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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mustafa Burak SAYHAN

ACİL SERVİSTE PULMONER EMBOLİ TANISI ALAN HASTALARDA SERUM TROMBOSİT KAYNAKLI BÜYÜME FAKTÖRÜ-BETA (PDGF-ß) DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Dağistan SAKCİ

EDİRNE -2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince edindiğim bilgi ve beceriyi kazanmamdaki yardım, sabır ve hoşgörüleri için, tez danışmanım ve Acil Tıp Anabilimdalı başkanı Prof. Dr.Mustafa Burak SAYHAN'a ve hocam Doç.Dr. Ömer SALT'a olmak üzere,

Gösterdikleri dostluk ve samimi destekleri için tüm çalışma arkadaşlarıma,

Manevi destekleri ile her zaman yanımda olan çok sevdiğim anneme, babama ve kardeşlerime,

Burada isimlerini sayamadığım tüm dostlarıma gönülden teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**
GENEL BİLGİLER **3**
PULMONER EMBOLİ **3**
TROMBOSİT KAYNAKLI BÜYÜME FAKTÖRÜ (PDGF) **17**
GEREÇ VE YÖNTEMLER **21**
BULGULAR **23**
TARTIŞMA **32**
SONUÇLAR **37**
ÖZET **39**
SUMMARY **41**
KAYNAKLAR **43**
EKLER

KISALTMALAR

ABD :Amerika Birleşik Devletleri
BNP :Brain Natriuretik Peptit
BT :Bilgisayarlı Tomografi
DMAH :Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT :Derin Ven Trombozu
EF :Ejeksiyon Fraksiyonu
EKO :Ekokardiyografi
ESC :Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society Of Cardiology)
FM :Fizik Muayene
GFR :Glomeruler Filtrasyon Hızı
HL :Hiperkolesterolemi
HsT :Yüksek Duyarlı Troponin T
INR :International Normalized Ratio
İVC :Inferior Vena Cava
KKY :Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH :Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MI :Akut Miyokard İnfarktüsü
MR :Manyetik Rezonans
NPD :Negatif Prediktif Değeri
NT :N-Terminal
PA :Pulmoner Arteryal

PAAC	:Akciğer Grafisi
PAG	:Pulmoner Anjiografi
PDGF	:Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PTE	:Pulmoner Tromboemboli
RCA	:Sağ Koroner Arter
RV	:Sağ Ventrikül
SVH	:Serebrovasküler Hastalıktan
TGF-B	:Dönüştürücü Büyüme Faktörü (Transforming Growth Factor)
TTE	:Transtorasik Eko
USG	:Ultrasonografi
VTE	:Venöz Tromboemboli

GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner Emboli (PTE); %90'nın üzerinde bir oranla derin venlerden kaynaklanan trombüslerin pulmoner arter yatağını tıkaması sonucu insanlarda akut sağ kalp yetmezliğine gidebilecek kadar kardiyopulmoner hasar oluşturan bir durumdur (1). Akut miyokard infarktüsü (MI) ve serebrovasküler hastalıktan (SVH) sonra en fazla görülen 3. vasküler hastalıktır. Hastaların bir kısmı tanı konulamadan hayatlarını kaybettiği için prevalansı net bilinmemekle birlikte görülme sıklığı cinsiyete ve ülkelere göre değişim göstermektedir. Görüntüleme yöntemlerinin daha fazla kullanılmaya başlanılması ile insidansı artmıştır (1).

PTE'de en fazla görülen klinik bulgular nefes darlığı, göğüs ağrısı, senkop, öksürük ve hemoptizidir. PTE tanısı konulurken hastaların başvuru şikayetleri, laboratuvar bulguları, yanında klinik olasılık skorlamaları ve görüntüleme yöntemleri kullanılır. Wells ve Geneva skorlama sistemi kullanılmaktadır. Günümüzde PTE tanısı için altın standat görüntüleme yöntemi kontrastlı multi-dedektör bilgisayarlı tomografidir. Kontrastlı görüntülemenin kontreendike olduğu hastalarda, gebelerde ve ayaktan takip edilen hastalarda ventilasyon-perfüyon sintigrafisi kullanılabilir (1).

PTE belirgin morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. PTE tanısında günümüzde çeşitli biyobelirteçler kullanılsa da hala duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir belirteç ortaya konulamamıştır. Bu nedenledir ki günümüzde halen PTE tanı süresini kısaltacak ve komplikasyon ve yan etkisi yüksek olan tetkiklerden hastaları kurtaracak biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF); iki homolog polipeptid zincirinden (A ve B) oluşur, her iki zincir trombositler, makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından üretilebilir, oysa vasküler düz kas hücresi sadece PDFG-A zincirleri üretir (2).

PDGFB, endotel ve trombositlerde eksprese edildi, bu nedenle tromboz gelişiminde anahtar bir hücre tipidir (3). PDGF'lerin, ateroskleroz, pulmoner hipertansiyon ve restenoz dahil olmak üzere çeşitli vasküler hastalıklarda patolojik mezenkimal tepkileri indüklediği bildirilmiştir (4). Virchow'un triad'ı DVT için venöz staz pıhtı oluşumunu, vasküler hasarı ve hiper pıhtılaşmayı destekleyen üç risk faktörü içerir. Venöz trombüs iki bileşenden oluşur, dış kırmızı hücre yoğun fibrin pıhtı ve Zahn çizgileri adı verilen trombosit bakımından zengin bir beyaz trombüs (5). Damar yaralanmasında trombositler, trombüs oluşturmak için subendotele yapışarak aktive edilir, bu da trombositlerde sitokinler ve büyüme faktörleri olarak depolanan bazı faktörlerin salınımına yol açar (6). Bu faktörler arasında PDGF-B, depoda saklanır. Trombositlerin a-granülleri ve trombosit salma reaksiyonunda serbest bırakılır; bu nedenle, plazma PDGF'deki bir artış trombosit aktivasyon durumunu yansıtır (7). Eğer PDGF-B konsantrasyonu, sağlıklı veya normal kontrollerde standart bir değerden üstün ise, bu durum, tromboz gelişme riskini veya varlığını gösterir (8).

Çalışmamızda PTE şüphesi taşıyan hastalarda, duyarlılığı (sensitivite) ve özellikle özgüllüğü (spesifite) daha yüksek bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini tespit etmek amacıyla PDGF-B'nın PTE tanısı alan hastalarda ve kontrol grubunda düzeyleri araştırılarak elde edilen veriler ışığında tanısal algoritmalarda PDGF-β yer edinmesi için literatüre bilgi sağlanması; iyonize radyasyon, kontrast maddeye bağlı yan etkilerin, hastaların acil serviste geçirdikleri sürenin uzamasının ve pahalı görüntüleme yöntemlerinin gereksiz kullanımının önüne geçilmesi planlandı.

GENEL BİLGİLER

PULMONER EMBOLİ

Tanımı

PTE; %90'nın üzerinde bir oranla derin venlerden kaynaklanan trombüslerin pulmoner arter yatağını tıkaması sonucu insanlarda akut sağ kalp yetmezliğine gidebilecek kadar kardiyopulmoner hasar oluşturan bir durumdur (1).

Ölüm nedenleri arasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde miyokard infarktüsü (MI) ve serebrovasküler hastalık (SVH)'tan sonra en fazla görülen 3. sıradadır (1,9). Ayaktan başvuran hastalarda olduğu gibi yatan hastalarda da %12 gibi yüksek mortalite oranına sahiptir (10). Hastaların bir kısmı tanı konulamadan hayatlarını kaybettiği için prevalansı net bilinmemekle birlikte tanımlanamayan kardiyak arrest olgularının %8 ila 13'ünün PTE kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir (11,12).

Epidemiyolojisi

Popülasyonda venöz tromboemboli (VTE) insidansıyla ilgili olarak ülkeden ülkeye farklılılar görülebilmektedir. VTE'nin insidansı yıllık 100.000'de 23-269 olarak literatürde bildirilmektedir (13). İnsidansı cinsiyete göre farklılık göstermediği belirtilse de; kadınların oral kontraseptif kullanması, gebelik ve postpartum dönemde tromboz riskinde artış görülmesi nedeniyle riski biraz daha yüksek seyretmektedir (14-16). Gebelerde VTE riskinin, gebe olmayanlarla karşılaştırıldığında riskin 5 kat fazla olduğu; postpartum dönemde ise normal bir bireye göre 60 kat risk taşıdığı belirtilmektedir. Gebelik ile ilişkili VTE'nin en fazla risk

taşıdığı dönemin son trimester ile postpartum 6 haftalık süreç arasındaki dönem olduğu belirtilmektedir (17). Bunun yanında VTE riski yaşla da artmaktadır. 80 yaş ve üzeri olgular ile 50 yaşın altındaki olgularla karşılaştırıldığında; 80 yaş ve üzeri olgularda 10 kat fazla oranda görülmektedir (18,19).

PTE morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. PTE tedavi edilmez ise %25-30 oranında ölümcül seyreder iken, tedavi ile bu oran %2-8'lere düşmektedir (20). Eğer PTE semptomatik ise bu olgularda ölüm riski, sadece derin ven trombozu (DVT) olan olgulara nazaran 18 kat daha yüksek bulunmuştur (14). Literatürde, DVT için 30 günlük mortalite oranı %4,6 olarak bildirilirken, bu oran PTE'de %9,7 olarak bildirilmiştir. Yine bu çalışmada DVT için 1 yıllık mortalite %21 olarak belirtilirken, bu oran PTE'de %22,9 olarak bildirilmiştir (21). Literatürde başka bir çalışmada, Avrupa ve Kuzey Amerika'da 7 ükede ve 52 hastanede yapılan toplam 2454 akut PTE hastasının dahil edildiği ICOPER çalışmasında; 3 aylık mortalite oranının %17,4 olduğu; 70 yaş ve üzeri olma, kanser varlığı, konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve hipertansiyon öyküsünün olması, takipne ve ekokardiyografide sağ ventrikül yüklenme bulgularının görülmesinin en önemli prognostik faktörler olduğu belirtilmiştir (22).

VTE'de %5 ila 30 olguda tedavi olmasına rağmen tekrar VTE oluşumu görülebilmektedir (20). Bu olgularda tekrar VTE oluşumu ilk 10 yıl içinde olabilmektedir fakat en sık olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aylık süredir. Bu olgular içinde idiopatik olanlar, kanser, nörolojik hastalık ve kalıstal trombofili öyküsü olan hastalarda tekrar riski en yüksek iken; geçici risk faktörlerinden (travma ve cerrahi öyküsü) kaynaklı oluşan VTE'nin tekrar oranı en düşüktür (23). Bu olgularda kalıtsal eksikliklerin (Protein C, protein S ve antitrombin eksikliği) olması nüks riskini 2 kat artırsa da antikoagülan tedavi sonrası D-dimerin yüksek seyretmesi de nüks için bağımsız bir prognostik faktördür (20).

Patofizyoloji

PTE, sıklıkla DVT sonrası ortaya çıkan bir komplikasyondur. PTE olgularının büyük bir bölümü bacak derin venöz sistemden kopan trombüs veya trombüs parçalarından kaynaklı oluşmaktadır (1, 24). İlk olarak Rudolf Virchow adında bir patolog tarafından 1856 yılında DVT oluşumu için 3 faktörlü bir triad tanımlanmıştır. Bu triad içinde endotel hasarı, staz ve hiperkoagülopati yer almaktadır. Bunun yanında fibrinolitik mekanizmalarda bir defeketin ya da anomalinin olması trombüs riskini artırmaktadır (25-27). Bunun yanında PTE oluşmasında

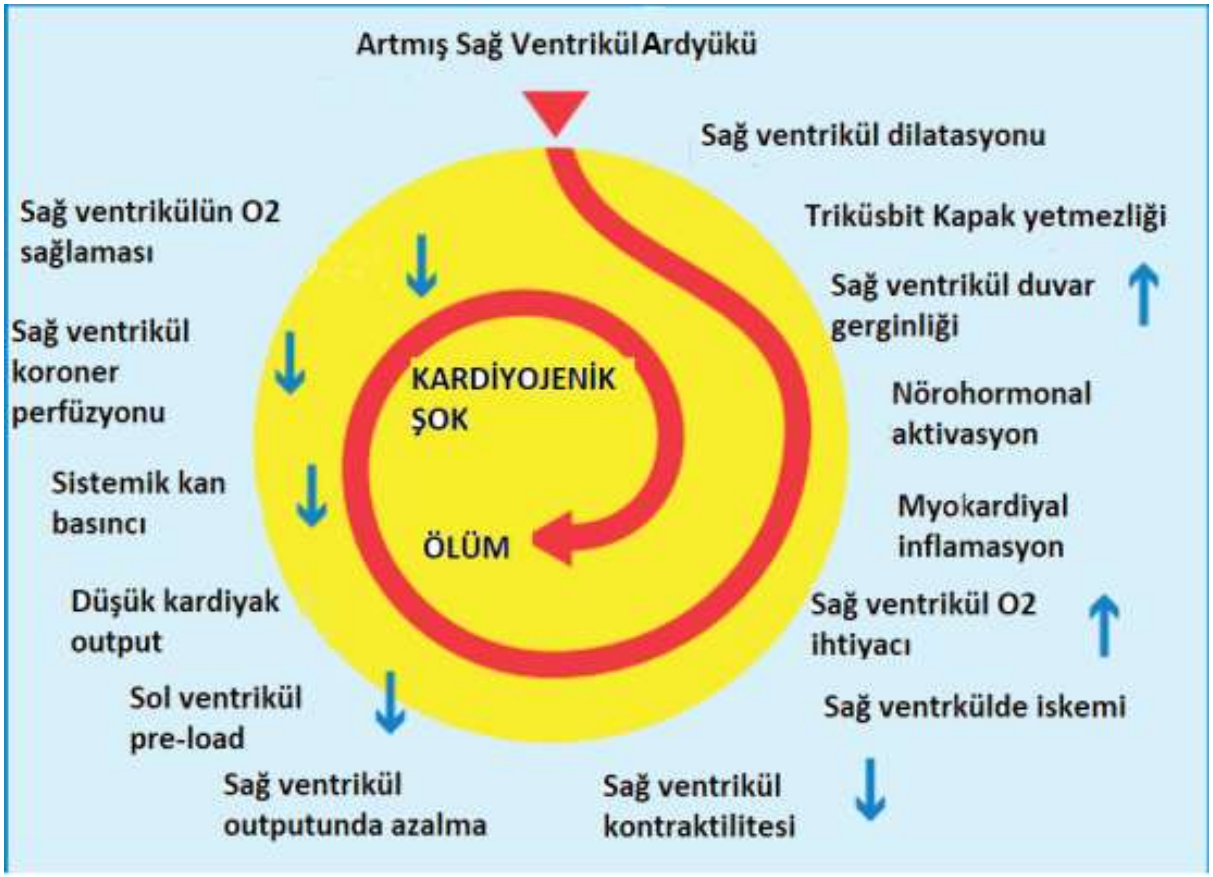
patofizyoloji ve oluştuktan sonra ortaya çıkan klinik bulgular ise 4 ana faktöre bağlı ortaya çıkmaktadır. Bu faktörler arasında:

- Tıkanan vasküler yatağın çapı ve embolinin büyüklüğü,
- Hastanın kardiyopulmoner rezervi,
- Trombositten koagülasyon için salgılanan tromboksan, serotonin ve fibrinopeptid B'ye bağlı oluşan vazokonstrüksiyon,
- Pulmoner arter dilatasyonuna bağlı oluşan reflex vazokonstrüksiyondur (28,29).

