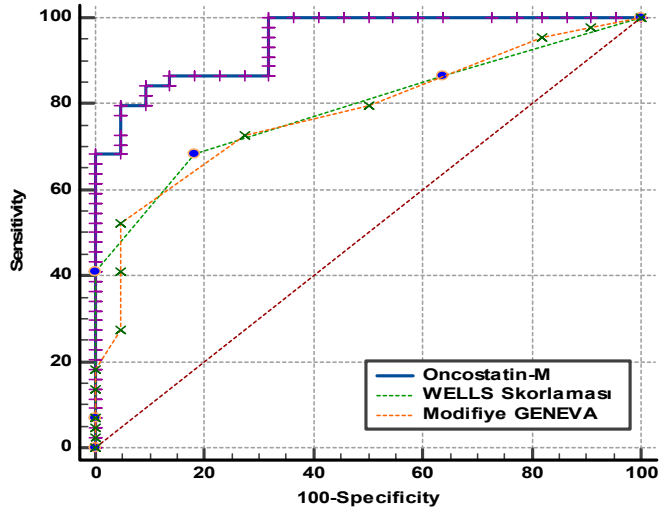
Şekil 14. WELLS ve Modifiye GENEVA skorlamaları için ROC eğrileri

Tablo 19. A ve B hasta grupları arasında Oncostatin M ile WELLS ve GENEVA skorlamalarının ROC analizlerinin ikili karşılaştırma sonuçları

	Oncostatin M			
	AAF	**S.H.**	**%95GA**	**p***
WELLS	0,155	0,060	0,037;0,272	**0,009**
Modifiye GENEVA	0,163	0,058	0,047;0,278	**0,005**

***DeLong test; AAF:** Alanlar Arasındaki Fark**; SH:** Standart Hata; **%95GA:** %95 Güven Aralığı;

Buna göre Oncostatin-M parametresi için hesaplanan EAA değeri WELLS ve Modifiye GENEVA skorlamaları için hesaplanan EAA değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Ayrıca WELLS ve Modifiye GENEVA skorlamaları için hesaplanan EAA değerleri arasında da yapılan karşılaştırmaya göre iki skorlama arasında istatsitiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (AAF:0,007; SH:0,065; %95GA:-0,121;0,137; p:0,906). Üç parametrenin karşılaştırmalı ROC analiz sonuçları Şekil 15'de sunulmuştur.



Şekil 15.Oncostatin-M, WELLS ve Modifiye GENEVA skorlamalarına göre ROC eğrileri

Grup A hasta grubunda emboli tutulum yeri, sPESİ skorlaması ve klinik duruma göre sınıflandırmaların dağılımı Tablo 20'de sunulmuştur.

Tablo 20. Grup A hasta grubunun çeşitli kategorilere göre alt grup dağılımı

		n(%)
Tutulum yerine göre	**Ana pulmoner**	21 (%47,7)
	Lober	21 (%47,7)
	Segmenter/Subsegmenter	2 (%4,5)
Kliniğe göre	**Non-Masif**	9 (%20,5)
	Sub-Masif	30 (%68,2)
	Masif	5 (%11,4)
sPESİ skorlaması	**Düşük risk**	36 (%81,8)
	Yüksek risk	8 (%18,2)

Alt gruplarda Oncostatin-M düzeylerinin dağılımı Tablo 21'de sunulmuştur. Buna göre tutulum yerine göre ve kliniğe göre alt gruplarda Oncostatin-M parametresinin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca Pulmoner emboli ciddiyet

skorlamasına göre (sPESİ) düşük ve yüksek riskli hasta gruplarında oncostatin-M düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 21. Grup A hasta grubunda çeşitli alt kategorilerde Oncostatin-M parametresinin dağılımı

		Oncostatin-M Ort±SS	p
Tutulum yerine göre	**Ana pulmoner**	295,13±80,24	0,395*
	Lober	313,41±93,17	
	Segmenter/Subsegmenter	229,90±37,05	
Kliniğe göre	**Non-Masif**	277,19±78,99	0,659*
	Sub-Masif	306,56±92,82	
	Masif	309,54±54,02	
sPESİ skorlaması	**Düşük risk**	262,60±69,13	0,166**
	Yüksek risk	309,40±87,83	

***Tek Yön-ANOVA testi; **Bağımsız gruplarda T testi.**

Grup A hasta grubunda Oncostatin-M parametresi ile çeşitli laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki Tablo 22'de sunulmuştur. Buna göre Oncostatin-M düzeyi ile RDW, Üre ALT, AST, Total bilirubin, LDH, INR, Protrombin zamanı, troponin ve D-Dimer parametreleri arasında aynı yönlü orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Öte yandan albümin ve kalsiyum parametreleri ile ters yönlü orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Yapılan diğer koralasyon analizlerinde Oncostatin-M düzeyleri ile diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmemiştir.

İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanan parametrelerin dağılım grafikleri Şekil 16'da sunulmuştur.

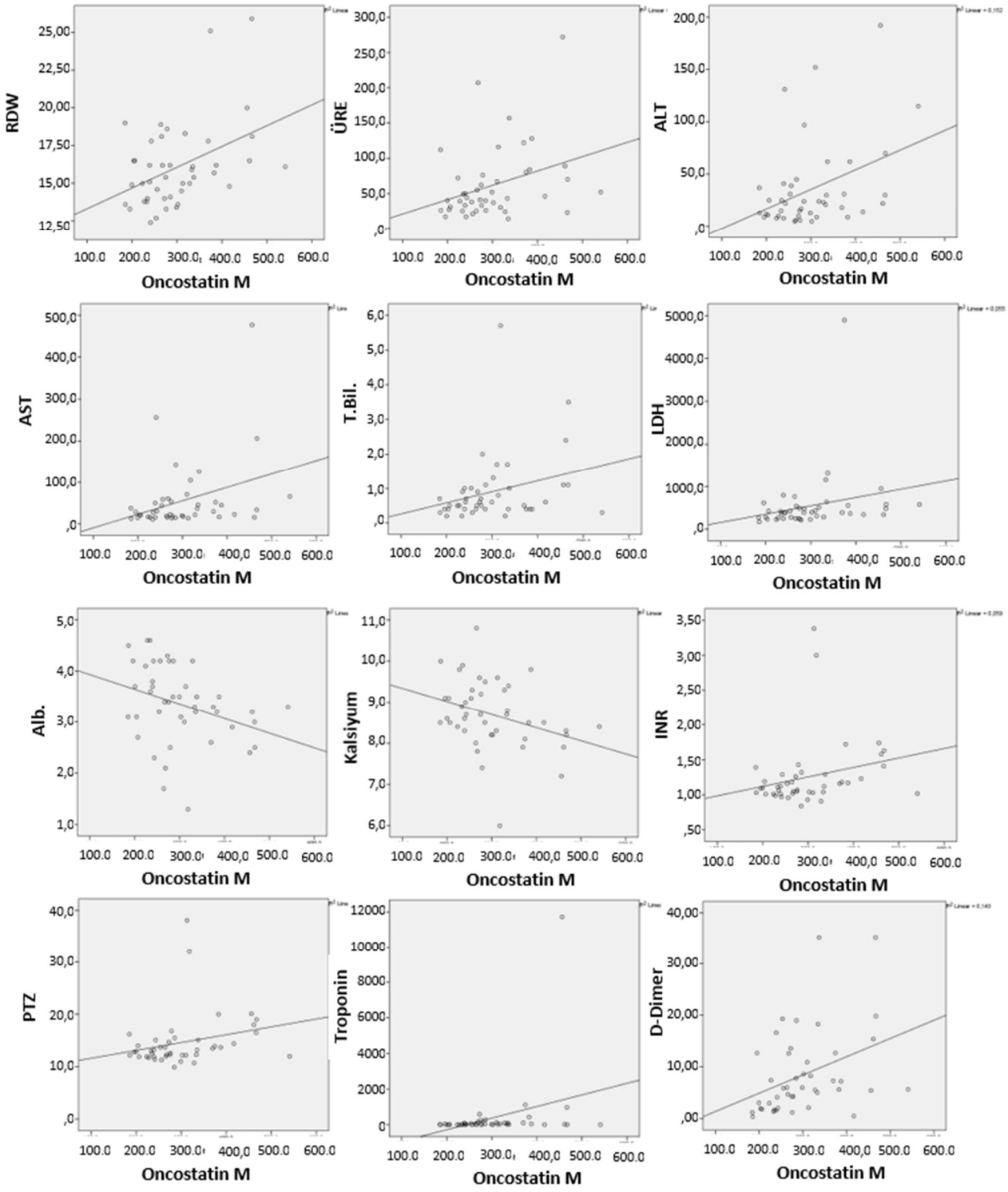
Tablo 22. Grup A hasta grubunda Oncostatin-M parametresi ile çeşitli laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon

	Oncostatin-M	
	r	**p***
WBC (10^3/uL)	0,257	0,093
Hemoglobin (g/dl)	-0,200	0,194
Platelet (10^3/uL)	-0,212	0,168

Tablo 22. Grup A hasta grubunda Oncostatin-M parametresi ile çeşitli laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon (Devamı)

