



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA
SERUM CD-31(s-PECAM 1) DÜZEYİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Nuriye Gökçe ERKAN

DİYARBAKIR
2025



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA
SERUM CD-31(s-PECAM 1) DÜZEYİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Nuriye Gökçe ERKAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hadice SELİMOĞLU ŞEN

DİYARBAKIR
2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir konuda bilgisini ve tecrübesini paylaşmaktan çekinmeyen, her zaman güler yüzlü olan, tezim için yol gösteren ve bana destek olan sayın Prof. Dr.

Hadice SELİMOĞLU ŞEN hocama;

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkı sağlayan, hiçbir zaman yardımlarını ve bu yolda tecrübelerini esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gökhan KIRBAŞ olmak üzere değerli hocalarım, Prof. Dr. Abdurrahman ŞENYİĞİT, Prof. Dr. Süreyya ÇETİN YILMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Veysi TEKİN'e ve dört senelik asistanlık sürecinde en çok beraber çalıştığımız bu süreçte deneyimi ve bilgisiyle ufkumu açan sayın hocam Prof. Dr. Ayşe Füsün TOPÇU'ya;

Bu yolculukta birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, çalışma fırsatı bulduğum tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma;

Tez çalışmamın istatistiksel analizine destek olan Dr.Hamza ERDOĞDU'ya;

Tez ve asistanlığım süresince desteğini esirgemeyen Dr. Hüseyin AKÇALI'ya;

Asistanlık sürecim boyunca varlıklarıyla beni motive eden bu dönemi güzelleştiren sevgili arkadaşlarım Özge ve Rupel'e, tez dönemim boyunca çalışmamdaki verileri toplamama yardım eden en büyük destekçim olan sevgili Kıymetli'ye;

Ve son olarak bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, her zaman bütün kararlarımda yanımda olan emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım aileme;

Çok teşekkür ederim.

ÖZET

Giriş-Amaç: Pulmoner tromboembolizm (PTE) artan insidans ve azalan mortalite oranı ile birlikte günümüzde kardiyovasküler mortalitenin sık görülen bir nedenidir. Genellikle derin ven trombozu (DVT)'nin bir komplikasyonu olarak meydana gelir. PTE'de trombüsün akciğerlere yerleşmesi ile bir dizi patofizyolojik olay tetiklenmektedir. İnflamatuvar mediyatörler, trombositlerden salgılanan serotonin, tromboksan ve fibrinojen yıkım ürünü fibropeptid B'ye bağlı ortaya çıkan vazokonstriksiyon, PTE'de patofizyolojik olayları ve klinik bulguları etkilemektedir. Trombosit endotel hücre adezyon molekülü (PECAM-1), farklılaşma kümesi 31(CD-31) olarak da bilinir, insanlarda kromozom 17q23.3'te bulunan PECAM1 geni tarafından kodlanan bir proteindir. CD-31(sPECAM-1), trombositlerin, monositlerin, nötrofillerin ve bazı T hücrelerinin yüzeyinde bulunur ve endotel hücre hücreler arası bağlantılarının büyük bir bölümünü oluşturur. CD-31(sPECAM-1) antijeninin özellikleri, tümör büyümesi ve metastazının temeli olan anjiyogenez, tromboz ve yara iyileşmesi arasındaki etkileşimde rol oynadığını düşündürmektedir. Bu çalışmada amacımız, PTE tanısı almış hastaların klinik bulguları ile serum CD-31 (sPECAM-1) düzeyleri arasındaki ilişkiyi ve hastalığın tanısında ve hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde bu biyokimyasal belirteçlerin etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 01.03.2024 –05.03.2025 tarihleri arasında göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran ve göğüs hastalıkları kliniğine konsülte edilen ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ile akut pulmoner tromboemboli (PTE) saptanan 119 hasta incelendi. Hastaların temel demografik özellikler, rutin biyokimyasal tetkikler, serum CD-31 düzeyleri karşılaştırılmadan önce çalışılan hasta grubun dahil edilme ve dışlama kriterleri aşağıda belirtildiği şekilde belirlendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş üstü olması
2. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ile akut PTE tanısı alması
3. Çalışmada gönüllü olması

Dışlama kriterleri;

1. 18 yaşından küçük olmak
2. Malignite varlığı
3. Herediter trombofili varlığı
4. Kronik hematolojik hastalık
5. Koroner arter bypass cerrahisi (CABG) ve başka kardiyak girişim öyküsü olanlar
6. Gebelik
8. Diyabetes mellitus tanısı
7. Çalışmaya katılmak istememek

Çalışmamızda 87 adet hasta dahil edilme kriterlerini karşıladı hastalarda serum CD-31(sPECAM-1) düzeyi çalışıldı ve aynı yaş aralığındaki sağlıklı gönüllü hastaların serum CD-31(sPECAM-1) düzeyi seviyeleri kıyaslandı. Sağlıklı kontrol grubu, herhangi bir kronik hastalığı olmayan ancak rutin kontrol amaçlı hastaneye başvuran ve hastalık tespit edilmeyen kişilerden oluşturuldu. Serum CD-31(PECAM-1) düzeyleri ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar SPSS istatistik yazılımı (version 25.0; IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Bu çalışmada akut PTE tespit edilen gönüllü 87 hasta(%45,2 kadın, %52,7erkek) ve 90 gönüllü(%54,8 kadın, %47,3 erkek) sağlıklı kontrol hastası olmak üzere 177 hasta dahil edildi ve bu çalışma 2 grup olacak şekilde değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analizde, pulmoner emboli hasta grubu ile kontrol grubu arasında CD-31(s-PECAM-1) seviyesinin yüksekliğinin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi yapıldı.

Pulmoner emboli hasta grubu ile kontrol grubu arasında CD-31(s-PECAM-1) seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu, $Z = -11,377$; $p \leq 0,001$. Aynı şekilde pulmoner embolinin alt gruplarıyla CD-31(s-PECAM 1) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu gösterdi. Nonmasif-masif grupları karşılaştırıldığında ($p=0,002$) ve buna ilave olarak submasif- masif grupları karşılaştırıldığında da ($p=0,041$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Çalışmamızda aynı zamanda serum CD-31(s-PECAM 1) düzeyinin hastalığın prognozuna etkisi açısından pulmoner embolinin ana pulmoner arterde olması, unilateral veya bilateral

lokalizasyonu ile trombolitik tedavi ihtiyacı olan hastalarda da serum CD-31(s-PECAM 1) seviyesi bakıldı ve tüm bu grupların serum CD-31(s-PECAM 1) seviyesinin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi yapıldı. Ana pulmoner arterde olmaması veya olması durumunda CD-31(s-PECAM 1) seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu($Z = -2,103$; $p = 0,035$. Unilateral ve bilateral embolisi olanlarda serum CD-31(s-PECAM 1) seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu($Z = -2,130$; $p = 0,033$.) Trombolitik tedavi ihtiyacı olanlar ve olmayanlarda CD-31(s-PECAM 1) seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu.($Z = -3,812$; $p \leq 0,001$.)

Tartışma-Sonuç: Yaptığımız bu çalışmamızda pulmoner emboli hastalarında CD-31 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulduk. CD-31 düzeyi pulmoner emboli hastaları kendi içinde değerlendirdiğimiz alt grup araştırmasında da anlamlı şekilde yüksekti.

CD-31(sPECAM-1) düzeyleri ile pulmoner emboli arasındaki ilişkileri araştıran literatürde tek bir çalışma mevcuttur. O çalışmada da PTE gelişen ve gelişmeyen tip 2 diabetes mellituslu hastaların serum CD-31 (sPECAM-1) düzeyleri karşılaştırılmış ve PTE gelişen grupta CD-31 (sPECAM-1) düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışma çok az sayıda hasta ile yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: CD-31(sPECAM-1) , Pulmoner Tromboemboli, Derin Ven Trombozu

ABSTRACT

Objective: Pulmonary thromboembolism (PTE) is currently the most common cause of cardiovascular mortality, with an increasing incidence and decreasing mortality rate. It typically occurs as a complication of deep vein thrombosis (DVT). In pulmonary thromboembolism (PTE), a series of pathophysiological events are triggered by the formation of a blood clot in the lungs. Vasoconstriction caused by inflammatory mediators, serotonin released from platelets, thromboxane, and fibropeptide B, a product of fibrinogen degradation, influence the pathophysiological events and clinical findings in PTE. The platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1) is a protein encoded by the PECAM1 gene located on chromosome 17q23.3 in humans. PECAM-1 is present on the surface of platelets, monocytes, neutrophils, and some T cells, and is a critical component of endothelial cell intercellular junctions. The characteristics of the CD-31(sPECAM-1) antigen suggest that it plays a role in the interactions involved in angiogenesis, thrombosis, and wound healing, which are essential processes in tumor growth and metastasis. The objective of this study was to explore the correlation between clinical findings and serum CD-31 (sPECAM-1) levels in patients diagnosed with PTE, as well as the efficacy of these biochemical markers in diagnosing the disease and assessing its severity.

Materials and Methods: In our study, 119 patients who applied to the pulmonology outpatient clinic between Dec 01.03.2024 - Dec 05.03.2025 and were consulted to the pulmonology clinic and acute pulmonary thromboembolism (PTE) was detected by computed tomography pulmonary angiography (BTPA) were examined. The inclusion and exclusion criteria of the patient group studied before comparing the basic demographic characteristics of the patients, routine biochemical examinations, and serum CD-31 levels were determined as stated below.

Inclusion criteria for the study:

1. Being over 18 years old
2. Diagnosis of acute PTE with computed tomography pulmonary angiography

3. Volunteering in the study

Exclusion criteria;

1. Being under the age of 18

2. Presence of malignancy

3. Presence of hereditary thrombophilia

4. Chronic hematological disease

5. Those with a history of coronary artery bypass surgery (CABG) and other cardiac interventions

6. Pregnancy

7. Diagnosis of diabetes mellitus

8. Not wanting to participate in the study

In our study, 87 patients met the inclusion criteria and serum CD-31(sPECAM-1) levels were studied and the serum CD-31(sPECAM-1) levels of healthy volunteer patients in the same age range were compared. The healthy control group was formed from people who did not have any chronic diseases, but who applied to the hospital for routine control and no disease was detected. Serum CD-31(PECAM-1) levels were studied by ELISA method. Results were analyzed using SPSS statistical software (version 25.0; IBM, Armonk, NY, USA).

Results: In this study, 177 patients were included. There were 87 volunteers with acute PTE (45.2% female, 52.7% male) and 90 healthy control patients (54.8% female, 47.3% male). The study evaluated these groups separately. The Mann-Whitney U test was used for the correlation analysis to compare high CD-31 (s-PECAM-1) levels between the pulmonary embolism patient group and the control group. A statistically significant difference was found in the CD-31 (s-PECAM-1) levels between the pulmonary embolism patient group and the control group. $Z = -11,377$; $p \leq 0,001$. In our study, the serum CD-31(s-PECAM 1) level was also examined for the effect of serum CD-31(s-PECAM 1) level on the prognosis of the disease, the presence of pulmonary embolism in the main pulmonary artery, the serum CD-31(s-PECAM 1) level in patients who needed thrombolytic therapy with unilateral or bilateral

localization, and the Mann-Whitney U test was performed to compare the serum CD-31(s-PECAM 1) level of all these groups. A statistically significant difference was found at the CD-31(s-PECAM 1) level in the absence or presence of the main pulmonary artery ($Z = -2.103$; $p=0.035$). A statistically significant difference was found in the serum CD-31(s-PECAM 1) level in those with unilateral and bilateral embolism ($Z = -2.130$; $p=0.033$.) A statistically significant difference was found in the CD-31(s-PECAM 1) level between those who needed thrombolytic therapy and those who did not. ($Z = -3.812$; $p \leq 0.001$.)

Discussion: In our study, we found that levels of CD-31 were significantly higher in patients with pulmonary embolism compared to the control group. CD-31 levels were also significantly higher in a subgroup of pulmonary embolism patients that we evaluated. There is only one study in the literature that investigates the relationship between CD-31 (sPECAM-1) levels and pulmonary embolism. In that study, serum CD-31 (sPECAM-1) levels were compared between patients with type 2 diabetes mellitus who developed pulmonary embolism and those who did not. The study found that CD-31 (sPECAM-1) levels were higher in the group that developed pulmonary embolism. However, this study was conducted with a very small number of patients.

Conclusions: This study aimed to determine the levels of CD-31 (sPECAM-1) in the blood of patients with thromboembolism and to contribute to the existing literature. This previously unexplored topic has significant potential for future research.

Keywords: CD-31(sPECAM-1), Pulmonary Tromboembolis, Deep Vein Thrombosis

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Akut pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular

Tablo 2: Wells ve Basitleştirilmiş Wells Pulmoner Tromboembolizm Klinik Tahmini Skorlaması

Tablo 3: Modifiye Geneve (Cenevre) ve Basitleştirilmiş Skorlaması

Tablo 4: Pulmoner tromboembolizmli hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları

Tablo 5: Pulmoner tromboembolizmli hastalarda saptanabilecek elektrokardiyografi bulguları

Tablo 6: Pulmoner tromboembolizmli hastalarda saptanabilecek ventilasyon perfüzyon sintigrafisi bulguları

Tablo 7: Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi (PESI)

Tablo 8: Çalışmaya alınan olguların temel demografik, klinik özelliklerinin incelenmesi

Tablo 9: Serum CD-31(s-PECAM 1) düzeyinin iki grup arasındaki düzeyinin istatistiksel analizi

Tablo 10: Pulmoner embolinin ana pulmoner arterde olması ile serum CD-31(s-PECAM 1) düzeyi arasındaki korelasyon

Tablo 11: Unilateral ve bilateral embolisi olan hastaların serum CD-31 (s-PECAM 1) seviyesi arasındaki korelasyon

Tablo 12: Trombolitik tedavi ihtiyacı olan hastaların serum CD-31 (s-PECAM 1) seviyesi arasındaki korelasyon

ŞEKİL DİZİNİ:

Şekil 1. CD-31 Proteininin Şematik Diyagramı

Şekil 2. T-lenfositlerde CD-31 Sinyal Yolları

Şekil 3. Hemodinamisi stabil olguların tanı akış şeması

Şekil 4. Hemodinamisi stabil olguların tanı akış şeması

Şekil 5. Hemodinamisi kararsız olarak değerlendirilen hastaların tanı akış şeması

Şekil 6. Pulmoner embolinin alt gruplarında CD-31 seviyesi

Şekil 7. Pulmoner embolinin alt gruplarda istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler

Şekil 8. Serum CD 31(s-PECAM 1) seviyesinin ROC eğrisi analizi

KISALTMALAR

BNP: Beyin Natriüretik Peptit

BTPA: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiografi

CABG :Koroner Arter Bypass Cerrahisi

CD-31: Farklılaşma kümesi 31

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diabetes Mellitus

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DOAK: Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanlar

DVT: Derin Ven Trombozu

ECMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

HT: Hipertansiyon

KDU: Kompresyon Doppler Ultrasonografisi

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

KTEPH: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

KVA: K Vitamini Antagonistleri

PAB: Pulmoner Arter Basıncı

PE: Pulmoner Emboli

PECAM-1: Trombosit Endotel Hücre Adezyon Molekülü

PESI: Pulmoner Emboli Şiddeti İndeksi

PİSAPED: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism

PTE: Pulmoner Tromboembolizm

PVD: Pulmoner Vasküler Direnç

SH: Standart (anfraksiyone) Heparin

sPESI: Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddeti İndeksi

TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

V/P: Ventilasyon/Perfüzyon.