DVT sonucu oluşan trombüsler inferior vena cava (İVC) tarafından sağ atriyuma, oradan sağ ventriküle ve oradan pulmoner arterlere ulaşır. Bu trombüs, yaptığı kısmi ya da tam tıkanıklığa bağlı klinik bulgu vermektedir. Ayrıca bu trombüslerden büyük olanları ana pulmoner arter ve lober dallara giderse hemodinamik instabilite ortaya çıkabilmetedir. Bununla birlikte; daha küçük dallara yerleşmesi sonucunda da hemoptizi, parietal plevradada inflamatuar yanıtı tetikleyen plevral ağrıya ve irritasyon öksürüğüne, ateşe ve plevral konsolidasyona neden olurlar. Tüm olguların %10 kadarında enfarktüs oluşur, bu küçük trombüslerin distale giderek subsegmental ve segmental dallara yerleşmesinden kaynaklanır. (30,31).

Akut oluşan PTE'nin patofizyolojisinde ana mekanizmada trombüsün obstürksiyon yaparak pulmoner vasküler direnç oluşturması, vasküler obstrüksiyon nedeniyle alveolar ölü boşlukların artması ve bu nedenle gaz değişim alanının azalmasıdır. Bununla birlikte irritant reseptörlerin uyarımı sonucu oluşan alveolar hiperventilasyon, bronkokonstriksiyon kaynaklı hava yolu direncinde artış, sürfaktan kaybı, alveolar hemoraji ve pulmoner ödem oluşmasıdır. Bu oluşan patolojiler sebebiyle hipoksi ve hiperkarbi tablosunda artışa neden olur. Akut PTE'de, sağ ventrikül (RV) yetmezliğinin oluşmasında vasküler obstrüksiyonun yaygınlığı, daha öncesinde altta yatan kardiyopulmoner hastalığın olması ve ortaya çıkan nörohormonal yanıtın büyüklüğü rol oynamaktadır. Pulmoner arteryal (PA) basınçta ani bir artışa neden olur ve bu da RV'e art yüke neden olmaktadır. Bu durum RV'de duvar gerilimini arttıracaktır. Sol ventrikül (LV)'e göre daha önce miyokard dokusu olan RV bu basınç ve art yük artışına adapte olamayıp genişlemeye ve sistolik fonksiyonunu yerine getirememeye başlayacaktır. Akut olarak genişleyen RV, interventriküler septum sola şift yaparak LV'nin diyastol sırasında dolunumu ve kompliyansı kısıtlamaktadır (Ekokardiyografide D bulgusu). LV'nin bu kompliyans ve diyastolik yetmezliği nedeniyle kardiyak output düşer ve sistolik basınç düşer. Bu durum sonucunda koroner arterlerin perfüzyonu bozulur ve bir yandan da miyokardiyal iskemi oluşmaya başlar. Masif PTE oluşması sırasında RV duvar gerilimi artar

ve sağ koroner arter (RCA) akımı azalır. RV oksijen ihtiyacı bir yandan artarken bir yanda da RCA akımının azalmasına bağlı olarak miokardiyal iskemi artar ve bu durum bir süre sonra kısır döngüye girer. Bu kısır döngü kırılmaz ise, sonucunda sağ miyokard infarktüsü, dolaşım kollapsı ve ölümle sonuçlanabilmektedir (32) (Şekil 1).



Şekil 1 Akut PTE'de oluşan sistemik döngü ve hemodinamik instabilite mekanizması

Risk Faktörleri

PTE ile DVT'nin risk faktörleri benzer olmaktadır. PTE için çevresel ve genetik birçok faktör rol oynamaktadır. Genetik ve kazanılmış risk faktörleri Tablo 1'de verildi.

Genetik risk faktörleri PTE olgularının yaklaşık olarak %25-50'sinde bulunur. Faktör V Leiden mutasyonu ve prothrombin G20210A mutasyonu en sık görülen kalıtsal trombofili nedenleri içinde yer almaktadır. Bu mutasyonlardan sonra en sık görülen patoloji protein C, S ve antitrombin III eksikliğidir. Faktör V Leiden mutasyonu, aktif protein C direncine neden olur. Bu mutasyonu heterozigot taşıyan kişilerde PTE için 5-10 kat yaşam boyu risk varken; homozigot gösteren kişilerde 80 kat PTE riski vardır (33). Protrombin G20210A gen mutasyonunun çok sık görülmediği düşünülse de, toplumda %2-4 oranında tespit edilmektedir

(34). Bunun yanında Faktör V Leiden mutasyonu toplumda %2-12 arasında tespit edilen en sık trombofili nedeniyken; PTE olan olgularda %5-25 arasında görüldüğü bildirilmektedir (13).

Tablo 1. PTE için kazanılmış ve genetik risk faktörleri

Genetik Faktörler	Kazanılmış Faktörler
Faktör V Leiden mutasyonu	Büyük kemik kırığı
Protrombin G20210A mutasyonu	Major cerrahi girişim
Protein C ve S eksikliği	Major travma
Antitrombin III eksikliği	MI
Hiperhomosisteinemi	Spinal Kord yaralanması
Faktör VII, VIII, IX eksikliği	İmmobilizasyon
Plazminojen eksikliği	KKY
	Kemoterapi
	Antifosfolipit sendromu
	Oral Kontraseptif kullanımı
	Malignite
	SVO öyküsü
	Aşırı Kilo
	Gebelik
	Santral venöz kateterizasyon
	Uzun süreli seyehat

Genetik risk faktörleri PTE olgularının yaklaşık olarak %25-50'sinde bulunur. Faktör V Leiden mutasyonu ve prothrombin G20210A mutasyonu en sık görülen kalıtsal trombofili nedenleri içinde yer almaktadır. Bu mutasyonlardan sonra en sık görülen patoloji protein C, S ve antitrombin III eksikliğidir. Faktör V Leiden mutasyonu, aktif protein C direncine neden olur. Bu mutasyonu heterozigot taşıyan kişilerde PTE için 5-10 kat yaşam boyu risk varken; homozigot gösteren kişilerde 80 kat PTE riski vardır (33). Protrombin G20210A gen mutasyonunun çok sık görülmediği düşünülse de, toplumda %2-4 oranında tespit edilmektedir (34). Bunun yanında Faktör V Leiden mutasyonu toplumda %2-12 arasında tespit edilen en sık trombofili nedeniyken; PTE olan olgularda %5-25 arasında görüldüğü bildirilmektedir (13).

PTE insidansı yaşla korele olup, yaş arttıkça artmaktadır. 40 yaş üstünde her 10 yıl için risk iki katına çıkmaktadır. 80 yaşından sonra 40 yaşlarındaki bir bireye göre PTE riski yaklaşık 10 kat artış gösterir (33,35).

Majör cerrahi girişim, PTE için başlıca risk faktörü olmaktadır. Son 1-3 ay içinde gerçekleşen cerrahi girişim, PTE riskinde yaklaşık 4-22 kat artış göstermektedir (13,36,37). Bununla birlikte oluşan immobilizasyon durumu da PTE için önemli bir risk faktörüdür. 1 haftadan uzun süren immobilizasyonun bile PTE için risk faktörü olduğu akıldan

çıkarılmamalıdır. Cerrahi servisinde yatan hastaların %40'ında, dahiliye birimine yatırılan hastaların ise %20'sinde PTE gelişmektedir. Hastane içi ölümlerin yaklaşık %20'si yine PTE'ya bağlı gelişmektedir (37).

Bu risk faktörleri dışında; sigara kullanımı, obezite varlığı, hiperkolesterolemi (HL), hipertansiyon (HT) ve diyabetes mellitus (DM) varlığı direkt ya da indirekt yayın risk faktörleri arasında yer almaktadır (38,39). MI ve KKY öyküsü varlığı da PTE için riski artırmaktadır. Kardiyak ejeksiyon fraksiyonu (EF) düştükçe PTE için predispozan faktör olmaktadır (40). Bunun tam tersi de geçerlidir. PTE geçiren hastalarda MI riski 1 yıl içinde 2,6 kat artış ve inme riski 2,9 kat artış göstermektedir (41).

Malignitenin PTE ile ilişkisi bilinmektedir. Malignite hastalarında PTE riski yaklaşık %4-28 oranında artış göstermektedir. Tanı anında metastatik olan malignitelerde bile, lokalize olanlara göre 1,4-21,5 kat fazladır. Bununla birlikte kemoterapi yada immün modülatör tedavi alan hastalar bu risk daha da artış göstermektedir (13).

Klinik

PTE'de üç farklı şekilde klinik olabilmektedir. Bunlar; masif, submasif ve non-masif şeklindedir. Masif PTE'de, RV yetmezliği bulguları mevcut ve buna hiptansiyon, kardiyojenik şok ya da kardiyopulmoner arrest eşlik etmektedir. Submasif PTE'de ise; hasta normotansif iken, RV'ün hipokinetik ve dilatasyonu gibi RV yetmezlik bulguları oluşabilmektedir. Non-masif PTE'de ise hem hasta normotansif hem de ekokardiyografi (EKO)'da RV yetmezlik bulgularına rastlanmamaktadır. Bu sınıflandırma hem klinik seyir, hem tedavi hem de takip ve mortalite için önemlidir (42).

PTE hastalarında görülen dispne, taşikardi, takipne, göğüs ağrısı gibi yaygın semptomlar spesifik bulgular değildir. PTE'de klinik çok sessizden mortalite gibi çok gürültülü şekilde ortaya çıkabilmektedir (Tablo 2) (43). En sık semptom ani başlayan dispne iken bunu göğüs ağrısı, öksürük ve bacaklarda ağrı takip etmektedir. Hemoptizi PTE hastalarında çok sık rastlanan bir bulgu değildir (Sadece %13 olguda görülür). Aritmi, senkop ve hemodinamik kollaps çok az görülen şikayet ve bulgular arasındadır.

PTE olgularında klinik için birçok faktör etkilidir. Bunlardan bazıları; embolinin boyutu, yeri, sayısı, rezolüsyon hızına, tekrar edip etmemesine, hastanın yaşı, komorbid durumu ve kardiyak rezervine (EF, RV yetmezliği öyküsü, vb) bağlı olarak değişebilmektedir (42,44). Bu konuda ülkemizde yapılmış çalışmalarda; dispne olguların %50,7-81,5'inde görülürken; göğüs ağrısı %55,1-84,8); çarpıntı %10,1-50; öksürük %31,9-78,4; takipne %6,1-80 ve DVT %16,9-56,4 oranında görülmektedir (45,46).

Tablo 2. PTE'de görülen semptom ve bulgular

Semptomlar	Bulgular
Ani başlayan dispne	Takipne (>20 /dk)
Batıcı tarzda göğüs ağrısı	Ateş
Hemoptizi	3.ve 4.kalp sesi duyulması
Çarpıntı	Taşikardi
Senkop / Presenkop	Pulmoner 2. seste şiddetlenme
Anksiyete	Triküspid yetmezlik üfürümü
Öksürük	Raller
Bacakta şişme, kızarıklık, ağrı	DVT Bulguları

Senkop ve presenkop PTE'de seyrek görülen sikayetler arasında yer almaktadır. Ancak olması durumunda trombüs yükünü gösterebilir. Senkop ile başvuran PTE olgularının %65-70'inde ana ya da lober arterlerde büyük trombüsler vardır (47). Hastaların %60-70'inde batıcı tarzda göğüs ağrısı mevcuttur. Bu duruma neden olan şey ise; küçük trombüslerin periferik arterleritıkayarak periyetal plevrayı etkileyen inflamatuar yanıtı başlatmasıdır. Eğer kardiyopulmoner hastalık nedenli vasküler patoloji varsa infarktüs daha hızlı ortaya çıkabilmektedir.

Trombüs, pulmoner arterlerin %50'sinden fazlasını kaplıyorsa genellikle ani başlayan dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok bulguları olabilmektedir. Sıklıkla çift taraflı tutulum görülmektedir. Bu hastalarda dispne, hipotansiyon (sistolik <90 mmHg, diyastolik tansiyon <40 mmHg olması) ve şok bulgularına ek olarak taşikardi, takipne, siyanoz ve apati görülebilmektedir (48,49).

Tanısı

PTE'de klinik skorlama sistemleri: PTE şüphesi olan olgularda, hastalık risk durumlarını (hafif, orta, yüksek olasılıklı) belirlemek hem tanı hem de tedavi basamaklarında klinisyene yarar sağlamaktadır. D-dimer tetkiki ile klinik skorlama sistemlerinin birlikte kullanımı, klinisyenin ekstra %30 hastada gereksiz tetkik isteğini engelleyecektir (50).

PTE için kullanılan klinik skorlama sistemleri içinde en önde Wells (Kanada) skorlama ve Geneve (Cenevre) skorlama sistemi bulunmaktadır (Tablo 3 ve 4) (51-54).

Bu klinik olasılık değerlendirmelerde hastalar hafif, orta ve yüksek klinik olasılık olarak sınıflandırılmaktadır. PTE şüphesi olan normotansif hastalarda, D-dimer testi negatif olarak sonuçlanır ve klinik skorlamalardan düşük-orta klinik olasılık olarak sınıflandırılırsa tedavisiz izlem planlanır. Bu hastalar için yapılan araştırmalar sonucunda düşük-orta olasılık olan ve taburcu edilen olgularda PTE insidansı %0,14 olarak bulunmuştur (52).

Tablo 3. Wells Klinik Skorlama Sistemi Parametreleri ve Puanlaması

Parametre	Puan
DVT semptom ve bulguları	3,0
Alternatif tanı bulunamaması	3,0
Taşikardi (>100 atım/dk)	1,5
Son 1 haftada immobilizasyon ya da cerrahi öykü	1,5
Geçirilmiş PTE ya da DVT öyküsü	1,5
Hemoptizi	1,0
Malignite	1,0
<2,0 puan: Düşük klinik olasılık	≤4 puan: PTE olası değil
2,0-6,0 puan: Orta klinik olasılık	>4: PTE olası
>6,0 puan: Yüksek klinik olasılık	

Tablo 4 Geneva Klinik Skorlama Sistemi Parametreleri ve Puanlaması

Parametre	Puan
>65 yaş	1
DVT veya PTE öyküsü	3
1 hafta içinde cerrahi öyküsü	2
Aktif malignite olması	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Nabız: 75-94 atım/dk	3
Nabız: >95 atım/dk	5
Bacaklarda ağrı ya da tek taraflı ödem	4
<3 puan: Düşük klinik olasılık	0-5 puan: PTE olası değil
4-10 puan: Orta klinik olasılık	>6: PTE olası
>11 puan: Yüksek klinik olasılık	

PTE sadece Wells ve Geneve skorlama sistemi ile değerlendirildiğinde; klinik olasılık düşük olan hastalarda PTE prevelansı %10, orta klinik olasılık olan hastalarda %30-40 ve yüksek riskli hastalarda %67-81 olarak tespit edilmiştir. Düşük ve orta riskli hastalarda klinik skorlama sistemleri ile birlikte D-dimer negattifliği PTE'yi ekarte etmemize fayda sağlayacaktır.

Geneve skorlama sistem, sadece ayaktan başvuran hastalarda anlamlı sonular vereceğinden yatan hastalarda Wells skoru kullanılabilir (53,55).

Laboratuar Testleri

Hastalarda risk faktörleri de dahil olmak üzere ayrıntılı anamnez ve fizik muayene (FM) yapılmalıdır. Ancak bu şekilde tanıya giden yolda en fazla bilgi toplanabilmektedir. PTE'ye spesifik klinik ve FM yoktur. Bu nedenle tanısı zor olan bir solunumsal patolojidir. Çeşitli biyokimyasal test tipleri olsada bu laboratuar testleri PTE tanısını doğrulamaktan öte diğer nedenlerin ekartasyonu için yapılmaktadır.

D-Dimer: D-dimer, fibrinolitik sistem sayesinde yeni oluşmuş trombüsün parçalanması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür. PTE şüphesi olan hastalarda en sık akla gelen ve bakılan laboratuar testidir. Birkaç yöntemle ölçülebilmektedir. ELİSA ve turbodimetrik kantitatif ökçüm yöntemleri, kalitatif ölçümler için ise mikrolateks, "Red Cell" aglütinasyon ve klasik lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır. Bu testler arasında ELISA ve türbidimetrik testler en duyarlı olanlarıdır (56,57).

