



Pulmoner Tromboemboli Tanısında Trombosit İndekslerinin Öngörücü Rolü

Predictive Role of Platelet Indices in the Diagnosis of Pulmonary Thromboembolism

Yalçın Koçyiğit¹, Mehmet Can Uğur², Cengiz Ceylan^{3,4}

¹Aliğa Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²Bakırçay Üniversitesi, İzmir Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Yandal Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Endotelial hasar ve hiperkoagülabilité gelişiminde anahtar rol oynadığı bilinen trombosit aktivasyonu, pulmoner tromboemboli (PTE) gelişiminde de önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle trombosit indeksleri PTE tanısında yol gösterici olabilir. Bu çalışmada, trombosit indekslerinin pulmoner tromboemboli tanısı için öngörüdürücülüğünün araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 2020-2023 yılları arasında bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ile tromboemboli tanısı alan 18 yaş üstü hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Herhangi bir ek hastalık ve ilaç kullanım öyküsü olmayan, yaş ve cinsiyet bakımından pulmoner tromboemboli koluna benzer özelliklerde katılımcılardan oluşan bir kontrol grubu oluşturuldu.

Bulgular: Çalışmaya 33 PTE grubu, 35 kontrol grubu olmak üzere toplam 68 hasta dahil edildi. Grupların tanı anındaki trombosit sayısı, ortalama platelet volüm (MPV), plateletcrit (PCT) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak PTE grubunda trombosit dağılım genişliği (PDW) değeri istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0,001$). PDW için hesaplanan cut-off değeri %16,35 (%95 CI, AUC:0,790 [0,675-0,905], sensitivite %72,7, spesifite %71,4) saptanmıştır.

Sonuç: Tromboz gelişiminde anahtar rol oynayan trombosit aktivasyonunu gösteren trombosit indeksleri, PTE tanısında prediktif değer taşıyabilir. Çalışmamızda PDW değeri PTE gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu verilerin desteklenmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Pulmoner emboli; trombosit indeksleri; trombosit dağılım genişliği

Abstract

Aim: Platelet activation, which is known to play a key role in the development of endothelial damage and hypercoagulability, also has an important role in the development of pulmonary thromboembolism (PTE). Therefore, platelet indices can be a guide in the diagnosis of PTE. In this study, it was aimed to investigate the predictiveness of platelet indices for the diagnosis of pulmonary thromboembolism.

Materials and Methods: The data of patients over the age of 18 who were diagnosed with thromboembolism by computed tomography pulmonary angiography in between 2020-2023 were retrospectively reviewed. A control group consisting of participants who had no history of any additional disease or drug use, and who were similar to the pulmonary thromboembolism arm in terms of age and gender, was formed.

Results: A total of 68 patients, 33 in the PTE group and 35 in the control group, were included in the study. When the platelet count of the groups at the time of diagnosis, mean platelet volume (MPV), plateletcrit (PCT) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) were compared, no statistically significant difference was found between the groups. However, platelet distribution width (PDW) value was found to be statistically higher in the PTE group ($p=0.001$). The cut-off value calculated for PDW was 16.35% (95% CI, AUC:0.790 [0.675-0.905], sensitivity 72.7%, specificity 71.4%).

Conclusions: Platelet indices showing platelet activation, which plays a key role in the development of thrombosis, may have predictive value in the diagnosis of PTE. In our study, PDW value was found to be associated with the development of PTE. More comprehensive studies are needed to support these data.

Keywords: Pulmonary embolism, platelet indices, platelet distribution width.

Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Mehmet CAN UĞUR

Bakırçay Üniversitesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

E-mail: med.can@hotmail.com

Geliş ve Kabul Tarihi: 25.07.2023/16.01.2024

GİRİŞ

Pulmoner tromboembolizm (PTE), dünyada yılda 10 milyondan fazla kişiyi ilgilendiren bir hastalıktır (1). Venöz tromboembolizmin sık görülen nedenlerinden biridir ve genellikle derin ven trombozuna sekonder ortaya çıkar. Mortalite oranı farklı çalışmalarda %25-30 olarak bildirilmekle birlikte eğer zamanında ve doğru tanı koyulursa bu oran %2-8'e kadar gerileyebilmektedir (2). PTE'de tanı süreci öncelikle klinik kuşku ile başlamaktadır. Bunun için başlangıçtaki semptom ve bulguların yanında risk faktörleri de dikkate alınmalıdır. Bu nedenle Wells skorlaması ve modifiye Geneva skorlaması geliştirilmiştir (3,4). Bu skorlama sistemleri ile hastalar düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflandırılmakta ve bu sayede hastaların yaklaşık %30'u ileri görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duymadan dışlanabilmektedir (5). Kuşkunun devam ettiği hastalarda ise ileri görüntüleme yöntemleri tercih edilmektedir. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA), PTE'yi yüksek duyarlılık ve özgüllükle tespit edebilen altın standart yöntemdir (6).