VKİ: Vena Kava Inferior

VTE: Venöz Tromboembolizm

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Tanım.....	3
2.2. İsimlendirme.....	3
2.2.1. Zamansal sunum paterni (akut, subakut veya kronik).....	3
2.2.2. Hemodinamik stabilitenin varlığı veya yokluğu (hemodinamik olarak kararsız/kararlı)	3
2.2.3. Anatomik konum (eyer, lobar, segmental, subsegmental).....	4
2.2.4. Semptomların varlığı veya yokluğu (semptomatik veya asemptomatik).....	4
2.3. Epidemiyoloji.....	5
2.4. Patofizyoloji.....	6
2.4.1. Gaz değişiminde bozulma.....	6
2.4.2. Kardiyovasküler değişiklikler.....	6
2.4.3. İnfarktüs.....	6
3.TANI.....	7

3.1. Klinik Olasılık Skorlamaları.....	7
3.2. Laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri.....	11
3.2.1. D-dimer	11
3.2.2. Arteriyel kan gazı	11
3.2.3. Kardiyak biyobelirteçler	11
3.2.4. Diğer laboratuvar testleri	12
3.2.4.1. Trombosit endotel hücre adezyon molekülü CD-31(s-PECAM 1).....	12
3.2.5. Akciğer grafisi.....	15
3.2.6. Elektrokardiyografi	15
3.2.7. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi	16
3.2.8. Ekokardiyografi:	17
3.2.9. Alt extremité venöz doppler ultrasonografi	17
3.2.10. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi	18
3.2.11. Pulmoner anjiyografi.....	19
3.2.12. Manyetik rezonans anjiyografi.....	19
4. RİSKE GÖRE TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI	19
4.1. Risk değerlendirme	19
4.1.1. Hemodinamisi stabil olan hastaya yaklaşım	21
4.1.2. Hemodinamisi stabil olmayan hastaya yaklaşım	22
5. TEDAVİ:	24
5.1. Dolaşım ve Solunum Desteği.....	24
5.2. Antikoagulan tedavi	25
5.3. Reperfüzyon tedavisi.....	26
5.4. Vena Kava Filtreleri:.....	26
6. GEREÇ VE YÖNTEM	28
6.1. Laboratuvar İncelemesi CD-31 Düzeyleri:	29
6.2. İstatistiksel Analiz.....	30

7. BULGULAR	31
8. TARTIŞMA.....	37
9. SONUÇLAR.....	40
10. KAYNAKÇA	41



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboembolizm (PTE) artan insidans ve azalan mortalite oranı ile birlikte günümüzde kardiyovasküler mortalitenin sık görülen bir nedenidir. Genellikle derin ven trombozu (DVT)'nin bir komplikasyonu olarak meydana gelir. PTE ve DVT'yi içeren venöz tromboembolizm (VTE)'in, yıllık insidansı dünyada 10 milyondan fazladır [1]

Tüm hastane ölümlerinin %10'undan sorumlu olduğu bildirilmektedir. Tedavi edilmediği zaman mortalitesi %30'larda iken, tedavi edilen olgularda mortalite %3-8 düzeyine inmektedir. Pulmoner emboli mortalite ve morbiditesi yıllar içinde özellikle tanı ve tedavi konusundaki gelişmeler uzun dönem antikoagülasyon tedavisiyle birlikte azalma göstermiştir. PE mortalite, morbiditesi ve tedavi maliyetini azaltmada ise en önemli adımın pulmoner emboliden korunma olduğu unutulmamalıdır [2].

Venöz staz, vasküler endotelial hasar ve hiperkoagülabiliteden oluşan Virchow triadının, trombüs oluşumunda ve VTE patogeneğinde önemli rolü vardır. Akciğerlere gelen trombüs genellikle çok sayıda olsa da olguların çoğunluğunda alt loblarda yerleşim gösterir. PTE'de trombüsün akciğerlere yerleşmesi ile bir dizi patofizyolojik olay tetiklenmektedir. Tıkanan damar sayısı ve çapı, embolinin büyüklüğü, hastanın kardiyopulmoner rezervi, pulmoner arter dilatasyonuna bağlı refleks vazokonstriksiyon, inflamatuvar mediyatörler, trombositlerden salgılanan serotonin, tromboksan ve fibrinojen yıkım ürünü fibropeptid B'ye bağlı ortaya çıkan vazokonstriksiyon, PTE'de patofizyolojik olayları ve klinik bulguları etkilemektedir [1].

Farklılaşma kümesi 31 (CD-31) olarak da bilinen trombosit endotel hücre adezyon molekülü (PECAM-1), insanlarda kromozom 17q23.3'te bulunan *PECAM1* geni tarafından kodlanan bir proteindir. [3] PECAM-1, kütlesi yaklaşık 130 kDa'ya sahip, yüksek oranda glikosile edilmiş bir proteindir.[4] Bu proteinin yapısı, 1990 yılında PECAM-1'in 574 amino asitli bir N-terminal alanına, 19 amino asitli bir transmembran alanına ve 118 amino asitli bir C-terminal sitoplazmik alanına sahip olduğu keşfedildiğinde moleküler klonlama ile belirlendi. N-terminal alanı, altı hücre dışı Ig benzeri alandan oluşur[5] CD-31 normalde endotel hücreleri, trombositler, makrofajlar ve Kupffer hücreleri, granülositler, lenfositler (T hücreleri, B hücreleri ve NK hücreleri), megakaryositler ve osteoklastlarda bulunur [6].

PECAM-1, trombositlerin, monositlerin, nötrofillerin ve bazı T hücrelerinin yüzeyinde bulunur ve endotel hücre hücreler arası bağlantılarının büyük bir bölümünü oluşturur.

Kodlanmış protein,immünoglobulin süper ailesinin bir üyesidir ve muhtemelen lökosit trasmigrasyonu, anjiogenez ve integrin aktivasyonunda rol oynar [7].

Endotel hücrelerindeki CD-31, bu hücrelerin endotelyuma bağlanması için doğal öldürücü hücrelerdeki CD38 reseptörüne bağlanır [8].

CD-31 molekülü ayrıca hücre tarafından aktive edilen ve potansiyel bir fosforilasyon bölgesi haline gelen bir sitoplazmik alana sahiptir. CD-31 antijeninin özellikleri, tümör büyümesi ve metastazının temeli olan anjiyogenez, tromboz ve yara iyileşmesi arasındaki etkileşimde rol oynadığını düşündürmektedir [9].

CD-31(sPECAM-1)düzeyleri ile pulmoner emboli arasındaki ilişkileri araştıran literatürde tek bir çalışma mevcuttur. O çalışmada da PTE gelişen ve gelişmeyen tip 2 diabetes mellituslu hastaların serum CD-31 (sPECAM-1) düzeyleri karşılaştırılmış ve PTE gelişen grupta CD-31 (sPECAM-1) düzeyleri yüksek bulunmuştur [10]. Ancak bu çalışma çok az sayıda hasta ile yapılmıştır.

Bu çalışmada amacımız, PTE tanısı almış hastaların klinik bulguları ile serum CD-31 (sPECAM-1) düzeyleri arasındaki ilişkiyi ve hastalığın tanısında ve hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde bu biyokimyasal belirteçlerin etkinliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım: Pulmoner emboli (PE), pulmoner arterin veya dallarından birinin vücudun başka bir yerinden kaynaklanan materyal (Örn. trombüs, tümör, hava veya yağ) tarafından tıkanması anlamına gelir.

2.2. İsimlendirme: PE aşağıdakilere göre sınıflandırılabilir:

2.2.1. Zamansal sunum paterni (akut, subakut veya kronik): PE'li hastalar akut, subakut veya kronik olarak ortaya çıkabilir:

- Akut – Akut PE'li hastalar tipik olarak pulmoner damarların tıkanmasından hemen sonra semptom ve bulgular geliştirir.
- Subakut – PE'li bazı hastalar, ilk olayı takip eden günler veya haftalar içinde subakut olarak da ortaya çıkabilir.
- Kronik – Kronik PE'li hastalar uzun yıllar boyunca yavaş yavaş pulmoner hipertansiyon semptomları geliştirir (yani, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; CTEPH) olarak adlandırılır.

2.2.2. Hemodinamik stabilitenin varlığı veya yokluğu (hemodinamik olarak kararsız veya kararlı): Hemodinamik olarak kararsız PE ayrıca "**masif**" veya "**yüksek riskli**" PE olarak da adlandırılır. Hemodinamik olarak stabil PE, eşlik eden sağ ventrikül yetmezliği varsa "**submassif**" veya "orta riskli" PE veya sağ ventrikül yetmezliği kanıtı yoksa "düşük riskli" PE olarak adlandırılır. Hemodinamik olarak stabil ve kararsız PE aşağıdaki gibi tanımlanır:

- Hemodinamik olarak kararsız PE, hipotansiyona neden olan şeydir. Hipotansiyon, sistolik kan basıncının <90 mmHg veya sistolik kan basıncında başlangıçtan ≥ 40 mmHg'lik bir düşüş >15 dakikalık bir süre veya vazopresör veya inotropik destek gerektiren ve sepsis, aritmi, akut miyokard iskemisi veya enfarktüsünden kaynaklanan sol ventrikül disfonksiyonu gibi diğer nedenlerle açıklanamayan hipotansiyon olarak tanımlanır. Hemodinamik olarak stabil olmayan PE sıklıkla büyük (yani masif) PE'den kaynaklansa da, altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olan hastalarda bazen küçük PE'ye bağlı olabilir. Bu nedenle, "masif" PE terimi, PE'nin boyutunu hemodinamik etkisi kadar tanımlamaz.
- Hemodinamik olarak stabil PE, hemodinamik olarak stabil olmayan PE tanımına uymayan PE olarak tanımlanır. Bu popülasyonda, küçük, hafif semptomatik veya

asemptomatik PE ("düşük riskli PE" olarak da bilinir) ile başvuran hastalardan, sıvı tedavisine yanıt olarak stabilize olan hafif veya sınırda hipotansiyon ile başvuranlara veya sağ ventrikül disfonksiyonu ("submassif" veya "orta riskli" PE olarak da bilinir) ile başvuranlara kadar değişen bir şiddet spektrumu vardır.

Hemodinamik olarak stabil ve kararsız PE arasındaki ayrım önemlidir, çünkü hemodinamik olarak stabil olmayan PE'li hastaların obstrüktif şoktan ölme olasılığı daha yüksektir (yani, ciddi sağ ventrikül yetmezliği). Önemli olarak, hemodinamik olarak stabil olmayan PE'den ölüm genellikle ilk iki saat içinde ortaya çıkar ve risk sunumdan sonra 72 saate kadar yüksek kalır.

2.2.3. Anatomik konum (eyer, lobar, segmental, subsegmental): Eyer PE, ana pulmoner arterin çatallanmasına yerleşir ve genellikle sağ ve sol ana pulmoner arterlere uzanır. PE'li hastaların yaklaşık yüzde 3 ila 6'sı eyer embolisi ile başvurur. Geleneksel olarak, eyer PE'nin hemodinamik instabilite ve ölümle ilişkili olduğu düşünülüyordu. Bununla birlikte, retrospektif çalışmalar, eyer embolisi teşhisi konanlar arasında sadece yüzde 22'sinin hemodinamik olarak kararsız olduğunu ve buna bağlı mortalitenin yüzde 5 olduğunu göstermektedir. Kalpten "geçen" pıhtı, trombüs henüz bir pulmoner artere yerleşmemiş olsa bile, genellikle bir PE formu olarak sınıflandırılır. Geçiş sırasında pıhtı yüksek mortalite ile ilişkilidir (yüzde 40'a kadar).

Çoğu PE, bir pulmoner arterin ana lobar, segmental veya subsegmental dallarına distal olarak yerleşmek için ana pulmoner arterin çatallanmasının ötesine geçer. PE, sağ, sol veya her iki akciğerdeki arterleri tıkamasına bağlı olarak iki taraflı veya tek taraflı olabilir. Periferik segmental veya subsegmental dallarda bulunan daha küçük trombüslerin pulmoner infarktüs ve plörite neden olma olasılığı daha düşüktür.

2.2.4. Semptomların varlığı veya yokluğu (semptomatik veya asemptomatik): Semptomatik PE, genellikle PE'nin radyolojik olarak doğrulanmasına yol açan semptomların varlığını ifade ederken, asemptomatik PE, görüntülemeye tesadüfi PE bulgusunu ifade eder [11].

3. Epidemiyoloji:

Genel popülasyonda pulmoner emboli (PE) insidansına ilişkin tahminler, 1990'larda D-dimer testi ve bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografinin kullanılmaya başlanmasıyla artmıştır [12]. Bununla birlikte, o zamandan beri yapılan çalışmalar istikrarlı oranlar bildirmiştir. Örnek olarak, 2002 ve 2012 yılları arasında sabit görünen bir oran olan 1000 kişi yılı başına 0.38 PE insidans oranı bildirilmiştir. Başka bir çalışma, 2019'da 100.000'de 2,81'lik bir oran bildirdi ve bu, 2006'dakine benzerdi [13].

Genel insidans erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir (sırasıyla 100.000'de 56'ya karşı 48) [14]. Özellikle kadınlarda görülme sıklığı yaşla birlikte artar, öyle ki PE'nin 75 yaşından sonra 100.000'de >500 insidansı vardır [15]. Statin kullanımı, düzenli egzersiz ve düşük vücut kitle indeksi PE insidansını azaltabilir [15].

Amerika Birleşik Devletleri'nde, PE yıllık yaklaşık 100.000 ölümden sorumludur [16]. Avrupa'da PE yılda 300.000 ölüme neden olmaktadır [17]. Beş Avrupa ülkesinden elde edilen verilere dayanan bir analizde, VTE ile ilişkili ölümlerin çoğunluğu hastane kaynaklı PE'den kaynaklanmıştır ve çoğuna antemortem teşhisi konmuştur [18]. Bununla birlikte, ani kardiyak ölümün birçok nedeninin PE'ye ikincil olduğu düşünülmektedir, bu nedenle PE'ye atfedilebilen gerçek mortaliteyi tahmin etmek zordur.

Seçilmiş popülasyonlarda venöz tromboembolizm (DVT ve PE) insidansı aşağıdaki bölümlerde tartışılmaktadır [11]:

- Malignitesi olan hastalar
- Hamile olan hastalar
- İnme geçiren hastalar
- Hastanede yatan tıbbi hastalar
- Hastanede yatan cerrahi hastalar
- Hastanede yatan jinekolojik hastalar
- Nefrotik sendromlu hastalar
- Akut travmatik omurilik yaralanması olan hastalar
- Total eklem artroplastisi veya replasmanı olan hastalar
- Kalıtsal trombotik bozukluğu olan hastalar

2.4.)Patofizyoloji:

Pulmoner tromboembolizm (PTE) artan insidans ve azalan mortalite oranı ile birlikte günümüzde kardiyovasküler mortalitenin sık görülen bir nedenidir [1]. Travma, operasyon, malignite, immobilizasyon gibi nedenlerle veya bazen de herhangi bir risk faktörü olmaksızın trombüs gelişim süreci başlar. Bu trombüsler genellikle popliteal, femoral ve iliak venler gibi alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır ve derin ven trombozunu oluşturan trombüsler, vena kava inferior aracılığıyla önce sağ atriuma, ardından sağ ventriküle geçer ve nihayetinde pulmoner arterlere ilerler [19]. Trombüslerin akciğere yerleşmesi sonrasında bir takım patofizyolojik olaylar gerçekleşmektedir [20].