Klinik olasılık skorlama sistemleri verilerini D-dimer ile birlikte değerlendirdiğimizde; tanısal işlemlerim %30'una ihtiyaç olmadığı bildirilmiştir. Yapılan çok merkezli bir çalışmada; çalışmaya katılan 3306 hasta ile yapılan çalışma sonucunda: d-dimer negatif, Wells klinik olasılık skoru negatif bile olsa; 3 ayın sonunda PTE mortalite binde 4 oranındadır (49,58). D-dimerin negatif prediktif değeri (NPD) önemlidir, ancak özgüllüğü düşük bir tanısal testtir. Enfeksiyon durumlarında, gebelikte, travma ya da geçirilmiş cerrahi sonrasında yüksek saptanabilmektedir (59,60). Bu nedenden dolayıdır ki bu hastalarda D-dimer yüksekliği var fakat kliniği yok ya da hekimi düşündürmüyor ise D-dimer yüksekliği göz ardı edilmelidir.

D-dimerin sınır değerleri hesaplanırken bazı hesaplamalar işin içine girebilmektedir. Normal şartlarda D-dimer için üst sınır 500 ng/mL (ELİSA testi) üstünde patolojik sayılırken; son Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology- ESC) rehberinde, 50 yaş ve üzeri hastalar için D-dimer değeri hesaplarken "Yaş x 10" hesaplaması önerilmektedir (10,61).

Arteriyal Kan Gazı: Akut PTE hastalarında emboli oluştuktan sonra ilk görüşen bulgular; hipoksi, hipokapni ve solunumsa alkolazdır (45). Bunun yanı sıra solunumsal alkolazın akciğer ödemi, pnömoni ve gebelik gibi fizolojik ve patolojik durumlara bağlı olarakta ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Akut PTE olgularında arteriyal kan gazında saturasyon %95 ve üzerinde ise mortalite düşük olarak bulunmuştur (62).

Kardiyak Enzimler: PTE hastalarında klinik kadar kardiyak biyobelirteçler de önemlidir. Hastalarda eğer kardiyopulmoner rezerv düşük ise küçük bir emboli bile kliniği çok hızlı bozabilmektedir. Bu hastalarda yapılan EKO ve laboratuar değerlendirmesi sonucunda reperfüzyon tedavisi planlanabilmektedir.

Kardiyak enzimlerden özellikle troponin I ve/veya troponin T yüksekliği, RV MI düşündürmektedir. Kardiyak enzim yüksekliği olan PTE olgularında mortalite yaklaşık 5 kat artmış olarak bulunmuştur (63). Lankeit ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; yüksek duyarlı troponin T (HsT)'nin NPD'nin daha iyi olduğu ve %98 duyarlılıkla PTE'yi dışlayabildiği gösterilmiştir (64).

Ventrikül duvar gerginliğinin arttığı durumlarda ventrikül duvarından brain natriuretik peptit (BNP) ve N-terminal (NT) pro BNP salgılanmaktadır. PTE'li olgularda RV duvar gerginliğinin artması sonucu kanda BNP ve NT-proBNP değerinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum BNP ve NT-proBNP'nin akut PTE durumunda kardiyak hemodinami ve disfonksiyonu göstermede önemli bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir (65,66). Bununla birlikte BNP ve NT-proBNP'nin hemodinamisi stabil olan hastalarda düşün mortaliteyi düşündürebileceği, taburculuk ve ayaktan takip için kullanabileceği öne sürülmektedir (53).

Görüntüleme Testleri

Akciğer Grafisi (PAAC): PTE olgularında PAAC'de görülen spesifik bir bulgu yoktur. Bunun yanında spesifik olmayan bazı patolojik bulgular bulunmaktadır. Ancak hastaların %12-22'sinde normal PAAC görülebilmektedir (67). PAAC, PTE şüpheli hastalarda ekartasyon için kullanılan ilk görüntüleme tetkiklerin önünde gelir.

Ekokardiyografi: EKO'da, PTE şüpheli hastada uygulayıcı, proksimal pulmoner arterde trombüsü gördüğünde PTE tanısı konulabilmektedir. Ancak bu durum sık bir durum değildir. Yine kesin olmamakla beraber, transtorasik EKO (TTE)'da RV ya da RA'da görülen

trombüs ve RV yüklenme bulgusu varlığı PTE'yi desteklemektedir. TTE daha sıklıkla unstabil hastalarda tanıyı desteklemek ve klinisyene trombolitik başlamak için yol gösterici görevi almaktadır. PTE olgularının yaklaşık %30-40'ında PTE'yi destekleyici bulgu mevcuttur (47). Ayrıca TTE, BT'e görderilemeyecek veya unstabil olan ve masif PTE düşünülen hastaların ilk değerlendirme aracıdır.

Alt ekstremite venöz doppler ultrasonografi: PTE, alt ekstremite venöz sistemden kaynaklı trombüslerle ilişkili bulunmuştur (68). Yapılan çalışmalarda PTE olan olguların yaklaşık %60'ında proksimalde, yaklaşık %20'sinde distal venlerde trombüs olduğu; bu olgularında yaklaşık yarısının asemptomatik olduğu bildirilmiştir (53). PTE şüpheli hastalarda eğer DVT mevcut ise ek tetkike gerek duyulmadan antikoagülan başlanması için bir endikasyondur. DVT şüpheli olgularda ilk yapılması gereken görüntüleme ise kompresyon ultrasonografi (USG)'dir. Kompresyon USG proksimal DVT için %95 sensivite ve %98 spesifiteye sahiptir (69).

Spiral BT Anjiografi: PTE olgularında trombüs tespitinde segmental dallara kadar tarama yapmaya olanak sağlayan görüntüleme tetkikidir. Dedektör sayısının artması ile sensivite artmaktadır (70). En iyi görüntü imajları için hastanın hareketsiz ve 30 sn nefesini tutması ile sağlanmaktadır. Kontrast yetersizliği ve hareket artefaktları nedeniyle olguların yaklaşık %10'unda uygunsuz görüntüleme yapılabilmektedir (71). Kreatinin yüksekliği olan ya da glomeruler filtrasyon hızı (GFR) < 50 mL/dk olan olgularda öncelikli olarak spiral BT angiografi düşünülmemeli; kreatinin <1,1 olan olgularda ise çekim öncesi ve sonrasında kontrast nefropatisi durumu göz önünde bulundurularak hidrasyon yapılmalıdır (72).

Akciğer Sintigrafisi: Çok dedektörlü BT kullanımının sıklaşması sonrasında kullanımı azalmış olsa da seçilmiş vakalarda (böbrek yetmezliği, kontrast madde alerjisi olan olgularda ve spiral bt ile tanı konulamayan olgularda) halen kullanılmaktadır. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterdeki perfüzyon defektlerini tespit etmektedir. Fakat bu durum nonspesifiktir. Vaskülit, pulmoner arter atrezisi, pnömoni, pulmoner ödem, astım, KOAH, akciğer maligniteleri, pnömotoraks ve plevral efüzyon gibi patolojiler de akciğer perfüzyonunu bozan patolojiler arasındadır (73). Ventilasyon sintigrafisi, akut PTE dışında perfüzyon defektlerine yol açabilen fakat ventile olmayan anormal akciğer alanlarını gösterir ve perfüzyon sintigrafisinin spesifitesini artırmaktadır.

PTE şüpheli hastada, eğer kardiyopulmoner rezervi düşüren bir hastalık yoksa ve çekilen perfüzyon sintigrafisi normal ise PTE'yi dışlamak için yeterlidir (59,74). Sintigrafide herhangi bir bulgu olmayan PTE şüpheli olgularda, PTE riski %1'den az olarak bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada, yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılık düşünülen PTE şüpheli hastaların %96'sında anjiografi ile tanı doğrulanmıştır (59). PTE öyküsü olan hastalarda tekrar şüpheli bir durum oluştuğunda sintigrafide ekartasyon yapılamayacaktır ve bu yüzden alternatif bir yönteme başvurulmalıdır.

Manyetik Rezonans (MR): MR, pulmoner arterlerdeki trombüsün doğrudan görüntülemesini sağlar. MR, kontrast madde allerjisi olan hastalarda ya da böbrek fonskiyonları bozulmuş olan hastalarda alteranatif görüntüleme yöntemi olabilmektedir. Radyoaktif madde içermemesi nedeniyle gebelerde PTE tanısı için kullanılabilmektedir. Subsegmental dalların gösterilmesinde efektif olmayabilir. Hareket artefaktı olan hastalarda tanısal yetersizliğe neden olmaktadır (75).

Pulmoner Anjiografi (PAG): PAG, PTE için altın standart testtir. PAG'ın tanısal değerliliği değişken olmakla birlikte yapan hekimin deneyimine bağımlıdır (76). PAG, genellikle hemodinamik instabil hastalarda daha uygun olsada, işlemin mortalitesi yaklaşık %2, stabil hastalarda işlemin mortalite oranı %1'den azdır (77). Morbidite, hastaların yaklaşık %5'inde görülmektedir. Bu durum hastalarda kateter yerleştirilmesi, kontrast reaksiyonu, aritmiler ve solunum yetmezliğine bağlı gelişmektedir (77).

Tedavisi

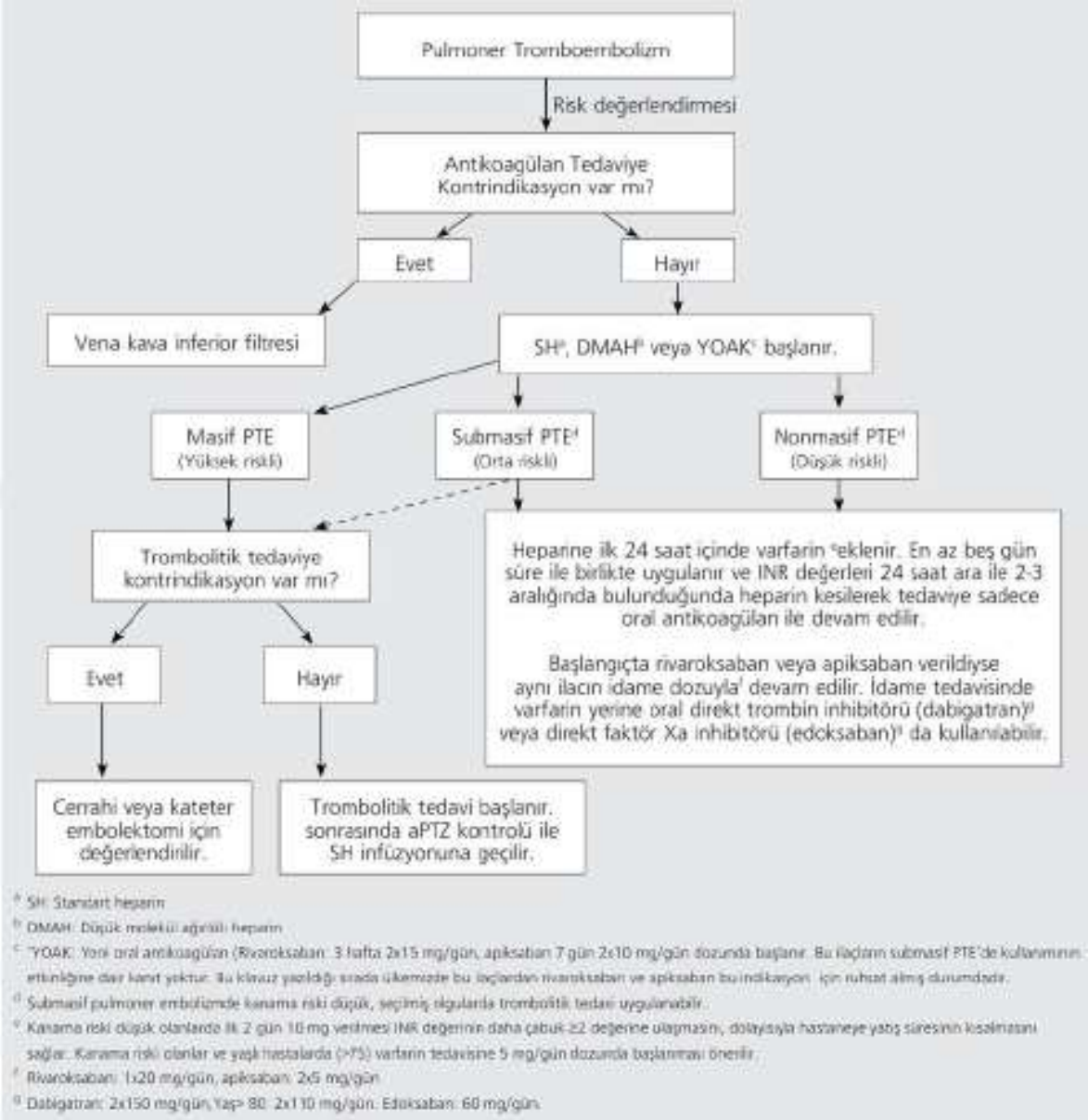
PTE için yüksek riskli hastalar, kötü progresyon ve kanama riski için öncelikli olarak değerlendirilmelidirler. Hastalarda eğer kanama riski düşük ya da yok olarak değerlendirildi ise, hastaya tanı dışlanana kadar düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), heparin ya da yeni nesil antikoagülan ilaçlardan biri ile medikasyon başlamalıdır. Eğer orta riskli bir hasta ise tanısal testler 4 saatten fazla sürecek ise; düşük riskli hastalarda ise süreç 24 saatten uzun sürecekse yine antikoagülan tedavinin başlanması önerilmektedir. Masif PTE kuşkusunda yüksek doz (aPTT > 80 olacak şekilde) unfraksiyone heparin verilmelidir. PTE tanısı doğrulandığında ise heparin tedavisinin 5 güne kadar devam edilmesi önerilmektedir. Eğer tedavi rivaroksaban ile planlanıyorsa 3 hafta, apiksaban için ise 7 gün devam edilmelidir.

Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu durumlarda vena cava inferior (VCI) filtresi uygulaması düşünülmelidir.

Submasif ve nonmasif PTE olgularında, ilk 24 saatte antikoagülan (warfarin) tedavinin başlanmasıda önerilmektedir. Kanama riski düşük olgularda 2 gün warfarin kullanımı International Normalized Ratio (İNR)'nin 2,0-3,0 hızlıca gelmesini sağlayacak ve hastane yatış süresini kısaltacaktır. Hasta eğer 75 yaş ve üzerinde ise kanama riski nedeniyle warfarin tedavisi 5 mg/gün şeklinde başlanması daha güvenli bulunmuştur. Hastanın iki kez bakılan İNR değeri eğer 2,0-3,0 arasında görülür ise DMAH tedavisi kesilir ve warfarin tedavisi en az 3 ay olmak üzere planlama yapılır. Eğer tedavi başlangıcı rivaroksaban ya da apiksaban ile başlanmış ise aynı ilacın idame dozu ile tedaviye devam planlanır. Eğer tedavi başlangıcı yeni nesil antikoagülan olan rivaroksaban ya da apiksaban ile başlanmış ise aynı ilacın idame dozu ile tedaviye devam planlanır.

Şok bulgularının olduğu ve hipotansiyonun görüldüğü masif PTE olgularında ise majör kontrendikasyonu yok ise trombolitik tedavi verilmesi düşünülmelidir. Trombolitik tedavi yapıldıktan sonra hastalarda aPTT düzeyi kontrol edilerek standart heparin infüzyonuna geçilmelidir. Bu hastalarda bolus heparin ön planda düşünülmemelidir.