Nötrofil (10^3/uL)	0,246	0,108
Lenfosit (10^3/uL)	-0,070	0,650
Eozinofil (10^3/uL)	-0,236	0,123
Monosit (10^3/uL)	0,177	0,250
RDW	**0,342**	**0,023**
MPV	0,202	0,189
CRP (mg/L)	0,152	0,324
Açlık kan şekeri (mg/dl)	0,194	0,207
Üre (mg/dl)	**0,362**	**0,016**
Kreatinin (mg/dl)	0,249	0,103
GFR	-0,267	0,080
ALT (IU/L)	**0,328**	**0,030**
AST (IU/L)	**0,355**	**0,018**
Total .Bilirubin (mg/dl)	**0,316**	**0,037**
Direk Bilirubin (mg/dl)	0,268	0,078
İndirek Bilirubin (mg/dl)	0,235	0,124
LDH (U/L)	**0,424**	**0,004**
Albumin (g/dl)	**-0,384**	**0,010**
Na (mEq/L)	-0,098	0,528
K (mEq/L)	0,198	0199
Cl (mEq/L)	0,070	0,653
Ca (mg/dl)	**-0,360**	**0,016**
INR	**0,371**	**0,013**
APTT (sn)	0,072	0,644
PTZ (sn)	**0,371**	**0,013**
NEO/LYM oranı	-0,082	0,596
Eo/Mono oranı	-0,076	0,626
MPV/PLT oranı	0,140	0,364
PLT/Hb oranı	-0,101	0,515
PLT/LYM oranı	-0,134	0,387
PLT*NEO/LYM oranı	0,077	0,620
LDH/Alb oranı	0,153	0,320
Troponin (ng/L)	**0,414**	**0,005**
BNP (pg/ml)	0,181	0,239
D-Dimer (mg/L)	**0,451**	**0,002**
Fibrinojen (mg/dl)	-0,094	0,542

***Spearman korelasyon analizi; r:** Spearman korlasyon katsayısı**; WBC:** Beyaz Küre Sayısı**; RDW:** Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği**; MPV:** Ortalama Trombosit Hacmi**; CRP:** C-Reaktif Protein**; GFR:** Glomerüler Filtrasyon Hızı**; ALT:** Alanin Transaminaz**; AST:** Aspartat Transaminaz**; APTT:** Aktive Parsiyet Tromboplastin Zamanı**; PTZ:** Protrombin Zamanı**; NEO:** Nötrofil**; LYM:** Lenfosit**; EO:** Eozinofil; **Mono:** Monosit**; PLT:** Platelet**; HB:** Hemoglobin**; Alb:** Albumin.



Şekil 16. Oncostatin-M parametresi ile korelasyon saptanan laboratuvar parametrelerinin dağılımı.

Emboli (+) hasta grubunda Oncostatin-M parametresi ile kan gazı parametreleri arasındaki ilişki Tablo 23'te sunulmuştur. Buna göre emboli (+) olan hasta grubunda Oncostatin-M parametresi ile HCO_3 ve Baz açığı parametreleri arasında ters yönlü orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Öte yandan Oncostatin-M parametresi ile Laktat düzeyleri arasında aynı yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmiştir.

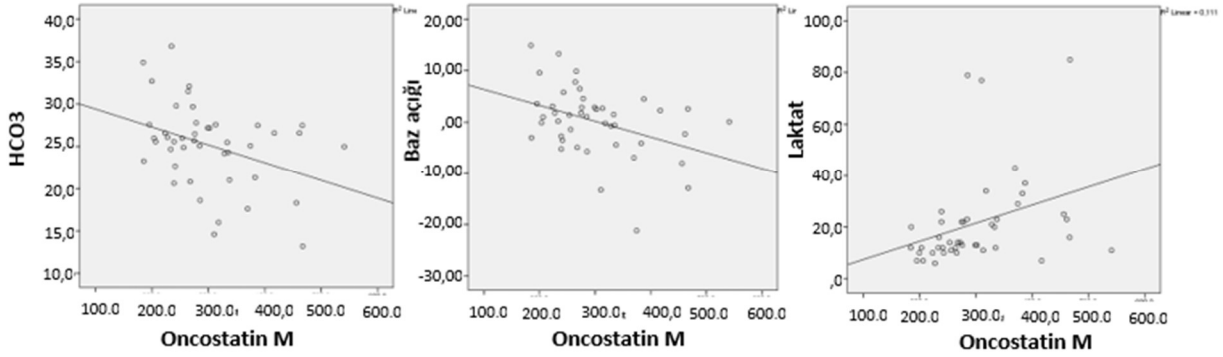
İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmış olan parametrelerin dağılımı Şekil 17'de sunulmuştur.

Tablo 23. **Grup A ve Grup B hasta grupları arasında kan gazı parametrelerinin dağılımı**

	Oncostatin-M	
	r	**p***
pH	-0,161	0,295
PO_2	-0,226	0,140
PCO_2	-0,181	0,239
HCO_3	**-0,336**	**0,026**
BE	**-0,369**	**0,014**
SO_2	-0,217	0,157
Laktat	**0,507**	**0,001**

***Spearman korelasyon analizi; r:** Spearman korlasyon katsayısı**; PO_2**: Parsiyel Oksijen basıncı; **PCO_2**: Parsiyel Karbondioksit basıncı: **HCO_3**:Bikarbonat; **BE:** Baz Açığı; **SO_2**:Oksijen Saturasyonu.

Emboli (+) hasta grubunda mortalite değerlendirildiğinde takip süresi sonunda 23 (%52,3) hasta sağ, 21 (%47,7) hasta eksitus olarak izlenmiştir. Emboli (+) hasta grubunda mortalite durumunun, sPESİ skorlamasına göre dağılımı ve Oncostatin-M düzeylerinin dağılımı Tablo 24'te sunulmuştur. Buna göre sPESİ skorlamasına göre yüksek risk grubunda olan hastalarda eksitus gelişme oranı düşük riskli hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine eksitus izlenen hastalardaki Oncostatin-M düzeyleri sağ olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.



Şekil 17. Oncostatin-M parametresi ile korelasyon saptanan kan gazı parametrelerinin dağılımı.

Tablo 24. Emboli (+) hasta grubunda mortalite durumunun, sPESİ skorlamasına göre dağılımı ve Oncostatin-M düzeylerinin dağılımı

		Mortalite durumu		p
		Sağ	**Eksitus**	
sPESİ Skorlaması	**Düşük risk**	8 (%34,8)	0 (%0,0)	**0,004***
	Yüksek risk	15 (%65,2)	21 (%100,0)	
Oncostatin-M		269,84±79,69	334,90±81,14	**0,010****

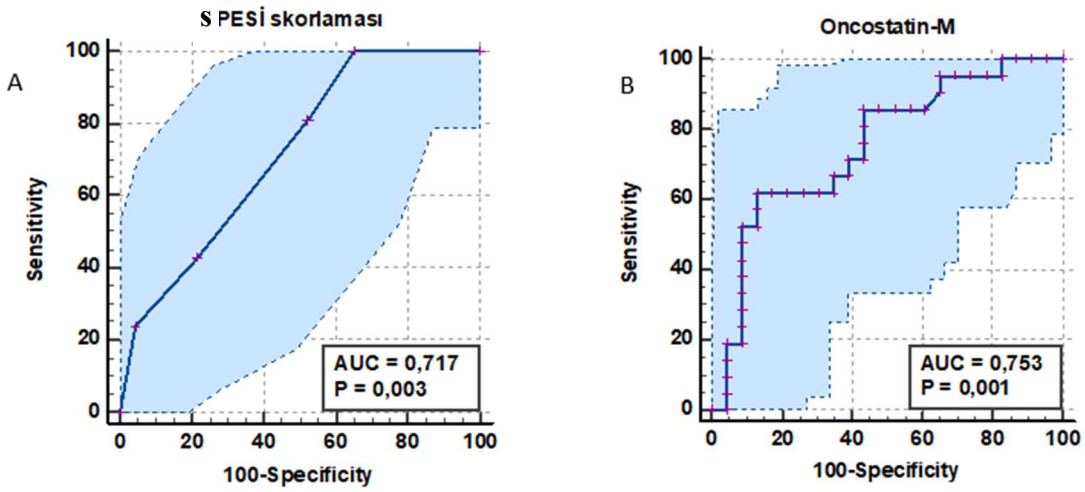
***Fisher'in Kesin Testi; **Bağımsız gruplarda T testi.**

Oncostatin –M parametresi ile sPESİ skorlamasının mortaliteyi gösterme gücü için sensitivite (duyarlılık), spesifite (özgüllük), pozitif ve negatif prediktif değer ve pozitif ve negatif olabilirlik olasılığı (likelihood ratio) değerleri hesaplanmış olup sonuçları Tablo 25 ve Şekil 18'de sunulmuştur.

Tablo 25. Emboli (+) hastalarda sPESİ skorlaması ve Oncostatin-M parametrelerinin mortalite üzerinde ayırt edicilik özellikleri

	EAA	**%95GA**	**KD**	**SE**	**SP**	**+PD**	**-PD**	**+LR**	**-LR**
sPESİ	0,717	0,562-0,843	0	100,0	34,78	58,3	100,0	1,53	0,00
Oncostatin-M	0,753	0,599;0,870	310,3	61,90	86,96	81,2	71,4	4,75	0,44

***p<0,001; EAA:** Eğri Altındaki Alan; **%95GA:** %95 Güven Aralığı; **KD:** Kestirim Değeri**; SE:** Sensitivite**; SP:** Spesifite**; PD:** Prediktif Değer**; LR:** Likelihood Ratio.