Venöz tromboemboli patogenezinin temeli staz, vasküler endotelial hasar ve hiperkoagülabiliteden oluşan Virchow triadı'na dayanır (7). Özellikle endotelial hasar ve hiperkoagülabilitenin gelişiminde anahtar rol oynadığı bilinen trombosit aktivasyonu, PTE gelişiminde de önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle trombosit indeksleri PTE tanısında yol gösterici olabilir (8).

Trombosit indeksleri, trombosit aktivasyonunun biyobelirteçleridir. Mean platelet volüme (MPV), ortalama trombosit hacmini; platelet distribution width (PDW) trombosit dağılım genişliğini; plateletcrit (PCT) ise trombositlerin kandaki işgal ettiği hacmi ifade eder (9). Trombosit-lenfosit oranı (PLR) ise, birçok klinik durumda inflamasyonun, hastalık aktivitesinin ve şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılmayan yeni bir parametredir (10).

Çalışmamızda pulmoner emboli tanısına katkı sağlayabilecek, kolay ulaşılabilir, hız sonuç veren ve ucuz testler olan trombosit indekslerinin bu amaçla kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmıştır. Bu araştırmada, trombosit indekslerinin pulmoner tromboemboli tanısı için öngördüçülüğünün araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Yerel Etik Kurul'un 08.03.2023 tarih ve 910 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındıktan sonra 2020-2023 yılları arasında Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi ile tromboemboli tanısı alan 18 yaş üstü hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, trombosit sayısı, trombosit/lenfosit oranı, plateletcrit (PCT), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve ortalama platelet volümü (MPV) değerleri kaydedildi (Mindray BC-6000, China). Herhangi bir ek hastalık ve ilaç kullanım öyküsü olmayan, yaş ve cinsiyet bakımından pulmoner tromboemboli koluna benzer özelliklerde katılımcılardan oluşan bir kontrol grubu oluşturuldu.

İstatistiksel Analiz

Veriler sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve frekans, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Shapiro-Wilk testi, normal dağılıma sahip değişkenler için Independent T-test, normal dağılım göstermeyen nonparametrik değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Kesme (cut-off) değerinin belirlenmesi için ROC analizi uygulanmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 33 PTE grubu, 35 kontrol grubu olmak üzere toplam 68 hasta dahil edildi. PTE kolunda 18 kadın (%54,5), 15 erkek (%45,5); kontrol grubunda 20 kadın (%57,1) 15 erkek (%42,9) yer aldı. PTE ve kontrol grubunun yaş ortalaması sırasıyla 70,9 (40-91) ve 69,2 (49-82) idi. Grupların tanı anındaki trombosit sayısı, MPV, PCT ve PLR karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak PTE grubunda PDW değeri istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0,001$).

Grupların yaş, cinsiyet, tanı anındaki trombosit sayısı, MPV, PCT, PDW ve PLR değerleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

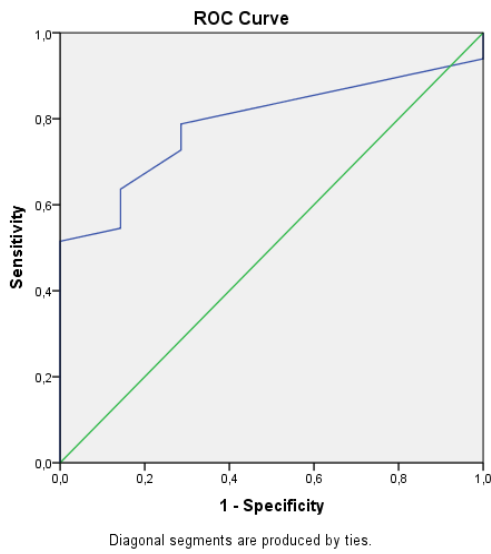
Tablo-1'de PDW, pulmoner emboli tanısı için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. PDW için hesaplanan cut-off değeri 16,35% (%95 CI, AUC:0,790 [0,675-0,905], sensitivite %72,7, spesifite %71,4), negatif prediktif değeri %26,4 ve pozitif prediktif değeri %70,5, saptanmıştır (Grafik 1).