Fizyopatolojik olaylar üç başlık altında değerlendirilebilir;

2.4.1. Gaz değişiminde bozulma: PTE'de gaz alışverişinde bozulma, vasküler yatağın mekanik ve fonksiyonel obstrüksiyonuna bağlı ventilasyon/perfüzyon (V/P) oranında bozulma ve fonksiyonel intrapulmoner şantlar (inflamasyona bağlı surfaktan disfonksiyonu ve atelektazi nedeniyle oluşan) nedeniyle meydana gelir. Her iki mekanizma da hipoksemiye neden olmaktadır [21].

2.4.2. Kardiyovasküler değişiklikler: Pulmoner tromboembolizmde pulmoner vasküler direnç (PVD), vasküler yatağın trombüs ile mekanik olarak tıkanmasına ve pulmoner arteriyel sistemin hipoksik vazokonstriksiyonuna bağlı olarak artar. Tromboksan A2 ve serotonin gibi mediyatörlerin aracılığıyla indüklenen vazokonstriksiyonda katkıda bulunur [22]. Hızlı gelişen yüksek basınca bağlı olarak sağ ventrikül yetmezliği, şiddetli PTE'de birincil ölüm nedeni olarak kabul edilir. Pulmoner arter yatağının >%30-50'sinin trombüs ile tıkanması durumunda, pulmoner arter basıncı (PAB) artar. Trombüsten salınan tromboksan A2 ve serotonin aracılığı ile vazokonstriksiyon gelişir. Bu da pulmoner vasküler direncin (PVR) artışına katkıda bulunur. Etkilenen akciğer bölgesindeki anatomik obstrüksiyon ve hipoksik vazokonstriksiyon, PVR'de artışa ve arteriyel kompliansta bir azalmaya yol açar. PVR artışı da sağ ventrikül dilatasyonuna ve sistolik disfonksiyona sebep olur. Sonuç olarak, sol ventrikül dolumu engellenir ve bu durum kalp debisinde azalmaya, sistemik hipotansiyona ve hemodinamik bozulmaya neden olabilir [23].

2.4.3. İnfarktüs: Akciğer dokusu pulmoner dolaşım, bronşiyal dolaşım ve ventilasyon ile oksijenlenmektedir. Hastaların yaklaşık %10'unda küçük trombüsler distal segment veya subsegmental damarlara oturduğunda pulmoner infarktüs oluşabilir. Sonuç olarak

hemodinamiyi etkilemese bile küçük distal emboliler az miktarda plevral efüzyon, plörit ve hemoptizi ile sonuçlanabilen alveoler hemoraji alanlarına yol açabilir [23].

Yukarıda açıklanan patofizyolojik olaylar göz önüne alındığında, bozulmuş sağ ventrikül dolumundan ve/veya azalmış sağ ventrikül akım hızından kaynaklanan sistemik konjesyon ile hızla ilerleyen bir sendrom olarak tanımlanan akut sağ ventrikül yetmezliği, akut PTE’de klinik şiddetin ve sonuçlarının kritik bir belirleyicisidir [24].

3. TANI-KLİNİK DEĞERLENDİRME

Pulmoner tromboembolizm (PTE) tanısı koymanın en önemli yolu öncelikle klinik şüphe ile başlar. Bunun için başlangıçtaki semptom ve bulguların yanında risk faktörlerinin varlığı dikkate alınmalıdır. Özellikle dispne ve taşikardi ile başvuran, akciğer grafisi normal bulunan ve bu durumu başka bir hastalık ile açıklanamayan hastalarda PTE’den kuşkulandırılmalıdır[25].

Akut PE'nin klinik belirti ve semptomları spesifik değildir. Çoğu durumda, dispne, göğüs ağrısı, presenkop veya senkop veya hemoptizi olan bir hastada PE'den şüphelenilir [26].

Akut pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular Tablo 1 de belirtildiği gibidir.

Tablo 1. Akut pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular

Semptomlar	Klinik bulgular
Sık görülenler(>%50)	✓ Takipne (>20/dakika)
✓ Dispne	✓ Taşikardi
✓ Ani başlayan dispne	✓ Anksiyete
✓ Plöretik tarzda göğüs ağrısı	✓ Ateş
Daha az sıklıkla görülenler(%16-49)	✓ Bacakta şişme/hassasiyet
✓ Öksürük	✓ Göğüs duvarında hassasiyet
✓ Baş dönmesi/presenkop	✓ Sibilan ronküsler
✓ Senkop	✓ Sağ ventrikül yetmezliği
✓ Bacakta şişme,ağrı	bulguları(Örn; boyun venlerinde
Nadir görülenler(<%15)	distansiyon sağ ventriküler S3)
✓ Yavaş başlangıçlı dispne	

- ✓ Ortopne
- ✓ Hemoptizi
- ✓ Angina benzeri göğüs ağrısı
- ✓ Palpitasyon
- ✓ Wheezing
- ✓ Çarpıntı

Pulmoner tromboembolizm klinik tabloları; masif, submasif ve nonmasif olarak sınıflandırılır. Masif PTE’de hipotansiyon, şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Senkop geçi ren, ağır hipoksemisi olan, kardiyak arrest geçiren, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalar; masif PTE açısından değerlendirilmelidir.

Submasif PTE’de, normal sistemik kan basıncına karşılık ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları söz konusudur. Nonmasif PTE’de ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal bulunur. Bu sınıflama komplike klinik seyir, mortalite riski ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından önemlidir [1].

3.1. Klinik Olasılık Sınıflamaları

Pulmoner tromboembolizmin en sık rastlanan semptomları dispne ve göğüs ağrısıdır. Fakat bu bulgular, sadece PTE’ye spesifik olmayıp, diğer hastalıklarda da ortaya çıkabilir. Dolayısıyla, klinik uygulamada kullanılabilecek ve gereksiz tetkik ve tanı yöntemlerinin kullanımını azaltacak etkili klinik olasılık skorlamalarının geliştirilmesi için çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. Bu nedenle yaygın olarak kullanılan klinik risk skorlamalarından biri Wells skorlaması ve diğeri Modifiye Geneva skorlamasıdır [27].

Her iki skorlama, klinik pratik kullanımda uyumu arttırmak için basitleştirilmiş ve eksternal validasyonları yapılmıştır. Basitleştirilmiş formların birbirlerine üstünlükleri saptanmamıştır. Bu klinik skorlamalar ile hastalar; düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak üç grupta sınıflandırılırlar. Her iki skorlamanın ve basitleştirilmiş formlarının “PTE olası” ve “PTE olası değil” olarak iki basamaklı sınıflandırılması, değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır [1]. Wells ve

Basitleştirilmiş Wells Pulmoner Tromboembolizm Klinik Tahmini Skorlaması Tablo 2 de belirtildiği gibidir.

Tablo 2. Wells ve Basitleştirilmiş Wells Pulmoner Tromboembolizm Klinik Tahmini Skorlaması

Bulgu	Puan	Basitleştirilmiş
Derin ven trombozu semptom ve bulguları varlığı	3.0	1
Alternatif tanı olasılığı düşük	3.0	1
Taşikardi(>100/dakika)	1.5	1
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5	1
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	1.5	1
Hemoptizi	1.0	1
Kanser varlığı	1.0	1
Wells <2.0 puan: Düşük klinik olasılık 2.0-6.0 puan: Orta klinik olasılık >6.0 puan: Yüksek klinik olasılık ≤4puan: PTE olası değil >4 puan:PTE olası Basitleştirilmiş Wells 0/1puan: PTE olası değil ≥ 2 puan: PTE olası		

Tablo 3. Modifiye Geneve (Cenevre) ve Basitleştirilmiş Skorlama

Bulgu	Puan	Basitleştirilmiş
>65 yaş	1	1
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	3	1
1 hafta içinde cerrahi veya ekstremite fraktürü öyküsü	2	1
Aktif kanser varlığı	2	1
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3	1
Hemoptizi	2	1
Kalp hızı:75-94/dakika	3	1
Kalp hızı:>95/dakika	5	2
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem ve şişlik	4	1
Wells 0-3 puan: Düşük klinik olasılık 4-10 puan: Orta klinik olasılık ≥ 11 puan: Yüksek klinik olasılık Basitleştirilmiş Wells 0-1 puan: Düşük klinik olasılık 2-4 puan: Orta klinik olasılık ≥ 5 puan: Yüksek klinik olasılık 0-5 puan: PTE olası değil >6 puan: PTE olası 0-2puan: PTE olası değil ≥ 3puan: PTE olası		

3.2. Laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri

PTE şüphesi taşıyan hastalarda tanıya ulaşabilmek için çeşitli laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine başvurulur. PTE'ye spesifik klinik ve fizik muayene bulgusunun olmayışı tanıyı güçlendirmektedir. Bu sebeple PTE ile benzer klinik tablo ile gelen hastalıklarla ayırıcı tanıya gitmek gerekir. PTE tanısı koyarken tanı algoritmasındaki izlenilen tetkiklerden bazıları hastalığı ortaya çıkarmak için kullanılırken bazıları da ekarte etmek amacıyla çalışılır.

3.2.1. D-dimer

D-dimer bir fibrin yıkım ürünüdür ve PTE'den kuşku edilen olgularda ilk başvuru testidir. Ancak yüksek olasılıklı pulmoner embolide bakılması gerekli değildir. ELİSA yöntemi kullanılarak bakılır ve duyarlılığı %95'tir. Klinik olarak yüksek riskli hastalarda normal D-dimer sonucu tanıyı dışlamaz [28]. Yüksek D-dimer değeri PTE'ye spesifik değildir ve PTE'nin varlığını doğrulamak için tek başına kullanılamaz. Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, gebelik gibi durumlar da D-dimer seviyelerini yükseltebilir [29]. Hastanede yatış durumu olan, yaşlı ve ek hastalıkları olan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Yaş ilerledikçe testin özgüllüğü düşmektedir, bu yüzden sınır değerin yaşa göre ayarlı şekilde kullanılması testin anlamlılığını yükseltebilir. 50 yaşın üzeri için “yaş x 10” formülü kullanılarak, yaşa uyarlanmış eşik değerin kullanılması önerilir [1].

3.2.2. Arteriyel kan gazı

Pulmoner tromboembolinin başlangıcında hipokarbi, hipoksemi ve solunumsal alkaloz görülür. Hastaların %20 'sinde arteriyel kan gazı normal sınırlarda olabilir ya da alveoloarteriyel oksijen gradiyenti normal veya yüksek olabilir. Hipoksemik hastalarda mortalite daha yüksektir [30].

3.2.3. Kardiyak biyobelirteçler

Pulmoner tromboemboliye nedeniyle meydana gelen sağ kalp yetmezliği sağ ventrikül genişlemesine ve artmış oksijen ihtiyacına neden olur. Azalan sağ koroner arter sirkülasyonu bağlı sağ ventrikül miyositlerinde mikroinfarktüsler meydana gelir [30] ve sağ kalp yetmezliğinin bulgusu olarak sağ ventrikül disfonksiyonu sonucu serumda troponin düzeyleri artar. Troponin yüksekliği ile seyreden akut fazdaki pulmoner emboli hastalarında mortalite 5

kat daha fazladır [31]. Özellikle masif ve submasif PTE vakalarında troponin düzeylerinin artış gösterdiği bilinmektedir.

NT- proBNP başta olmak üzere natriüretik peptidlerin plazma seviyeleri, akut PTE'de sağ ventrikül disfonksiyonu ve hemodinamik bozulmanın şiddetini yansıtabilir [32].

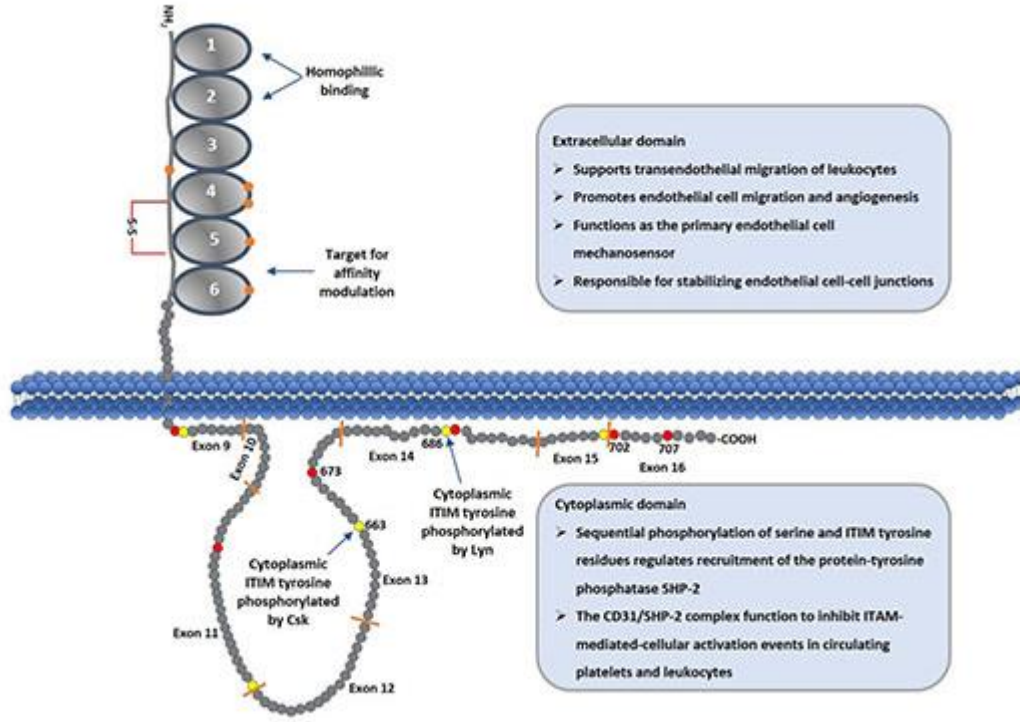
NT- proBNP'nin üst sınır değeri 600 pg/ml kabul edilmiştir. Hemodinamisi kararlı olan hastalarda düşük mortalite sebebiyle BNP ya da NT- proBNP değerleri normal sınırlarda olan hastaların erken dönemde taburcu edilmesi ya da ayaktan tedavi verilebileceği öne sürülmektedir [33].

3.2.4. Diğer laboratuvar testleri

Serum albümin düzeyi, CRP, serum sodyum düzeyi gibi bazı biyokimyasal testlerin, tromboembolik olayların şiddeti ve prognozu ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür. Hiponatreminin de hastane içi mortaliteyi öngördüğü yapılan bir meta-analiz de bulunmuştur [34].

