

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Kurtuluş ÖZDEMİR**  
**ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**TROMBOLİTİK TEDAVİ UYGULANAN ORTA-RİSK**  
**PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA KALP-TİPİ YAĞ**  
**ASİDİ-BAĞLAYICI PROTEİNİN HASTANE-İÇİ VE 30-**  
**GÜNLÜK MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

**Doç. Dr. İlknur CAN**  
**Tez Danışmanı**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Enes Elvin GÜL**

**KONYA-2012**

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>SAYFA NO</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>2</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>4</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>5</b>
<b>2.1. AKUT PULMONER EMBOLİ</b>	<b>5</b>
<b>2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ</b>	<b>5</b>
<b>2.1.2. PATOGENEZ ve RİSK FAKTÖRLERİ</b>	<b>5</b>
<b>2.1.3. FİZYOPATOLOJİ</b>	<b>10</b>
<b>2.1.4. TANI VE RİSK SINIFLAMASI</b>	<b>12</b>
<b>2.1.5. TEDAVİ</b>	<b>20</b>
<b>2.2. KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN</b>	<b>25</b>
<b>2.3. ORTA RİSK VE TROMBOLİTİK TEDAVİ</b>	<b>28</b>
<b>3. MATERYAL –METOD</b>	<b>32</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>38</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>55</b>
<b>6. ÖZET</b>	<b>61</b>
<b>7. SUMMARY</b>	<b>63</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>65</b>
<b>9. TEŞEKKÜR</b>	<b>78</b>

## KISALTMALAR

<b>APE</b>	Akut Pulmoner Emboli
<b>AD</b>	Arka Duvar
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>K-YABP</b>	Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein
<b>DKB</b>	Diyastolik Kan Basıncı
<b>DM</b>	Diyabetes Mellitus
<b>DMAH</b>	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
<b>DVT</b>	Derin Ven Trombozu
<b>EF</b>	Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>İVS</b>	İnterventriküler septum
<b>HRT</b>	Hormon Replasman Tedavisi
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>KAH</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>KOAH</b>	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>KVA</b>	K Vitamini Antagonisti
<b>Mİ</b>	Miyokard İnfarktüsü
<b>OKS</b>	Oral Kontraseptif
<b>PAB</b>	Pulmoner Arter Basıncı
<b>PHT</b>	Pulmoner Hipertansiyon
<b>PIOPED</b>	Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis
<b>SA</b>	Sol Atriyum
<b>SKB</b>	Sistolik Kan Basıncı
<b>Sm</b>	Sistolik hareket

<b>STK</b>	Streptokinaz
<b>SVEDÇ</b>	Sol Ventrikül End-Diyastolik Çap
<b>SVESÇ</b>	Sol Ventrikül End-Sistolik Çap
<b>Şİ</b>	Şok İndeksi
<b>Trl</b>	Trombolitik
<b>Trp</b>	Troponin
<b>tPA</b>	Alteplaz
<b>VKİ</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>VTE</b>	Venöz Tromboemboli

## 1. GİRİŞ

Akut Pulmoner Emboli (PE); klinik spektrumu hafiften yaşamı tehdit edici boyuta kadar uzanan, tanının öncelikle klinik şüpheye dayandığı, hafif formunda ayırıcı tanının güç olduğu, kardiyojenik şok ile gelen hastalarda tanı için yeterli zamanın sınırlı olduğu ve hızlı bir şekilde tanı konması gereken, tedavide gecikme ya da uygunsuz yaklaşımın hastanın hayatına mal olabileceği acil kardiyovasküler bir durumdur. Hastalığın tanısında pek çok laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Akut PE hastaları risk katlanmasına göre üç guruba ayrılmaktadır: düşük, orta ve yüksek risk. Düşük risk hastalarda tedavi modalitesi genel olarak oral antikoagülasyon olarak belirlenmiştir. Yüksek risk hastaları veya massiv pulmoner emboli hastalarında asıl tedavi stratejisi trombolitik ajan kullanılmasıdır. Fakat orta risk hastalarda kesin bir tedavi stratejisi bilinmemekle beraber, güncel kılavuzlar hasta bazında tedaviyi önermektedirler, yani bazı hastalara oral antikoagülasyon, bazılarında trombolitik ajan verilmesi uygun bulunmaktadır. Orta-risk hastalarının risk stratifikasyonunda bazı biobelirteçlerin (troponin, BNP, NT-pro-BNP ves.) önemli olabileceği bildirilmiştir. Kardiyak belirteçlerdeki yükselme kalp boşluğu duvar stresine bağlanmıştır. Kalp-tipi yağ asidi bağlayıcı protein (KYBP) miyokard duvar gerilemsi sonucunda troponinden daha sensitif ve daha erken salınan bir biobelirteçtir. KYBP ilk olarak akut koroner sendrom hastalarında çalışılmış. KYBP PE hastalarında çalışılmış. Yeni çalışmalarda KYBP'nin hemodinamik stabil PE hastalarında 30-günlük mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir. Orta-risk PE hastalarının %25-30'da KYBP pozitif ve mortaliteyle ilişkilidir.