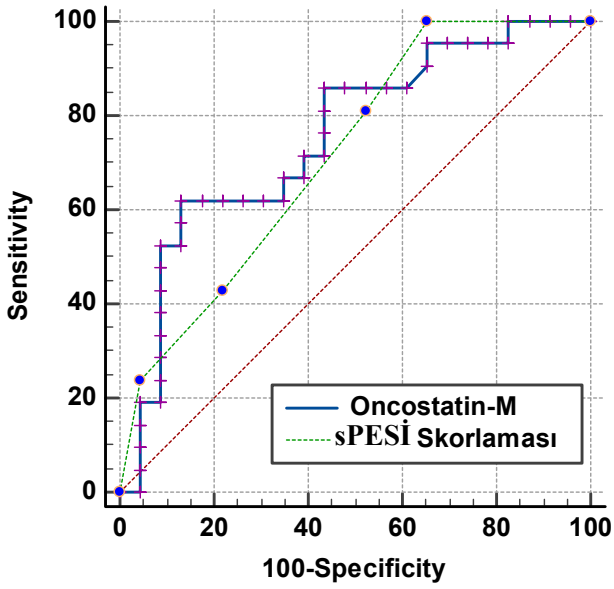
Şekil 18. sPESİ skorlaması ve Oncostatin-M düzeylerinin mortaliteyi gösterme açısından ROC eğrileri

Oncostatin-M parametresi için hesaplanan ROC analizi ile sPESİ skorlaması için hesaplanan ROC analizlerinin karşılaştırması Tablo 26 ve Şekil 19'da sunulmuştur. Buna göre sPESİ skorlamasının mortaliteyi öngörme gücü ile Oncostatin-M parametresinin öngörme gücü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 26. Emboli (+)hastalarda Oncostatin M ile sPESİ skorlamasının ROC analizlerinin ikili karşılaştırma sonuçları

	Oncostatin M			
	AAF	**S.H.**	**%95GA**	**p***
sPESİ	0,035	0,097	-0,156;0,227	**0,718**

***DeLong test; AAF:** Alanlar Arasındaki Fark**; SH:** Standart Hata; **%95GA:** %95 Güven Aralığı;



Şekil 19. Oncostatin M ile sPESİ skorlamasının ROC analizlerinin ikili karşılaştırma sonuçları

TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 22'si (%25) Pulmoner tromboemboli kliniği olmayan C grubu, 22'si (%25) pulmoner tromboemboli kliniği olan ancak tanı doğrulanamayan B grubu ve 44'ü (%50) pulmoner tromboemboli kliniği ile başvurup PTE tanısı alan A grubu olmak üzere toplam 88 gönüllü dahil edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 52'si (%59.1) erkek, 36'sı (%40,9) kadındı. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 64,76±16,08 olarak saptanmıştır. Yaş ortalamaları erkeklerde 65,36±14,98'iken, kadınlarda 63,88±17,74 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki A grubu, B grubu ve C gruplarında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde Te Hsu ve ark. (135) çalışmasında PTE yaş ortalaması 66±14, Abul ve ark.(136) çalışmasında ise 64.4 ± 14.8 olarak bulunmuştur. Literatürde PTE'nin cinsiyetler açısından karşılaştırılmasında her iki cinsiyettede dağılımsal olarak daha fazla görüldüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır (137,138). Çalışmamız yaş ortalamaları açısından literatürle uyum göstermektedir.

Literatürdeki çalışmalarda PTE hastalarının sempatik yanıta sekonder salgılanan adrenalin ve glukokortikoidlere bağlı lenfosit sayılarında azalma görülebilmekte, PTE nin etkilemiş olduğu bölgede inflamasyonu tetikleyebilmesi ve iskemik durumlara bağlı bir takım laboratuvar değişikliklerine sebep olabildiği gösterilmiştir (139-142). Çalışmamızdaki A ve B gruplarının C grubu ile karşılaştırılmasında hemoglobin, lenfosit, kalsiyum, albumin, CRP ve LDH değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durum literatürdeki diğer çalışmalarla uyum göstermektedir.

Çalışmamızda vaka grubunun OSM değerlerinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. Yine vaka ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında OSM'nin

spesifitesi %95.45, sensitivitesi %68.18 gelmiştir. Vaka ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek gelen laboratuvar değerlerinin OSM ile karşılaştırılmasında, OSM istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Literatürde pulmoner tromboemboli kliniğinde emboliye bağlı gelişen akut sağ ventrikül yetmezliği ve sistolik disfonksiyon ile şok tablosunun geliştiği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada PTE hastalarında taşikardi, hipoksi, solunum sayısında artışın olduğu gösterilmiştir (143). Çalışmamızda tromboembolili hastaların sistolik kan basıncı değerlerindeki düşüklük literatüre uygun şekilde istatistiksel anlamlı bulunmuş olup diğer vital parametrelere bakıldığında, çalışmamızda hastaların nabız, solunum sayısı, ateş, SO2 değerlerinde istatistiksel olarak PTE olan ve PTE olmayan gruplar arasında fark bulunamamıştır. Literatürdeki çalışmalara göre farklı bulunan bu durum PTE olmayan hasta grubunun da nefes darlığı şikayetleri ile başvurmasına bağlanmıştır.

Laboratuvar değerleri incelendiğinde literatürde yapılan bir çalışmada pulmoner tromboemboli hastalarında WBC değeri mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğunu, tromboembolili hastalarda yükseldiği gösterilmiştir. Yine başka bir çalışmada MPV seviyelerinin tromboz durumları ile yakın ilişkisinin olduğunu ve tekrarlayan vasküler olaylar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (144-146). MPV değerlerinin PTE hastalarında yüksek gelmesi ve trombosit sayılarındaki tüketime bağlı azamladan yola çıkılarak yapılan bir çalışmada ise MPV/platalet oranının mortaliteyi öngörmede değerli olduğu gösterilmiştir (147). Literatürde PTE hastalarında sempatik aktivasyona bağlı salgılanan adrenalin ve katekolaminlerin lenfosit sayısını azalttığı nötrofil sayılarında artışa neden olduğu gösterilmiştir (140). Albuminin negatif akut faz reaktanı olması bilinen bir gerçektir. Buradan ve tromboz durumlarında LDH değerlerinin yüksek gelmesinden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada PTE hastalarında LDH/Albumin oranları kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir (148). Venöz tromboembolili hastalarda intrinsik koagulasyon kaskadının aktiflenmesine bağlı olarak INR ve PTZ değerlerinde yükselme olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Yine INR ve PTZ değerlerindeki artışın spontan trombüs oluşumu ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (149,150). Pulmoner tromboemboli inflamasyonla seyreden bir hastalık olup buna bağlı akut faz reaktanlarında artış görülmesi beklenmektedir. Aterotromboz ile seyreden hastalıklarda CRP nin yüksek seyrettiği daha evvel çalışmalarda gösterilmiştir (151-153). Yine başka bir çalışmada ise yüksek CRP'nin bağımsız olarak VTE ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (154). RDW literatürde CRP ve diğer inflamasyon belirteçleri ile birlikte hareket ettiğini, bunun yanında inflamasyonla ilişkili olabileceğini

gösteren bir çalışma mevcuttur (155). Özsu ve ark.(156)'nın yaptığı çalışmada RDW'nin PTE hastalarında prognozu göstermede sPESI ve troponin kadar değerli olduğu gösterilmiştir. Literatürde bilirubin değerlerinin yüksekliği arteryal trombüs oluşumunu azalttığı daha evvel rapor edilmiştir (157). Venöz trombüsler üzerine yapılan bir çalışmaya göre bilirubin değerlerinde yüksekliğin trombüs oluşumunu azalttığını da göstermiştir (158). Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde WBC, nötrofil, RDW, CRP, LDH, INR, PTZ, nötrofil/lenfosit oranı, MPV/platalet oranı, LDH/albumin oranı açısından uyumlu bulunmuştur. Çalışmamız bilirubin değerleri açısından literatürle çelişmektedir. Bu durum çalışmamızdaki ortalama bilirubin değerlerinin düşük olması ve hasta sayımızın genel topluma kıyasla daha az olması ile açıklanabilir. Daha geniş evrende yapılan çalışmalarda bu farklılığın oluşmayacağını düşünmekteyiz.

Pulmoner tromembolinin tanı ve prognozunu ön görmek için literatürde birçok oranlamalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda AKS ve iskemik inmede eozinofil/monosit oranındaki (EMR) düşüklük kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Bu durumu aynı çalışmalar trombüste eozinofillerin toplanması sebebiyle kan değerlerinde sayısal azalma olması ile inflamasyona bağlı monosit değerlerindeki yükselme ile ilişkilendirilmiştir (159,160). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada eozinofil/monosit oranı pulmoner tromboemboli hastalarında değerlendirilmiş olup EMR değerlerindeki düşüklüğün prognozdaki değeri gösterilmiştir (161). Bizim çalışmamızda da PTE pozitif hasta grubu ile PTE negatif hasta grubu arasında EMR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşük değer elde edilmiş olup literatürdeki çalışmalara uyumlu bulunmuştur.

Troponin kardiyak kaslara özgü bir biyobelirteçtir. Pulmoner tromboembolilerde pulmoner vasküler direnç artışı sonrası gelişen pulmoner arter basıncı sağ ventrikül yetmezliğine sebep olur. Sağ ventrikül yetmezliği ve artan sağ ventrikül yüküne bağlı oksijen ihtiyacı ventrikül kaslarında mikroenfarktüslere sebep olur. Pulmoner tromboemboli hastalarında troponin artışı literatürde defalarca kez gösterilmiş olup mortalite açısından anlamlı bulunmuştur (59,60). Çalışmamızdaki hastalarımızda PTE pozitif olan hastaların troponin değerleri PTE negatif hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek gelmiştir. Bu açıdan çalışmamız literatürle uyum göstermektedir.

Di-dimer bir fibrin yıkın ürünü olup pulmoner tromboemboli hastalarında dışlama kriteri olarak kullanılmaktadır. PTE hastalarında di-dimer tanı koydurucu spesifik bir biyomarker olmasa da negatif prediktif değerinin yüksek olması sebebiyle önemlidir (66,67).

PTE pozitif hasta grubumuzun di-dimer değerleri PTE negatif hasta grubumuza göre yüksek saptanmış olup literatürle uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastaların di-dimer değerlerinin negatif prediktif değeri 59.4 ile literatürdeki sonuçlara göre nispeten düşük saptanmıştır. Bu durum çalışma evreninin sayısal azlığı ve yüksek riskli hasta populasyonunun fazla oluşu ile ilişkilendirilmiştir.