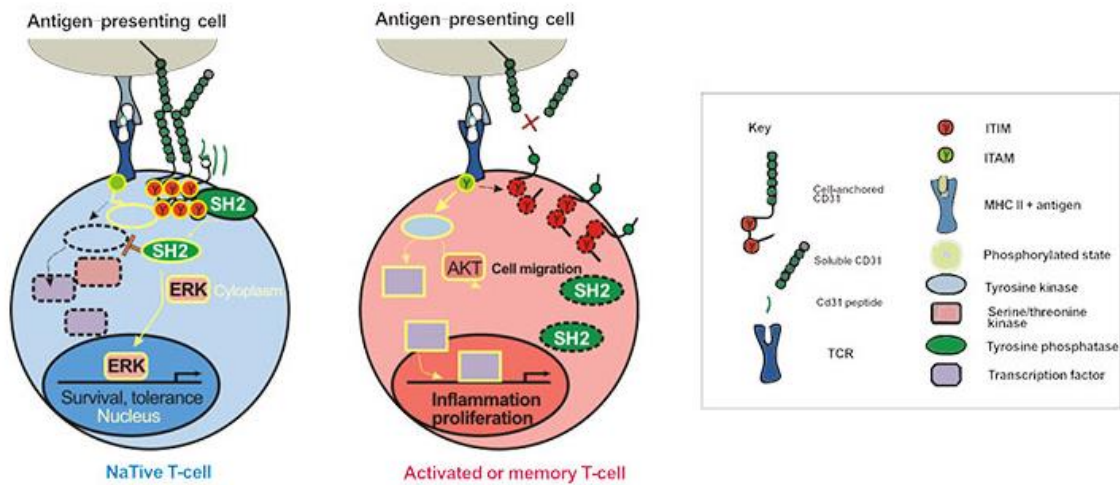
3.2.4.1. Trombosit endotel hücre adezyon molekülü CD-31(s-PECAM 1)

Farklılaşma kümesi 31 (CD-31) olarak da bilinen trombosit endotel hücre adezyon molekülü (PECAM-1), insanlarda kromozom 17q23.3'te bulunan *PECAM1* geni tarafından kodlanan bir proteindir [3]. PECAM-1, kütlesi yaklaşık 130 kDa'ya sahip, yüksek oranda glikosile edilmiş bir proteindir [4]. Bu proteinin yapısı, 1990 yılında PECAM-1'in 574 amino asitli bir N-terminal alanına, 19 amino asitli bir transmembran alanına ve 118 amino asitli bir C-terminal sitoplazmik alanına sahip olduğu keşfedildiğinde moleküler klonlama ile belirlendi. N-terminal alanı, altı hücre dışı Ig benzeri alandan oluşur [5]. CD-31 normalde endotel hücreleri, trombositler, makrofajlar ve Kupffer hücreleri, granülositler, lenfositler (T hücreleri, B hücreleri ve NK hücreleri), megakaryositler ve osteoklastlarda bulunur [6].



Şekil 1. CD-31 Proteininin Şematik Diyagramı

PECAM-1, trombositlerin, monositlerin, nötrofillerin ve bazı T hücrelerinin yüzeyinde bulunur ve endotel hücre hücreler arası bağlantılarının büyük bir bölümünü oluşturur. Kodlanmış protein,immünoglobulin süper ailesinin bir üyesidir ve muhtemelen lökosit trasmigrasyonu,anjiogenez ve integrin aktivasyonunda rol oynar [7].



Şekil 2. T-lenfositlerde CD-31 Sinyal Yolları

Endotel hücrelerindeki CD-31(s-PECAM 1), bu hücrelerin endotelyuma bağlanması için doğal öldürücü hücrelerdeki CD38 reseptörüne bağlanır [8].

CD-31(s-PECAM 1) molekülü ayrıca hücre tarafından aktive edilen ve potansiyel bir fosforilasyon bölgesi haline gelen bir sitoplazmik alana sahiptir. CD-31(s-PECAM 1) antijeninin özellikleri, tümör büyümesi ve metastazının temeli olan anjiyogenez, tromboz ve yara iyileşmesi arasındaki etkileşimde rol oynadığını düşündürmektedir [9].

Endotel, tüm damar düz kaslarında bulunan damar duvarını kaplayan ince skuamöz epitelyum tabakasıdır. Lökosit adezyonu ve inflamasyonunun kontrolü ve denetiminden, trombozis ve fibrinolizis arasındaki dengenin devamından sorumlu hücrelerdir. Endotel hücresi; kan damarı geçirgenliği, fizyolojik ve patolojik uyarılara kan damarının yanıtında önemli rol oynar. Vazodilatör ve vazokonstriktör substratların yapımında etkili olup vasküler homeostazın sağlanmasında temel rol oynar. Son yapılan çalışmalarda, başta ateroskleroz olmak üzere birçok hastalıkta endotelin rolü olduğu ortaya çıkmıştır.

Endotel hücre yapısı ve işlevlerindeki anormallikler, tromboz (damarın pıhtı oluşturarak tıkanması), ateroskleroz (damar sertliği) ve vaskülit (damar iltihabı) gibi kan hücre duvarı rahatsızlıklarına işaret edebilir. Bu önemli biyolojik olaylarda endotel hücrelerin rolü in vitro olarak izole edilip kültüre edilmeleriyle daha iyi anlaşılır. İnsan CD-38 ligandı olan CD-31(s-PECAM 1) plateletler, monositler, nötrofiller ve endotel hücrelerin yüzeyinde anlatım bularak adezyon aracılı biyolojik olaylarda önemli rol oynamaktadır. CD-31(s-PECAM 1)'in; endotel hücre-hücre etkileşimine aracılık ettiği ve aynı zamanda lökosit ve endotel hücre arasındaki etkileşimi de düzenlediği ifade edilmiştir.

Eritrosit endotel etkileşiminde özellikle damar hasarı, diyabet, talasemi gibi patolojik durumlarda ve tümör dokularında CD-31(s-PECAM-1)'in arttığı gösterilmiştir. Normal eritrosit davranışı ile kıyaslandığında, eritrositin anormal adezyonunun damar tıkanıklığı mekanizmasında önemli olduğu düşünülmektedir [35].

3.2.5. Akciğer grafisi

PTE de akciğer grafisi bakılmasının temelinde pulmoner tromboemboli ile benzer solunumsal semptomlara sebep olabilecek diğer akciğer patolojilerini dışlamak yatmaktadır. Pulmoner tromboembolizmde akciğer grafisi sıklıkla anormaldir, ancak bulgular PTE'ye spesifik değildir. Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20-25'inde akciğer grafisi normaldir. Ancak akciğer grafisinin normal olması PTE olasılığını dışlatmaz [1].

Tablo 4. Pulmoner tromboembolizmli hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları

Pulmoner tromboembolizmli hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları

- ✓ Çizgisel(segmental)atelektazi
- ✓ Plevra sıvısı
- ✓ Plevral tabanlı opasite(Hampton hörgücü)
- ✓ Diyafragma elevasyonu
- ✓ Pulmoner arter genişlemesi
- ✓ Ani damar kesilmesi
- ✓ Sağ ventriküler belirginleşme
- ✓ Lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı(Westermark işareti)

3.2.6. Elektrokardiyografi

EKG bize hem PTE varlığında gelişebilecek kardiyak etkilenme (sağ kalp bulguları) hakkında bilgi verir hem de ani gelişen nefes darlığı ve göğüs ağrısının sık bir nedeni olan akut miyokardiyal enfarktüs ile perikardiyal tamponad, perikardit vb. diğer kardiyak patolojilerin ayırıcı tanısında yardımcı olur. Nonmasif PTE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. Submasif ve masif PTE olgularında akut sağ ventrikül yüklenmesi ve iskemisine ilişkin EKG bulgularına sık rastlanır. Sağ ventrikül yüklenme göstergesi olan EKG değişiklikleri (V1-V4'te T dalgalarının negatifleşmesi, V1'de QR paterni, S1Q3T3 paterni ve inkomplet veya tam sağ dal bloğu) genellikle ağır PTE olgularında bulunur. Atriyal aritmiler, bradikardi (100 atım/dakika), yeni gelişen sağ dal bloğu, inferiorda Q dalgası (II, III ve 15 aVF'de), S1Q3T3 paterni, anteriorda ST segment değişikliği ve T dalga negatifliği kötü prognozla ilişkili bulunmuştur [36].

Tablo 5. Pulmoner tromboembolizmli hastalarda saptanabilecek elektrokardiyografi bulguları

Pulmoner tromboembolizmli hastalarda saptanabilecek elektrokardiyografi bulguları

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

3.2.7. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

Pulmoner damarları göstermek için ilk tercih görüntüleme yöntemi çok dedektörlü BTPA’dır. BTPA ile subsegmental dalların daha altındaki damarlara kadar olan tıkanıklıkları görüntülemek mümkündür [37]. Ancak mevcut olan radyasyon, iyot içeren kontrast maddenin renal fonksiyonlar üzerine etkisi ve alerji gibi riskler göz önünde bulundurulmalıdır

BTPA kullanımı yaygınlaştıkça, PTE tanısında da artış olmaya başlamıştır. Özellikle multidetektör BTPA’lar pulmoner arter dallarını segment ve subsegment düzeylerine kadar daha iyi görüntüleyerek burada bulunan trombüsleri de gösterebilirler [38].

BTPA’nın diğer bir avantajı ise pulmoner tromboemboli dışında diğer parankimal ve mediastinal patolojileri de gösterebilmesidir (pnömoni, plevral efüzyon, pnömotoraks vb.).

BTPA’de akut PE tanısı koyduran bulgular şunlardır: damarın uzun eksenine dik olduğunda "polo mint" görünümü veya damar uzun eksenine paralel bakıldığında "demiryolu işareti" oluşturan, kontrast maddeyle çevrelenmiş bir damar içindeki hipoekojen merkezi dolum defektine ek olarak eksantrik veya mural dolum defekti veya dilate bir damarın dolum defekti ile tamamen tıkanması. Trombüs büyük olduğunda ve pulmoner bifurkasyona uzandığında ise "saddle emboli" olarak adlandırılır.

Kreatinin klirensi < 30 mL/dakika olan böbrek yetmezliği olan hastalarda BTPA tercih edilmemelidir. Kreatinin klirensi < 50 mL/dakika olan hastalarda BTPA çekilmeden önce ve işlemden sonra altı saat boyunca serum fizyolojik ile hidrasyon yapılması kontrast ilişkili nefropati sıklığını azaltmaktadır [1].

Akut PTE şüpheli olgularda önceden var olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) da gözden kaçırılmamalıdır. BTPA'daki bazı bulgular önceden var olan KTEPH'yi akla getirmelidir [23].

3.2.8. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi normalde akut pulmoner emboliden şüphelenildiği zaman rutin olarak yapılması önerilen bir tetkik değildir ancak diğer tanı yöntemlerine kontrendikasyon olduğu zaman, hipotansif hastada yatak başı değerlendirmenin gerekli olduğu durumlarda, klinik tabloya yol açabilecek diğer kardiyak nedenleri dışlamada ve PTE tanılı bir hastada prognozu öngörmede kullanılabilecek bir yöntemdir [39].

PE tanısında sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren bazı parametreler vardır. Bunlar sağ ventrikül duvarının apekse göre daha az kasılması (McConnell işareti), azalmış tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) olması, pulmoner ejeksiyon hızlanma zamanının 60 sn'den az olması, triküspit kapak tepe gradiyentinin 60 mmHg basıncın altında olması (60/60 kuralı)'dır [1].

Hemodinamik olarak karasız PE hastalarında, RV yüklenmesinin diğer sebeplerinin dışlandığı ve BTPA çekilemeyen olgularda acil reperfüzyon tedavisi gerekip gerekmediğine karar vermeye yarar. Bununla beraber PE şüphesiyle beraber hemodinamisi karalı hastalarda rutin kullanılmasına gerek yoktur [40].

3.2.9. Alt extremité venöz doppler ultrasonografi

Pulmoner tromboembolizm olduğu kanıtlanmış olguların %70'inde DVT saptanmıştır. Olguların çoğunda PTE, alt ekstremitedeki DVT'den kaynaklanır. Nadiren de üst ekstremitede DVT görülür (çoğunlukla venöz kateterizasyonun ardından). DVT tanısı için kontrast venografi altın standart testtir. Ancak komplikasyonları ve kolay ulaşılabilir olmaması nedeniyle günümüzde, yerini büyük ölçüde alt ekstremité kompresyon Doppler ultrasonografisi (KDU) almıştır [1]. Ekokardiyografinin doppler USG ile birlikte kullanımı BTPA çekilemeyen olgularda kullanılabilir. Her ikisinin sonucunun pozitif olması PE tanısını

açısından özgüllüğü yükseltebilirken, her ikinin sonucunun normal olduğu durumlarda negatif prediktif değer %86 bulunmuştur [41].

3.2.10. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi

Günümüzde PTE şüphesi olan vakalarda kullanılan önemli bir görüntüleme yöntemi de ventilasyon/perfüzyon sintigrafisidir. Önceleri kullanımı çok yaygın olan akciğer sintigrafisi, özellikle çok detektörlü BTPA sonrası daha az kullanılmaya başlanmıştır. Akut PTE’de perfüzyon sintigrafisinde etkilenen akciğer segmentinde azalmış perfüzyonla birlikte bozulmamış ventilasyon (uyumsuz defektler) beklenir. Perfüzyon sintigrafisi normal ise, daha fazla test yapılmadan PTE tanısının dışlanması önerilir [23].

Sonucu normal, tanısız değil, düşük olasılıklı, yüksek olasılıklı şeklinde 4 farklı seçenek ile Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED II) kriterlerinde sınıflandırılmıştır. PE yok, PE var ve tanısız değil olarak 3 farklı seçenek ile de Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISAPED) kriterlerinde sınıflandırılmıştır. Yapılan çalışmalarda hem PIOPED II hem de PISAPED kriterleri için V/P sintigrafisinin özgüllüğü %90’dan duyarlılığı %80’den fazla tespit edilmiştir [42].

Günümüzde, BTPA’nın bulunmadığı yerlerde, klinik olasılığın yüksek ancak BTPA’nın tanısız olmadığı durumlarda, kontrast madde allerjisi öyküsü veya böbrek yetersizliği olan hastalarda alternatif tanı yöntemi olarak V/P sintigrafisi kullanılabilir [43].

Tablo 6. Ventilasyon Perfüzyon sintigrafisinin pulmoner embolideki tanı bulguları

“The European Association of Nuclear Medicine (EANM)” rehberi 2019

✓ Pulmoner tromboembolizm var

• Pulmoner vasküler anatomi ile uyumlu olarak en az bir segment veya iki alt segmentin V/P uyumsuzluğu (akciğer periferinde kama şeklinde defektler)

✓ Pulmoner tromboembolizm yok

• Akciğerlerin anatomik sınırları ile uyumlu normal perfüzyon paterni

• Herhangi bir boyut, şekil veya sayıdaki eşleşen veya tersine çevrilmiş V/P defektleri

• Bir lob, segment veya subsegment paternini takip etmeyen uyumsuzluk Pulmoner tromboembolizm için tanısız olmayan

• Spesifik hastalıklara özgü olmayan yaygın V/P anormallikler

V/P: Ventilasyon/perfüzyon.

3.2.11. Pulmoner anjiyografi

Altın standart yöntem olarak yıllarca kullanılsa da pulmoner emboli tanısını koyma ve dışlamada daha az invaziv ve benzer tanısal doğruluğu olan BTPA'dan dolayı artık nadir kullanılmaktadır. %0.5 ölüm oranı, %5 minör komplikasyon ve %1 ölüm olmaksızın majör komplikasyon görülme riski mevcuttur [44].

3.2.12. Manyetik rezonans anjiyografi

Acil servislerde az bulunması, kesin sonuç oranının düşük olması ve düşük duyarlılık sebebiyle uygulamada kullanılmamaktadır [45].