Biz çalışmamızda birincil olarak orta-risk PE hastalarında KYBP'nin hastane-içi ve 30-günlük mortalite üzerine katkısını araştırmayı planladık. Çalışmanın ikincil amacı ise KYBP düzeyine göre tedavi stratejileri ve aralarındaki mortalite farkını araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AKUT PULMONER EMBOLİ

Pulmoner emboli, görece sık karşılaşılan kardiyovasküler acil bir durumdur. Pulmoner arteriyel yatağın tıkanması sonucu, yaşamı tehdit eden akut, ama potansiyel olarak geri dönüşlü SğV yetersizliğine yol açabilir. PE tanısının konması güçtür ve özgül bir klinik tablo ile ortaya çıkmadığı için gözden kaçabilir. Buna karşılık, erken tedavinin son derece etkili olması nedeniyle, erken tanı konması çok önemlidir.

#### 2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

PE ve derin ven trombozu (DVT), VTE ile ilgili iki klinik tablodur ve zemin hazırlayan etkenler ortaktır. Olguların çoğunda PE, DVT'nin bir sonucudur. Proksimal DVT'si olan hastaların yaklaşık %50'sinde, genellikle klinik belirti olmaksızın, akciğer sintigrafisi ile PE tesbit edilmiştir (1). PE'li hastaların yaklaşık %70'inde, duyarlı tanı yöntemleri kullanılırsa, bacaklarda DVT tespit edilebilir (2). Prospektif kohort çalışmalarına göre, PE için akut olgularda ölüm oranı %7 ile 11 arasında değişmektedir (3).

Amerika Birleşik Devletlerinde hastaneye yatan hastalar arasında PE prevalansı, 1979–1999 yılları arasında toplanan verilere göre %0,4'tür (4). Avrupa'da ve ülkemizde buna karşılık gelen değerler bilinmemektedir.

#### 2.1.2 PATOGENEZ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Akciğer embolisine neden olan venöz trombozun oluşmasında üç önemli faktör söz konusudur. "*Venöz staz, kanın pıhtılaşma eğiliminde artma ve damar endotel hasarı*"'ndan oluşan bu durum ilk kez 1856 yılında *Virchow* tarafından tanımlanmıştır.

PE, tanımlanabilir zemin hazırlayan herhangi bir etken olmaksızın da ortaya çıkabilir; ancak bu etkenlerden biri ya da daha fazlası genellikle belirlenebilir. İdiyopatik ya da uyarılmamış PE tespit edilen hastaların oranı, Uluslararası Eşgüdümlü Pulmoner Emboli

Kayıt Sistemi'nde (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry: ICOPER) %20 olarak bildirilmiştir (5). Günümüzde, VTE'nin hasta ve koşullarla ilgili risk faktörleri arasındaki etkileşimin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Hastayla ilgili zemin hazırlayan etkenler (Tablo 1) genellikle kalıcıyken, koşullarla ilgili zemin hazırlayan etkenler sıklıkla geçicidir.

**Tablo 1. Venöz tromboemboliye zemin hazırlayan etkenler**

**Güçlü zemin hazırlayan etkenler (olasık oranı >10)**

- Kırık (kalça ya da bacak)
- Kalça ya da diz eklemi replasmanı
- Majör genel cerrahi
- Majör travma
- Omurilik hasarı

**Orta düzeyde zemin hazırlayan etkenler (olasılık oranı 2–9)**

- Artroskopik diz cerrahisi
- Santral venöz kateter
- Kemoterapi
- Kronik kalp ya da solunum yetersizliği
- Hormon yerine koyma tedavisi
- Malignite
- Oral kontraseptif tedavisi
- Paralitik inme
- Gebelik/doğum sonrası
- Önceki VTE
- Trombofili

**Zayıf zemin hazırlayan etkenler (risk oranı <2)**

- Yatak istirahati >3 gün
- Oturmaya bağlı hareketsizlik (örneğin; uzun süren araba ya da uçak yolculuğu)
- İleri yaş
- Laparoskopik cerrahi (örneğin; kolesistektomi)
- Obezite

Gebelik/doğum öncesi

Varisler

### **Pulmoner tromboemboli için risk faktörleri**

**Uzun süren hava yolculuğu:** PE riskinin uçuş mesafesinin uzunluğu ile ilgili olduğu bildirilmiştir.

**Obezite:** Obezite ile PE arasındaki risk vücut kitle indeksi ile ilişkilidir. PE’de rölatif risk vücut kitle indeksi 25–28.9 kg/m<sup>2</sup> olanlar için 1.7 iken, 29 ya da üstünde olanlar için 3.2 kat artmıştır (6).