Tablo 1. Yaş, cinsiyet, tanı anındaki trombosit sayısı, MPV, PCT, PDW ve PLR değerleri

| | | PTE | Kontrol | P değeri |
|--------------------------------------|-------|--------------|--------------|--------------|
| Cinsiyet | Kadın | 18 | 20 | |
| | Erkek | 15 | 15 | |
| Yaş (min-max) | | 70,9 (40-91) | 69,2 (49-82) | 0,491 |
| Trombosit sayısı (/mm ³) | | 248400±86900 | 230000±68400 | 0,244 |
| MPV (fL) | | 10,8 | 10,2 | 0,261 |
| PCT (%) | | 0,205±0,12 | 0,259±0,12 | 0,974 |
| PDW (%) | | 16,8±0,13 | 16,1±0,04 | 0,001 |
| PLR | | 193,6±157,27 | 152,5±67,90 | 0,126 |

MPV: Mean Platelet Volume, PCT: Plateletcrit, PDW: platelet distribution width, PLR: Platelet-Lymphocyte Ratio, PTE: Pulmoner Tromboemboli

Grafik 1: PDW için ROC eğrisi



TARTIŞMA

Pulmoner tromboemboli gibi trombotik süreçlerde trombosit aktivasyonu önemli bir rol oynamaktadır. Ancak bu aktivasyonu kolay ölçülebilir biyobelirteçlerle tanımlanması, PTE'nin tanınmasında önemli bir avantaj sağlayabilir. Bu nedenle trombosit indeksleri olan MPV, PCT ve PDW bir çok çalışmada araştırılmıştır. Söz konusu biyobelirteçlerden en çok araştırılan trombosit sayısıdır. Primer veya sekonder gelişen trombositoz, arteriyel ve venöz tromboz riskini artırmaktadır. Bu ilişki pulmoner embolide de gösterilmiştir (12).

İçli ve arkadaşlarının derin ven trombozu (DVT) ve PTE hastalarında yaptığı çalışmada MPV 9.15 üstünde olan hastalarda PTE'nin daha sık görüldüğü

bildirilmiştir. Bu çalışmada MPV, DVT için de prediktif değeri olan bir parametre olarak belirlenmiştir (13). MPV aynı zamanda PTE'nin şiddetli ile de ilişkili olabilir. Yordan T ve arkadaşlarının 152 hastada yaptığı çalışmada, düşük riskli PTE hastalarının, masif ve submasif PTE hastalarına göre daha düşük MPV'ye sahip oldukları saptanmıştır (14). Alidaei N ve arkadaşlarının çalışması da MPV artışının PTE ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (8). Çalışmamızda MPV ile bir korelasyon bulunmamasının nedeni, vaka sayısı ve çalışmanın retrospektif dizaynı olabilir. Huang J ve ark., 70 PTE tanıli hastanın kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmasında MPV'nin yanısıra PDW artışının da PTE tanısı için öngörüdürücü olabileceğini bildirmiştir (15). Bu çalışmada PTE tanıli hastalar ve kontrol grubunun PDW değerleri sırasıyla %16,4 ve %16,0 (p=0,023) bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Sevak ve arkadaşları da PDW değerindeki %5,2'lik artışın %70 duyarlılık ve %82 özgüllük ile DVT tanıli hastalarda pulmoner emboli gelişimi için öngörüdürücü olduğunu bildirmiştir (16). Gunay E ve arkadaşlarının çalışmasında ise pulmoner embolinin ağırlığı ile ilişkili olan Computed tomography pulmonary arterial obstruction index ratio (CTPAOIR) skorunun MPV ve PDW ile korelasyonu saptanmıştır (17).