Literatürde yapılan bir çalışmada platelet sayısı ile hemoglobin oranına (PHR) bakılmış ve pulmoner tromboembolinin tanısı ve şiddetinde anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. Yine aynı çalışmada PHR yüksek olan hastalarda 30 günlük mortalite görülme oranıda yüksek tespit edilmiştir (162). Pulmoner tromboembolide platalet ve lenfosit oranı (PLR) bakılan bir çalışmada oranın yüksek gelmesi PTE mortalitesi açısından anlamlı olduğu gösterilmiştir. Yine PLR nin araştırıldığı bir çalışmada PLR'nin sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (163,164). Literatürde bir çalışmada platelet ve lenfosit oranı ile nötrofil ve lenfosit oranları birlikte ele alınmış, sistemik immün inflamasyon index (SII indeksi) oluşturulmuştur. SII indeksi aynı çalışmada PTE şiddeti ile güçlü bağımsız ilişkisi olduğu ortaya konmuştur. SII indeksinin CRP ve troponinden prognoz konusunda daha başarılı olduğu gösterilmiştir (162). Çalışmamızda PLT/Hemoglobin, PLT/Lenfosit ve PLT*NEO/Lenfosit oranları PTE pozitif ve PTE negatif hasta grupları arasında anlamlı istatistiksel fark oluşturmamıştır. Bu sonuçla literatürdeki çalışmalardan ayrılmaktadır. Bu durum çalışmamızdaki vaka grubundaki hastalarımızın platelet değerleri arasında fark olmaması ve bu 3 oranında platelet değerleri içermesi ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların plateletlerinde farklılık olmaması ise her iki hasta grubundaki olguların benzer yaş ve kronik hastalıklara sahip olması ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda pulmoner emboli klinik şüphesi olan hastaların OSM değerlerinin karşılaştırılmasında ise PTE pozitif hastalarımızın OSM değerleri PTE negatif gelen hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. PTE pozitif gelen hasta grubunda OSM değerlerinin ortalama değeri 300,89±85,97 tespit edilirken, PTE negatif gelen hasta grubunda OSM ortalaması 148,723±63,99 olarak tespit edilmiştir. Oncostatin M'nin bu iki grup karşılaştırılmasında kestirim değeri 225.5, sensitivitesi %84.09, spesifitesi %90.91, pozitif prediktif değeri %94.9, negatif prediktif değeri %74.1 olarak tespit edilmiştir.

Literatürde NLR'nin sensitivitesi %84.6 spesifitesi %54.3, MPV/PLT oranının sensitivitesi %53.3 spesifitesi 68.5, LDH/albuminin sensitivitesi %71.7 spesifitesi %67.4 olarak bulunmuştur (148,165,166). PTE pozitif ve PTE negatif gelen hastalarımızın ayırt edicilik

özellikleri incelendiğinde; NLR'nin sensitivitesi %79,55 spesifitesi %100, EMR'nin sensitivitesi %88,64 spesifitesi %100, MPV/PLT'nin sensitivitesi %61,36 spesifitesi %77,27, LDH/Albumin sensitivitesi %86,36 spesifitesi %100, troponinin sensitivitesi %77,27 spesifitesi %59,09, di-dimerin sensitivitesi %70,45 spesifitesi %86,36 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki oranlamalar literatürle uyum göstermektedir. NLR, EMR ve LDH/albumin oranlamalarının spesifiteleri %100 gelmiş olup literatürdeki çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Bu durum çalışmamızın yapıldığı evrenin diğer çalışmaların evrenine kıyasla sayısal azlığı ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda PTE pozitif ve PTE negatif hasta grupları arasında parametrelerin OSM ile ikili ayırt edicilik karşılaştırmalarına bakıldığında ise OSM değerleri MPV/PLT, troponin ve di-dimer parametrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu sebeple OSM değerlerinin PTE tanı ve prognozunu öngörme açısından kullanılabileceği ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz. Çalışmamızdaki NLR, EMR ve LDH/Albumin değerlerinin spesifiteleri OSM değerlerine göre yüksek saptanmıştır ancak literatürdeki diğer çalışmalarda bu oranlamaların spesifiteleri daha düşük olduğu gösterilmiştir. PTE tanısı ve prognozunu öngörme açısından OSM ile karşılaştırılmaları sayısal olarak daha geniş evrende tekrar çalışılması gerekmektedir.

Literatürde PTE hastalarının sadeleştirilmiş WELLS ve modifiye GENEVA skorlarının sensitivite ve spesifitesine bakıldığında sırasıyla WELLS skoru çalışılan 11 çalışmayı içeren bir meta analizde sensitivitesi %63.8-79.3 spesifitesi %48.8-90 arasında bulunmuştur. Aynı çalışmada GENEVA skoru için sensitivite %55.3-73.6 spesifite %51.2-89 arasında bulunmuştur (167). Çalışmamızdaki PTE hastalarımızın sadeleştirilmiş WELLS skorunun sensitivitesi %68.18 spesifitesi %81.82 gelirken, modifiye GENEVA skorunun sensitivitesi %52.27 spesifitesi %95.45 olarak bulunmuştur. Bu açıdan çalışmamızdaki skorlamaların sensitivite ve spesifite değerleri literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda OSM değerleri ile sadeleştirilmiş WELLS ve modifiye GENEVA skorlarının karşılaştırılmasında OSM değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Sadeleştirilmiş WELLS ve modifiye GENEVA skorlamasının birbiri ile karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. Bu durum OSM değerlerinin PTE risk skorlamalarına karşı daha fazla özgüllüğe ve duyarlılığa sahip olduğunu, PTE klinik şüpheli hastalarda tanısal açıdan daha anlamlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda PTE hastalarının 21'inde(%47.7) ana pulmoner arterde trombüs, 21'inde(%47.7) lober dallarda trombüs ve 2'sinde(%4.5) segmenter/subsegmenter dallarda trombüs saptanmıştır. Çalışmamızdaki PTE hastalarının 5'i (%11.4) masif, 30'u (%68.2) submasif ve 9'u (%20.5) nonmasif klinik ile seyretmiştir. Pulmoner tromboembolinin tutulum yaptığı yere göre, pulmoner tromboembolinin klinik ciddiyetine göre OSM değerleri açısından karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Yine sPESİ skoru ile OSM değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatürde pulmoner tromboembolili hastalarda RDW, LDH, INR, PTZ, troponin, di-dimer seviyelerinin hastalığın etyolojisine veya seyrine bağlı olarak yüksek seyrettiği bilinen bir durumdur (59,60,148-150,155). Yine literatürde albumin, kalsiyum değerlerinin PTE hastalarında düşük seviyelerde gözlendiği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (141). Çalışmamızda korelasyon analize göre OSM değerleri ile RDW,üre, ALT, AST, total bilirubin, LDH, INR, PTZ, troponin ve di-dimer ile pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon görülmüştür. Öte yandan OSM ile albumin ve kalsiyum değerlerinde ise negatif yönlü orta düzey korelasyon bulunmuştur. Literatürde OSM ile laboratuvar parametrelerinin pulmoner tromboemboli hastalarında, OSM'ye bağlı nedenlerle yüksekliğine rastlanmamış olup korelasyon gösteren değerler pulmoer tromboembolinin etyolojisi veya hastalığın seyri ile ilişkilendirilmiştir.

Literatürde PTE hastalarında laktat değerlerindeki yükseklik tanı ve mortalite ile ilişkisi çalışmalarla gösterilmiştir (139,168,169). Yine literatürde PTE hastalarının kan gazı değerlerinde beklenen solunumsal alkaloza bağlı kompansatuvar mekanizmalar ile HCO3 değerlerinde düşme görülebilmektedir (56). Çalışmamızda kan gazı parametreleri ile OSM'in korelasyonuna bakıldığında laktat değerleri ile pozitif yönlü orta derecede korelasyon görülürken HCO3 ve baz açığı ile negatif yönlü orta derecede korelasyon görülmüştür. Çalışmamız kan gazı parametreleri açısından PTE hastalarında beklenen değerler açısından literatürle uyum göstermiş olup yine çalışmamızda OSM ile korelasyon beklenen bir durumdur.

Pulmoner tromboemboli pozitif gelen hastalarımızın 30 günlük takiplerinde 23 (%52.3) hasta sağ, 21 (%47.7) hastamız eksitus olmuştur. 30 günlük mortalite tahmininde kullanılan sPESİ skoru yüksek olanların düşük olanlara göre eksitus durumu anlamlı yüksek gelmiştir. Düşük sPESİ skoruna sahip hastaların mortalite oranı %0 tespit edilmişken, sPESİ skoru yüksek gelen hastalardan 15'i (%65.2) mortalite ile sonuçlanmamıştır. Mortalite ile sonuçlanan hastaların OSM değerleri ile mortalite ile sonuçlanmayan hastaların OSM değerlerinin karşılaştırılmasında, Oncostatin M değeri yüksek olanların mortalite ile sonuçlanması

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum OSM değerlerinin PTE hastalığının prognozunu ön görmede başarılı olduğunu göstermektedir.