**Sigara:** PE risk artışında bağımsız risk faktörü olarak görülmektedir. Erkekler için günde 15 adet ve daha fazla sigara içimi, sigara içmeyenlere göre 2.8 kat görece risk artışına neden olmaktadır (7).

**İmmobilite:** Bir haftalık kısa süreli immobilizasyonun bile VTE için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (8).

**Oral kontraseptif kullanımı:** Oral kontraseptif kullananlarda DVT için risk 3 kat artmıştır. Oral kontraseptifler koagülasyon faktörlerinin (protrombin, faktör VII, faktör VIII, faktörX, fibrinojen gibi) düzeyini arttırarak ve antitrombin III ve protein S gibi antikoagülan faktörlerin düzeylerini azaltarak PE’ye neden olurlar (9).

**Gebelik:** Hamile olan kadınlarda VTE riski benzer yaştaki hamile olmayan kadınlardan 5 kat daha fazladır (10).

**Malignite:** Kanserde gelişen tromboembolizmin patogenezi tam olarak anlaşılmasına rağmen maligniteler VTE riskini arttırmaktadır. Takip esnasında özellikle tekrarlayan veya idiyopatik VTE gelişen hastalarda kanserden şüphelenilmelidir.



**Kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH):** Kronik obstrüktif akciğer hastalığının alevlenme sürecinde VTE riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (11).

**Geçirilmiş PE ve DVT:** PE hikâyesi bulunan ve hastanede yatan hastalar rekürrens açısından önemli bir risk altındadırlar. VTE hikâyesi olupta cerrahi tedavi uygulanan hastalarda profilaksi yapılmadığı takdirde %50'sinden fazlasında postoperatif DVT gelişmektedir (12). İlk DVT'den sonraki 5 yıl içinde DVT'nin tekrarlama oranı %21.5'tir (13).

**İleri yaş:** DVT ve PE'nin insidansları yaşla birlikte artmaktadır. Fakat bu artış komorbid durumlar ile yaş arasındaki ilişkiye bağlı olabilir.

**Kalp yetmezliği:** Kalp yetmezliği hastalarında konjesyonun olması ve ritm bozukluklarının bulunması PE riskini daha da arttırır. Kalp yetmezliğinde azalmış kardiyopulmoner rezerv nedeniyle PE'den ölüm riski de artmaktadır (14).

**Miyokard İnfarktüsü(Mİ):** İleri yaş, yatak istirahati ve kalp yetmezliğine bağlı venöz staz gibi birçok risk faktörü yaygın olarak Mİ ile ilişkilidir. Ancak Mİ'nin tek başına VTE için risk faktörü olduğu net olarak tespit edilmiş değildir.

**İnflamatuvar barsak hastalığı:** İnflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde tromboembolik komplikasyonlar gelişebilir. Bu hastaların %1.3–6.4'ünde tromboembolik olaylar görülebilir (15).

**Cerrahi:** Cerrahi girişim ister elektif ister acil olsun VTE için önemli bir risk faktörüdür. İmmobilizasyon, lokal doku travması ve damar hasarı sonucu salınan doku faktörleri, PE gelişiminden sorumludur (16).

**Travma:** Majör travmalar, özellikle alt ekstremitte ve pelvis travması, DVT riskini arttırmaktadır. Ayrıca bu hastaların immobilizasyonu DVT riskinde artışa katkıda bulunur.

**Santral venöz katater:** Jugüler, subklavian ve femoral venöz kateterler, venlerde hem hasara yol açmakta hem de trombüs oluşumu için odak oluşturmaktadır. Bu kişilerde daha az sıklıkla

görülmesine rağmen katetere bağlı üst ekstremitte trombüsleri de semptomatik PE'ye yol açabilir.