Kateterizasyon ya da cerrahi embolektomi tedavisi, trombolitik tedavi yapılamayan ya da başarısız olan masif PTE olgularında düşünülmelidir. Bunun yanında submasif PTE olgularında EKO'da RV disfonksiyonu bulunuyorsa; hastanın kanama riski yüksek değil ise bu hastalar içinden seçilmiş vakalarda kurtarıcı fibrinolitik tedavi planlanabilmektedir (Şekil 2) (78).



Şekil 2 PTE'de tedavi algoritması

PTE olgularında PESI skorlaması I ya da II veya sPESI=0 olan olgularda kötü prognoz için düşük risk taşımaktadırlar. Bu gruptaki hastalar (nonmasif PTE) erken dönemde taburcu edilebilir ve antikoagülan tedaviye evde devam edebilir. PESİ sınıf III ve IV olan veya sPESI ≥1 olan olgularda ise mortalite riski yüksektir. Bu hastalar içinden EKO'da RV disfonksiyonu saptanan submasif PTE hastalarında kardiyak enzim pozitifliği de eklenirse yüksek riskli PTE hastaları sayılmaktadır. Bu hastaların yakın takibe alınıp, hemodinamisi bozulursa da kurtarıcı trombolitik tedavi göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca bu olgular içinden 75 yaş üstü olan hastalarda, trombolitik tedavi sonrasında kanama (intrakraniyal) riskinin fazla olduğu akılda tutulmalıdır. Bu nedenden dolayı 75 yaş üstü hastalarda yarı doz trombolitik tedavi ya da

trombolitik tedaviye alternatif olan embolektomi ya da cerrahi trombektomi düşünülmelidir (79,80).

TROMBOSİT KAYNAKLI BÜYÜME FAKTÖRÜ (PDGF)

PDGF, fibroblastlar, düz kas hücreleri ve diğer hücreler için önemli bir mitojendir. Başlangıçta PDGF, hücresiz plazma kaynaklı serumda bulunmayan tam kan serumunun bir bileşeni olarak tanımlandı (81,82). PDGF'nin daha sonra insan trombositlerinde de salındığı tespit edildi (83,84). Trombositlerin a-granülleri, PDGF için önemli bir depolama alanıdır ve literatürdeki son çalışmalar PDGF'nin bir dizi farklı hücre tipi tarafından sentezlenebileceğini göstermiştir. PDGF'nin α ve β alt tipleri birbirine çok fazla benzemekte ve birbirlerine disülfid bağları ile bağlanmaktadır. Bu bağlar arasındaki değişikliklerden karşımıza PDGF izomerleri çıkmakta ve bağlandıkları protein kinaz üzerinden etkilerini göstermektedirler. Bu reseptörlerde yine α ve β reseptörleri olarak bilinirler (85).

PDGF reseptörlerinin uyarımı sonucunda hücre büyümesi uyarılır. Bununla birlikte hücrelerin şekilllerinde ve hareketlerinde de değişiklik olmaktadır. Bunun nedeni olarak da PDGF'nin aktin filamanlarını düzenlemesi ve kemotaksiyi uyarması öne sürülmektedir. Bu hareketten kaynaklı olarak hücre PDGF'nin yoğun olduğu bölgeye hareket etmektedir. Bunun yanında PDGF hem yara iyileşmesinde hemde embriyojenik gelişim sürecinde önemli rol almaktadır. Fizyolojik gelişimler dışında PDGF'nin onkogenezisi de tetiklediği, bazı patolojik durumların da (ateroskleroz, fibrozis, tromboz) patogenezinde rol aldığı bildirilmektedir (86).

PDGF'nin Yapısı ve Sentezi

PDGF, disülfür bağlı A- ve B polipeptit zincirlerinin katyonik homo- ve heterodimerlerinden oluşan bir ailedir. PDGF'nin A ve B zincirlerinin olgun kısımları; 100 amino asit kalıntısı uzunluğundadır ve % 60 amino asit sekans özdeşliği gösterir. İki alt grup sistein kalıntıları ile birbirine tutulur ve dimer şeklini oluşturur. Disülfid bağlarının oluşturduğu düğüm şeklindeki sıkı bağlar nedeniyle PDGF- β izomeri oluşmaktadır. PDGF- β üç boyutlu yapısı ve yapısındaki bir amino asit sekansı nedeniyle VEGF'ye benzemekle kalmaz, aynı zamanda sinir büyüme faktörü ve Dönüştürücü büyüme faktörü (transforming growth factor)- β 'ya (TGF-b) bir miktar benzerlik gösterir (87,88).

PDGF'nin hem α hem de β zinciri öncül bir molekül olarak sentezlenir ve bu sentez memeli hücrelerinde, bakulovirüs ile enfekte olmuş hücrelerde, maya hücrelerinde ve ayrıca

bakterilerde yapılabilmektedir (89-92). PGDF birçok farklı hücre tipi tarafından sentezlenir (Tablo 5). Sentezi, düşük oksijen basıncına, trombine maruz kalma veya çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerle uyarılma gibi harici uyaranlara yanıt olarak sıklıkla artırılır. PDGF ifade eden çoğu hücre tipi hem A- hem de B-zincirlerini oluşturur, ancak iki zincirin ekspresyonu, hem transkripsiyonel hem de transkripsiyon sonrası seviyelerde bağımsız olarak düzenlenir (93-95).

Tablo 5 PDGF ve tiplerini salgılayan hücreler

Hücreler	**PGDF**	
	α	**β**
Fibroblast	+	+
Keratin hücreleri	+	+
Plasental sitotrofoblast	+	+
Leyding hücreleri	+	+
Renal mezengial hücreler	+	+
İskelet kas hücreleri	+	
Vasküler düz kashücreleri	+	+
Vasküler endotel hücreleri	+	+
Astrositler	+	
Nöronlar	+	+
Schwann hücreleri	+	+
Oositler	+	
Blastositler	+	
Uterus endometrium ve miyometrium	+	+
Retina pigment epitelyal hücreler	+	+
Makrofajlar	+	+
Plateletler ve megakaryositler	+	+

PDGF'nin transkripsiyon başlama bölgesinde herhangi bir durdurucu sinyal gen bölgesi saptanmamıştır. Bu yüzden transkripsiyon inhibisyonunun mekanizması hala aydınlatılamamıştır (96).

PDGF'nin Yapısı

PDGF, etkilerini hedef hücre üstündeki yapısal olarak ilişkili 2 protein tirozin kinaz reseptörlerini aktive ederek göstermektedir. Hücre dışında her reseptörün 5 tane immünglobülin benzeri bölgesi bulunurken; hücre içinde ise bu bölgelere bağlı bir tirozin kinaz parçası bulunmaktadır.

Alfa reseptörü, PDGF'nin hem α hem de β zincirine yüksek afiniteye sahiptir. β reseptörünün ise sadece β zincirine yüksek afinitesi vardır. Böylece PDGF-AA izomeri αα reseptör homodimerlerini uyarır. PDGF-AB izomeri αα homodimerlerini, αβ reseptör heterodimerlerini ve PDGF BB izomeri ise α ve β reseptörlerinin her üç dimerik kombinasyonlarını uyarır.

PDGF'nin Emriyogenez Etkileri

PDGF ya da PDGF'nin reseptörlerinin inhibisyonu ile yapılan çalışmalarda, bu dimerin ya da reseptörlerinin embriyogenezde ve sistemler üstünde önemli etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir. Hatta inhibisyonu yapılan fare deneylerinde, farelerin embriyogenez ya da perinatal dönemde öldüklerini tespit etmişlerdir. PDGF α ve β zincirlerinin ve reseptörlerinin embriyogenez sırasında aynı hücrelerde sentezlenebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu durum otokrin ve parakrin stimülasyonun göstergesidir. PDGF sentezindeki bozukluklarda birçok organ ve dokuda yapısal ve fizyolojik anormallikler tespit edilmiştir (97-99).

PDGF'nin Vasküler Sistem Üzerine Etkisi

PDGF reseptörleri, kılcal endotelyal hücrelerden eksprese edilir ve PDGF'nin anjiojenik etkiye sahip olduğunu göstermektedir (100,101). Bunun yanında PDGF'nin anjiogenezis üstündeki etkisi önemlidir. Bu nedenle kardiyak mikrovasküler hücrelerde PDGF α ve β üretiminin uyarılması, hem von Willebrand faktörünün hem de VEGF ve VEGF reseptörü 2'nin inhibisyonuna yol açar ve bu da PDGF'nin kardiyak anjiogenezde önemli bir rol oynadığını düşündürür (102).

PDGF- β'nın uygulanmasının in vivo fonksiyonel anastomozları indüklediği gösterilmiştir (103,104). Dahası, kılcal damarlar tarafından üretilen PDGF-β, damarların yapısal bütünlüğünü geliştirmek için gerekli olması yanında perisitlerin toplanmasında da önemli bir role sahip olabilir (105). Trombositten türetilen büyüme faktörü, kan damarlarının

tonusunun düzenlenmesinde de rol oynar. Yapılan çalışmalarda, PDGF bir yandan bazı kan damarlarının konstriksiyonunda rol oynarken, bir yandan da nitrik oksik aracılığı ile farelerde aortanın gevşemesine neden olmaktadır (106). Ayrıca sıçanlarda intravenöz verilen PDGF-β'nın sistolik kan basıncını düşürdüğü göstermiştir (107).

PDGF'nin stimülasyonu, trombosit agregasyonunda azalmaya neden olmaktadır. İnsan trombositleri yaygın PDGF kaynağıdır fakat insanlarda α reseptörü sıkça bulunurken, β reseptörleri çok azdır ya da yoktur. PDGF reseptörlerinin, trombositlerin öncüleri olan megakaryositlerde de olduğu gösterilmiştir (108). Trombin kaynaklı trombosit agregasyonundan sonra, PDGF de dahil olmak üzere agranül içeriği serbest bırakılır. Trombin kaynaklı trombosit agregasyonuna trombosit PDGF a-reseptörlerinin aktivasyonunun eşlik etmesi ve bu etkinin PDGF antikorları tarafından inhibe edilebilmesi gerçeği, trombositlerden salınan PDGF'nin trombosit agregasyonunun kontrolünde bir otokrin geri besleme rolü oynadığını göstermektedir (109).

PDGF- β, endotel ve trombositlerde eksprese edilir ve tromboz gelişiminde anahtar hücre tipidir (110). Plazma PDGF'deki bir artış, trombosit aktivasyonunun bir durumunu yansıtacaktır (111). PDGF- β konsantrasyonu sağlıklı kişilerde standart bir değerden üstünse, bu tromboz gelişme riskini veya varlığını gösterir (112).

VEREMA afinite proteomik çalışmasında, PDGF'yi yeni bir tromboz ile ilişkili plazma proteini olarak tanımladı ve daha ileri araştırmalar için başka çalışmalara ihtiyaç duyduğunu belirtti (113).

Alhabibi ve ark.'larının yaptıkları çalışmada da, PDGF- β'nın DVT ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (114).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız 01.03.2020 - 01.03.2021 tarihleri arasında, 3. basamak bir üniversite acil servisinde geçekleştirilen prospektif klinik bir çalışmadır. Çalışmaya başlamadan önce Üniversitemiz Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (17/02/2020 tarih, protokol no: TÜTF-BAEK 04/10) onay alındı. Çalışmamıza acil serviste pulmoner emboli tanısı alan 44 hasta (hasta grubu) ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan 34 sağlıklı gönüllü kişi (kontrol grubu) dâhil edildi. Çalışma dışlanma kriterleri; 18 yaş altı, gebe, sonlanımı tespit edilmeyen ve çalışmaya gönüllü olarak katılmayı istemeyen olgular olarak belirlendi.

Serum trombosit kaynaklı büyüme faktörü-beta düzeylerinin tespiti için, 201-12-2119 katolog nolu SunRed marka Human PDGF-β Elisa kiti kullanıldı. Ölçümler Üniversitemiz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında, BioTek Instruments marka, μQuant™ model 218731 seri nolu cihazla gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'nda 10240642 lisans numaralı SPSS 23.0 for Windows® istatistik programı (IBM Inc. Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılım özellikleri Shapiro Wilk testi ile sınandı. İki grubu karşılaştırmak için normal dağılım özelliklerine göre Student t veya Mann Whitney-U testi kullanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi ile araştırıldı. Nicel değişkenlerin ilişkisi Spearman korelasyon katsayısına bakılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistik olarak nicel değişkenler için ortalama ve

standart sapma, medyan ve çeyrekler açıklığı ile minimum-maksimum değer verilirken nitel değişkenler için sıklık ve yüzde verildi. Elde edilen verilerde $p<0,05$ anlamlılık düzeyi kullanıldı.

BULGULAR

Tanımlayıcı Analizler

Acil serviste pulmoner emboli tanısı alan hastalara ilişkin tanımlayıcı analizler yapıldığında; hasta grubunun yaş ortalaması 68,9±13 yıl (40-96) iken, hastalarımızın %56,8'i (n=25) kadın idi. Çalışmada pulmoner emboli tanısı alan hastaların %61,4'ünde (n=27) kronik hastalık öyküsü mevcuttu. Hipertansiyon (%52,3) ve koroner arter hastalığı (%34,1) en sık karşılaşılan kronik hastalıklar iken, bunları sırasıyla diyabetes mellitus (%22,7) ve kronik kalp yetmezliği (%15,9) izlemekteydi (Tablo 6).

Acil serviste pulmoner emboli tanısı alan hastaların başvuru anındaki vital bulguları ve laboratuvar değerleri Tablo 6'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Pulmoner emboli tanısı alan hastaların tümüne ve tanısal yatak başı transtorasik EKO ile değerlendirmesi yapıldı ve bu hastaların Wells, Genova ve PESİ skorları hesaplandı.

Hasta grubunun 30 günlük mortalite durumları incelendiğinde; %27,3'ünün (n=12) hayatını kaybettiği tespit edildi (Tablo 6).