Pulmoner emboli hastalarında MPV ve PDW gibi trombosit aktivasyonunu gösteren indekslerdeki artışın olası bir nedeni tromboz sırasındaki trombosit tüketimidir. İnterlökin-1, tümör nekroz faktörü-alfa ve interlökin-6 gibi inflamatuvar sitokinler tarafından uyarılan trombopoiez nedeniyle kemik iliğinden yeni

trombositler salınır ve periferik kana geçen bu trombositler MPV ve PDW'de artışa neden olur (18,19). PLR oranı, hem inflamasyonu hem de trombosit aktivasyonunu gösteren bir biyobelirteç olarak literatürde araştırılmıştır. Akkus C ve arkadaşlarının çalışmasında 1452 COVID-19 tanılı hastada PTE gelişen ve gelişmeyenler karşılaştırılmıştır. PTE gelişen ve gelişmeyenlerde PLR sırasıyla 202,0 ve 155,1 saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır (p=0,006) (10). Yang W ve arkadaşlarının malignite hastalarında venöz tromboemboli gelişimini araştırdığı çalışmasında PLR, venöz tromboemboli gelişimi için bir prediktif faktör olarak belirlenmiştir (20). PCT'nin PTE gelişimi ile ilişkisini değerlendiren veri literatürde kısıtlıdır. Moharamzadeh P. ve arkadaşlarının çalışmasında trombosit sayısı ve diğer trombosit indekslerinin pulmoner tromboemboli tanısı ile ilişkisi gösterilmemiştir (21). Bizim çalışmamızda da PTE tanısı ile PCT arasında ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızın kısıtlılıkları; tek merkezli olması, retrospektif dizaynı ve vaka sayısının nispeten az olmasıdır.

SONUÇ

Tromboz gelişiminde anahtar rol oynayan trombosit aktivasyonunu gösteren trombosit indeksleri, PTE tanısında prediktif değer taşıyabilir. Çalışmamızda PDW değeri PTE gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu verilerin desteklenmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazar Deklarasyonları

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır.

Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler.

1. Kaynaklar

1. Ist AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: result from the Copenhagen city heart study. *Circulation* 2010;121:1896-903.
2. Goldhaber SZ, Visani L, de Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-89.
3. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.

5. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165-71.
6. Van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.
7. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD et al. PLOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354:2317-27.
8. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 2008;143:180-90.
9. Alidaei N, Zarrin S, Eishi A, Rahimi M-H. Evaluation of the relationship between platelet count, mean platelet volume and pulmonary thromboembolism. *Razi J Med Sci*. 2012;19:20-6.
10. Budak YU, Polat M, Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochem Med (Zagreb)*. 2016;26:178-93.
11. Akkus C, Yilmaz H, Duran R, Diker S, Celik S, Duran C. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in those with pulmonary embolism in the course of coronavirus disease 2019. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25:1133-36.
12. Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, Bailey RA, Auerbach AD. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patient with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2004;116:84-90.
13. Ho KM, Chavan S. Prevalence of thrombocytosis in critically ill patients and its association with symptomatic acute pulmonary embolism. A multicentre registry study. *Thromb Haemost*. 2013;109:272-9.
14. Icli A, Aksoy F, Turker Y, Uysal BA, Alpay MF, Dogan A et al. Relationship between mean platelet volume and pulmonary embolism in patients with deep vein thrombosis. *Heart Lung Circ*. 2015;24:1081-6.
15. Yordan T, Meric M, Kati C, Celenk Y, Atici AG. Mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio in risk stratification of pulmonary embolism. *Medicina (Kaunas)*. 2016;52:110-5.
16. Huang J, Chen Y, Cai Z, Chen P. Diagnostic value of platelet indexes for pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2015;33:760-3.
17. Sevuk U, Bahadır MV, Altındag R, Baysal E, Yaylak B, Ay N, Ayaz F, Demirtas E. Value of

- serial platelet indices measurements for the prediction of pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1243-9.
18. Gunay E, Sarinc US, Kacar E, Halici B, Unlu E, Tunay K et al. Can platelet indices predict obstruction level of pulmonary vascular bed in patients with acute pulmonary embolism? *Clin Respir J.* 2014;8:33-40.
 19. Nelson RB, Kehl D. Electronically determined platelet indices in thrombocytopenic patients. *Cancer.* 1981;48:954-56.
 20. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17:47-58.
 21. Yang W, Liu Y. Platelet-lymphocyte ratio is a predictor of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res* 2015;136:212-5.
 22. Moharamzadeh P, Rahmani F, Foroughifar S, Shahsavarinia K. Reliability of platelet indices for diagnosing pulmonary embolism; a brief report. *Adv J Emerg Med.* 2019;28;3:e27.