4. RİSKE GÖRE TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Daha önceki başlıklarda belirtildiği gibi PTE tanısını koyabilmek için öncelikle PTE'den şüphe etmek gereklidir. PTE şüpheli bir hastada ilk değerlendirilmesi gereken durum hemodinamik stablitedir. Hemodinamik olarak instabil bir hastanın mortalite oranı yüksektir ve acil tanı ve tedavi gerektirir. Bu nedenle hemodinamik stabil hastalara göre yöntemi daha farklıdır. PTE hastanın tanı algoritmasında hasta hemodinamik olarak stabil ise öncelikle klinik olasılık skorlamaları önerilir. Klinik olasılık ihtimaline göre sonrasında laboratuvar teknikleri veya görüntüleme teknikleri yapılır.

4.1. Risk değerlendirme: Günümüzde en yaygın skorlama sistemi olarak kullanılan pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI) ve sadeleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi (sPESI) skorunda ise erken prognozu olumsuz etkileyen provake edici nedenlerle komorbiditenin varlığı kullanılır.

Tablo 7.Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi (PESI)

Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi (PESI)

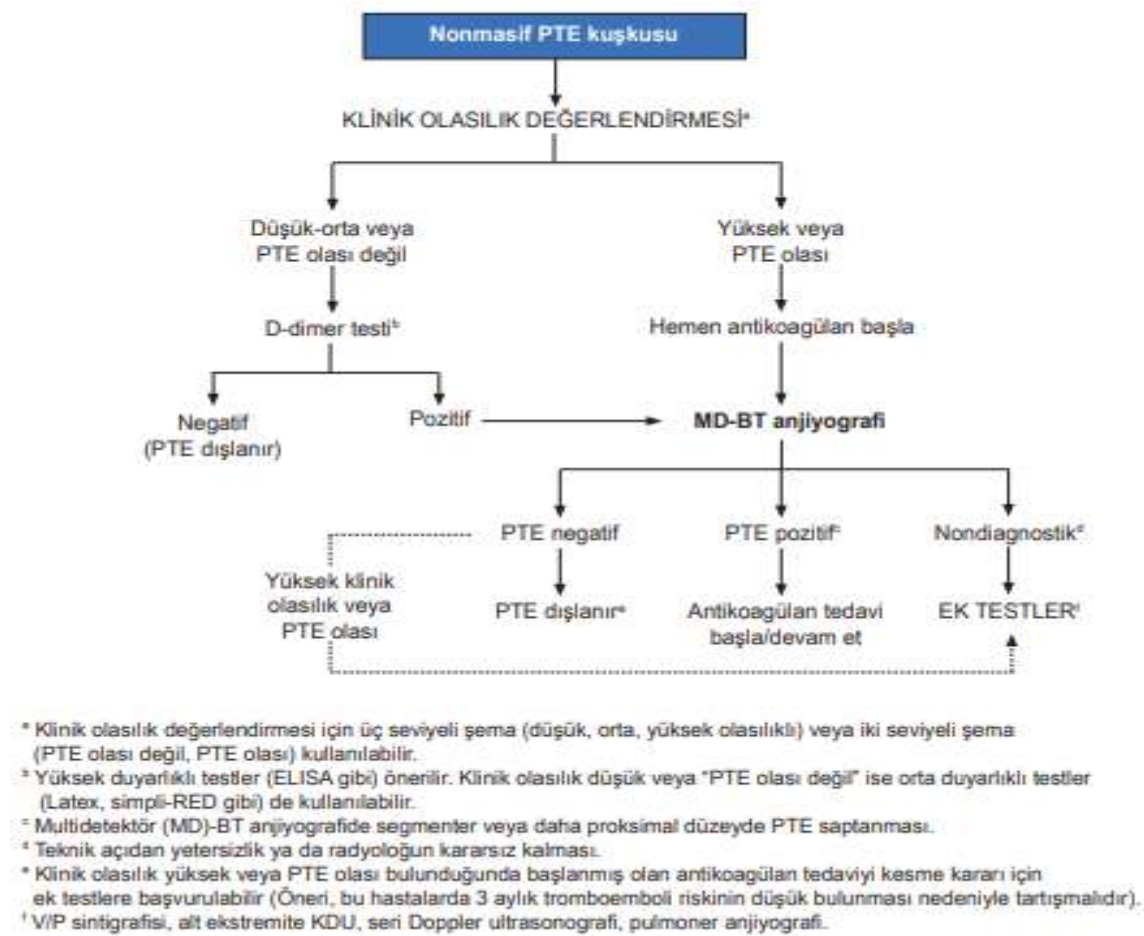
Değişken	Skor	
	<i>Orijinal PESİ</i>	<i>Basitleştirilmiş PESİ</i>
Yaş>80 yıl	Yaş/yıl	1
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser varlığı	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10	1*
Kalp hızı≥110/dk	+20	1
Sistolik kan basıncı<100 mmHg	+30	1
Solunum hızı≥30/dk	+20	
Vücut ısı<36°C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
SpO2 < %90	+20	1
<i>*Kronik kardiyovasküler hastalık (birinin varlığında 1 puan alır</i>	<i>PESİ</i>	<i>sPESİ</i>
	<i>Düşük risk</i>	<i>Yüksek risk</i>
	<i>Sınıf I: ≤ 65</i>	<i>Sınıf III: 86-105</i>
	<i>Sınıf II: 66-85</i>	<i>Sınıf IV: 106-125</i>
	<i>Sınıf V: > 125</i>	<i>Düşük risk: 0</i>
		<i>Yüksek risk: ≥ 1</i>

sPESI az sayıda parametre içermesi ve daha az komplike olması bir avantaj sağlarken PESİ ile aynı etkinliğe sahiptir (105). sPESI değeri 0 ise 30 günlük sonuçlanan prognoz düşük riskli, sPESI≥1 ise yüksek riskli olarak değerlendirilir [46].

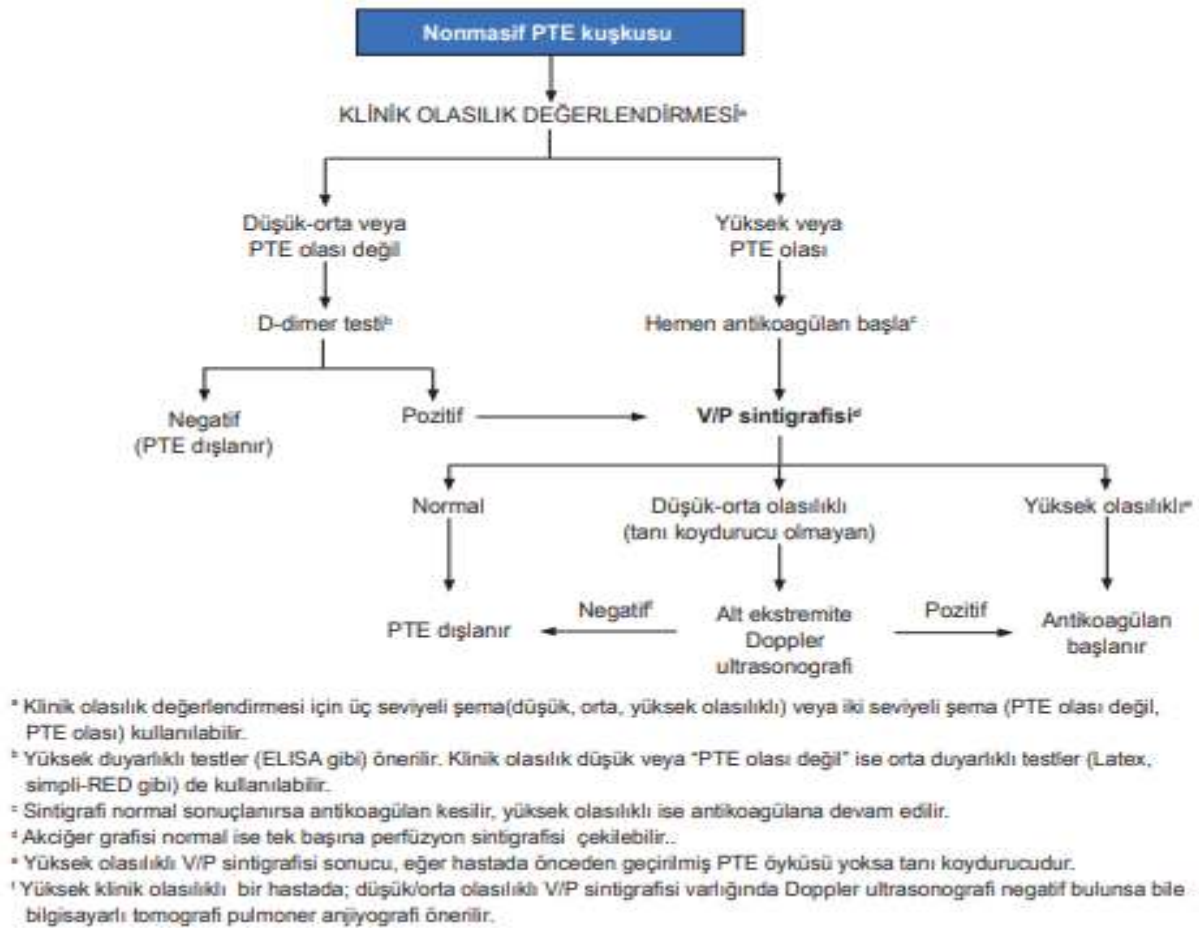
4.1.1. Hemodinamisi stabil olan hastaya yaklaşım

PE hastalarının %95'i hemodinamik olarak stabildir ve bu grubun %10'luk bir kısmında hemodinamik ve klinik kötüye gitme görülür [47]. Bu kadar yüksek orana sahip grupta tanı stratejisi oluştururken klinik yargı, laboratuvar parametreleri, tahmin skorları ve görüntüleme bulgularının hepsi bir arada bakılır.

Bu hasta grubunda tahmin skorları ve klinik yargı ile yapılan olasılık değerlendirmesi sonrası istenecek en mantıklı ilk test D-dimerdir. Bu strateji ile %30'luk bir hasta grubunda başka bir teste ihtiyaç olmadan PE dışlanabilir. Klinik olasılığı yüksek hastalarda D-dimer istemek vakit kaybına neden olur ve yapılmamalıdır. D-dimer pozitif olan ve klinik olasılığı orta düşük olasılıklı hastalarla beraber yüksek klinik olasılıklı hastalarda BTPA istenmelidir. Genç hasta ya da gebelik gibi radyasyona maruz bırakmak istemediğimiz hastalarda V/P sintigrafisi %30-50 tanısal orana sahiptir ve iyi bir alternatiftir [48]. Hemodinamisi stabil olguların tanı akış şeması Şekil 3 ve Şekil 4'te gösterildiği gibidir.



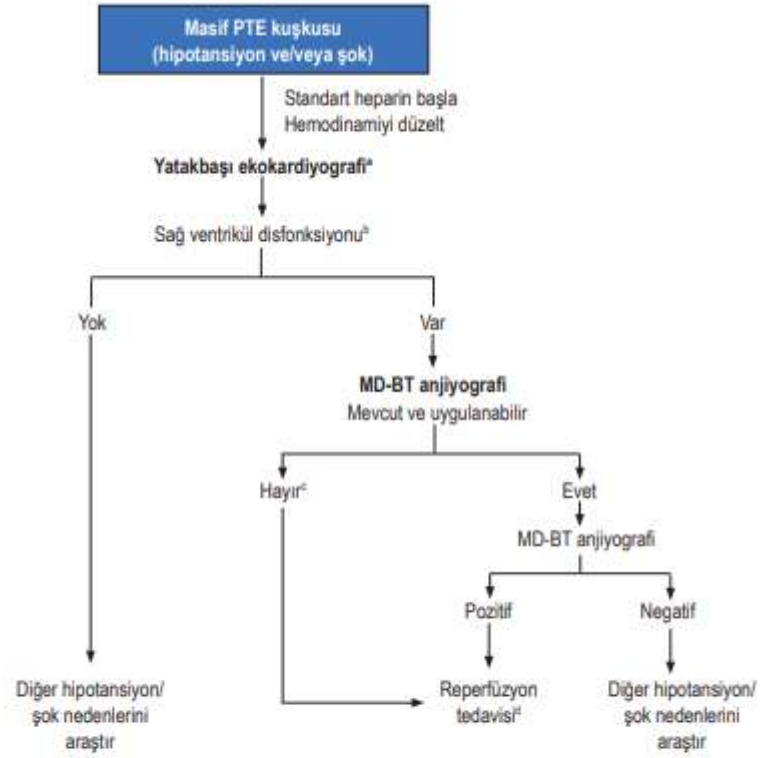
Şekil 3. Hemodinamisi stabil olguların tanı akış şeması



Şekil 4. Hemodinamisi stabil olguların tanı akış şeması

4.1.2. Hemodinamisi stabil olmayan hastaya yaklaşım

Toplam akut PE vakalarının %5'i yüksek riskli PTE'dir ve özellikle hastane yatışı sonrası ilk saatlerde %15-50 ölüm riskine sahiptir [49]. Bu hasta grubunda ilk tercih edilecek ve en yararlı test yatak başı yapılan ekokardiyografidir, çünkü PE ile ayırıcı tanıya girebilecek akut koroner sendrom (AKS), kardiyak tamponad, hipovolemi, akut kapak disfonksiyonu ve aort diseksiyonu gibi hastalıkların ekartasyonunu sağlarken sağ kalpteki trombüsleri göstermede ve sağ ventrikül disfonksiyonunu belirlemeye yarar. Eğer hastanın ekokardiyografi ile bakılan sağ ventrikülünde disfonksiyon mevcutsa tanı BTPA ile doğrulanmalı, BTPA çekilmesi mümkün değilse başka bir test istemeye gerek olmadan acil reperfüzyon tedavisi verilmelidir. Aynı zamanda ilk olarak AKS'den şüphe edilip perkütan koroner girişime alınan hemodinamisi kararsız olan hastalarda AKS dışlanmışsa pulmoner arterlere tanısall amaçla anjiyografi yapılabilir [50]. Hemodinamisi kararsız olarak değerlendirilen hastaların tanı akış şeması Şekil 5'tedir.



^a Transtorasik ekokardiyografi.

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

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

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

Şekil 5. Hemodinamisi kararsız olarak değerlendirilen hastaların tanı akış şeması

5. TEDAVİ

Pulmoner tromboembolizm’de tedavinin amacı kardiyopulmoner desteğin sağlanması, var olan trombüsün progresyonunu veya rekürrensini engellenmesi için antikoagülan tedavi ve gerekli durumlarda pulmoner arterin reperfüzyonunun sağlanmasıdır [51].

PTE hastalarının tedavisini temel olarak hemodinami ve solunumsal destek tedavisi, antikoagülan tedavi, reperfüzyon tedavisi, vena kava inferior filtresi olarak dört ana başlık altında toplayabiliriz.

5.1. Dolaşım ve Solunum Desteği

PTE tanısı alan hastalarda hemodinami ve solunumsal destek tedavisi kapsamında oksijen tedavisi verilip ventilasyonun sağlanması sağlanmalıdır çünkü hipoksemi ağır pulmoner tromboembolizm (PTE) hastalarında, ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu sonucu oluşan, önemli bir komplikasyondur. Bu hastalarda nazal kanül veya yüz maskesi ile oksijen desteği gereklidir. Tedavi saturasyon $\geq$ %90 olacak şekilde uygulanmalıdır [1]. Şiddetli hipoksemi ve solunum yetmezliği gelişen hastalarda invaziv veya noninvaziv mekanik ventilatör desteği akla gelmelidir.