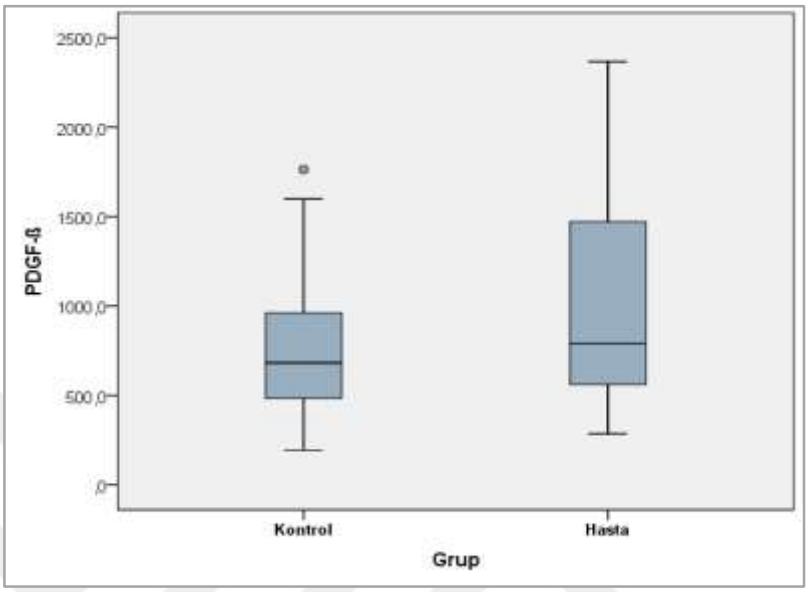
Tablo 6 Hasta grubunun tanımlayıcı analizleri

		Med (ÇA)
Yaş (yıl)	68,9±13 (40-96)	68,5 (20,7)
Cinsiyet	Kadın (% 56,8, n=25)	
	Erkek (% 43,2, n=19)	
Kronik hastalık öyküsü		
Hipertansiyon	(%52,3 n=23)	
Koroner arter hastalığı	(%34,1 n=15)	
Diyabetes mellitus	(%22,7 n=10)	
Kronik kalp yetmezliği	(%15,9 n=7)	
Kronik pankreatit	(%2,3 n=1)	
Serebrovasküler olay	(%2,3 n=1)	
Vital bulgular Ortalama±ss (min-mak)		
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	108,3±24 (70-163)	102 (36,2)
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	65±14,2 (37-102)	61,5 (17,5)
Kalp tepe atımı (/dk)	102,5±18,7 (70-150)	97,5 (29,5)
Aksiller vücut ısısı (°C)	36,6±0,4 (36-38,1)	36,7 (0,5)
Solunum sayısı (/dk)	20,3±5,2 (12-37)	19 (6)
Laboratuvar değerleri Ortalama±ss (min-mak)		
WBC (10^3/uL)	12,1±4,8 (2,1-24)	11 (6,4)
RBC	4,5±0,8 (2,8-6,8)	4,5 (0,9)
HGB (g/dl)	12,6±2,4 (8-18)	12,5 (3,6)
PLT (10^3/uL)	248,1±108,8 (66-541)	236 (148,7)
aPTT (sn)	23,6±4,4 (15-37,9)	22,6 (5,3)
PTZ (%)	13,8±2,6 (10,7-24)	13,1 (3,1)
INR	1,2±0,2 (0,92-2)	1,1 (0,3)
D-Dimer (mg/L)	9,7±3,7 (2,8-20,6)	9,7 (6)
CRP (mg/dL)	7,8±7,4 (0,3-31)	5,3 (11,9)
GFR	66,1±29,3 (12,62-116)	63,5 (46,2)
Troponin (ng/L)	159,5±326,7 (1-1700)	35 (101)
Ph	7,4±0,1 (7,1-7,55)	7,5 (0,1)
PO2 (mmHg)	80,3±30,8 (41-163)	74 (41,7)
PCO2 (mmHg)	30,4±7,7 (10-57)	30,5 (8,2)
HCO3 (mEq/L)	22,6±4,5 (10,4-31)	23 (5,5)
SO2 (%)	91,9±6,9 (71-99)	93,5 (11)
Laktat (mg/dL)	14,2±15,2 (1,2-92,4)	11,8 (7,4)
Prognostik skorlama sistemleri Ortalama±ss (min-mak)		
Geneva	8,5±3,7 (1-16)	7,5 (6)
Wells	4,1±1,7 (1-8)	4 (2)
PESİ	3,3±1,2 (1-5)	3 (1,7)
Mortalite (% n)	27,3 (12)	
ss: Standart sapma; **Med:** Medyan; **ÇA:** Çeyrekler açıklığı.		

Çalışma gruplarında PDGF-ß düzeyleri

Kontrol grubunun ortalama PDGF-ß düzeyi 748±411,5 ng/L iken, hasta grubunun ortalama PDGF-ß düzeyi 994,5±541 ng/L idi. Acil serviste pulmoner emboli tanısı alan

hastaların PDGF-ß düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi (Z=-2,015, p=0,044) (Tablo 7) (Şekil 3).



Şekil 3 Çalışma gruplarına göre PDGF-ß düzeyleri

Tablo 7. Hastaların ve kontrol grubunun PDGF-ß düzeyleri

	PDGF-ß düzeyleri (ng/L)			
	Ortalama±ss (min-maks)	**Med (ÇA)**	**R**	**p**
Kontrol grubu	748±411,5 (194,2-1763)	682,6 (509,5)	-2,015	**0,044**
Hasta grubu	994,5±541 (286-2366,4)	789,7 (925,3)		

ss: Standart sapma; **Med:** Medyan; **ÇA:** Çeyrekler açıklığı.

Acil serviste pulmoner emboli tanısı alan 44 hastanın (hasta grubunun) PDGF-ß düzeyleri incelendi.

Demografik özellikler ile PDGF-ß düzeyi ilişkisi

Yaş, cinsiyet ve kronik hastalık varlığı açısından, PDGF-ß düzeyleri arasında anlamlı doğrusal bir ilişki saptanmadı (sırasıyla r=-0,006, p=0,967 ; r=-0,403, p=0,687 ve r=-0,928,p=0,353) (**Tablo 8**).

Vital bulgular ile PDGF-ß düzeyi ilişkisi

Katılımcıların acil servise başvuru anındaki sistolik, diyastolik kan basıncı, kalp tepe atımı, solunum sayısı, aksiller vücut ısısı değerleri açısından, PDGF-ß düzeyleri arasında anlamlı doğrusal bir ilişki saptanmadı (p>0,05) **(Tablo 8)**

Geneva, Wells ve PESİ skorları açısından, PDGF-ß düzeyleri arasında anlamlı doğrusal bir ilişki saptanmadı (sırasıyla r= 0,072, p=0,640; r= 0,126, p=0,414 ve r=-0,070, p=0,652) **(Tablo 8)**

Tablo 8 Demografik özellikler, vital bulgular, laboratuvar değerleri ve Prognostik skorlama sistemleri ile PDGF-ß düzeyi ilişkisi

PDGF-ß düzeyleri (ng/L) *					
		Ortalama±ss (min-maks)	**Med (ÇA)**	**r**	**p**
Demografik özellikler					
Cinsiyet	Kadın	946,8±490,8 (302,6-1901,6)	757,9 (907,6)	-0,403	0,687
	Erkek	1057,2±608,8 (286-2366,4)	809,9 (940,2)		
Yaş				-0,006	0,967
Kronik hastalık	-	931±590,6 (286-2366,4)	720,4 (917,7)	-0,928	0,353
	+	1034,4±514,8 (302,6-2315,8)	801,9 (821,3)		
Diyabetes Mellitus	-	1026,6±567,1 (286-2366,4)	793,7 (946,9)	0,705	0,710
	+	885,2±449,4 (302,6-1599,5)	779,9 (780,9)		
Kronik Hipertansiyon	-	992,6±577,1 (286-2366,4)	809,9 (1017,4)	-0,153	0,879
	+	996,2±518,9 (302,6-2315,8)	777,4 (873,1)		
Koroner Arter Hastalığı	-	957,2±529,9 (286-2366,4)	801,9 (982,2)	-0,334	0,738
	+	1066,5±573,4 (302,6-2315,8)	777,4 (805,1)		
Kronik kalp yetmezliği	-	939±492,2 (286-2366,4)	757,9 (851,7)	0,377	0,394
	+	1288±724,2 (302,6-2315,8)	1431,7 (1363,4)		
Vital bulgular	Sistolik Kan Basıncı			0,091	0,559
	Diyastolik Kan Basıncı			-0,180	0,243
	Kalp tepe atımı			-0,109	0,480
	Aksiller vücut ısısı			-0,012	0,939
	Solunum sayısı			-0,037	0,813
Prognostik skorlama sistemleri	Geneva			0,072	0,640
	Wells			0,126	0,414
	PESİ			-0,070	0,652

***,** Hasta grubu; **r:** korelasyon katsayısı, **ss:** Standart sapma; **Med:** Medyan; **ÇA:** Çeyrekler açıklığı.

Laboratuvar değerleri ile PDGF-ß düzeyi ilişkisi

Katılımcılardan acil servise başvuru anında alınan kan örneklerinde tespit edilen değerler açısından, PDGF-ß düzeyleri arasında anlamlı doğrusal bir ilişki saptanmadı (p>0,05) **(Tablo 9)**

Ekokardiyografi değerlendirmesi ile PDGF-ß düzeyi ilişkisi

Acil serviste yapılan yatak başı ekokardiyografi değerlendirmesi açısından, PDGF-ß düzeyleri arasında anlamlı doğrusal bir ilişki saptanmadı (r=-1,639, p=0,101).

Tablo 9 Laboratuvar değerleri ile PDGF-ß * düzeyi ilişkisi

Laboratuvar değerleri	R	P
WBC (10^3/uL)	-0,142	0,358
RBC	0,006	0,969
HGB (g/dL)	0,054	0,726
PLT (10^3/uL)	-0,130	0,400
aPTT (sn)	0,169	0,272
PTZ (%)	0,045	0,772
INR	0,008	0,961
CRP (mg/dL)	0,087	0,573
GFR	0,193	0,210
Troponin (ng/L)	0,224	0,143
pH	0,292	0,054
PO2 (mmHg)	0,176	0,254
PCO2 (mmHg)	-0,146	0,345
HCO3 (mEq/L)	0,122	0,431
SO2 (%)	0,203	0,185
Laktat (mg/dL)	-0,179	0,246
D dimer (mg/L)	0,124	0,422

***,** hasta grubu; **r:** korelasyon katsayısı

Mortaliteye ilişkin analizler

Çalışmamızda mortaliyete etki eden faktörler incelendiğinde; yaş, cinsiyet ve kronik hastalık varlığı ile mortalite arasında anlamlı doğrusal bir ilişki saptanmadı (p>0,05) **(Tablo 10)**.

Tablo 10 Demografik özelliklerin mortalite ile ilişkisi

Mortalite					
Demografik özellikler		**Sağ** (n=32)	**Ölen** (n=12)	**t/ χ^2**	p*
Yaş (yıl)	Ortalama±ss (Min-Maks)	68±13,3 (40-96)	71,3±12,2 (43-86)	-0,755	0,454
	Med (ÇA)	66,5 (21)	71,5 (18,3)		
Cinsiyet (n,%)	Kadın	19 (76)	6 (24)	-0,313	0,576
	Erkek	13 (68,4)	6 (31,6)		
Kronik hastalık (n,%)	-	11 (64,7)	6 (35,3)	-	0,489
	+	21 (77,8)	6 (22,2)		
Diyabetes Mellitus	-	25 (73,5)	9 (26,5)	-	1,000
	+	7 (70)	3 (30)		
Kronik Hipertansiyon	-	14 (66,7)	7 (33,3)	0,744	0,388
	+	18 (78,3)	5 (21,7)		
Koroner Arter Hastalığı	-	21 (72,4)	8 (27,6)	-	1,000
	+	11 (73,3)	4 (26,7)		
Kronik kalp yetmezliği	-	26 (70,3)	11 (29,7)	-	0,653
	+	6 (85,7)	1 (14,3)		

***:** Fisher kesin testi, **ss:** Standart sapma; **Med:** Medyan; **ÇA:** Çeyrekler açıklığı.
Kronik pankreatit ve Serebrovasküler olay birer kişide gözlendiğinden istatistiksel inceleme gerçekleştirilemedi.

Pulmoner emboli tanılı hastalarda, vital bulgular ile mortalite ilişkisi incelendiğinde; aksiller vücut ısısı ateş ölçüleri haricindeki tüm vital bulguların mortalite ile ilişkisi anlamlı bulundu **(Tablo 11)**.

Hasta grubunda Geneva, Wells ve PESİ skorları ile mortalite ilişkisi incelendiğinde; Geneva skoru haricindeki diğer skorların mortalite ile ilişkisi anlamlı bulundu. Wells ve PESİ skorları ölen hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulundu. (**p<0,001**) **(Tablo 11)**.

Tablo 11 Vital bulgular ve prognostik skorlama sistemlerinin mortalite ile ilişkisi

Mortalite					
Vital bulgular		**Sağ** (n=32)	**Ölen** (n=12)	**t/Z**	**P**
Sistolik Kan Basıncı	Ortalama±ss (Min-Maks)	114,5±24,7 (70-163)	91,7±11 (75-106)	4,225	<0,001
	Med (ÇA)	109,5 (33,8)	90,5 (21,8)		
Diyastolik Kan Basıncı	Ortalama±ss (Min-Maks)	68,7±14,7 (37-102)	55,3±5,9 (48-68)	4,310	<0,001
	Med (ÇA)	70 (20)	53 (9,8)		
Kalp tepe atımı	Ortalama±ss (Min-Maks)	97,5±15,4 (70-138)	115,8±21 (90-150)	-2,579	0,010
	Med (ÇA)	94,5 (15,3)	120 (37,3)		
Aksiller vücut ısısı	Ortalama±ss (Min-Maks)	36,6±0,3 (36-37)	36,8±0,5 (36-38,1)	-1,333	0,183
	Med (ÇA)	36,7 (0,4)	36,8 (0,5)		
Solunum sayısı	Ortalama±ss (Min-Maks)	18,7±4,1 (12-35)	24,8±5,4 (18-37)	-3,637	<0,001
	Med (ÇA)	18 (4)	23,5 (7,5)		
Skor					
Geneva	Ortalama±ss (Min-Maks)	8,4±3,6 (1-15)	8,8±4,2 (3-16)	-0,294	0,770
	Med (ÇA)	7,5 (6)	7,5 (6,3)		
Wells	Ortalama±ss (Min-Maks)	3,5±1,5 (1-6)	5,6±1,3 (4-8)	-4,277	<0,001
	Med (ÇA)	3 (2,1)	5,5 (2,5)		
PESI	Ortalama±ss (Min-Maks)	3±1,1 (1-5)	4,3±0,9 (3-5)	-3,270	0,001
	Med (ÇA)	3 (2)	4,5 (1,8)		

ss: Standart sapma; **Med:** Medyan; **ÇA:** Çeyrekler açıklığı.

Pulmoner emboli tanılı hastalarda, laboratuvar değerleri ile mortalite ilişkisi incelendiğinde, CRP, GFR ve PCO_2 değerleri ile ilişki anlamlı bulundu. GFR ve PCO_2 değerleri ölen hastalarda anlamlı derecede daha düşük iken, CRP değerleri ölen hastalarda anlamlı derecede yüksek idi (sırasıyla p=0.021, 0.011 ve 0.004). Çalışmamızda, pulmoner emboli hastalarının PDGF-ß ve D-dimer düzeyleri ile mortalite arasında anlamlı doğrusal bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0.687 ve 0,173) **(Tablo 12).**

Tablo 12 Laboratuvar değerleri ile mortalite ilişkisi

		Mortalite		t/Z	P
		Sağ (n=32)	**Ölen** (n=12)		
WBC (10^3/uL)	Ortalama±ss	11,9±4,5	12,5±5,9	-0,321	0,749
	(Min-Maks)	(6-24)	(2,1-21)		
	Med (ÇA)	11 (6,9)	11,5 (6,6)		
RBC	Ortalama±ss	4,4±0,9	4,6±0,5	-0,546	0,588
	(Min-Maks)	(2,8-6,8)	(3,8-5,6)		
	Med (ÇA)	4,5 (1,4)	4,6 (0,5)		
HGB (g/dL)	Ortalama±ss	12,5±2,7	12,6±1,5	-0,106	0,916
	(Min-Maks)	(8-18)	(10,3-16)		
	Med (ÇA)	12,8 (4,6)	12,5 (1,1)		
PLT (10^3/uL)	Ortalama±ss	265,6±101,2	201,3±118,8	1,789	0,081
	(Min-Maks)	(106-541)	(66-465)		
	Med (ÇA)	253 (118,3)	162 (137,5)		
APTT (sn)	Ortalama±ss	23,9±4,3	22,9±5	-0,752	0,452
	(Min-Maks)	(18,7-37,9)	(15-33)		
	Med (ÇA)	22,9 (5,3)	21,7 (7,1)		
PTZ (%)	Ortalama±ss	13,6±2,6	14,4±2,5	-1,267	0,205
	(Min-Maks)	(10,7-24)	(11-18,6)		
	Med (ÇA)	13,1 (2,9)	14,3 (3,7)		
INR	Ortalama±ss	1,2±0,2	1,2±0,2	-1,068	0,285
	(Min-Maks)	(0,92-2)	(1-1,6)		
	Med (ÇA)	1,1 (0,3)	1,2 (0,4)		
CRP (mg/dL)	Ortalama±ss	6,1±7	12,5±6,6	-2,873	0,004
	(Min-Maks)	(0,3-31)	(1,6-24)		
	Med (ÇA)	3,2 (5,7)	13,5 (9,3)		
GFR	Ortalama±ss	72,2±27	49,7±30	2,395	0,021
	(Min-Maks)	(12,62-116)	(15-102)		
	Med (ÇA)	71 (45,3)	45 (43,8)		
Troponin (ng/L)	Ortalama±ss	160,8±343,9	156,2±289,6	-0,053	0,958
	(Min-Maks)	(1-1700)	(3-966)		
	Med (ÇA)	43 (93,3)	31,5 (100)		
PH	Ortalama±ss	7,4±0,1	7,4±0,1	-0,026	0,979
	(Min-Maks)	(7,29-7,55)	(7,1-7,53)		
	Med (ÇA)	7,5 (0,1)	7,5 (0,1)		
PO2 (mmHg)	Ortalama±ss	76,1±27,1	91,5±38,1	-1,200	0,230
	(Min-Maks)	(41-160)	(53-163)		
	Med (ÇA)	70,5 (46)	78,5 (58)		
PCO2 (mmHg)	Ortalama±ss	32,1±7,2	25,7±7,1	-2,537	0,011
	(Min-Maks)	(18-57)	(10-34)		
	Med (ÇA)	31,5 (5,8)	27 (10,5)		
HCO3 (mEq/L)	Ortalama±ss	23,4±3,7	20,6±5,7	1,600	0,131
	(Min-Maks)	(16-31)	(10,4-28)		
	Med (ÇA)	23,2 (4,9)	22,1 (9,3)		
SO2 (%)	Ortalama±ss	91,2±7,5	93,8±4,9	-0,781	0,435
	(Min-Maks)	(71-99)	(85-99)		
	Med (ÇA)	93 (12,8)	96 (8,5)		
Laktat (mg/dL)	Ortalama±ss	10,4±4,8	24,3±26,1	-1,793	0,073
	(Min-Maks)	(1,2-20,1)	(2-92,4)		
	Med (ÇA)	11,3 (6,2)	14,5 (26,7)		
PDGF-ß (ng/L)	Ortalama±ss	993,1±533,4	998,3±585,1	0,683	0,687
	(Min-Maks)	(302,6-2315,8)	(286-2366,4)		
	Med (ÇA)	742,1 (984,3)	805,9 (765,7)		

ss: Standart sapma; **Med:** Medyan; **ÇA:** Çeyrekler açıklığı.