Literatürdeki bir çalışmada sPESİ skorunun mortaliteyi gösterme açısından sensitivitesi %99.2 spesifitesi %28.8 olarak gösterilmiştir (170). Çalışmamızdaki hastaların mortalite açısından sPESİ skorunun sensitivitesi %100 spesifitesi %34.78, OSM değerlerinin sensitivitesi %61.90 spesifitesi %86.96 olarak bulunmuştur. OSM değerleri için hesaplanan ROC analizi ile sPESİ skorlaması için hesaplanan ROC analizinin karşılaştırılmasında, her iki parametre için mortalite öngörme açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Daha önce iskemik durumlarda ve inflamasyonda anlamlı ilişkisi gösteren Oncostatin M'in pulmoner tromboemboli ile ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda; Oncostatin M seviyeleri ile pulmoner tromboembolinin arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve OSM düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Yine pulmoner tromboemboli şüpheli klinik bulguları olan (n=66) PTE pozitif olan (n=44) hastalar ile PTE negatif (n=22) gelen hastalar arasında OSM seviyeleri pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda vaka grubunda, OSM ile klinik olasılık skorlamaları, di-dimer, troponin, MPV/PLT ve mortalite açısından anlamlı bulunmuştur. Literatür incelendiğinde pulmoner tromboemboli hastalarında Oncostatin M henüz çalışmamış bir parametredir. Pulmoner tromboembolide spesifik bir semptomunun olmayışı ve tanı koymadaki zorluklar sebebiyle tanı da geçikmeler olabilmekte ve tanı atlanabilmektedir. Pulmoner tromboembolinin acil serviste hızlı tanı konulmasının ve erken tedavi başlanmasının mortalitede azalma sağlayacağını bilmekteyiz. Bu sebeple PTE hastalarında hızlı tanı koydurabilecek spesifik bir biyobelirtece ihtiyaç duyulmaktadır. Buradan yola çıkarak yaptığımız çalışmada Oncostatin M biyobelirtecinin pulmoner tromboembolide artışı anlamlı bulunmuştur. Bu konuda daha geniş kapsamda çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇLAR

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Yetişkin Acil Servisi'ne Aralık 2023- Mart 2024 tarihleri arasında gelen pulmoner tromboemboli kliniği olup pulmoner tromboemboli tanısı alan 44 hasta, pulmoner tromboemboli kliniği olup tanı doğrulanamayan 22 hasta ve çalışmayı kabul eden pulmoner tromboemboli kliniği olmayan 22 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilenlerin demografik verilerini, laboratuvar değerlerini, olasılık skorlarını, serum Oncostatin M düzeylerini ve klinik seyirlerini inceledik. Sonuç olarak;

1. Yaş ve cinsiyet özellikleri açısından hasta gruplarımız ve kontrol grubumuz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
2. Oncostatin M düzeyleri hasta grupları ile vaka grubu arasında istatistiksel anlamlı yüksek tespit edildi.
3. Oncostatin M düzeyleri pulmoner tromboemboli kliniği ile gelenlerde pulmoner tromboemboli tanısı alan hastaların, pulmoner tromboemboli tanısı almayan hastalara göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görülmüş olup tanısal bir test değeri taşıyabileceği düşünülmektedir.
4. Oncostatin M'in pulmoner tromboemboli klinik şüpheli hasta grupları arasında tanısal sensitivitesi %84.09 spesifitesi %90.91 olarak hesaplandı. Oncostatin M için kestirim değeri 225.5 olarak bulundu.

5. Pulmoner tromboemboli pozitif ve negatif hasta grupları arasında, Oncostatin M ile di-dimerin ikili karşılaştırmalı ROC analizi sonucuna göre Oncostatin M istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.
6. Oncostatin M parametresi için hesaplanan eğri altında alan değeri sadeleştirilmiş WELLS ve modifiye GENEVA skoruları için hesaplanan eğri altında alan değerine göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu iki skorlamanın kendi aralarında karşılaştırılmasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.
7. Oncostatin M'in pulmoner tromboemboli tutulum yerine veya klinik şiddetine göre dağılım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.
8. Oncostatin M ile laktat düzeyleri arasında aynı yönlü orta düzeyde anlamlı korelasyon izlenmiştir.
9. Mortalite ile Oncostatin M'in istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu görülmüştür.
10. Oncostatin M ile sPESİ skorlamasının mortaliteyi öngörme gücü arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

Çalışmamız pulmoner tromboemboli hastalarında Oncostatin M'in tanısal değerini araştıran literatürdeki muhtemelen ilk çalışmadır. Oncostatin M düzeylerinin tanısal süreçte anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca Oncostatin M'in prognoz göstermede de yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Pulmoner tromboemboli klinik şüpheli hastalarda, klinik olasılık skorlamaları ile birlikte kullanımının tanısal değerini arttıracağı kanaatindeyiz. Bu konuda daha kapsamlı çalışmaların yapılmasının literatüre net bilgi ve fayda sağlayacağını, elde edilen sonuçların klinisyenin acil serviste tanı koyma süresini ve zorluğunu azaltacağını, ekonomik olarak kayıpların engelleneceğini ve gereksiz kontrast maddeye bağlı yan etkilerin azalacağını düşünmekteyiz.

ÖZET

Pulmoner tromboemboliler dünya genelinde mortalite sebeplerinin önde gelen hastalıklarından biridir. Pulmoner tromboembolinin başvuru şikayetleri nonspesifik semptomlardan olması sebebiyle insidansı tam hesaplanamamakla birlikte 60-70/100.000'den fazla olduğu düşünülmektedir. Tüm hastane içi ölümlerin %5-15'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple acil servislerde hastalara hızlı tanı konulmalı ve tedaviye başlanması gerekmektedir. Acil servislere başvuru kliniği basit bir atipik göğüs ağrısından ciddi bir şok ve solunum yetmezliğine kadar geniş bir yelpazededir. Ayrıcı tanılara birçok hastalığın girmesi sebebiyle tanı koymak zor olsa da mortalite ile sonuçlanabileceği için erken tanı koymak son derece önemlidir. Literatürde spesifik olarak tanı koyduruculuğu kanıtlanan bir biyomarker bulunmamaktadır. Bu sebeple iskemik hastalık durumlarında artması beklenen Oncostatin M biyomarkerının pulmoner tromboemboli hastalarında tanısal değerliliğini araştırmak istedik.

Çalışmamız 3. Basamak bir üniversite hastanesinin acil servisinde prospektif ve tek merkezli olarak gerçekleştirildi. Çalışmamıza, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan pulmoner tromboemboli kliniği olan 44 PTE pozitif hasta, 22 PTE negatif hasta ve 22 pulmoner tromboemboli kliniği olmayan kontrol grubu dahil edildi. Çalışmamızda anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması 64,76±16,08 olarak hesaplanmıştır. Cinsiyetlere bakıldığında 88 bireyin 52'si (%59,1) erkek, 36'sı (%40,9) kadındı. Gruplarımız arasında hastaların yaş ve cinsiyet farkı bulunmamaktaydı. Vaka grubumuzda Oncostatin M

ortalaması 250,17±106,95 tespit edilirken kontrol grubumuzda 130,79±71,33 bulunmuştur. Vaka grubu kendi içinde incelendiğinde Oncostatin M ortalaması PTE pozitif hastalarda 300,89±85,97 tespit edilirken PTE negatif hastalarda 148,723±63,99 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak bu sonuçlar anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Oncostatin M düzeylerinin tanısal açıdan sensitivitesi %84.09 spesifitesi %90.91 bulunurken, kestirim değeri 225.5 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre, Oncostatin M biyomarkerının pulmoner tromboemboli için tanısal bir test olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Yine çalışmamızda Oncostatin M düzeylerinin mortaliteyi göstermede de yararlı olabileceği tespit edildi. Bu çalışma bir ön çalışma olup daha ayrıntılı çalışmaların literatüre bu konuda net bilgi sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Oncostatin M, Pulmoner emboli, Pulmoner tromboemboli, Tanı, Mortalite, Biyomarker, Sensitivite, Spesifite

EXAMINATION OF SERUM ONCOSTATIN M LEVELS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH ACUTE PULMONARY THROMBOEMBOLI

SUMMARY

Pulmonary thromboembolisms are one of the leading causes of mortality worldwide. Although the incidence of pulmonary thromboembolism cannot be calculated exactly because the presenting complaints are nonspecific symptoms, it is thought to be more than 60-70/100,000. It is thought to be responsible for 5-15% of all in-hospital deaths. For this reason, patients must be diagnosed quickly in the emergency department and treatment must be started. Clinical presentation to emergency departments ranges from a simple atypical chest pain to severe shock and respiratory failure. Although it is difficult to make a diagnosis because many diseases are included in the differential diagnoses, it is extremely important to make an early diagnosis as it can result in mortality. There is no biomarker specifically proven to be diagnostic in the literature. For this reason, we wanted to investigate the diagnostic value of the Oncostatin M biomarker, which is expected to increase in ischemic disease situations, in patients with pulmonary thromboembolism.

Our study was monocentric and conducted prospectively in the emergency department of a tertiary university hospital. Our study included 44 PTE positive patients with a pulmonary thromboembolism clinic, 22 PTE negative patients and a control group of 22 people without a

pulmonary thromboembolism clinic who met the inclusion criteria. In our study, the significance level was accepted as $p < 0.05$.

The average age of the patients included in our study was calculated as 64.76±16.08. Considering gender, 52 (59.1%) of the 88 individuals were male and 36 (40.9%) were female. There was no difference in age or gender of the patients between our groups. While the mean Oncostatin M was found to be 250.17±106.95 in our case group, it was found to be 130.79±71.33 in our control group. When the case group was examined within itself, the mean Oncostatin M was found to be 300.89±85.97 in PTE-positive patients, while it was found to be 148.723±63.99 in PTE-negative patients. These results were found to be statistically significant ($p<0.001$). While the diagnostic sensitivity of Oncostatin M levels was found to be 84.09% and the specificity was 90.91%, the predictive value was calculated as 225.5.

According to the data obtained from our study, it is thought that the Oncostatin M biomarker can be used as a diagnostic test for pulmonary thromboembolism. Again, in our study, it was determined that Oncostatin M levels may be useful in indicating mortality. This is a preliminary study and we think that more detailed studies will provide clear information to the literature on this subject.