Yüksek riskli PTE’li hastalarda bir yandan ventilasyon sağlanırken kardiyak output’un azalması sonucu oluşan sağ kalp yetmezliğinin de tedavisi başlanmalıdır. Bunun için volümün yetersiz olduğu durumlarda sıvı tedavisi faydalı olabilir, ancak fazla sıvı tedavisi zaten hasarlan görmüş olan sağ ventrikül fonksiyonlarını biraz daha bozabilir.

Bu nedenle başlangıç sıvı tedavisi santral venöz basıncın düşük olduğu ($< 12-15$ cmH₂ O) durumlarda ≤ 500 mL olacak şekilde 15-30 dakika boyunca verilmelidir [1].

Sıvı yüklenmesi olabilecek hastalarda vazopressör ve inotrop etkili ajanlar düşünülebilir. Norepinefrin (noradrenalin), 0.2-1.0 µg/kg/ dakika dozunda kan basıncını desteklemek için ilk tercih olarak kullanılmaktadır [52]. Ağır ventriküler disfonksiyonu olan PTE’li hastalarda dobutamin (2-20 mg/kg/dakika), milrinon gibi pozitif inotropik ajanlar kardiyak indeksi arttırmak için kullanılabilir. Ancak bu ilaçlar sistemik vazodilatör olduklarından hipotansiyona yol açabilirler. Bu nedenle, noradrenalin gibi bir vazopressörle birlikte kullanılmalıdırlar [53].

Tedaviye yanıtızsız ciddi şok veya kardiyopulmoner arrest gelişen PTE’li hastalarda veno-arteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) yardımcı olabilir. ECMO mekanik ventilasyon desteğinin bir alternatifi olarak denenebilir.

5.2. Antikoagölan tedavi

Antikoagölan tedavi yeni trombüslerin oluşmasını ve dolayısıyla mevcut trombüsün genişlemesini önler. Antikoagölan ilaçlar; standart (anfraksiyone) heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), doğrudan etkili oral antikoagölanlar (DOAK), fondaparinux, danaparoid ve K vitamini antagonistleridir [1].

SH ve DMAH antitrombin III’ün aktivitesini arttırarak Faktör Xa’yı inhibe ederek, K vitamini antagonistleri karaciğerde K vitamini aracılığı ile üretilen Faktör 2,7,9 ve 10’un üretimini azaltarak, DOAK’lardan rivoroksaban, apiksaban, edoksaban direk Faktör Xa, dabigatran ise direk olarak trombin üzerine inhibitör etki göstererek etki oluştururlar.

Klinik şüphesi orta ve yüksek olan PTE hastalarında tanı kesinleşmeden antikoagölan tedavi başlanmalıdır ve bu durumda genellikle ilk seçenek düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) (Enoksiparin 1mg/kg 12 saate bir veya 1.5 mg/kg günde bir) ya da fondaparinux (vücut ağırlığına göre 5, 7.5 veya 10 mg günde bir) ya da intravenöz (IV) unfraksiyone heparin (UFH) (80 IU/kg bolus sonra 18 IU/kg/saat infüzyon) şeklindedir.

Karşılaştırmalı çok sayıdaki çalışmada nüks yönünden DMAH’ların en az SH kadar etkili oldukları bildirilmiştir [54]. Standart heparin ile DMAH’lar arasında hemorajik komplikasyonlar ve mortalite açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur [55]. Sonuç olarak son yayınlanan rehberler de dahil olmak üzere akut PTE tedavisinde DMAH’ların SH’ye tercih edilebileceği bildirilmektedir. DMAH’lar gebelik dönemi ve emziren annelerde güvenle kullanılabilir [1].

K vitamini antagonistleri (KVA) arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç “varfarin sodyum”dur. Standart heparin veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye KVA’ların eklenmesi uygun olur [1]. Kanama riski düşük olanlarda ilk iki gün 10 mg verilmesi INR değerinin daha çabuk ≥ 2 değerine ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kısalmasını sağlar. Kanama riski olanlar ve yaşlı hastalarda (> 75 yaş) varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması önerilir [56].

Yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK) direkt etki ile aktive olmuş faktörlerini inhibe eden ufak moleküllerdir. Trombini inhibe eden dabigatran; faktör Xa'yı ise apiksaban, rivaroksaban ve edoksaban inhibe eder. YOAK'ların kullanımı sırasında rutin laboratuvar izlemine gerek yoktur ve sabit dozlarda verilebilir ayrıca tahmin edilebilir farmakokinetik, biyoyararlanımları ve diğer ilaçlarla etkileşimlerinin azlığı sebebiyle sebebiyle vitamin K antagonistlerine göre kullanımı daha kolaydır [57].

5.3. Reperfüzyon tedavisi

En sık kullanılan reperfüzyon tedavisi sistemik trombolitik tedavisidir. Sistemik trombolitik ilaçlara ek olarak cerrahi embolektomi ve kateter aracılı embolektomi de reperfüzyon tedavisi denilince akla gelmelidir.

Bu tedaviler riski yüksek PE ya da hemodinamik kararsızlığı olan hasta grubunda kullanılabileceği gibi antikoagülan tedavi alırken hemodinamisi kötüleşen hastalarda kurtarıcı tedavi kullanılabilir. Düşük ve orta riski PE hastalarında rutin kullanımı önerilmemektedir [58].

Trombolitik tedavi için ana endikasyon; kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun geliştiği (sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya gözlem altında 15 dakika içinde arteriyel kan basıncının bazal değere göre ≥ 40 mmHg düşmesi) masif yani yüksek riskli PTE'dir [1].

Perkütan kateter aracılı embolektomide kateter pulmoner artere femoral arter yolundan yerleştirilir ve endovasküler ultrasonografik dalgaları eşliğinde 10-24 mg düşük doz trombolitik uygulanır. Başarı oranı olarak kabul edilen hipoksinin düzelmesi, hemodinamik stabilizasyon ve taburculuk oranı heparinle kıyaslandığında daha yüksek ve kanama ihtimali daha düşüktür [59].

Cerrahi embolektomi için orta riskli seçilmiş hastalar ile yüksek riskli hastalar üzerinde bildirilmiş olumlu sonuçlar olsa da tekrarlayan PE ve inme riski daha yüksektir. Daha yüksek başarı oranı ECMO ile birlikte uygulanan olgularda tespit edilmiştir [59].

5.4. Vena Kava Filtreleri

Vena kava inferior (VKİ) filtreleri derin venlerde oluşan pıhtıların akciğer dolaşımına ulaşmasını, dolayısıyla pulmoner tromboembolizm (PTE) oluşmasını önleyen aygıtlardır. Bu

aygıtlar PTE oluşmasını %50 azaltırken, filtre ile ilişkili yeni derin ven trombozu (DVT) olasılığını %70 arttırabilmektedir ve PTE mortalitesi üzerine etkisi gösterilememiştir [1].

Yeterli antikoagülan tedaviye rağmen yineleyen PE ve VTE riski yüksek olan olgularda ve VTE'si olan ve antikuagülasyon kullanımı mutlak kontrendike olan hastaların birincil profilaksisi vena kava filtreleri için endiksyondur [23].

Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada PE olsun ya da olmasın DVT hastalarında antikoagülan tedavi ile vena kava filtresi karşılaştırılmış. Vena kava filtelerinin tekrarlayan pulmoner emboli riskinde düşüş, DVT riskinde artış, tekrarlayan VTE ve ölüm riskinde anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir [60].

6. GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmamızda 01.03.2024 –05.03.2025 tarihleri arasında göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran ve göğüs hastalıkları kliniğine konsülte edilen ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ile akut pulmoner tromboemboli (PTE) saptanan hastalarda serum CD-31(S-PECAM 1) düzeyi çalışıldı ve aynı yaş aralığındaki sağlıklı gönüllü hastaların serum CD-3(sPECAM-1) düzeyi seviyeleri kıyaslandı. Sağlıklı kontrol grubu, herhangi bir kronik hastalığı olmayan ancak rutin kontrol amaçlı hastaneye başvuran ve hastalık tespit edilmeyen kişilerden oluşturuldu.

Alınan hastalarda; temel demografik özellikler, rutin biyokimyasal tetkikler, serum CD-31(S-PECAM 1)

düzeyle karşılaştırıldı. Çalışmadan 18 yaşından küçük olanlar ,maligniteli hastalar,herediter trombofilisi olan hastalar,kronik hematolojik hastalığı olanlar,koroner arter bypass cerrahisi (CABG) ve başka kardiyak girişim öyküsü olan hastalar,diyabetes mellitus tanısı olan, gebe ve çalışmaya katılmak istemeyenler çıkarıldı.

HT, DM, KOAH, astım, interstisyel akciğer hastalığı varlığı, sigara içimi gibi risk faktörleri ve daha önceden düzenli kullandıkları ilaç yönünden sorgulandı. Hastaların saturasyon, nabız ile sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçümü yapıldı. Mümkün olabildiği kadarıyla hastaların ekokardiyografileri ve alt bacak venöz doppler usg leri çalışıldı. Bütün olgular çalışma hakkında bilgilendirildi ve onaylanmış rıza formları alındı. Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunda onaylandı.

Bu çalışmada akut PTE tespit edilen gönüllü 87 hasta ve 90 gönüllü sağlıklı kontrol hastası olmak üzere 177 hasta dahil edildi ve bu çalışma 2 grup olacak şekilde değerlendirildi.

1. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ile akut pulmoner tromboemboli (PTE) saptanan hastalar(n:87)
2. Herhangi bir kronik hastalığı olmayan ancak rutin kontrol amaçlı hastaneye başvuran ve hastalık tespit edilmeyen kontrol grubu hastaları(n:90)

6.1. Laboratuvar İncelemesi CD-31(S-PECAM 1) Düzeyleri

Hastalardan biyokimya tüplerine 3 cc kan alındı. Toplanan kanlar 4000 devir/dk da 10 dakika santrifüj edilerek ependorflara ayrıştırıldı. Üstte kalan süpernatandan -80 °C de saklanacak olan plazma örnekleri elde edildi. Çalışma tamamlandığında tüm numuneler aynı gün çözülerek biyokimya laboratuvarında serum CD 31(PECAM-1) düzeyleri ölçüldü. Serum CD-31(PECAM-1) düzeyleri ELİSA yöntemiyle şu şekilde çalışıldı.

Uygun şartlarda muhafaza edilen numuneler ve kit çalışma öncesi oda sıcaklığına getirildi.

Standart hazırlanması : liyofilize standar 1 mL standar dilğent eklendi çözünmesi beklendi 6 adet ependorf tüpüne 500 mikrolitre standar dilüent eklendi. Hazırlanan stok standarttan 500 mikrolitre alındı 1. Ependorfa eklendi iyice karıştırıldı 1.ependorftan 500 alınıp 2.ependorfa karıştırıldı. Bu işlem sıra ile 6. Ependorfa kadar devam edilip dilisyon yapıldı

Wash buffer : 20 ml wash buffer 25 kat dilüe edilerek hazırlanır toplam hacim 500 ml (480 distile su 20 wash buffer)

Biotinylated antibody : çalışmadan 10 dk önce hazırlanmalı (9,9 ml bitoin dilüent e 100 mikrolitre biotin eklenir ve köpürtmeden iyice karışması sağlanır)

HRP : çalışmadan 10 dk önce hazırlanmalı (9,9 ml HRP dilüent e 100 mikrolitre HRP eklenir ve köpürtmeden iyice karışması sağlanır)

- 1- Uygun kuyucuklara 100 mikrolitre numune pipetlendi
- 2- Uygun kuyucuklara 100 mikrolitre standart pipetlendi
- 3- 37 dereceye ayarlanmış inkübatörde 80 dk inkübe edildi
- 4- Yıkama solüsyonu ile 3 defa yıkama yapıldı
- 5- Her kuyucuğa 100 mikrolitre biotin eklendi
- 6- 37 dereceye ayarlanmış inkübatörde 50 dk inkübe edildi

- 7- Yıkama solüsyonu ile 3 defa yıkama yapıldı
- 8- Her kuyucuğa 100 mikrolitre HRP eklendi
- 9- 37 dereceye ayarlanmış inkübatörde 50 dk inkübe edildi
- 10- Yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkama yapıldı
- 11- Her kuyucuğa 90 mikrolitre TMB eklendi
- 12- 37 dereceye ayarlanmış inkübatörde 20 dk inkübe edildi
- 13- Her kuyucuğa 50 mikrolitre stop reagent eklendi
- 14- 450 nm de okutuldu

6.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS istatistik yazılımı (version 25.0; IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini kontrol etmek için Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilirken, göstermeyenler ise medyan ve aralığın (minimum ve maksimum değerler) veya çeyrekler arası aralığın (Q_1 -alt çeyrek ve Q_3 -üst çeyrek değerleri) dahil edilmiştir. Kategorik değerler, değişkenin her düzeyi için sayım ve yüzdeler olarak raporlanmıştır. Çalışmada ikili grupların karşılaştırılmaları için Mann-Whitney U testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen ikiden fazla grupların karşılaştırılmaları için Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Sürekli iki değişken arasındaki ilişkinin yönünü ve büyüklüğünü belirlemek için Spearman korelasyon analizi uygulandı. İki taraflı p-değeri $< 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

7. BULGULAR

Çalışmamızda 01.03.2024 –05.03.2025 tarihleri arasında göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran ve göğüs hastalıkları kliniğine konsülte edilen ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ile akut pulmoner tromboemboli (PTE) saptanan hastalarda serum CD-31(S-PECAM 1)(sPECAM-1) düzeyi çalışıldı ve aynı yaş aralığındaki sağlıklı gönüllü hastaların serum CD-31(S-PECAM 1)(sPECAM-1) düzeyi seviyeleri kıyaslandı. Hasta grubunda 87 hasta (%45,2 kadın, %52,7erkek) ve kontrol grubunda 90 hasta (%54,8 kadın, %47,3 erkek) vardı.