Tablo 12'nin Devamı:

		Mortalite		t/Z	P
		Sağ (n=32)	**Ölen** (n=12)		
D-Dimer (mg/L)	Ortalama±ss (Min-Maks)	9,3±3,5 (2,8-16,1)	11±4,1 (5,4-20,6)	-1,386	0,173
	Med (ÇA)	9,3 (5,4)	11,4 (5,2)		

ss: Standart sapma; **Med:** Medyan; **ÇA:** Çeyrekler açıklığı.

Yatak başı transtorasik EKO'da PTE varlığını destekleyici bulgular elde edilen pulmoner emboli tanılı hastaların %17,6'sı, PTE varlığına rastlanmayanların %33,3'ü hayatını kaybetti. Yapılan incelemede EKO bulguları ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,315).

TARTIŞMA

PTE, yaygın ve sıklıkla mortal seyreden bir hastalıktır. Horlander ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada; ABD'de 2 dekatlık bir süreçte 42 milyon ölüm görülmüş ve bunların %1.5'i (600 bin) PTE tanısı almıştır (115). Pulmoner BT anjiografinin tanıda yerini alması sonrası PTE insidansı 100 binde 62,1'den 112,3'e yükselmiştir (116,117). Avrupa'da ise 2004 yılında PTE ile ilişkili 317 bin ölüm görülmüştür (118).

Bu kadar ciddi klinik seyri olan bir hastalığın elbette ki hızlı tanısının ve doğru tedavisinin olması gerekmektedir. PTE'nin tanısında altın standart pulmoner anjiografidir. Fakat bu metodun hem invaziv olması, hem de hızlı olamaması nedeniyle daha az invaziv olan ve benzer tanısal değerliliğe sahip olan pulmoner BT anjiografi kullanılmaktadır (119). Bizde çalışmamızda olguların tanısal değerlendirmesinde Pulmoner BT anjiografiyi kullandık. Fakat Pulmoner BT anjiografinin hem pahalı bir teknik olması hem iyonizan radyasyon riski olması hem de fazla kontrast madde yükü nedeniyle kullanımında bazı dezavantajları mevcuttur. Tüm bu durumlar nedeniyle hem gereksiz tetkik yapılmasını engellemek hem de tanısal ekartasyonu güçlendirmek için günümüzde bazı klinik skorlama sistemleri ve laboratuar testleri kullanılmaktadır.

Günümüzde, PTE tanısını dışlamak için PERC dışlama kriterleri (120); klinik olasılığı belirlemek için Wells skoru ve Revize Geneva Skoru (51-54); prognoz ve mortaliteyi belirlemek içinse PESİ skorlama sistemleri kullanılmaktadır (86,87). PTE için kesin tanı koydurucu bir laboratuar testi bulunmamaktadır. D-dimerin ise negatif prediktif değeri yüksektir. Acil serviste, D-dimer testinin negatif olması, klinik skorlama sistemleri ile kombine edildiğinde bile şüpheli hastalarda ileri test yapılmadan yalnızca %30 hastada

PTE'yi dışlayabildiği görülmüştür (121-124). Bunun yanında negatif test sonuçlarına göre tedavi verilmeyen hastalarda 3 aylık tromboemboli riski <%1 bulunmuş ve bu sonuçlar bir meta-analiz ile konfirme edilmiştir (127-131). PTE tanısında günümüzde Pro-BNP (125), serum troponin düzeyleri (126) ve laktat düzeyi (127) kullanılsada halen net olarak tanıyı destekleyici ya da dışlayıcı bir erken tanı için biyobelirteç tespit edilememiştir.

PTE hastalarında, klinik ciddiyette olan farklılıklar prognoz ve tedavi stratejilerini de etkilemektedir (128). PTE hastalarında klinik, hızlı progresyon gösteren ve hipotansif şok, sağ kalp yetmezliği gibi komorbid durumlarında eşlik ettiği gibi şiddetli olabilmektedir. Bu şekilde şiddetli kliniğin olduğu PTE hastalarında, trombolitik tedavi, ileri havayolu desteği ve intravenöz vazopressör ya da inotrop tedavi ihtiyacı olabilmektedir (129,130). Bu yüzden bu hastalarda prognostik belirteçler kullanarak hızlı tanı ve risk sınıflandırması yapılmalı ve erken tedavi imkanı sağlanmalıdır. Bu sayede hastaların bir kısmına ayaktan tedavi yapılabilirken, bir kısmına da agresif tedavi seçenekleri düşünülmelidir (131).

PDGF-B, endotel ve trombositlerde eksprese edilmektedir ve bu nedenle tromboz gelişiminde anahtar ajanlardan biridir (132). PDGF'lerin ateroskleroz, pulmoner hipertansiyon ve restenoz gibi çeşitli vasküler bozukluklarda patolojik mezenkimal yanıtları indüklediği bildirilmiş; ancak daha önce VTE ile ilişkilendirilmemiştir (133).

Venöz tromboembolizm biyobelirteç (VEREMA) çalışması, VTE riski için plazma proteomik biyobelirteçleri için ilk geniş ölçekli ve kapsamlı taramadır. Bu çalışma, PDGF-B'nin VTE için yeni bir plazma biyobelirteci olduğu kanıtlanmıştır (134). Bu çalışmadan yola çıkarak Alhabibi ve ark'nın yaptıkları çalışmada; DVT olgularının tanısında PDGF-B spesifik bir belirteç olduğunu ortaya koymuşlardır (114). Bu veriler ışığında; biz de çalışmamızda PTE tanısında PDGF-B tanısal bir belirteç olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda; kontrol grubunda, PDGF-ß düzeyleri için ortanca değer 682,6 (509,5) ng/dL, hasta grubunda ise PDGF-ß ortanca değeri 789,7 (925,3) ng/dL şeklindeydi ve PDGF-ß düzeyleri açısından hasta ve sağlıklı kişiler arasındaki fark anlamlı vardı. Acil serviste pulmoner emboli tanısı alan hastalarda PDGF-ß düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek olduğu görüldü. Alhabibi ve ark.'larının yaptıkları çalışmada DVT tanısı için PDGF-B'nın anlamılık düzeyi ölçülmüş ve elde ettikleri verilerde; çalışma grubunda PDGF-B'nın kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (114). Çalışmamıza benzer literatürde çalışma bulunamadığı için net sonuçlarla karşılaştırılamasa da Alhabbi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada olduğu gibi çalışmamız verilerinde de tromboz varlığında PDGF-B'nin düzeyinin kanda arttığı görülmektedir. Çalışmamız verileri bu bağlamda literatürle benzerlik göstermektedir.

Elli yaş üzerinde önemli hale gelir ve 80 yaşına kadar yaşamın her yılında artar (135,136). Çalışmamızda PTE hastalarında yaş ile PDGF-B düzeylerine ilişkin veriler incelenmiş ve elde edilen veriler sonucunda pulmoner emboli tanılı hastaların yaşı ile PDGF-ß düzeyleri arasında anlamlı doğrusal bir ilişki olmadığı görülmüştür. Literatürde benzer çalışma olmamasından kaynaklı olarak elde ettiğimiz bu sonuç literatür verileri ile karşılaştırılamamıştır.

Çeşitli kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri, semptomlar ve prognozla ilgili cinsiyete özgü farklılıklar bildirilmiştir. Pulmoner emboli (PE) olan hastalar için cinsiyete özgü veriler sınırlıdır ve tutarsızdır (138). Fakat bunun yanında; Amerika Birleşik Devletleri'nin ülke çapında yatan hasta verileri incelendiğinde (> 276.000 hasta taburcu dosyası ile) erkeklere kıyasla kadınlarda daha yüksek PE insidansı göstermiştir. Buna göre, çoğu büyük örneklem sayısında, kayıtlı hastaların çoğunluğunu kadınlar temsil ediyordu (149). Keller ve ark.'nın yaptıkları çalışmada PE hastalarının % 61,5'i kadın idi (140). Yine Choi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada olguların % 58,9'unun kadın olduğu bildirilmiştir (141). Çalışmamızda, PE hastalarının %56,8'i kadın idi. Çalışmamız verileri literatür ile benzer şekilde bulundu. Bunun yanında cinsiyete göre PDGF-B düzeyleri incelenmiş ve cinsiyete göre PDGF-B düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. Literatürde benzer çalışma olmadığı için karşılaştırma yapılamadı.

Çalışmamızda, PTE hastalarında, kronik hastalıklar ile PTE arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. Yine kronik hastalıklara göre PDGF-B arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Literatürde benzer çalışma olmadığından karşılaştırma yapılamadı.

PESİ skoru PTE olgularında sağ kalımı ayırt etmede anlamlı bulunmuş ve PTE hastalarında mortalite tahmininde kullanabileceği belirtilmiş önemli skorlama sistemlerinden biridir (142). Aujesky ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; düşük risk grubunda hasta oranının %47'lerde olduğu ve bu hastalarda PTE saptamada sensivitesinin %91 tespit edilmiş. Yine PESİ'nin düşük risk grubu hastalarını güvenli bir şekilde tespit edeceği vurgulanmıştır (143). Nordenholz ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; PESİ skorlamasına göre 161 hastanın 91'inin (%54,2) düşük risk grubunda olduğunu ve sensivitesinin %83 olarak tespit edildi (144). Çalışmamızda olguların PESİ skorlarına göre sınıflandırması yapılmış ve olguların %24,5'u hafif riskli (Sınıf I v II), %34,1'i orta riskli (Sınıf III) ve %40,1'i yüksek riskli (Sınıf IV ve V) olarak değerlendirildi. Düşük risk grubunda mortalite görülmezken; orta risk grubunda mortalite oranı %20 ve yüksek risk grubunda mortalite oranı %50 idi. Çalışmamızda düşük risk grubunda mortalite görülmemesi hasta sayısının literatürden az olmasından kaynaklı olduğu düşünüldü. Orta ve yüksek risk grubu hastalarında mortalitenin yüksek saptanmasının

nedeni olarak da; hastanemizin 3.basamak bir üniversite hastanesi olmasından ve ileri merkez gereksinimi nedeniyle seçili ve yüksek riskli hastaların tarafımıza sevk edilmesinden kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Bunun yanında, PESİ risk değerlendirmesine göre yapılan risk gruplarının PDGF-B düzeyleri ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir.

PTE olgularında risk değerlendirmesinde kullanılan diğer skorlama sistemleri de Wells ve Geneva skorlama sistemidir. Çalışmamızda olguların Wells skoru ortalaması 4,1±1,7 ve Geneva skoru ortalaması 8,5±3,7 bulundu ve bu hastaların PDGF-B düzeyleri ile Wells ve Geneva skorları arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı.

PTE tanısında kullanılan d-dimer testinin hastalığın prognozuyla ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yılmaz ve ark.'nın yaptıkları çalışmada masif PE olan grupta, non-masif PTE grubuna göre d-dimer düzeylerinin istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görülmüş (145). Yine Lobo ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ve Jeebun ve ark.'nın yaptıkları çalışmada pıhtı yükü ile d-dimer seviyesinin korele olduğu görülmüştür (146,147). Alhabibi ve ark'nın yaptıkları çalışmada DVT için PDGF-B düzeyinin prognostik değeri ölçülmüş olup istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada DVT'nin diagnostik değerlendirmesinde PDGF-B'nın d-dimere göre daha yüksek sensiviteye (%95'e karşı %90) sahip olduğunu tespit etmişlerdir (114). Çalışmamızda PTE olgularında tespit edilen d-dimer düzeyleri ile PDGF-B düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü.

PTE olgularında, masif ve non-masif PTE olmasına göre tedavi protokolleri ve mortalite oranları ciddi değişiklik göstermektedir. Ayrıca masif emboli değerlendirme araçlarından biri de ekokardiyografi değerlendirmesidir. Ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonu görülen ve disfonksiyonu bulunan olguların mortalite ile ilişkili olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır. Schoepf ve ark.'nın yaptıkları PTE çalışmasında; 431 hastanın mortalite oranının %13 olduğu ve bu olgularda RV/LV>0,9 olmasının mortalite için sensivitesinin %78,2 ve spesifitesinin %38 olduğunu tespit etmişlerdir (148). Quiroz ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise; RV/LV>0,9 olan hastalarda mortalite için ekokardiyografinin sensivitesinin %70,8 olduğunu belirtmişlerdir (149). Meinel ve ark.'nın yaptıkları PTE çalışmasında; kötü klinik sonuç ve mortalite öngörüsünde en önemli parametrenin RV/LV oranı olduğunu göstermişlerdir (150). Çalışmamızda, PTE olgularının %38,6'sında ekokardiyografisinde PTE düşündürücü bulgu saptandığı tespit edildi. Bunun yanında, bu olguların ekokardiyografi bulgusu mevcut olup olmamasıyla PDGF-B düzeyleri arasındaki ilişki incelendi ve ekokardiyografi bulgusu olan hastalarda PDGF-B yüksek görülsede bu ilişki istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

Literatürde, PTE olgularında vital bulgular ile mortalite arasında ilişkinin incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar arasında nabız değerleri ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiş ve Dahhan ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 30 gün içinde mortalite görülen ve yaşayan olguların nabız değerleri karşılaştırılmış ve istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (151). Konstantinites ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, retrospektif çalışmada başvuru esnasında taşikardi varlığı ile mortalite ilişkili bulmuşlardır (152). Çalışmamızda mortal seyreden olgularda nabız değerlerinin istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görüldü.