**Trombofili:** Trombofili kısaca tromboz eğiliminde artış olarak tanımlanabilir. Tromboza eğilim oluşturan genetik predispoze faktörlerin bulunması nadir durumlarda düşünülmektedir ve gerçek prevalansı bilinmemektedir. Kırk yaş öncesi trombotik epizodu açıklanamamış hastalar, rekürren DVT ya da pozitif aile öyküsü olan hastalarda genetik nedenlere bağlı tromboza eğilim ciddi olarak düşünülmelidir. Bu faktörler;

- a) Antitrombin eksikliği
- b) Protein C ve Protein S Eksikliği
- c) Aktive Protein C rezistansı ve Faktör V Leiden Mutasyonu
- d) Faktör II G20210A Mutasyonu
- e) Faktör VIII Seviyesinde Artış
- f) Hiperhomosistinemi
- g) Anjiotensin Converting Enzim Gen Polimorfizmi

**Serum Lipid Seviyeleri:** Yüksek total serum kolesterolü, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol seviyeleri aterotrombotik hastalıklar için iyi tanımlanmış risk faktörleridir. Aterogenez üzerindeki güçlü etkilerinin yanında lipidler ve lipoproteinler, prokoagulan, fibrinolitik, reolojik faktörlerin fonksiyonları ve ekspresyonlarını ayarlayarak hemostaz ve koagülasyon dengesini etkilerler (17).

**Lipoprotein (a):** Yüksek serum lipoprotein(a) konsantrasyonları koroner kalp hastalığı, iskemik serebrovasküler hastalık ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ile ilişkilidir. Bu molekül trombogenezis ve aterosklerozis arasında direkt ilişki oluşturmaktadır (18).

**Diğerleri:** Lökosit-endotelyal adezyon molekülleri (selektinler, hücre adezyon molekülleri), eser elementler (bakır, çinko), vitaminler (B12, folik asit), çeşitli şekillerde trombotik süreçte etkili olmaktadır.

İdiyopatik PE ile MI ve inme gibi kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olduğu, kısa süre önce bildirilmiştir (19). Obez kişilerde, sigara içenlerde ve sistemik hipertansiyon ya da metabolik sendromdan etkilenen hastalarda PE riskinin yüksek olduğunun bildirilmesi, arteriyel tromboemboli ile VTE arasındaki bağlantıya duyulan ilgiyi tazelemiştir.

### **2.1.3 FİZYOPATOLOJİ**

PE oluştuğunda ortaya çıkan fizyolojik etkiler ve klinik bulgular temel olarak üç faktöre bağlanabilir.

1.Tıkanan pulmoner arter yatağının genişliği: Akut PE'nin sonuçları esas olarak hemodinamiktir ve pulmoner arter yatağının >%30-50'si tromboemboli ile tıkanıldığında aşikâr hale gelir (20).

2.Embolinin akciğerde oluşturduğu sekonder değişiklikler: Lokal olarak nörohumöral maddelerin salınımı, refleks nöral mekanizmaların akciğer ve dolaşıma etkileri

3.Hastanın PE öncesi kardiyopulmoner durumu ve rezervi

### **Pulmoner Vasküler Yatakta Olusan Değişiklikler**

Pulmoner arter içine yerleşen trombüse bağlı olarak damarda gelişen ani oklüzyon, embolinin proksimalinde basınç artışına ve distalinde kan akımında azalma veya durmaya neden olur. Kan akımının azalması veya durması ise sürfaktan yapımında azalma, protein içeriğinde artma ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımı gibi birçok olaya neden olur. Bütün bu patolojik süreç içinde akciğerlerde aşağıda anlatılacak olan yapısal ve fonksiyonel problemlerin hepsi veya bir kısmı görülebilir;

*1-Pulmoner hemoraji ve infarktüs*

*2-Plevral efüzyon:* Patogenezinde iki temel mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan ilki doku iskemisi ve inflamatuvar mekanizmalarla oluşan akciğer parankim içi damarlarda permeabilite artışıdır. İkincisi ise pariyetal plevrada kapiller basınç artışı ile plevral boşluğa geçen sıvı miktarının artmasıdır (21).

*3-Atelektazi:* Pulmoner arterde ani tam bir oklüzyon, sürfaktan üretiminde hızlı bir azalmaya ve bunun sonucunda atelektaziye neden olmaktadır (21).

*4-Pulmoner ödem:* Emboliyi takiben pulmoner ödem gelişiminde ventilasyon/perfüzyon bozukluğunun rol oynadığı düşünülmektedir. Pulmoner kapiller basınçta artma ve/veya alveolokapiller permeabilitede artma pulmoner ödem gelişiminde rol oynayabilir (21).