Yapılan analizde her iki grup arasında cinsiyet ve sigara içme öyküsü açısından istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$). Serum CD-31(s-PECAM 1) düzeyi ile kreatin, D-dimer, troponin, crp, wbc, hgb, plt seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilemedi, $p > 0,05$). Her iki çalışma grubunun klinik, demografik özellikleri Tablo-8’de gösterilmiştir

Yapılan korelasyon analizinde, pulmoner emboli hasta grubu ile kontrol grubu arasında CD-31(s-PECAM-1) seviyesinin yüksekliğinin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi yapıldı. Pulmoner emboli hasta grubu ile kontrol grubu arasında CD-31(s-PECAM-1) seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu, $Z = -11,377$; $p \leq 0,001$. Hasta grubunun ortalama sıra CD-31(sPECAM-1) değeri 28,5 iken kontrol grubunun ortalama sıra CD-31(sPECAM-1) değeri 1,95 olarak saptandı. CD-31 seviyesi değişkeni her iki grupta (hasta & kontrol) normal dağılmadığı için parametrik olmayan ikili karşılaştırma testlerinden Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışmanın istatistiksel analiz sonuçları Tablo 9’da gösterilmiştir. Aynı şekilde pulmoner embolinin alt gruplarıyla CD-31(s-PECAM 1) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu gösterdi, $\chi^2(2) = 11,813$; $p = 0,003$ öyle ki Nonmasif için ortalama sıra CD-31(s-PECAM 1) değeri 38.30 , Submasif için ortalama sıra CD-31(s-PECAM 1) değeri 46.13 ve Masif için ortalama sıra CD-31(s-PECAM 1) değeri 70,94’tir. CD-31(s-PECAM 1) düzeyleri tüm gruplarda ikili olarak değerlendirildi. Buna göre nonmasif-submasif grupları karşılaştırıldığında ($p=0,542$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Nonmasif-masif grupları karşılaştırıldığında ise ($p=0,002$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Buna ilave olarak submasif- masif grupları karşılaştırıldığında da ($p=0,041$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Çalışmamızda aynı zamanda pulmoner embolinin ana

pulmoner arterde olması, unilateral veya bilateral lokalizasyonu ile trombolitik tedavi ihtiyacı olan hastalarda da serum CD-31(s-PECAM 1) seviyesi bakıldı ve ana pulmoner arterde olmaması veya olması durumu ile serum CD-31(s-PECAM 1) seviyesinin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi yapıldı. Ana pulmoner arterde olmaması veya olması durumunda CD-31(s-PECAM 1) seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu, $Z = -2,103$; $p = 0,035$. Unilateral ve bilateral embolisi olanlarda serum CD-31(s-PECAM 1) seviyesinin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi yapıldı. Unilateral ve bilateral embolisi olanlarda serum CD-31(s-PECAM 1) seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu, $Z = -2,130$; $p = 0,033$. Trombolitik tedavi ihtiyacı olanlar ve olmayanlarda CD-31(s-PECAM 1) seviyesinin karşılaştırılması için de Mann-Whitney U testi yapıldı. Trombolitik tedavi ihtiyacı olanlar ve olmayanlarda CD-31(s-PECAM 1) seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu, $Z = -3,812$; $p \leq 0,001$. Bu sonuçların istatistiksel analiz sonuçları sırasıyla Tablo 10, Tablo 11, Tablo 12 'de belirtilmiştir.

Akut pulmoner tromboemboli hastalarında CD31' nin en iyi cut off değerini belirlemek için ROC eğri analizi kullanıldı. Pulmoner emboli tanısında CD-31'in en uygun pozitiflik sınır değeri 35,95 olarak tespit edildi. $CD-31 \geq 35,95$ için, duyarlılık 0.65, seçicilik=0.642 ve $(1-seçicilik)=0.358$ olarak hesaplandı

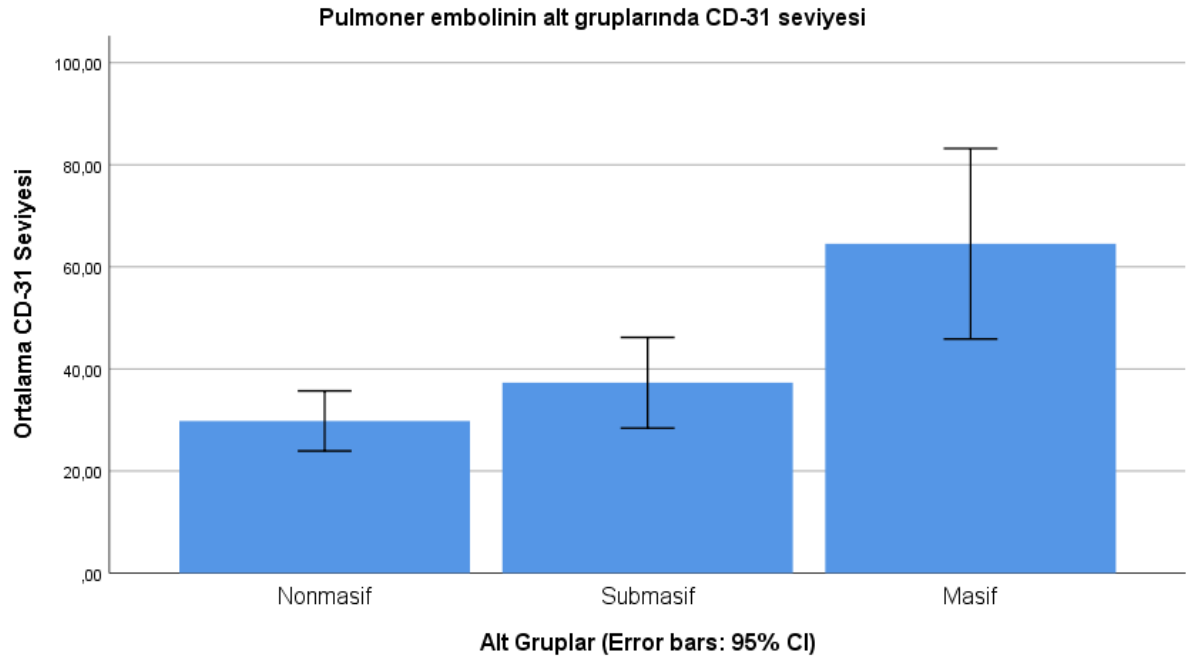
Eğri altında kalan alan $0,656 \pm 0,068$ (% 95 güven aralığı: 0,789 – 0,522) bulundu. Buna göre CD-31 değişkeninin pulmoner emboli hastalığını tanımada uygun/yeterli (satisfactory) olduğu kabul edilebilir. ROC analiz eğrisi Şekil 8 de belirtildiği gibidir.

Tablo-8: Çalışmaya alınan olguların temel demografik, klinik özellikleri

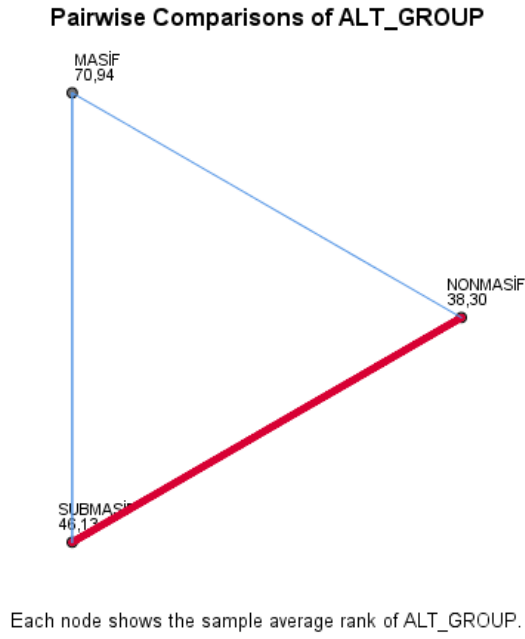
GROUP	Hasta (n=87)						Kontrol (n=90)					
	N	Minimum	Maximum	Median	Mean	Std. Deviation	N	Minimum	Maximum	Median	Mean	Std. Deviation
YAŞ	87	20	93,00	67,00	60,74	19,58	90	18,00	55,00	35,50	35,24	9,24
KREATİNİN	87	0,00	5,50	0,80	0,83	0,65	90	0,20	2,92	0,79	0,86	0,34
D_DİMER	87	0,20	26,00	3,50	4,48	3,56	90	0,01	1,00	0,12	0,18	0,17
TROPONİN	87	1,00	1865,00	27,00	154,51	328,45	90	0,10	55,00	3,15	6,27	8,05
CRP	87	1,20	354,00	19,00	60,63	80,56	90	0,10	263,00	2,00	12,23	38,47
WBC	87	2,00	44,00	10,00	10,71	4,99	90	3240,00	33330,00	8580,00	9978,56	5144,52
HGB	87	3,00	36,00	12,00	12,51	3,50	90	8,00	875,00	93,50	81,44	101,76
PLT	87	77,00	497,00	253,00	251,52	79,81	90	19000,00	601000,00	222000,00	248711,10	113378,38
CD_31	87	3,50	88,70	28,50	35,59	23,75	90	0,00	9,20	1,95	2,70	1,93

Tablo 9. Serum CD-31(s-PECAM 1) düzeyinin iki grup arasındaki düzeyinin istatistiksel analizi

Tests of Normality								Test Statistics ^a	
	GROUP	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk				CD_31
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	Df	Sig.	Mann-Whitney U	38,000
CD-31	Hasta	,138	87	,000	,915	87	,000	Wilcoxon W	4133,000
	Kontrol	,160	90	,000	,926	90	,000	Z	-11,377
a. Lilliefors Significance Correction								Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
								a. Grouping Variable: GROUP	



Şekil 6. Pulmoner embolinin alt gruplarında CD-31(S-PECAM 1) seviyesi



Şekil 7. Pulmoner embolinin alt gruplarda istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler

Tablo 10. Pulmoner embolinin ana pulmoner arterde olması ile serum CD-31(s-PECAM 1) düzeyi arasındaki korelasyon

Tests of Normality							
	ANA_PULMONER_ARTER	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
CD_31	ANAPULMONER ARTERDE BULUNMAMASI	,148	67	,001	,901	67	,000
	ANAPULMONER ARTERDE BULUNMASI	,134	20	,200 ^a	,913	20	,072
*. This is a lower bound of the true significance.							
a. Lilliefors Significance Correction							

Test Statistics ^a	
	CD_31
Mann-Whitney U	461,500
Wilcoxon W	2739,500
Z	-2,103
Asymp. Sig. (2-tailed)	,035
a. Grouping Variable: ANA_PULMONER_ARTER	

Tablo 11. Unilateral ve bilateral embolisi olan hastaların serum cd-31 seviyesi arasındaki korelasyon

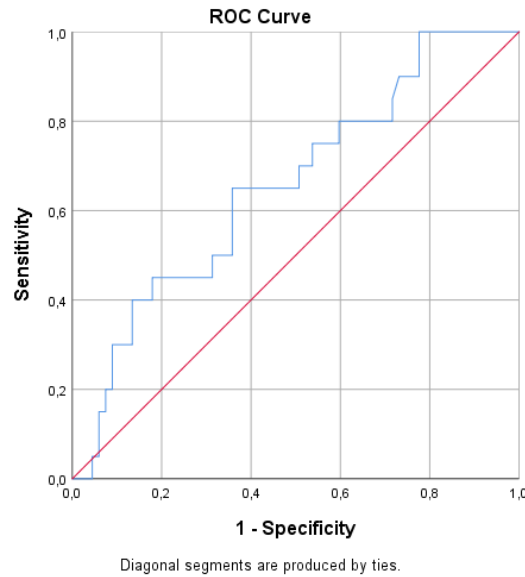
Tests of Normality							
	Uni-Bilateral	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
CD-31	Unilateral	,169	39	,007	,876	39	,000
	Bilateral	,122	48	,073	,940	48	,017
a. Lilliefors Significance Correction							

Test Statistics ^a	
	CD_31
Mann-Whitney U	686,500
Wilcoxon W	1466,500
Z	-2,130
Asymp. Sig. (2-tailed)	,033
a. Grouping Variable: UNİ_BİLATERAL	

Tablo 12. Trombolitik tedavi ihtiyacı olan hastaların serum CD-31(s-PECAM 1) seviyesi arasındaki korelasyon

Tests of Normality							
	TROMBOLİTİK	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
CD_31	Trombolitik Tedavi İhtiyacı Olmayan	,125	79	,004	,918	79	,000
	Trombolitik Tedavi İhtiyacı Olan	,310	8	,023	,737	8	,006
a. Lilliefors Significance Correction							

Test Statistics ^a	
	CD_31
Mann-Whitney U	56,500
Wilcoxon W	3216,500
Z	-3,812
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
a. Grouping Variable: TROMBOLİTİK	



Şekil 8. Serum CD 31(s-PECAM 1) seviyesinin ROC eğrisi analizi

8. TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışmamızda pulmoner emboli hastalarında CD-31(s PECAM-1) düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulduk. CD-31(s PECAM-1) düzeyi pulmoner emboli hastaları kendi içinde değerlendirdiğimiz alt grup araştırmasında (non masif-submasif-masif) da anlamlı şekilde yüksekti.

Pulmoner tromboembolinin tanı basamağında kullanılan D-dimer testi yüksek sensitivitesine rağmen düşük spesifiteye sahiptir. Gebelik, enfeksiyon, malignite, cerrahi dönem sonrası, böbrek yetmezliği vb. durumlarda da D-dimer düzeyinde artış olmaktadır. Bu yüzden pulmoner embolinin tanı algoritmasında kullanılabilecek daha spesifik belirteçlere ihtiyaç vardır. Çalışmamızda D-dimer seviyesinin hasta grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu gözlemledik. 11 çalışmanın dahil edildiği ve toplamda 2126 hastadan oluşan bir meta analizde ELISA yöntemi ile D-dimer çalışılmış ve D-dimerin PTE tanısında sensitivitesinin %94, spesifitesinin %45 olduğu izlenmiştir ve spesifitenin yaş ilerledikçe azaldığı görülmüştür [61].

Özellikle D-dimerin bazı hastalıklarda veya yaş ile akut PTE olmaksızın yükselmesi ve spesifitesinin daha da düşmesi tanıyı zorlaştırmakta ve komplikasyonları da olabilen ek tetkik yöntemlerinin kullanılmasını arttırabilmektedir. Bu sebeplerle akut PTE tanısında kullanılabilecek hem tanıyı hem de mortalite riskini belirlemeyi kolaylaştıracak yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

Bu araştırmanın amacı gelişen teknoloji ve bilimdeki ilerlemeler ışığında günümüzde akut PTE gelişimini etkileyen yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasıdır.

Endotel hücre yapısı ve işlevlerindeki anormallikler, tromboz (damarın pıhtı oluşturarak tıkanması), ateroskleroz (damar sertliği) ve vaskülit (damar iltihabı) gibi kan hücre duvarı rahatsızlıklarına işaret edebilir. Bu önemli biyolojik olaylarda endotel hücrelerin rolü in vitro olarak izole edilip kültüre edilmeleriyle daha iyi anlaşılır. İnsan CD-38 ligandı olan CD-31 (s-PECAM-1) plateletler, monositler, nötrofiller ve endotel hücrelerin yüzeyinde anlatım bularak adezyon aracılı biyolojik olaylarda önemli rol oynamaktadır. CD-31(s-PECAM-1)'in; endotel hücre-hücre etkileşimine aracılık ettiği ve aynı zamanda lökosit ve endotel hücre arasındaki etkileşimi de düzenlediği ifade edilmiştir. Eritrosit endotel etkileşiminde özellikle damar hasarı, diyabet, talasemi gibi patolojik durumlarda ve tümör dokularında CD-31(s-PECAM-

1)'in arttığı gösterilmiştir [35]. Normal eritrosit davranışı ile kıyaslandığında, eritrositin anormal adezyonunun damar tıkanıklığı mekanizmasında önemli olduğu düşünülmektedir.

PECAM-1, dolaşımdaki trombositlerin ve lökositlerin aktivasyonunu inhibe etme yeteneği sayesinde, aynı zamanda endotel hücre-hücre bağlantılarının bütünlüğünü destekler ve vasküler yatağın apoptotik uyarılara karşı korunmasını sağlarken, her birinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. CD-31, normal olarak endotel hücreleri, trombositler, makrofajlar ve kupffer hücreleri, granülositler, lenfositler (T hücreleri, B hücreleri ve NK hücreleri), megakaryositler ve osteoklastlar üzerinde bulunur [62].