Literatürde masif PTE olgularında sağ ventrikül disfonksiyonu ve buna bağlı olarak ortaya çıkan kardiyovasküler kollaps ile hipotansiyon gelişmektedir. Hipotansiyon ve oluşan kardiyojenik şok direkt olarak mortalite ile ilişili bulunmuştur. Çalışmamızda mortal seyreden olgularda hem sistolik hem diyastolik kan basıncının mortal seyreden olgularda istatistiksel anlamlı düşük olduğu görüldü. Dahhan ve ark.'nın yaptıkları çalışmada sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin mortal seyreden olgularda düşük olduğu görüşmüştür (151). Çalışmamız verileri literatür verileri ile benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda PTE olgularının diğer laboratuar parametrelerinin mortalite ve PDGF-B ile ilişkisi incelendi ve elde edilen verilde WBC, RBC, HGB, PLT, aPTT, PT, INR, Troponin, pH, PO2, HCO3, SO2 ve Laktat düzeylerinin hem mortalite hem de PDGF-B ile ilişkili olmadığı tespit edildi. Bunun yanında CRP'nin mortal seyreden olgularda istatistiksel anlamlı yüksek olduğu; GFR ve PCO2'nin istatistiksel anlamlı düşük olduğunu tespit ettik. Nordenholz ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, 22 VTE olgusunda 50 farklı biyobelirteçin anlamlılık düzeyi araştırılmış ve CRP'nin tanısal doğruluk oranının %70'inin üstünde olduğu; fakat mortaliteyi öngörmede istatistiksel anlamlı olmadığını tespit etmişlerdir (144). Becattini ve ark.'nın yaptıkları çalışmada troponin I ve T düzeylerindeki yüksekliğin PTE olgularında kısa dönemde mortaliteyi belirlemede anlamlı olduğu tespit etmişlerdir (63). Çalışmamız verileri, Nordenholz ve ark.'nın yaptıkları çalışma verileri ile benzer bulunurken; Becattini ve ark.'nın yaptıkları çalışma verilerinden farklı bulundu. Bu durumun nedeninin çalışmaya aldığımız hasta sayısının az olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz (144).

SONUÇLAR

PTE, hızlı tanı konulup tedavi başlanması gereken, akut gelişmesi durumunda mortalite riski yüksek hastalık durumudur. PTE tanısında gold standart pulmoner anjiografidir. Fakat invaziv bir girişim olması nedeniyle günümüzde en sık kullanılan pulmoner BT anjiografi tanı için kullanılmaktadır. Fakat bu tanı testinin de yüksek düzeyde iyonize radyasyona maruz bırakması ve bunun yanında kontrast maddeye bağlı yan etkilerin gelişmesi nedeniyle günümüzde tanısal amaçlı hızlı, yeni ve ekonomik biyobelirteçler aranmaya devam etmektedir. Biz bu durum sonucunda PDGF-B'nin PTE için yeni prognostik biyobelirteç olup olmadığını araştırdığımız bu çalışmada elde ettiğimiz veriler ışığında;

1. PDGF-B'nın PTE olgularında istatistiksel anlamlı yüksek olduğunu ve PTE için tanısal bir test olarak kullanılabileceğini,
2. Geneva, PESİ ve Wells skorlama sistemleri ile PDGF-B'nın ilişkili olmadığını,
3. PDGF-B'nın PTE olgularında yaşa, cinsiyete ve kronik hastalıklara göre farklılık göstermediğini,
4. PDGF-B'nın vital bulgular ve diğer laboratuar düzeyleri ile korele olmadığını,
5. Ekokardiyografi bulguları olan olgulara göre farklılık göstermediği,
6. Mortaliteyi belirlemede PDGF-B'nın istatistiksel anlamlı olmadığını tespit ettik.
7. Ayrıca çalışmamızda, mortal seyreden olgularda sistolik ve diyastolik kan basıncının düşük, GFR ve PCO2 düzeyinin düşük ve CRP'nin yüksek seyrettiği tespit edildi.

Çalışmamız PTE olgularında PDGF-B'nın tanısal değerliliğini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır ve tanısal düzeyde PDGF-B için anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bunun yanında, bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmaların literatüre net bilgi ve fayda sağlayacağını; elde edilen sonuçların hem ekonomik düzeyde kayıpları engelleyeceğini hem de iyonize radyasyon ve kontrast maddeye bağlı yan etkilerden PTE şüpheli hastaların maruziyetini azaltacağını düşünmekteyiz.

ÖZET

Pulmoner emboli, akut miyokard infarktüsü ve inmeden sonra en sık görülen vasküler hastalıktır. Hastalara tanı koyulmadan mortalite görüldüğü için tam olarak prevelansı net bilinmemektedir. Bu akut patoloji nedeniyle sağ kalp yetmezliğinden ani kardiyak arreste kadar sonuçlar ortaya çıkabileceğinden hızlı tanı konulmalı ve tedavi başlanmalıdır. D-dimer gibi laboratuar testleri bulunsa da bunların duyarlılığı az olduğundan yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda bu belirteçlerden biri olabileceği düşünülen PDGF-B'nin PE olgularında tanısal değerliliği araştırılmak istendi.

Çalışmamız 3.basamak bir üniversite acil servisinde prospektif ve tek merkezli olarak yapıldı. Çalışmamıza, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 44 hasta ve 34 kontrol grubu şeklinde 78 kişi dahil edildi. Çalışmamızda anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Çalışmamızda pulmoner emboli olgularının yaş ortalaması 68,9±13 (40-96) yıl olarak tespit edildi. Hasta grubunda olguların %56,8'i (n=25) kadın ve %43,2'si (n=19) erkekti. PDGF-B düzeyinin hasta olgularda ortalama 994,5±541 ve kontrol grubunda 748±411,5 olduğu ve hasta grubundan istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görüldü **($p<0,05$).** PDGF-B ile olguların yaşı, cinsiyetleri, kronik hastalıkları varlığı, vital bulguları, hesaplanan Geneva, Wells ve PESİ skorları, D-dimer düzeyleri ve laboratuar sonuçları, mortalite durumları ve ekokardiyografi değerlendirmeleri arasında istatistiksel ilişki gözlemlenmedi.

Çalışmamızda PDGF-B'nın PTE için tanısal bir test olarak kullanılabileceği; yaş, cinsiyet ve kronik hastalıklardan etkilenmediği tespit edildi. Fakat olguların mortalite

durumlarını belirlemede anlamlı sonuçlar vermemektedir. Bu çalışma bir ön çalışma olup daha ayrıntılı çalışmaların literatüre bu konuda net bilgi sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, Tanı, biyobelirteç, PDGF-B

INVESTIGATION OF THE GROWTH FACTOR-BETA (PDGF-ß) LEVELS DUE TO THE DIAGNOSIS OF PULMONARY EMBOLIA IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

SUMMARY

Pulmonary embolism is the most common vascular disease after acute myocardial infarction and stroke. Its prevalence is not clearly known, since mortality is seen in patients without diagnosis. Because of this acute pathology, consequences from right heart failure to sudden cardiac arrest may occur, a prompt diagnosis should be made and treatment should be initiated. Although there are laboratory tests such as D-dimer, their sensitivity is low and new biomarkers are needed. In our study, we wanted to investigate the diagnostic value of PDGF-B, which is thought to be one of these markers, in PE cases.

Our study was conducted prospectively and as a single center in a third-level university emergency department. Our study included 78 people, 44 patients who met the inclusion criteria, and 34 as the control group. In our study, the significance level was accepted as $p < 0.05$.

In our study, the mean age of patients with pulmonary embolism was found to be 68.9 ± 13 (40-96) years. In the patient group, 56.8% (n = 25) of the cases were female and 43.2% (n = 19) were male. The mean PDGF-B level was 994.5 ± 541 in the sick patients and 748 ± 411.5 in the control group, and it was found to be statistically significantly higher than the patient group ($p < 0.05$). No statistical relationship was observed between PDGF-B and age,

gender, presence of chronic diseases, vital signs, calculated Geneva, Wells and PESI scores, D-dimer levels and laboratory results, mortality status and echocardiography evaluations.

In our study, it was found that PDGF-B can be used as a diagnostic test for PTE; It was determined that it was not affected by age, gender and chronic diseases. However, it does not yield meaningful results in determining the mortality status of the cases. This study is a preliminary study and we think that more detailed studies will provide clear information on this subject to the literature.

Keywords: Pulmonary embolism, Diagnosis, biomarker, PDGF-B

KAYNAKLAR

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)

2. Shim AH, Liu H, Focia PJ, Chen X, Lin PC, He X, vd. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü / propeptit kompleksinin ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü / reseptör kompleksinin yapıları. Proc Natl Acad Sci ABD A. 2010; 107 : 11307-12.

3. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. Circulation 005;112:28.

4. Andra J, Gallini R, Betsholtz C. Trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin fizyoloji ve tıptaki rolü. Genler Dev. 2008; 22 : 1276-312.

5. Taş J, Askı P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, vd. Derin ven trombozu: Patogenez, tanı ve tıbbi tedavi. Cardiovasc Diagn Ther. 2017; 7 : S276-84.

6. Tannenberg P, Chang YT, Mühl L, Laviña B, Gladh H, Genové G, vd. PDGF-B'nin hücre dışı tutulması, fare hipoksisine bağlı pulmoner hipertansiyonda vasküler yeniden biçimlendirmeyi yönlendirir. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2018; 314 : L593–605.

7. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. Physiological reviews, 1999, 79(4) : 1283-316.

8. Fraser D, Brunskill N, Ito T, Phillips A. Long term exposure of proximal tubuler epithelial cells to glucose induces transforming growth factor-beta1 synthesis via an autocrine PDGF loop. The American Journal of Pathology, 2003, 163(3) :2565-647.

9. Konstantinides, S., Acute pulmonary embolism. N Engl J Med. 2008. 359(26): 2804-13.

10. Virk HH, Chatterjee S, Sardar P, Bavishi C, Giri J, Chatterjee S. Intervent Cardiol Clin. (2018) 71-80.

11. Hess EP, Campbell RL, White RD. Epidemiology, trends, and outcome of out-of-hospital cardiac arrest of non-cardiac origin. Resuscitation, 2007; 72: 200-6.

12. Deasy C, Bray JE, Smith K, Harriss LR, Bernard SA, Cameron P. Out-of-hospital cardiac arrests in young adults in Melbourne, Australia-adding coronial data to a cardiac arrest registry. Resuscitation 2011; 82:1302-6.

13. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(3):370-2.

14. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003;107 (23 Suppl 1):I4-8.

15. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. Arch Intern Med. 2004;164(18):1965- 76.

16. Hannaford PC. Epidemiology of the contraceptive pill and venous thromboembolism. Thromb Res. 2011;127 Suppl 3:30- 4.

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

18. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Arch Intern Med 2002;162:1182-9.

19. Lee CH, Cheng CL, Lin LJ, et al. Epidemiology and predictors of short-term mortality in sympromatic venous thromboembolism-A nationwide population based stusy. Circ J 2011;75:1998-2004

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

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

22. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999; 353(9162):1386-9.

23. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Lorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. N Engl J Med. 2001;345(3):165- 9. 31. Jorens, P., et al., Nonthrombotic pulmonary embolism. Eur Respir J. 2009. 34(2): 452-74.

24. Mitchell RN, Cotran RS : Hemodynamic disordrs, trombosis and shock . In: Cotran RS, ed. Robbins pathologic basic of disease. 6th ed. Philadelphia: WV Saunders. 1999:13-130

25. Reddick RL, Bellinger DA. Hemostasis and trombosis. In: Damjanov I, ed. Anderson‘s pathology, Vol 1. 10th ed. St. Louis: Mosby;1996: 472-81

26. Yenerman M. Genel Patoloji. Ġstanbul Nobel Tıp Kitabevleri; 1994: 526-34

27. Smulders YM. Contribution of pulmonary vasoconstriction to hemodynamic instability after acute pulmonary embolism. Ġmplications for treatment?. Neth J Med 2001;58:241-7.

28. Bobadilla RA, Garcia-Juarez JA, hong E, et al. Serotonergic receptors involved in the hemodynamic changes observed during pulmonary embolism. Proc West Pharmacol Soc 1991; 34: 439-42

29. Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS, Howe III JP, Ockene IS, Paraskos JA. Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. N Engl J Med. 1977;296(25):1431-5.

30. Burrowes K, Clark A, Tawhai M. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. Pulm Circ. 2011;1(3):365-76.

31. Zipes PD, Libby P, Bonow RO, et al. Braunwald‘s Heart Disease, a textbook of kardiovascular medicine, 11th edition, 2018.

32. Anderson Jr FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation. 2003; 107:240-62.

33. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: A qualitative overview and proposed classification system.,Ann Intern Med. 2003; 28: 128–34.

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. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. Chest 2007;131:517-23.

36. Dalen JE. Pulmonary Embolism: What have we learned since Virchow? Natural History, pathophysiology, and diagnosis. Chest 2002;122:1440-56.

37. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism Part I: Epidemiology and diagnosis. Circulation. 2006; 114: 420-8.

38. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: A Danish follow up study. J Thromb Haemost. 2009;7(8):1297–303.

39. Sørensen HT, Horvath Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. Circulation. 2011;124(13):1435–41.

40. Srensen HT, Horvath Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20 year cohort study. Lancet. 2007;370(9601):1773–9.

41. Harrison /Bölüm: 256 Derin Ven Trombozu ve Pulmoner Emboli Samuel Z. Goldhaber Çeviren: Canan Karaman sayfa:1651.

42. Pulmoner tromboembolizm tanı ve tadavi uzlaşı raporu – 2015. Antikoagülan tedavi. [Internet] https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/273201591949- 3440.pdf. Erişim: 18.11.21

43. Dursun AB, Güven SF, Saka D, ve ark. Klinik pratikte pulmoner tromboemboliye yaklaşım. Tuberk Toraks 2001;49:464-70.

44. Özsu S, Özlü T, Bülbül Y. Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2009;57:466-82.

45. Hacıevliyagil SŞ, Mutlu LC, Kızkın Ö, ve ark. Altmış üç pulmoner emboli olgusunun retrospektif değerlendirilmesi. Solunum Hastalıkları 2004;15:15-21.

46. Castelli R, Tarsia P, Tantardini C, et al. Syncope in patients with pulmonary embolism: comparison between patients with syncope as the presenting symptom of pulmonary embolism and patients with pulmonary embolism without syncope. Vasc Med 2003; 8:257.

47. Duplyakov D, Kurakina E. Pavlova T, et al. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. Eur Heart Acute Cardiovasc Care 2014;2:1-6.

48. Kokturk N, Oguzulgen IK, Demir N, et al. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. Circ J 2005;69:981-6.

49. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. JAMA 2006;295:172-9.

50. Söhne M, Ten Wolde M, Boomsma F, et al. Brain natriuretic peptide in hemodynamically stable acute pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2006;4:552.

51. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med 2006;144:165-71.

52. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, et al. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. Ann Emerg Med 2004;44:503-10.

53. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2010;8:957-70.

54. Douma RA, Le GG, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary

embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. BMJ 2010;340:c1475.

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

56. Akyol PY, Çakır A, Karakaya Z, Payza U, Karaali R, Topal FE. Comparison of normal D-dimer in different category in patient with pulmonary embolism. Ann Clin Anal Med 2020;11(Suppl 1): S47-51.

57. Remy-Jardin M, Remy J,Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique: comparison pulmonary angiography. Radiology 1992;185(2):381–87.

58. Stein PD, Goodman LR, Hull RD, Dalen JE, Matta F. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. Clin Appl Thromb Hemost 2012;18(1):20–26.

59. Karalezli A, Hasanoğlu HC, Kaya S, et al. Cut off value of D dimer in pulmonary thromboembolism and pneumonia. Turk Med J Science. 2009; 39: 687-692. doi:10.3906/sag-0903-9.