*5-Pulmoner gaz değişim anormallikleri:* Alveoler ölü boşlukta artma, şant gelişimi, ventilasyon perfüzyon bozukluğu ve miks venöz oksijen seviyesinde düşme PE'de gelişen hipokseminin temel mekanizmalarını oluşturur. Gerek hiperventilasyon gerekse alveoler ölü boşluk ventilasyonu ise hipokapni gelişiminden sorumludur.

*6-Bronkokonstrüksiyon:* Embolik oklüzyon sonucu havayolu dinamiklerinde artma, statik ve dinamik kompliyansda düşme izlenir. PE'de bazı mediatörlerin (PAF, serotonin, TxA2 ve endotelinler) artması bronkokonstrüksiyon gelişmesine neden olabilir (21).

### **PE'nin kardiyak hemodinamik etkileri:**

Pulmoner vasküler yatağın embolik oklüzyonu ile pulmoner vasküler direnç (PVD) artar. Oluşan PVD artışının fizyopatolojik sonuçları, trombüsle tıkanan damar yatağının genişliğine ve kalp akciğer fonksiyonlarının mevcut durumuna bağlıdır.

Sağlıklı kişilerde pulmoner arter yatağının %20 civarında tıkanıldığı PE'de, pulmoner arteriyel genişleme ve yeni akım alanlarının açılımı ile pulmoner arter basıncı (PAB) normale yakın sınırlarda tutulmaya çalışılır. SğV'nin kan atım hacmi ve kalp atım hızı arttırılarak dolaşım fonksiyonu korunmaya çalışılır. Ancak pulmoner arteriyel yatağın % 30-40'ının

tıkandığı hastalarda bu tamamlayıcı-destekleyici mekanizmalar yeterli olmaz ve hastalarda PVD artışına paralel olarak sağ kalpte de orta derecede basınç artışı olur. Pulmoner arteriyel yatağın >%50'si trombüle aniden tıkanıldığında oluşan ani PVD ve PAB artışı, SğV dilatasyonuna, interventriküler septumun sola kaymasına ve sol ventrikül (SV) ön yükünde azalmaya sekonder kardiyak atım hacminde azalmaya ve sonuç olarak sistemik hipotansiyona yol açabilir (22).

Yineleyen emboli ve/veya SğV işlevinin bozulması sonucu, genellikle ilk 24-48 saat içinde hemodinamik kararlılığın ikincil bozulması da söz konusu olabilir. Önceden var olan kardiyovasküler hastalık, kompensatuvar mekanizmanın etkinliği üzerinde rol oynayarak, prognozu etkileyebilir.

Vasküler obstrüksiyon ve direnç artışı, pulmoner embolinin fizyopatolojisini tek başına açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Refleks vazokonstrüksiyonun ve serotonin gibi hormonların da patogeneizde rol oynadıkları düşünülmektedir (23).

Akut PE nedeniyle kaybedilen hastalarda ana ölüm nedeni, SğV yetersizliğidir. Kanıtlanmış PE olgularının %80'inde SğV hipokinezi ve dilatasyonu ile ilgili ekokardiyografik bulgular izlenmektedir. Orta-ciddi düzeyde SğV hipokinezisi, persistan pulmoner hipertansiyon, patent foramen ovale ve SğV içi mobil trombüs varlığı gibi ekokardiyografik bulgular mortalite ve tekrarlayıcı PE riski ile korelasyon göstermektedir (23).

#### **2.1.4. TANI**

##### **2.1.4.1 Klinik Değerlendirme**

Klinik bulgular; embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolusyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına ve hastanın kardiyopulmoner rezervine göre değişebilir.

***Klinik bulgular ve belirtiler;*** nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi ve bacak şişliğidir. Fizik muayene bulguları ise; takipne, taşikardi, inspiryum sonu raller, P2 sesinde şiddetlenme, ateş, konfüzyon, wheezing, plevral frotman, siyanoz, hipotansiyon ve şok olabilir. Önceden bilinen kalp akciğer hastalığı olmayan PE'li olgularda % 97 oranında nefes darlığı, taşikardi veya göğüs ağrısı izlenmektedir (24). Nefes darlığı ile birlikte veya yalnız plöritik göğüs ağrısı, PE'nin en sık görülen klinik bulgusudur. İzole nefes darlığı daha çok santral arterlerdeki embolilerde görülür. Bilinen kalp akciğer hastalığı bulunanlarda PE durumunda progresif seyirli nefes darlığı tek bulgu olabilir. Ciddi hemodinamik bozukluğa neden olan santral PE'li olgularda bayılma ve şok meydana gelebilir. Bu klinik bulguların duyarlılıkları ve özgüllükleri düşüktür. Ancak klinik bulgular, özellikle en sık karşımıza çıkan tablo olan submasif embolinin değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır.