Key Words: Oncostatin M, Pulmonary embolism, Pulmonary thromboembolism, Diagnosis, Mortality, Biomarker, Sensitivity, Specificity

KAYNAKÇA

1. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a statement for healthcare professionals from the council on thrombosis (in consultation with the council on cardiovascular radiology), AHA Circ 1996;93(12):2212-45.
2. Ostovan MA, Ghaffari S, Pourafkari L, Dehghani P, Hajizadeh R, Nadiri M, et al. Modification of simplified pulmonary embolism severity index and its prognostic value in patients with acute pulmonary embolism. Heart Lung Circ 2016;25(2):184-90.
3. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Arch intern med 2002;162(10):1182-9.
4. Lee C-H, Cheng C-L, Lin L-J, Tsai L-M, Yang Y-HK. Epidemiology and Predictors of Short-Term Mortality in Symptomatic Venous Thromboembolism–A Nationwide Population-Based Study. Circ J 2011;75(8):1998-2004.
5. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. Chest 2002;121(3):877-905.
6. Ünlüer EE, Denizbaşı A. Pulmoner emboli olgularında tedavi ve yaklaşım. Solunum Hastalıkları 2002;13:67-72.
7. Stahl RL, Javid JP, Lackner H. Unrecognized pulmonary embolism presenting as disseminated intravascular coagulation. Am J Med 1984;76(5):772-8.

8. MM Szucs J, Brooks H, Grossman W, JS Banas J, Meıster S, Dexter L, et al. Diagnostıc sensıtıvıty of laboratory fındıngs ın acute pulmonary embolısm. Obstet Gynecol Surv 1971;26(8):564-5.
9. Bahloul M, Chaari A, Kallel H, Abid L, Hamida CB, Dammak H, et al. Pulmonary embolism in intensive care unit: Predictive factors, clinical manifestations and outcome. Ann Thorac Med 2010;5(2):97.
10. Buechler C, Feder S, Haberl EM, Aslanidis C. Chemerin isoforms and activity in obesity. Int J Mol Sci 2019;20(5):1128.
11. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. Circ 1973;47(2 Suppl):Ii1-108.
12. Richards CD. The enigmatic cytokine oncostatin m and roles in disease. Int Sch Res Notices 2013;2013.
13. Mirshahi F, Vasse M, Tedgui A, Li H, Merval R, Legrand E, et al. Oncostatin M induces procoagulant activity in human vascular smooth muscle cells by modulating the balance between tissue factor and tissue factor pathway inhibitor. Blood Coagul Fibrinolysis 2002;13(5):449-55.
14. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. Circulation 2003;108(24):3006-10.
15. Sata N, Hamada N, Horinouchi T, Amitani S, Yamashita T, Moriyama Y, et al. C-reactive Protein and Atrial Fibrillation Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? Jpn Heart J 2004;45(3):441-5.
16. Xie J, Zhu S, Dai Q, Lu J, Chen J, Li G, et al. Oncostatin M was associated with thrombosis in patients with atrial fibrillation. Medical 2017;96(18).
17. Laennec RT. De l'auscultation médiate: ou traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur, Fondé Principalment sur ce Nouveau Moyen d'Exploration; Book II, Ch. XV; Brosson & Chaudé: Paris, France, 1819.
18. Helie M. Inflammation de l'artére pulmonaire: mort subite. Bull Soc Anat Paris 1837;8:254-7.
19. Von Virchow R. Weitere Untersuchungen ueber die Verstopfung der Lungenarterien und ihre Folge. Traube's beitraege exp path u physiol 1846;2:21-31.
20. Wharton LR, Pıerson JW. The mınor forms of pulmonary embolısm after abdomınal operatıons: a clınıcal and roentgenologıc study. J Am Med Assoc 1922;79(23):1904-10.

21. Cardiology ESo. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism. Eur Heart J 2000;21:1301-36.
22. Stein PD, Hull RD, Saltzman HA, Pineo G. Strategy for diagnosis of patients with suspected acute pulmonary embolism. Chest 1993;103(5):1553-9.
23. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. Arch Intern Med 2011;171(9):831-7.
24. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003;107:I-4-I-8.
25. Anderson Jr FA, Zayaruzny M, Heit JA, Fidan D, Cohen AT. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. Am J Hematol 2007;82(9):777-82.
26. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. Arch Intern Med 2003;163(14):1711-7.
27. Oger E, group E-Gs. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. Thromb Haemost 2000;83(05):657-60.
28. Næss IA, Christiansen S, Romundstad P, Cannegieter S, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J Thromb Haemost 2007;5(4):692-9.
29. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. Thromb Haemost 2007;98(10):756-64.
30. 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. Arch Intern Med 1998;158(6):585-93.
31. Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. J Clin Pathol 1989;42(2):135-9.
32. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age-and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. Circ 2011;124(9):1012-20.
33. Sørensen H, Riis A, Diaz L, Andersen EW, Baron J, Andersen P. Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. J Thromb Haemost 2011;9(2):320-4.

34. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. Arch Intern Med 2004;164(20):2260-5.
35. Anderson Jr FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation 2003;107:I-9-I-16.
36. Stein PD, Patel KC, Kalra NK, El Baage TY, Savarapu P, Silbergleit A, et al. Deep venous thrombosis in a general hospital. Chest 2002;122(3):960-2.
37. Moser KM, Lemoıne JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? Ann Intern Med 1981;94:439-44.
38. Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1994;331(24):1630-41.
39. van Langevelde K, Šrámek A, Vincken PW, van Rooden J-K, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. Haematologica 2013;98(2):309.
40. Launius BK, Graham BD. Understanding and preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism. AACN Adv Crit Care 1998;9(1):91-9.
41. Carvalho A. Hemostasis and thrombosis. Hematol Pathophysiol Lippincott-Raven, Philadelphia 1998:161-244.
42. Bajaj N, Guillot J, Appalaneni S, Kittah J, Cestero C, Amankona R, et al. Clinical features of patients with acute pulmonary embolism: four year data of 334 patients. Chest 2012;142(4):855A.
43. Kroegel C, Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. Respir 2003;70(1):7-30.
44. López JA, Kearon C, Lee AY. Deep venous thrombosis. ASH Educ Program Book 2004;2004(1):439-56.
45. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 1999;159(3):864-71.
46. 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.

47. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. Cardiovasc Res 2000;48(1):23-33.
48. Kuklina EV, Meikle SF, Jamieson DJ, Whiteman MK, Barfield WD, Hillis SD, et al. Severe obstetric morbidity in the United States: 1998–2005. Obstet Gynecol 2009;113(2 Pt 1):293.
49. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). J Am Coll Cardiol 2011;57(6):700-6.
50. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. Chest 1997;112(4):974-9.
51. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2020;41(4):543-603.
52. Sekhri V, Mehta N, Rawat N, Lehrman SG, Aronow W. State of the art paper Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. Arch Med Sci 2012;8(6):957-69.
53. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. Ann Intern Med 2001;135(2):98-107.
54. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2010;8(5):957-70.
55. Kline JA, Courtney D, Kabrhel C, Moore C, Smithline H, Plewa M, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. J Thromb Haemost 2008;6(5):772-80.
56. 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. Available from:

https://www.toraks.org.tr/site/sf/books/2021/06/c0eefce4d5d10929930f7f1abd7b2e48055dac42e01827898a08ec0ee4e961e7.pdf

57. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest 1991;100(3):598-603.
58. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. Am J Med 2003;115(3):203-8.
59. 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.
60. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Circ 2007;116(4):427-33.
61. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. Crit Care Med 2009;37(1):96-104.
62. Broder G, Weil MH. Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. Sci 1964;143(3613):1457-9.
63. Yetkin O, Aksoy Y, Turhan H, In E, Karahan M, Kiliç T, et al. Value of plasma BNP levels as a prognostic marker in lung and heart disorders. Tuberkuloz ve Toraks 2007;55(3):225-30.
64. Lazzeri C, Bonizzoli M, Cianchi G, Gensini GF, Peris A. Troponin I in the intensive care unit setting: from the heart to the heart. Intern Emerg Med 2008;3:9-16.
65. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. Scand J Clin Lab Invest 1999;59(sup230):132-42.
66. 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. Eur Heart J 2014;35(43):3033-80.
67. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: an update. J Am Coll Cardiol 2016;67(8):976-90.

68. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy P-M, 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. The Lancet 2008;371(9621):1343-52.
69. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. Am J Med 2000;109(5):357-61.
70. Schouten HJ, Geersing G, Koek H, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013;346.
71. Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, Afif M, Bensaid Y, Kebdani T, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. World J Surg Oncol 2015;13(1):1-17.
72. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. Eur Resp J 2005;25(5):843-8.
73. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. Chest 2008;133(2):358-62.
74. Roy P-M, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. Bmj 2005;331(7511):259.
75. 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.
76. 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). Eur Heart J 2008;29(18):2276-315.
77. Qaseem A, Snow V, Barry P, Hornbake ER, Rodnick JE, Tobolic T, et al. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline

from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. Ann Intern Med 2007;146(6):454-8.