60. Karalezli A, Hasanoğlu HC, Aydın R, Er M, Parlak Eġ, KuÇdemir A. D Dimer Levels Mostly Elevated onthe Postoperative First Week. Turkish Medical Journal 2009; 3(2):73-78

61. Suzuki H, Usui I, Kato I, Oya T et al. Deletion of platelet-derived growth factor receptor-β improves diabetic nephropathy in Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase IIα (Thr286Asp) transgenic mice. Diabetologia, 2011, 54(11) : 2953-2962.

62. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, et al. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. Am J Med 2003;115:203-8.

63. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Circulation. 2007; 116:427-433.

64. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2010;31(15):1836-1844.

65. Henzler T, Roeger S, Meyer M, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. Eur Respir J 2012; 39(4):919-926.

66. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med 2008;178(4):425-430.

67. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. J Thromb Haemost 2 010; 8: 1235-41.

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

69. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. Heart 2001;85:628-34.

70. Sevitt S, Gallaher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. Br J Surg 1961;48:475-89.

71. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. Arch Bronconeumol 2004;40:580-94.

72. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. BMC Med Imaging 2005;5:6.

73. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, et al. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2009;7:1491-8.

74. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, 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;29:2276-315.

75. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:2328-34.

76. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. J Nucl Med 1995;36:2380-7.

77. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). JAMA 1990;263:2753-9.

78. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. Chest 1990;97:23-6.

79. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism diagnosis with MR angiography. Radiology 1999; 210:353-9

80. Wittram C, Waltman AC, Shepard JA, et al. Discordance between CT and angiography in the PIOPED II study. Radiology 2007; 244:883.

81. Hofmann LV, Lee DS, Gupta A, et al. Safety and hemodynamic effects of pulmonary angiography in patients with pulmonary hypertension: 10-year single-center experience. AJR Am J Roentgenol 2004; 183:779.

82. Wells P. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism.Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2007. 5(s1): p. 41-50.

83. Güzel A, Yavuz Y, Sisman B, Duran L. A Retrospective Evaluation of Patients Admitted to Emergency Departments with Pulmonary Thromboembolism. Journal of Academic Emergency Medicine, 2015. 14(1): p. 8.

84. Moser KM. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Jama, 1994. 271(3): p. 223-225.

85. Kohler N, And Lipton A. Platelet as a source of fibroblast growth-promoting activity. Exp. Cell Res. 87: 297–301, 1974.

86. Ross R, Glomset J, Kariya B, And Harker L. A plateletdependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71: 1207– 1210, 1974.

87. Heldin CH, Westermark B, Wasteson A. Platelet derived growth factor: purification and partial characterization. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76: 3722–3726, 1979.

88. Raines EW, Ross R. Platelet-derived growth factor. I. High yield purification and evidence for multiple forms. J. Biol. Chem. 257: 5154–5160, 1982.

89. Bessa SS, Hussein TA, Morad MA, Amer AM. Platelet-derived growth factor-BB as an early marker of nephropathy in patients with type 2 diabetes an Egyptian study. Renal Failure, 2012, 34(6) :670-675.

90. Demoulin JB, Almendras-Montano C. Platelet-derived growth factors and their receptors in normal and malignant hematopoiesis. American Journal of Blood Research, 2012, 2(1) :44-56.

91. Muller YA, Li B, Christinger HW, Wells JA, Cunningham BC, De Vos AM. Vascular endothelial growth factor: crystal structure and functional mapping of the kinase domain receptor binding site. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997; 94: 7192– 7.

92. Murray-Rust J, Mcdonald NQ, Blundell TL, Hosang M, Oefner C, Wınkler F, Bradshaw RA. Topological similarities in TGF-b2, PDGF-BB and NGF define a superfamily of polypeptide growth factors. Structure 1993;1: 153–9.

93. O¨ Stman AL, Rall A, Hammacher MA, Wormstead D, Coit P, Valenzuela C,et al. Synthesis and assembly of a functionally active recombinant platelet-derived growth factor AB heterodimer.J. Biol. Chem 988; 263: 16202–8,

94. Giese N, May-Siroff M, Larochelle WJ, Van Wyke Coelingh K, Aaronson SA. Expression and purification of biologically active v-sis/platelet-derived growth factor B protein by using a baculovirus vector system. J. Virol 1989; 63: 3080–6,

95. Kelly JD, Raines EW, Ross R, Murray MJ. The B chain of PDGF alone is sufficient for mitogenesis. EMBO J. 1985; 4: 3399–405.

96. Eichner W, Ja¨ Ger W, Herbst D, Hauser H, Hoppe J. Large-scale preparation of recombinant platelet-derived growth factor AA secreted from recombinant baby hamster kidney cells. Eur. J. Biochem 1989; 185: 135–140.

97. Harlan JM, Thompson PJ, Ross R, Bowenpope F. A-thrombin induces release of platelet-derived growth factor- like molecule(s) by cultured human endothelial cells. J. Cell Biol 1986; 103: 1129–33.

98. Kourembanas ST, Morita Y, Liu C, Christou H. Mechanisms by which oxygen regulates gene expression and cell-cell interaction in the vasculature. Kidney Int 1997; 51: 438–43.

99. Mendoza AE, Young R, Orkin S, Collins T. Increased platelet-derived growth factor A-chain expression in human uterine smooth muscle cells during the physiologic hypertrophy of pregnancy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990; 87: 2177–81.

100. Dirks RP, Jansen HJ, Onnekink C, De-Jonge RJ et al. DNase-I-hypersensitive sites located far upstream of the human c-sis/PDGF-B gene comap with transcriptional enhancers and a silencer and are preceded by (part of) a new transcription unit. Europan Journal of Chemistry, 1993, 1;216(2) : 487-95.

101. Soriano P. Abnormal kidney development and hematological disorders in PDGF b-receptor mutant mice. Genes Dev. 1994; 8: 1888– 96.

102. Soriano P. The PDGFa receptor is required for neural crest cell development and for normal patterning of the somites. Development 1997; 124: 2691–700.

103. Stephenson DA, Mercola M, Anderson E, Wang C, Stiles CD. Chapman. Plateletderived growth factor a-subunit gene (Pdgfra) is deleted in the mouse patch (Ph) mutation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991;88: 6–10.

104. Shinbrot E, Peters KG, Williams LT. Expression of the platelet-derived growth factor b receptor during organogenesis and tissue differentiation in the mouse embryo. Dev. Dyn. 1994; 199: 169–75.

105. Smits A, Hermanson M, Niste´ M, Karnushina RI, Heldin CH, Westermark B, et al. Rat brain capillary endothelial cells express functional PDGF B-type receptors. Growth Factors 1989;2: 1–8,

106. Edelberg JM, Aird WC, Wu W, Rayburn H, Mamuya WS, Mercola M, et al. PDGF mediates cardiac microvascular communication. J. Clin. Invest. 1998; 102: 837– 43.

107. Brown DM, Hong SP, Farrell CL, Pierce GF, Khouri RK. Platelet-derived growth factor BB induces functional vascular anastomoses in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995;92: 5920–4.

108. Martins RN, Chleboun JO, Sellers P, Sleigh M, Muir J. The role of PDGF-BB on the development of the collateral circulation after acute arterial occlusion. Growth Factors 1994; 10: 299–306.

109. Crosby JR, Seifert RA, Soriano P, Bowenpope DF. Chimaeric analysis reveals role of PDGF receptors in all muscle lineages. Nature Genet. 1998; 18: 385–8.

110. Cunnıngham LD, Brecher P, Cohen RA. Plateletderived growth factor receptors on macrovascular endothelial cells mediate relaxation via nitric oxide in rat aorta. J. Clin. Invest 1992; 89:878–82.

111. Ikeda M, Morita C, Mizuno M, Sada T, Koike H, Kurokawa K. PDGF-BB decreases systolic blood pressure through an increase in macrovascular compliance in rats. Am. J. Physiol. 1997; 273: 1719-26.

112. Yang M, Khachigian LM, Hicks C, Chesterman CN, Chong BH. Identification of PDGF receptors on human megakaryocytes and megakaryocytic cell lines. Thromb. Hemostasis 1997; 78: 892–6.

113. Bruzelius M, Iglesias MJ, Hong MG, Sanchez- Rivera L, Gyorgy B, Souto JC, et al. PDGFB, a new candidate plasma biomarker for venous thromboembolism: Results from the VEREMA affinity proteomics study. Blood 2016;128:e59- 66.

114. Alhabibi AM, Eldewi DM, Wahab MAA, Farouk N, El-Hagrasy HA, Saleh OI. Platelet-derived growth factor-beta as a new marker of deep venous thrombosis. J Res Med Sci. 2019 May 22;24:48. doi: 10.4103/jrms.JRMS_965_18. PMID: 31160915; PMCID: PMC6540930.

115. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 19791998:an analysis using multiple cause mortality data. Arch Intern Med 2003;163:1711.

116. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. Arch Intern Med 2011;171:831.

117. Kröger K, KüpperNybelenJ, Moerchel C, et al. Prevalence and economic burden of pulmonary embolismin Germany. Vasc Med 2012;17:303.

118. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 2007;98(4):756–64

119. van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA, Brandjes DP, Buller HR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. Eur Radiol 1996;6(4):415–19.

120. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule out criteria. J Thromb Haemost 2008;6:772.

121. 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.

122. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. N Engl J Med 2005;352(17):1760–68.

123. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary

embolism. A systematic review of management outcome studies. Thromb Haemost 2009;101(5):886–92.

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

125. Becattini C, Casazza F, Forgione C, et al. Acute pulmonary embolism: external validation of anintegrated risk stratification model. Chest 2013;144:1539.

126. Janata KM, Leitner JM, Holzer Richling N, et al. Troponin T predicts in hospital and 1 year mortality inpatients with pulmonary embolism. Eur Respir J 2009;34:1357.

127. Vanni S, Viviani G, Baioni M, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thromboembolism lactate outcome study. Ann Emerg Med 2013;61:330.

128. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. Crit Care Med 2007;35(8):1948–54.

129. Cossette B, Pelletier ME, 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 Pharmacother 2010;44(6):994–1002.

130. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins vs. adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev 2004;(4):CD001100.

131. Lam FW, Vijayan KV, Rumbaut RE. Platelets and their interactions with other immune cells. Compr Physiol 2015;5:1265-80.

132. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. Genes Dev 2008;22:1276-312.

133. Jensen SB, Hindberg K, Solomon T, Smith EN, Lapek JD Jr., Gonzalez DJ, et al. Discovery of novel plasma biomarkers for future incident venous thromboembolism by untargeted synchronous precursor selection mass spectrometry proteomics. J Thromb Haemost 2018;16:1763-74.

134. Bruzelius M, Iglesias MJ, Hong MG, Sanchez-Rivera L, Gyorgy B, Souto JC, et al. PDGFB, a new candidate plasma biomarker for venous thromboembolism: Results from the VEREMA affinity proteomics study. Blood. 2016;128:e59–66.

135. J.A. Heit, The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management, J. Thromb. Thrombolysis 21 (1) (2006):23–29.

136. Keller K, Rappold L, Gerhold-Ay A, Hobohm L, Hasenfuß G, Konstantinides SV, et al. Sex-specific differences in pulmonary embolism. Thromb Res. 2019 Jun;178:173-181. doi: 10.1016/j.thromres.2019.04.020. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31039477.

137. Agarwal S, Clark 3, D Sud K, Jaber WA, Cho L, Menon V. Gender disparities in outcomes and resource utilization for acute pulmonary embolism hospitalizations in the United States. Am. J. Cardiol. 2015; 116: 1270-76.

138. McHugh KB, Visani L, DeRosa MCovezzoli A, Rossi E, Goldhaber S.Z. Gender comparisons in pulmonary embolism (results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry [ICOPER]). Am. J. Cardiol. 2002; 89: 616-6197

139. Geibel A, Olschewski M, Zehender M, Wilsch M.Odening K, Heinrich F, et al. Possible gender-related differences in the risk-to-benefit ratio of thrombolysis for acute submassive pulmonary embolism. Am. J. Cardiol. 2007; 99: 103-107.

140. Keller K, Geyer M, Beule J, Coldewey M, Balzer JO, Dippold W Impact of cancer on the effectiveness of cardiac Troponin I to predict right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. 2015 Sep;6(5):584-8. doi: 10.1111/1759-7714.12226. Epub 2015 Jan.

141. Choi WH, Kwon SU, Jwa YJ, Kim JA, Choi YH, Chang JH, Jung H, Doh JH, Namgung J, Lee SY, Lee WR. The pulmonary embolism severity index in predicting the prognosis of patients with pulmonary embolism. Korean J Intern Med. 2009;24(2):123-7.

142. Mizuno A, Yamamoto T, Tanabe Y, Obayashi T, Takayama M, Nagao K. Pulmonary embolism severity index and simplified pulmonary embolism severity index risk scores are useful to predict mortality in Japanese patients with pulmonary embolism. Circ J. 2015;79(4):889-91.

143. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:1041.

144. Nordenholz KE, Mitchell AM, Kline JA. Direct comparison of the diagnostic accuracy of fifty protein biological markers of pulmonary embolism for use in the emergency department. Acad Emerg Med. 2008 Sep;15(9):795-9.

145. Süreyya Yılmaz, Füsun Topçu, Hadice Selimoğlu Şen, Özlem Abakay, Zülfükar Yılmaz Pulmoner emboli tanısında Wells klinik skorlaması ile yüksek D-dimer seviyesinin kombinasyonu 2014; 5 (4): 557-562 Journal of Clinical and Experimental Investigations.

146. Lobo J, Zorrilla V, Aizpuru F, et al. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. J Thromb Haemost. 2009;7(11):1795-1801.

147. Jeebun V, Doe SJ, Singh L.et all. Are clinical parameters and biomarkers predictive of severity of acute pulmonary emboli on CTPA?. QJM. 2010 Feb;103(2):91-7.

148. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmueller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. Circulation. 2004;110:3276–80.

149. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, Kipfmueller F, Solomon SD, Costello P, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. Circulation. 2004;109:2401–4.

150. Meinel FG , Nance JW Jr , Schoepf UJ . Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. Am J Med. 2015 jul; 128 (7): 747-59.e2.

151. Dahhan T, Siddiqui İ,Victor F. Tapson, Konstantinites Eric J. Velazquez,Stephanie Sun, Clemontina A. Davenport,Zainab Samad,Sudarshan Rajagopal Clinical and echocardiographic predictorsof mortality in acute pulmonary embolism Cardiovasc Ultrasound. 2016 Oct 28;14.

152. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. Circulation. 1997; 96: 882–86.

EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI

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

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2020/89	
	PROTOKOL ADI	Acil Serviste Pulmoner Emboli Tanısı Alan Hastalarda Serum Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü Beta (PDGF –β) 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:04/10**	**Tarih:17.02.2020**	
	Fakültemiz Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa Burak SAYHAN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Dağıstan SAKCİ'nin 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-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E (H)	(E) H	
Dr. Öğr.Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E H	E H	Mazeretli
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E H	E H	Mazeretli
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik 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	
Dr. Öğr. Üyesi 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	Mazeretli
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E (H)	(E) H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd

EK-2: ÇALIŞMA FORMU

ÇALIŞMA FORMU

1. Hasta Numarası/Protokol:

2. Yaş:

3. Cinsiyet:
E: 0 K: 1

4. Kronik hastalık:
Yok: 0 DM: 1 HT: 2 Kardiyak: 3 Diğer: 4

5. Vital Bulgular
TA: NB: Ateş: DSS:

6. PDGF beta düzeyi :

7. :Geneva Skoru:

8. Wells Skoru:

9. PESİ (pulmuner embolizm şiddet indeksi):

10. Labaratuvar:

WBC:	PTZ:	GFR :
RBC:	D-DİMER :	NT-PROBNP:
HBG:	PH:	TROPONİN :
PLT:	PO2:	LAKTAT :
CRP:	PCO2:	
APTT:	HCO3:	
İNR:	SO2:	

11. EKO :

12. 30 günlük mortalite

Yok :0 Var: 1