*Pulmoner tromboembolili hastalar klinik olarak iki grupta incelenir:*

**1)Masif PE:** PE'nin en ağır formu olup hastalarda tedaviye dirençli hipotansiyon ve hipoksemi mevcuttur. Pulmoner arter kan akımında önemli ölçüde engelleme olması sebebiyle SğV ardyüğü ve pulmoner arter sistolik basıncı artar. Ayrıca hastalarda senkop, ağır dispne, akut kor pulmonale ve kardiyojenik şok görülebilir. Pulmoner ve kardiyak hastalığı olan hastalarda daha düşük pulmoner arter oklüzyonlarında bile masif PE semptomları görülebilir. Masif PE tüm PE olgularının %5'inde görülür ve mortalitesi %40 civarındadır (25).

**2)Submasif PE:** Daha hafif formu olan submasif PE oksijen tedavisi ile düzeltilebilen hipoksemi ve normal hemodinami ile karakterizedir. Eğer zamanında tanı konur ve tedavisi yapılırsa mortalitesi % 2 civarındadır. Teşhis ve tedavideki yetersizlik durumunda ise mortalite 10 kat artmaktadır (25).

Klinik belirti ve bulguların ve yaygın olarak kullanılan testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü sınırlıdır. Ayrıca burada önemli husus yapılan testlerde test sonrası PE olasılığı yalnızca kullanılan testin özelliklerine değil, aynı zamanda test öncesi olasılığa da bağlıdır.

Pulmoner Emboli Tanısı ile İlgili Prospektif Araştırma (Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis [PIOPED]) çalışmasında hastaları klinik açıdan PE'nin olasılığına göre üç kategoriye ayırmanın oldukça doğru bir yaklaşım olduğu ve artan klinik olasılığa paralel olarak PE prevalansında (düşük %9; orta %30; yüksek %68) arttığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu çalışmada hastaların %90'ında klinik olasılığın yüksek olmadığı gösterilmiştir (26).

Standardizasyon eksikliği, PE tanısında üzerinde çalışmaların yapıldığı bir konudur. Son birkaç yıl içinde bazı kesin klinik tahmin kuralları geliştirilmiştir. En sık kullanılan klinik tahmin kuralı, Wells ve arkadaşları (27) tarafından geliştirilmiş olan Kanada kuralıdır (Tablo 2). Gözden geçirilmiş Cenevre kuralı ise Avrupa'da da kullanılmaktadır.

**Tablo 2. Wells Klinik Olasılık Skorlaması**

<b>Değişken</b>	<b>Puan</b>
DVT semptom/bulguları	3
Muhtemel PE tanısı	3
Kalp hızı > 100/dk	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon/cerrahi	1,5
Geçirilmiş DVT/PTE	1,5
Hemoptizi	1
Malignite	1
<b>Toplam puan (3 düzeyli)</b>	<b>Test olasılığı</b>
<2	Düşük

2-6	Orta
>6	Yüksek
<b>Toplam puan (2 düzeyli)</b>	<b>Test olasılığı</b>
0-4	PE muhtemel değil
>4	PE muhtemel

#### 2.1.4.2. Laboratuvar

**D-dimer:** D-dimer, periferik kanda ölçülebilen, fibrinin çözülmesi ile açığa çıkan spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. VTE'nin, özellikle de PE varlığının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Normalde trombus formasyonundan sonra bir saat içinde ortaya çıkar. Yarılanma ömrü 4–6 saat olmasına rağmen PE'de devam eden fibrinolizis D-dimer konsantrasyonunu en az bir hafta yüksek tutar. Normal D-dimer seviyeleri PE tanısı için çok yüksek negatif prediktif değere sahiptir ancak spesifik değildir. Farklı özellikleri olan bir dizi D-dimer ölçüm yöntemi mevcuttur. Bu testlerin duyarlılıkları değişmektedir. Serum D-dimer düzeyi ELISA veya Lateks aglütinasyon yöntemi ile ölçülür. İkinci kuşak tetkikler de mevcuttur. Bunlar eritrosit aglütinasyon ölçümü (SimpliRED), turbidimetrik ölçüm(Liatest, MDA), hızlı ELISA testi (VIDAS) ve immunofiltrasyon yöntemidir. Kline ve arkadaşları tüm bu tetkikleri karşılaştırmışlar ve eritrosit aglütinasyon yönteminin diğer testlerden daha yüksek spesifiteye sahip olduğunu belirtmişlerdir (Tablo 3). Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde D-dimer ölçümü için Liatest (turbidimetrik ölçüm) kullanılmaktadır.