78. Davidson BL, Lacrampe MJ. Why can't magnetic resonance imaging reliably diagnose pulmonary embolism? Ann Intern Med 2010;152(7):467-8.
79. Miller R, O'Doherty M. Pulmonary nuclear medicine. Eur J Nucl Med 1992;19:355-68.
80. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. Circ 2004;109(18):2160-7.
81. Russo V, Piva T, Lovato L, Fattori R, Gavelli G. Multidetector CT: a new gold standard in the diagnosis of pulmonary embolism? State of the art and diagnostic algorithms. Radiol Med 2005;109(1-2):49-61; quiz 2.
82. Schoepf UJ, Holzknecht N, Helmberger TK, Crispin A, Hong C, Becker CR, et al. Subsegmental pulmonary emboli: improved detection with thin-collimation multi–detector row spiral CT. Radiology 2002;222(2):483-90.
83. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. Arch Intern Med 2001;161(1):92-7.
84. 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.
85. Ghignone M, Girling L, Prewitt R. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. Anesthesiology 1984;60(2):132-5.
86. Mercat A, Diehl J-L, Meyer G, Teboul J-L, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. Crit Care Med 1999;27(3):540-4.
87. Banerjee TP, Mora JC. The management of pulmonary embolism. Anaesth Intensive Care Med 2020;21(3):139-46.
88. Tapson V, Weinberg A. Treatment, prognosis, and follow-up of acute pulmonary embolism in adults 2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-prognosis-and-follow-up-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults?search=treatment%20-prognosis-and-follow-up-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

89. Tanus-Santos JE, Theodorakis MJ. Is there a place for inhaled nitric oxide in the therapy of acute pulmonary embolism? Am J Respir Med 2002;1:167-76.
90. Dias-Junior CA, Montenegro MF, Florencio BC, Tanus-Santos JE. Sildenafil improves the beneficial haemodynamic effects of intravenous nitrite infusion during acute pulmonary embolism. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2008;103(4):374-9.
91. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. Circ 2004;110(6):744-9.
92. Sz G. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet 1983;341:507-11.
93. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. Circulation 2006;113(4):577-82.
94. Cossette B, Pelletier M-È, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular weight heparin: A cohort study in the context of a quality improvement initiative. Ann Pharmacotherapy 2010;44(6):994-1002.
95. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. Am J Med 2009;122(10):919-30.
96. Takahashi H, Okada K, Matsumori M, Kano H, Kitagawa A, Okita Y. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. Ann Thorac Surg 2012;94(3):785-91.
97. Morshuis W, Jansen E, Vincent J, Heystraten F, Lacquet L. Intraoperative fiberoptic angioscopy to evaluate the completeness of pulmonary embolectomy. J Cardiovasc Surg 1989;30(4):630-4.
98. Malekan R, Saunders PC, Cindy JY, Brown KA, Gass AL, Spielvogel D, et al. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for high-risk massive pulmonary embolism. Ann Thorac Surg 2012;94(1):104-8.
99. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2):e419S-e96S.

100. Jia Z, Wu A, Tam M, Spain J, McKinney JM, Wang W. Caval penetration by inferior vena cava filters: a systematic literature review of clinical significance and management. Circulation 2015;132(10):944-52.
101. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2):7S-47S.
102. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assessment and management. Eur Heart J 2012;33(24):3014-22.
103. JM Z. Oncostatin M: A growth regulator produced by differentiated histiocytic lymphoma cells. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:9739-43.
104. Brown TJ, Lioubin MN, Marquardt H. Purification and characterization of cytostatic lymphokines produced by activated human T lymphocytes. Synergistic antiproliferative activity of transforming growth factor beta 1, interferon-gamma, and oncostatin M for human melanoma cells. J Immunol (Baltimore, Md: 1950) 1987;139(9):2977-83.
105. Tanaka M, Miyahima A. Onconstatin M, a multifunctional cytokine. Rev Physiol Biochem Pharmacol 2003:39-52.
106. Suda T, Chida K, Todate A, Ide K, Asada K, Nakamura Y, et al. Oncostatin M production by human dendritic cells in response to bacterial products. Cytokine 2002;17(6):335-40.
107. Grenier A, Dehoux M, Boutten A, Arce-Vicioso M, Durand Gv, Gougerot-Pocidalo M-A, et al. Oncostatin M production and regulation by human polymorphonuclear neutrophils. Blood, J Am Soc Hematol 1999;93(4):1413-21.
108. Linsley PS, Kallestad J, Ochs V, Neubauer M. Cleavage of a hydrophilic C-terminal domain increases growth-inhibitory activity of oncostatin M. Mol Cell Biol 1990;10(5):1882-90.
109. Hermanns HM. Oncostatin M and interleukin-31: Cytokines, receptors, signal transduction and physiology. Cytokine Growth Factor Rev 2015;26(5):545-58.
110. Bravo J, Heath JK. Receptor recognition by gp130 cytokines. EMBO J 2000;19(11):2399-411.
111. Gearing DP, Comeau MR, Friend DJ, Gimpel SD, Thut CJ, McGourty J, et al. The IL-6 Signal Transducer, gp130: an Pncostatin M Receptor and Affinity Converter for the LIF Receptor. Science 1992;255(5050):1434-7.

112. Mosley B, De Imus C, Friend D, Boiani N, Thoma B, Park LS, et al. Dual oncostatin M (OSM) receptors: cloning and characterization of an alternative signaling subunit conferring OSM-specific receptor activation. J Biol Chem 1996;271(51):32635-43.
113. Ryan RE, Martin B, Mellor L, Jacob RB, Tawara K, McDougal OM, et al. Oncostatin M binds to extracellular matrix in a bioactive conformation: implications for inflammation and metastasis. Cytokine 2015;72(1):71-85.
114. Kerfoot SM, Raharjo E, Ho M, Kaur J, Serirom S, McCafferty D-M, et al. Exclusive neutrophil recruitment with oncostatin M in a human system. Am J Pathol 2001;159(4):1531-9.
115. Liu J, Spence MJ, Wallace PM, Forcier K, Hellstrom I, Vestal RE. Oncostatin M-specific receptor mediates inhibition of breast cancer cell growth and down-regulation of the c-myc proto-oncogene. Cell Growth and Differentiation-Publication Am Assoc Cancer Res 1997;8(6):667-76.
116. David E, Guihard P, Brounais B, Riet A, Charrier C, Battaglia S, et al. Direct anti-cancer effect of oncostatin M on chondrosarcoma. Intern J Cancer 2011;128(8):1822-35.
117. Ouyang L, LI T, LIU J. Inhibition effect of Oncostatin M on metastatic human lung cancer cells 95-D in vitro and on murine melanoma cells B16BL6 in vivo. Biomed Res 2006;27(4):197-202.
118. Zhu M, Che Q, Liao Y, Wang H, Wang J, Chen Z, et al. Oncostatin M activates STAT3 to promote endometrial cancer invasion and angiogenesis. Oncol Rep 2015;34(1):129-38.
119. Li Q, Zhu J, Sun F, Liu L, Liu X, Yue Y. Oncostatin M promotes proliferation of ovarian cancer cells through signal transducer and activator of transcription 3. Intern J Mol Med 2011;28(1):101-8.
120. Weiss TW, Simak R, Kaun C, Rega G, Pflüger H, Maurer G, et al. Oncostatin M and IL-6 induce u-PA and VEGF in prostate cancer cells and correlate in vivo. Anticancer Res 2011;31(10):3273-8.
121. Eiken H, Øie E, Damås J, Yndestad A, Bjerkeli V, Aass H, et al. Myocardial gene expression of leukaemia inhibitory factor, interleukin-6 and glycoprotein 130 in end-stage human heart failure. Eur J Clin Invest 2001;31(5):389-97.
122. Modur V, Feldhaus M, Weyrich A, Jicha D, Prescott S, Zimmerman G, et al. Oncostatin M is a proinflammatory mediator. In vivo effects correlate with endothelial cell

expression of inflammatory cytokines and adhesion molecules. J Clin Invest 1997;100(1):158-68.

123. Weiss TW, Speidl WS, Kaun C, Rega G, Springer C, Macfelda K, et al. Glycoprotein 130 ligand oncostatin-M induces expression of vascular endothelial growth factor in human adult cardiac myocytes. Cardiovasc Res 2003;59(3):628-38.

124. Repovic P, Fears CY, Gladson CL, Benveniste EN. Oncostatin-M induction of vascular endothelial growth factor expression in astroglioma cells. Oncogene 2003;22(50):8117-24.

125. Faffe DS, Flynt L, Mellema M, Whitehead TR, Bourgeois K, Panettieri Jr RA, et al. Oncostatin M causes VEGF release from human airway smooth muscle: synergy with IL-1β. Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol 2005;288(6):L1040-L8.

126. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. Nature Med 2003;9(6):653-60.

127. Keulen Dv, Pouwer MG, Emilsson V, Matic LP, Pieterman EJ, Hedin U, et al. Oncostatin M reduces atherosclerosis development in APOE* 3Leiden. CETP mice and is associated with increased survival probability in humans. PLoS One 2019;14(8):e0221477.

128. Ikeda S, Sato K, Takeda M, Miki K, Aizawa K, Takada T, et al. Oncostatin M is a novel biomarker for coronary artery disease–a possibility as a screening tool of silent myocardial ischemia for diabetes mellitus. IJC Heart Vasc 2021;35:100829.

129. Albasanz-Puig A, Murray J, Preusch M, Coan D, Namekata M, Patel Y, et al. Oncostatin M is expressed in atherosclerotic lesions: a role for Oncostatin M in the pathogenesis of atherosclerosis. Atherosclerosis 2011;216(2):292-8.

130. Kastl SP, Speidl WS, Katsaros KM, Kaun C, Rega G, Assadian A, et al. Thrombin induces the expression of oncostatin M via AP-1 activation in human macrophages: a link between coagulation and inflammation. Blood, J Am Soc Hematol 2009;114(13):2812-8.

131. Nagata T, Kai H, Shibata R, Koga M, Yoshimura A, Imaizumi T. Oncostatin M, an interleukin-6 family cytokine, upregulates matrix metalloproteinase-9 through the mitogen-activated protein kinase kinase-extracellular signal-regulated kinase pathway in cultured smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23(4):588-93.

132. Rao VH, Rai V, Stoupa S, Agrawal DK. Blockade of Ets-1 attenuates epidermal growth factor-dependent collagen loss in human carotid plaque smooth muscle cells. Am J Physiol-Heart Circ Physiol 2015;309(6):H1075-H86.