CD-31(s-PECAM 1)'in kollateral ağı üzerine gelişim evresinde etkili olduğu tahmin edilmekteydi. CD-31(s-PECAM 1) in koroner kollateral gelişimi üzerine etkisini araştıran literatürde tek çalışma mevcuttu. CD31 düzeyleri koroner arter hastalığı olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$). Ayrıca, kollateral durumu iyi olan alt grupta CD31 düzeyleri zayıf olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$). Korelasyon analizinde serum CD31 düzeyi ile SYNTAX skoru, yaş, glukoz ve rentrop derecesi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi, CD31'in iyi bir koroner kollateral gelişimin bağımsız bir prediktörü olduğunu gösterdi.[63] Biz de buradan yola çıkarak araştırmamızı serum CD-31(s-PECAM 1) seviyesinin akut pulmoner emboli hastalarında ki düzeyinin hastalığın tanısında ve hastalık şiddetinin değerlendirilmesini araştırmak üzere şekillendirdik. CD-31(sPECAM-1)düzeyleri ile pulmoner emboli arasındaki ilişkileri araştıran literatürde tek bir çalışma mevcuttur.

Fan-dong Li ve arkadaşları 2023'te pulmoner emboli (PE) ile komplike olan tip 2 diabetes mellitusta (T2DM) vasküler endotel yaralanması belirteçlerinin değişikliklerini ve klinik önemini araştırdılar. Pulmoner emboli (PE) ile komplike olan tip 2 diabetes mellitusta (T2DM) vasküler endotel yaralanması belirteçlerindeki değişiklikleri ve klinik önemini araştırmak için serum CD-31 (sPECAM-1) düzeyleri çözünür trombomodulin (sTM) (ELISA), von Willebrand faktör (vWF) (ELISA) ve dolaşımdaki endotel hücreleri (CEC'ler) (akım sitometrisi) ölçmüşler. Her gruba otuz katılımcı kaydedilmiş [64]. O çalışmada da PTE gelişen ve gelişmeyen tip 2 diabetes mellituslu hastaların serum CD-31 (sPECAM-1) düzeyleri karşılaştırılmış ve PTE gelişen grupta CD-31 (sPECAM-1) düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışma çok az sayıda hasta ile yapılmıştır. Bizim çalışmamızda diyabetes mellitus dışladığımız bir kriter olup daha fazla hasta çalışarak akut pulmoner

emboli hastalarının serum CD-31(s-PECAM 1) düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk.

Pulmoner tromboembolide sağ ventrikül afterload artışı, sağ ventrikül disfonksiyonuna neden olur, bu da sol ventrikül preload'unda azalma ve sistemik arteriyel kan basıncının düşüşü ile sonuçlanır. Sistemik kan basıncı azaldığında daha önce de bahsedildiği gibi adrenerejik hormon deşarjı olur ve nabız artırılarak hemodinami düzeltilmeye çalışılır [65] . Şok indeksi nabız/sistolik kan basıncı formülü ile hesaplanır ve birçok hastalıkta hastanın genel durumu ve mortalite/morbidite ihtimalini değerlendirme açısından etkilidir [66]. Pulmoner emboliye bağlı obstruktif şokta da kan basıncı düşüp nabız artacağından şok indeksi artar. Bu patofizyoloji düşünüldüğünde şok indeksi akut pulmoner tromboembolide mortaliteyi ve/veya hastalık şiddetini göstermede etkili olabilir. Bu amaçla Sam ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, şok indeksinin pulmoner emboli tanılı hastalarda yüksek mortaliteyi ve kötü prognozu tahmin etmede etkili olduğu saptanmıştır [67]. Literatürde yapılan çalışmalarda da şok indeksi pulmoner emboli ilişkili mortaliteyi, trombolitik tedavi ihtiyacını ve mekanik ventilatör ihtiyacını öngörmeye etkin bulunmuştur. Trombolitik tedavinin, pulmoner tromboemboli nedenli obstruktif şok gelişen hastalara uygulandığı düşünüldüğünde şok indeksinin mortalite ile birlikte trombolitik tedavi ihtiyacını da öngörmeye etkili çıkması beklenen bir durumdur. Çalışmamızda submasif yüksek riskli ve masif pulmoner tromboemboli hastalarında yani şok tablosunun izlendiği bu sebeple reperfüzyon tedavisi uygun gördüğümüz hasta grubunda non masif pulmoner emboli hastalarıyla kıyaslandığında serum CD-31(s-PECAM 1) seviyesinin anlamlı olarak yüksek seyrettiğini tespit ettik.

8. SONUÇ

Günümüzde pulmoner tromboembolizm farkındalığının artması, tanı için kullanılan yöntemlerin artması gibi nedenlerle PTE insidansı artarken mortalite azalmaktadır. Ancak şu da bilinmektedir ki PTE’de tanıyı hızlıca koymak ve tedaviye erken dönemde başlamak hem nüksleri azaltarak hem de komplikasyon gelişmesinin önüne geçerek mortaliteyi azaltmaktadır. Bu sebeple hem tanıyı kolaylaştıracak hem de mortalite riskini ön görecek ve hastanın takibine ve tedavisine yol gösterecek biyobelirteçlerin kullanılması önemlidir. Tanıda en yaygın olarak kullanılan D-dimer ve mortalite riskini belirlemede kullanılan troponin biyobelirteçleri her zaman tanı ve mortaliteyi ön görememektedir.

Biz de bu nedenle serum CD-31(s PECAM-1) biyobelirtecini çalışmamızda kullandık. Çalışmamız CD-31(s PECAM-1)’in hem pulmoner emboli olan ve olmayan grubu ayırmada hem de mortalite açısından yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılabileceğini düşünmektedir. Bu bulgular ışığında çalışmamız literatüre olumlu katkı sağlamıştır. Ancak çalışmamızın kısıtlı kaldığı yerler de mevcuttur. Çalışmanın tek merkezli yapılması ve daha önce literatürde bu konuyla ilgili yapılan çalışmanın çok az sayıda olması bunların en önemlileridir.

Tüm bu bulgular sonucunda akut PE hastalarında serum CD-31(s PECAM-1) biyobelirtecini inceleyen daha fazla çalışmaya da ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKÇA

- [1] "c0eefce4d5d10929930f7f1abd7b2e48055dac42e01827898a08ec0ee4e961e7.pdf". Erişim: 23 Haziran 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://toraks.org.tr/site/sf/books/2021/06/c0eefce4d5d10929930f7f1abd7b2e48055dac42e01827898a08ec0ee4e961e7.pdf>
- [2] D. A. Demirkaya ve D. K. Kaynak, "Pulmoner Emboli", *Türkiye Klin. Genel Cerrahi - Özel Konular*, c. 1, sy 1, ss. 83-90, 2008.
- [3] "PECAM1 trombosit ve endotel hücre adezyon molekülü 1 [Homo sapiens (insan)] - Gen - NCBI". Erişim: 25 Haziran 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=5175>
- [4] "Karsinoembriyonik antijen - PMC ile yakından ilişkili olduğu varsayılan bir hücreler arası adezyon molekülü olan CD31'in moleküler klonlanması". Erişim: 25 Haziran 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2187965/>
- [5] "PECAM-1 (CD31) İmmünoglobulin Gen Süper Ailesinin Klonlanması ve Adezyon Molekülleri ile İlişkisi | Bilim". Erişim: 25 Haziran 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1690453>
- [6] "CD31 - Wikipedia". Erişim: 25 Haziran 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://en.wikipedia.org/wiki/CD31>
- [7] "PECAM1 trombosit ve endotel hücre adezyon molekülü 1 [Homo sapiens (insan)] - Gen - NCBI". Erişim: 25 Haziran 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=5175>
- [8] "CD38'in Enfeksiyona Karşı İmmün Yanıttaki Roller - PMC". Erişim: 25 Haziran 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7017097/>
- [9] Erişim: 25 Haziran 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.celnovte.com/cd31pecam-1/>
- [10] "Diabetes mellitus ve pulmoner tromboemboli hastalarında vasküler endotel hasarı belirteçlerinin değişimi ve önemi | BMC Göğüs Hastalıkları | Tam Metin". Erişim: 25 Haziran 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-023-02486-5>
- [11] "Epidemiology and pathogenesis of acute pulmonary embolism in adults - UpToDate". Erişim: 09 Temmuz 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults?search=pulmoner%20emboli&source=search_result&selectedTitle=8%7E150&usage_type=default&display_rank=4
- [12] "Medline ® Abstracts for References 5-11 of 'Epidemiology and pathogenesis of acute pulmonary embolism in adults' - UpToDate". Erişim: 09 Temmuz 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults/abstract/5-11>
- [13] "Medline ® Abstracts for References 10,12 of 'Epidemiology and pathogenesis of acute pulmonary embolism in adults' - UpToDate". Erişim: 09 Temmuz 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults/abstract/10,12>
- [14] "Medline ® Abstracts for References 12-15 of 'Epidemiology and pathogenesis of acute pulmonary embolism in adults' - UpToDate". Erişim: 09 Temmuz 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults/abstract/12-15>
- [15] "Medline ® Abstracts for References 14,16 of 'Epidemiology and pathogenesis of acute pulmonary embolism in adults' - UpToDate". Erişim: 09 Temmuz 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults/abstract/14,16>

- [16] "Medline ® Abstract for Reference 17 of 'Epidemiology and pathogenesis of acute pulmonary embolism in adults' - UpToDate". Erişim: 09 Temmuz 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults/abstract/17>
- [17] "Medline ® Abstract for Reference 13 of 'Epidemiology and pathogenesis of acute pulmonary embolism in adults' - UpToDate". Erişim: 09 Temmuz 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults/abstract/13>
- [18] "Medline ® Abstract for Reference 22 of 'Epidemiology and pathogenesis of acute pulmonary embolism in adults' - UpToDate". Erişim: 09 Temmuz 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults/abstract/22>
- [19] "Girard P, Decousus M, Laporte S, Buchmuller A, Hervé P, Lamer C, et al. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(6):1033-7."
- [20] "Thompson BT KC. Overview of acute pulmonary embolism in adults. Section Editor: Jess Mandel, This topic last updated: www.uptodate.com (accessed on Jun 21 2020). Jun 09, 2020".
- [21] "Akos G, Kitsioulis EI, Lekka ME. Bronchoalveolar lavage alterations in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5 Pt 1):1504-10."
- [22] "Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48:23-33."
- [23] "Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603."
- [24] "Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226-41."
- [25] "Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81."
- [26] "Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: Initial report of EMPEROR (multicenter emergency medicine pulmonary embolism in the real world registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):700-706. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.071"
- [27] "Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603."
- [28] "Mayo JR, Remy-Jardin M, Müller NL, Remy J, Worsley DF, Hossein-Foucher C, et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology*. 1997; 205(2):447-52."
- [29] "Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603."
- [30] "Arseven O, Bingöl Z, Çöplü L, Erol S, Oğuzülgen I, Okumuş N, et al. Türk toraks derneği pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. 2021."
- [31] "Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007; 116(4):427-33."
- [32] "Dellas C, Lobo JL, Rivas A, Ballaz A, Portillo AK, Nieto R, et al. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT. *Int J Cardiol*. 2018;265:223-8."

- [33] "Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(6):1235-41."
- [34] "Zhou XY, Chen HL, Ni SS. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *International journal of cardiology.* 2017; 227:251-6."
- [35] "Coşkun Ö, Varol B, Nurten REritrosit Endotel Hücre Etkileşimlerinde CD38 ve CD31'in Rolü, *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2011;23(3)".
- [36] "Co I, Eilbert W, Chiganos T. New Electrocardiographic Changes in Patients Diagnosed with Pulmonary Embolism. *J Emerg Med.* 2017;52(3):280-285. doi:10.1016/j.jemermed.2016.09.009".
- [37] "Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(8):1716-22."
- [38] "PENA, E., et al. Difference in interpretation of computed tomography pulmonary angiography diagnosis of subsegmental thrombosis in patients with suspected pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 2012, 10.3: 496-498".
- [39] "KURNICKA, Katarzyna, et al. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2016, 29.9: 907-913."
- [40] "Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin-Smith J, Bibi S, et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Annals of emergency medicine.* 2014; 63(1):16-24".
- [41] "Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost.* 2006; 95(6):963-6".
- [42] "Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PLOPED II study. *Radiology.* 2008; 246(3):941-6".
- [43] "Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, et al. Over diagnosis of pulmonary embolism by pulmonary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205:271."
- [44] "Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barré O, Bruckert F, Joseph T, et al. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology.* 2000; 217(2):447-55."
- [45] "Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM_EP' study. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(5):743-".
- [46] "Ozsu S, Ozlu T, Sentürk A, Uçar EY, Kırkıl G, Kadioğlu EE, et al. Combination and comparison of two models in prognosis of pulmonary embolism: results from Turkey Pulmonary Embolism Group (TUPEG) study. *Thromb Res.* 2014; 133(6):1006-10".
- [47] "Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, Bailey DL, Bajc M, Goldhaber SZ, et al. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2011; 17(2):140-9."
- [48] "Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med.* 2000; 160(4):512-6."
- [49] "Aissaoui N, Konstantinides S, Meyer G. What's new in severe pulmonary embolism? *Intensive care medicine.* 2019; 45(1):75-7."
- [50] "Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(8):976-90".

- [51] "LICHA, Carlos R. Martinez, et al. Current management of acute pulmonary embolism. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2020, 26.2: 65."
- [52] "Banerjee TP, Mora JC. The management of pulmonary embolism. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2019.12.008>".
- [53] "Hepburn-Brown M, Darvall J, Hammerschlag G. Acute pulmonary embolism: a concise view of diagnosis and management. *Intern Med J* 2019;49:15-27."
- [54] "Van Dongen CJ, Van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18:CD001100."
- [55] "Findik S, Erkan ML, Selcuk MB, et al. Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Respiration* 2002;69:440-4".
- [56] "Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-52."
- [57] "Popova LV, Kondratieva TB, Aksenova MB, Khlevchuk TV, Kanevskaya MZ. Recommendations on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation (Based on 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide). *Kardiologiya*. 2019; 59(5):68-79."
- [58] "Marti C, John G, Konstantinides S, Combes C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015; 36(10):605-14."
- [59] "Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018; 155(3):1084-90."
- [60] "Johns CS, Schiebler ML, Swift AJ. Commentary on: Survey of UK imaging practice for the investigation of pulmonary embolism in pregnancy. *Clinical radiology*. 2017; 72(8):702-3."
- [61] "BROWN, Michael D., et al. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Annals of emergency medicine*, 2002, 40.2: 133-144".
- [62] "Newman PJ Newman DK 'PECAM-1 tarafından aracılık edilen sinyal transdüksiyon yolları trombosit ve vasküler hücre biyolojisinde eski molekül için yeni roller'. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 23(6): 953-64".
- [63] H. Akcalı vd., "The Effect of CD31 on Coronary Collateral Development", *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.*, Ağ. 2024, doi: 10.2174/0118715257300068240819071920.
- [64] "Li F, Yuan L, Shao N, Yang X, Yang S, He L, Ding J, Ding M, Yang S, Fu W, Wang C, Li X, Cai Q. Changes and significance of vascular endothelial injury markers in patients with diabetes mellitus and pulmonary thromboembolism. *BMC Pulm Med*. 2023 May 26;23(1):183. doi: 10.1186/s12890-023-02486-5."
- [65] "Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999; 159(3):864-71."
- [66] "Rady MY, Nightingale P, Little RA, Edwards JD. Shock index: a re-evaluation in acute circulatory failure. *Resuscitation*. 1992; 23(3):227-34."
- [67] "Sam A, Sánchez D, Gómez V, Wagner C, Kopečna D, Zammaro C, et al. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *The European respiratory journal*. 2011; 37(4):762-6."