**Tablo 3. D-dimer ölçüm teknikleri**

Yöntem	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
ELISA	89,5	20
Lateks aglutinasyon	87,2	2



<b>Eritrosit aglutinasyon</b>	<b>99,8</b>	<b>56,2</b>
<b>Turbidimetrik</b>	<b>87,7</b>	<b>37,5</b>

D-dimer sonucu kullanılan D-dimer ölçüm yöntemi ve klinik olasılık göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. D-dimer klinik olarak yüksek olasılıklı PE düşünülen hastalarda çalışılmamalıdır. Negatif D-dimer testi klinik olarak orta olasılıklı (SimpliRED, MDA, VIDAS testleri ile bakılmışsa) ve düşük olasılıklı hastalarda PE'nin dışlanmasında kullanılabilir.

**Arteriyel kan gazı:** Genel olarak arteriyel kan parsiyel oksijen basıncı ve alveoler-arteriyel O<sub>2</sub> gradyenti kullanılır. Parsiyel oksijen basıncı değerlerinin düşmesi veya alveoler-arteriyel O<sub>2</sub> gradyenti değerlerinin yükselmesi, PE'li hastalar dışında diğer akciğer hastalıklarında da görülebileceğinden spesifik değildir (28).

**Kardiyak biyobelirteçler:** Özellikle yeni tanı konmuş PE olgularının prognoz değerlendirilmesinde artan sıklıkla kullanılmaktadır. Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism 2 (MAPETT 2) çalışmasında artmış troponin düzeyleri; mortalite ve hastanedeki komplikasyonlarla ilişkili bulunmuş ve SğV mikroinfarktüslerini tahmin etmede bir belirleyici olarak kullanılabilirdiği belirtilmiştir (29).

**Akciğer grafisi:** Akciğer grafisi, PE tanısını koymak için veya dışlamak için kullanılmaz. Daha çok ayırıcı tanıda faydalıdır. En sık görülen radyolojik değişiklikler; kardiyomegali, plevral efüzyon, hemidiyafragmada yükseklik, atelektazi, pulmoner arterde genişleme ve akciğer tabanlarında lineer opasitelerdir (Fleischner çizgileri) (30). Hampton hörgücü olarak tarif edilen tabanı plevrada olan üçgen şeklindeki infiltrasyon, pulmoner infarktüsün klasik radyolojik bulgusudur (**Şekil 1**). Masif PE'de distal pulmoner arterdeki genişleme ile birlikte vaskülaritenin azalması görülebilir (Westermarck belirtisi). Ayrıca pulmoner arterde genişleme ve kesilme (knuckle belirtisi) görülebilir.

### Şekil 1. Akut PE'de Hampton hörgücü görünümü



**Elektrokardiografi (EKG):** Akut PE'nin EKG bulguları genellikle nonspesifik olmakla birlikte T-dalga, ST segment değişiklikleri ve sol veya sağ eksen sapması şeklindedir. Görülen değişiklikler SğV dilatasyonuna bağlıdır. PE'nin en sık rastlanan EKG bulgusu sinüs taşikardisidir, ancak atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, sağ dal bloğu ve P-pulmonale görülebilir. Büyük PE'si olan hastalarda PHT ve SğV'de basınç artısına bağlı sağ dal bloğu ve V1-V4'te T negatifliği görülebilir. Ayrıca D1'de S, D3'te hem Q dalgası hem de negatif T (S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub>) dalgası oluşabilir. Akut PE'li hastalarda tamamen normal bir EKG çok nadirdir (31).

**Ekokardiyografi:** SğV dilatasyonu, PE'li hastaların en az %25'inde bulunur ve risk katmanlandırmasında yararlıdır. PE tanısında kullanılan ekokardiyografi ölçütleri, genellikle triküspit yetersizliği jet akım hızı ve SğV boyutlarına dayanmakla birlikte, çalışmalar arasında farklılıklar söz konusudur. Bildirilen duyarlılığın %60-70 olması nedeniyle, negatif sonuç PE'yi dışlamaz (32). Öte yandan, SğV aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğu ile ilgili bulgular, akut PE olmaksızın, eşzamanlı kalp ya da solunum sistemi hastalığına da bağlı olabilir. Akut PE tanısında potansiyel yararı olan farklı ekokardiyografi ölçüt grupları, semptomatik 100 hastayı içeren ve hastaların %62'sinin yoğun bakım biriminden sevk edildiği bir seride karşılaştırılmıştır. Bozulmuş SğV ejeksiyon paternine ya da SğV serbest

duvarının apeksine göre kasılabilirliğinin azalmış olmasına (McConnell bulgusu) dayanan ölçütler, önceden beri var olan kalp-solunum sistemi hastalığına rağmen, görüldüğü kadarıyla daha yüksek pozitif prediktif değere sahiptir (33-34).