133. Zhang X, Li J, Qin J-J, Cheng W-L, Zhu X, Gong F-H, et al. Oncostatin M receptor β deficiency attenuates atherogenesis by inhibiting JAK2/STAT3 signaling in macrophages. J Lipid Res 2017;58(5):895-906.
134. Setiadi H, Yago T, Liu Z, McEver RP. Endothelial signaling by neutrophil-released oncostatin M enhances P-selectin–dependent inflammation and thrombosis. Blood Adv 2019;3(2):168-83.
135. Te Hsu J, Chu CM, Chang ST, Cheng HW, Cheng NJ, Chung CM. Prognostic role of right ventricular dilatation and troponin I elevation in acute pulmonary embolism. Intern Heart J 2006;47(5):775-81.
136. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. J Invest Med 2011;59(1):8-14.
137. Choi W-H, Kwon SU, Jwa YJ, Kim JA, Choi Y-H, Chang JH, et al. The pulmonary embolism severity index in predicting the prognosis of patients with pulmonary embolism. Korean J Intern Med 2009;24(2):123.
138. Kausar S, Khan HS, Nazir MTB, Kayani AM. Acute Pulmonary Embolism: Presentation, Diagnosis, Management and Factors Impacting Clinical Outcome in a Tertiary Cardiac Centre in Pakistan. J Coll Physicians Surg Pak 2019;29(8):749-52.
139. Shah P, Arora S, Kumar V, Sharma S, Shah H, Tripathi B, et al. Short-term outcomes of pulmonary embolism: a national perspective. Clin Cardiol 2018;41(9):1214-24.
140. 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 Med 2013;13(1):1-8.
141. Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Veeger NJ, Matthews AG, Navis G, Hillege HL, et al. Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism. JAMA 2009;301(17):1790-7.
142. Lemasters JJ, Stemkowski CJ, Ji S, Thurman RG. Cell surface changes and enzyme release during hypoxia and reoxygenation in the isolated, perfused rat liver. J Cell Biol 1983;97(3):778-86.
143. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. Circulation 2003;108(22):2726-9.
144. Huang C-M, Lin Y-C, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F, et al. Risk stratification and clinical outcomes in patients with acute pulmonary embolism. Clin Biochem 2011;44(13):1110-5.

145. Mehmet Gulcan M, Ercan Varol M, Mustafa Etli M. Mean Platelet Volume Is Increased in Patients With Deep Vein Thrombosis 2012.
146. Acikgoz N, Karincaoglu Y, Ermis N, Yagmur J, Atas H, Kurtoglu E, et al. Increased mean platelet volume in Behçet's disease with thrombotic tendency. Tohoku J Exp Med 2010;221(2):119-23.
147. Molnar L, Berhes M, Papp L, Nemeth N, Fulesdi B. 35th international symposium on intensive care and emergency medicine. Crit Care 2015;19(1):P1.
148. Alanlı R, Küçükay MB, Yalçın KS. Effectiveness of Lactate Dehydrogenase to Albumin Ratio in the Diagnosis of Pulmonary Thromboembolism. Med J Bakirkoy 2021;17(1).
149. Zilio M, Mazzai L, Sartori MT, Barbot M, Ceccato F, Daidone V, et al. A venous thromboembolism risk assessment model for patients with Cushing's syndrome. Endocrine 2016;52:322-32.
150. Zhang X, Qi X, De Stefano V, Hou F, Ning Z, Zhao J, et al. Epidemiology, risk factors, and in-hospital mortality of venous thromboembolism in liver cirrhosis: A single-center retrospective observational study. Medical Science Monitor: Intern Med J Exp Clin Res 2016;22:969.
151. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. Thromb Haemost 2005;94(08):362-5.
152. Casas J, Shah T, Hingorani A, Danesh J, Pepys M. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. J Intern Med 2008;264(4):295-314.
153. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997;336(14):973-9.
154. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism. Thromb Haemost 2009;102(10):615-9.
155. 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.
156. Ozsu S, Abul Y, Gunaydin S, Orem A, Ozlu T. Prognostic value of red cell distribution width in patients with pulmonary embolism. Clin Appl Thromb Hemost 2014;20(4):365-70.

157. Kundur AR, Singh I, Bulmer AC. Bilirubin, platelet activation and heart disease: a missing link to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome? Atherosclerosis 2015;239(1):73-84.
158. Duman H, Özyurt S, Erdoğan T, Kara BY, Durakoğlugil ME. The role of serum bilirubin levels in determining venous thromboembolism. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2019;7(5):635-9.
159. Yu S, Luo Y, Zhang T, Huang C, Fu Y, Zhang Q, et al. Eosinophil-to-monocyte ratio is a potential biomarker in the prediction of functional outcome among patients with acute ischemic stroke. BMC Neurosci 2021;22(1):1-10.
160. Deng X, Wang X, Shen L, Yao K, Ge L, Ma J, et al. Association of eosinophil-to-monocyte ratio with 1-month and long-term all-cause mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. J Thorac Dis 2018;10(9):5449.
161. Külahçıoğlu Ş, Tokgöz HC, Akbal ÖY, Keskin B, Kültürsay B, Tanyeri S, et al. Eosinophil-to-Monocyte Ratio as a Candidate for a Novel Prognostic Marker in Acute Pulmonary Embolism: Is it a Consumptive Mechanism? Anatol J Cardiol 2022;26(9):717.
162. Gok M, Kurtul A. A novel marker for predicting severity of acute pulmonary embolism: systemic immune-inflammation index. Scand Cardiovasc J 2021;55(2):91-6.
163. Soylu K, Gedikli Ö, Ekşi A, Avcıoğlu Y, Soylu Aİ, Yüksel S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the assessment of hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. Arch Med Sci 2016;12(1):95-100.
164. Jia D, Liu F, Zhang Q, Zeng Gq, Li Xl, Hou G. Rapid on-site evaluation of routine biochemical parameters to predict right ventricular dysfunction in and the prognosis of patients with acute pulmonary embolism upon admission to the emergency room. J Clin Lab Anal 2018;32(4):e22362.
165. Çil E, Karadeniz G. Pulmoner Tromboemboli Hastalarında Nötrofil Lenfosit Oranı ile Troponin I Arasındaki İlişki. Journal of Tepecik Education & Research Hospital/İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi 2021;31(1).
166. Yardan T, Meric M, Kati C, Celenk Y, Atici A. Mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio in risk stratification of pulmonary embolism. Crit Care 2015;19:1-201.

167. Shen J-H, Chen H-L, Chen J-R, Xing J-L, Gu P, Zhu B-F. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Thrombolysis 2016;41:482-92.
168. Galić K, Pravdić D, Prskalo Z, Kukulj S, Starčević B, Vukojević M. Prognostic value of lactates in relation to gas analysis and acid-base status in patients with pulmonary embolism. Croat Med J 2018;59(4):149-55.
169. Akça HS, Koylu R, Akıllı N. Effect of ionized calcium level on the prognosis and mortality of patients with pulmonary embolism. Am J Intern Med 2018;1:20-4.
170. Vinson DR, Ballard DW, Mark DG, Huang J, Reed ME, Rauchwerger AS, et al. Risk stratifying emergency department patients with acute pulmonary embolism: does the simplified Pulmonary Embolism Severity Index perform as well as the original? Thromb Res 2016;148:1-8.

EK-1

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

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2023/463	
	PROTOKOL ADI	Akut Pulmoner Tromboemboli Tanılı Hastalarda Serum Oncostatin M 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:18/25**	**Tarih:27.11.2023**	
	Fakültemiz Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa Burak SAYHAN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Orhun GİRGİN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	Mazeretli
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. Sergi SARIKAYA SOCAK	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

EK-2

ÇALIŞMA FORMU

1. Hasta Numarası/Protokol:

2. Yaş:

3. Cinsiyet:

E: 0 K: 1

4.Kronik hastalık:				Toplam
Yok	☐	DM	☐	
HT	☐	HL	☐	
KBY	☐	Kardiyak	☐	
Malignite	☐	Geçirilmiş PE öyküsü	☐	
Geçirilmiş DVT öyküsü	☐	Diğer	☐	

5. Başvuru Anındaki Vital Bulgular

TA: NB: Ateş: DSS:

6. Başvuru Anındaki Kan Tetkikleri:

AKŞ:	Sodyum:	PLT:	PCO2:
ÜRE:	Potasyum:	Eozinofil:	SO2:
KRE:	Klor:	Monosit:	Laktat:
GFR:	CRP:	Lenfosit	HCO3:
ALT:	Troponin:	PTZ:	Eo/Mo:

AST:	BNP:	aPTT:	PLT/HGB:
LDH:	WBC:	INR:	PLT*Neo/Lym:
T.BİL:	RDW:	Fibrinojen:	LDH/Alb:
D.BİL:	HGB:	Di-dimer:	PLT/lym:
ALB:	MPV:	pH:	Neo/Lym:
Kalsiyum:	Nötrofil:	PO2:	MPV/PLT:
Oncostatin M:			

7. 30 günlük mortalite:

Yok: 0 Var: 1

8. EKG bulgusu:

Sinüs taşikardisi: 1 V1-V4 T negatifliği: 2 aVR ST elevasyonu: 3
S1Q3T3: 4 AF: 5 Diğer: 6

9. EKO bulgusu:

PAB>25 : 1 D shape : 2 Dilate sağ ventrikül : 3 TAPSE<16mm : 4

10. Sadeleştirilmiş WELLS Skoru:		Toplam
Geçirilmiş PE veya DVT öyküsü	☐	
Kalp atış hızı >100/dk	☐	
Son 4 hafta içinde ameliyat veya immobilizasyon	☐	
Hemoptizi	☐	
Aktif kanser	☐	
DVT klinik belirtileri	☐	
Alternatif tanı yokluğu	☐	

11. Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri PERC:		Toplam
Östrojen kullanımı	☐	
Yaş ≤50	☐	
DVT-PE öyküsü	☐	
Hemoptizi	☐	
Bacakta tek taraflı şişlik	☐	
Oksijen satürasyonu >95	☐	
Taşikardi <100	☐	
Operasyon veya travma öyküsü <4 Hafta	☐	

12. Pulmoner BT Anjiyodaki Embolinin yeri:

Ana pulmoner: 1 Segmenter: 2 Subsegmenter: 3

13. sPESİ Skoru		Toplam
Yaş >80	☐	
Kanser	☐	
Kronik kardiyopulmoner hastalık öyküsü	☐	
Nabız ≥110	☐	
Sistolik kan basıncı <100mm Hg	☐	
Arteriyal oksijen satürasyonu <90%	☐	