Ekokardiyografik incelemenin, PE şüphesi olan, hemodinamik açıdan stabil, normotansif hastalarda elektif tanı stratejisinin bir unsuru olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir (35). Şok ya da hipotansiyonla başvuran, yüksek riskli PE şüphesi taşıyan hastalarda, SğV aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğu ile ilgili ekokardiyografi bulgularının bulunmaması, pratik anlamda, hemodinamik dengesizlik nedeni olarak PE'nin dışlanmasını sağlar. Ayrıca ekokardiyografi kalp tamponatı, akut valvüler işlev bozukluğu ve akut Mİ'yi tespit ederek şok nedeninin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Tersine, hemodinamik açıdan dengesiz, PE şüphesi olan bir hastada SğV basıncı aşırı yüklenmesi ya da işlev bozukluğunun kesin olmayan bulguları PE tanısına yaklaştırır ve hastanın kritik durumu nedeniyle, yatak başı tanı araçları ile yetinilecekse, PE'ye yönelik agresif tedaviyi haklı kılar.

**Bilgisayarlı Tomografi (BT):** Konvansiyonel spiral BT günümüzde PE'nin değerlendirilmesinde en sık başvurulanan yöntemdir (Şekil 2). Konvansiyonel spiral BT ile segmenter dallar düzeyine kadar olan pulmoner arter dalları rahatlıkla değerlendirilebilir. Çok kesitli BT'nin avantajı ise yüksek çözünürlüklü protokol uygulaması ile subsegmenter pulmoner arter dallarının da rahatlıkla gösterilebilmesidir. Ancak üst ve alt lobların periferik alanlarının incelenmesi yetersiz olabilir ve intersegmental lenf nodlarının varlığı yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir. Hem santral hem de periferik arterler incelendiğinde spiral BT'nin tanı değeri değişkendir. Hassasiyeti % 53-100, özgüllüğü % 81-100 olup negatif prediktif değeri ise % 98 dolayındadır (36).

**Şekil 2. Çok kesitli pulmoner BT anjiyografi'de sol ana pulmoner arter bifürkasyonunda dolma defekti (emboli) görünümü**



**Ventilasyon Perfüzyon (V/P) Sintigrafisi:** PE'nin karakteristik bulgusu ventilasyonu normal perfüzyonu bozulmuş parankim alanı (mismatch defect) görülmesidir. Değerlendirme göğüs grafisi ile birlikte yapılır. PE tanısında pulmoner anjiyografi ile birlikte karşılaştırmalı yapılan çalışmalar sonucunda normal, PE açısından düşük, orta ve yüksek olasılık sınıflamaları oluşturulmuştur. Bugün hâlâ PIOPED tarafından belirlenen PE olasılık sınıflaması kullanılmaktadır. Perfüzyon sintigrafisi PE tanısında duyarlı ancak özgül olmayan bir tekniktir. PIOPED çalışmasına göre V/P sintigrafisi yüksek olasılıklı olan hastaların % 88'inde, orta olasılıklı olanların % 33'ünde, düşük olasılıklı olanların % 16'sında ve normale yakın olanların ise % 9'unda anjiyografik olarak PE tanısı konmuştur (26).

**Pulmoner Anjiyografi:** Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PE tanısında altın standart olarak kabul edilen tanı yöntemidir (Şekil 3). Referans metod olmasından dolayı duyarlılığı ve özgüllüğü kesin olarak bilinmemektedir. PIOPED çalışmasında duyarlılığının % 98, özgüllüğünün ise % 95-98 oranında olduğu gösterilmiştir. Ayrıca pulmoner anjiyografi ile ilişkili mortalite % 0.5 civarında iken major komplikasyon oranı % 1.3 oranında olduğu bildirilmiştir (26).

### Şekil 3. Akut PE'de pulmoner anjiyografi görünümü



#### 2.1.5. TEDAVİ

##### 2.1.5.1. Prognostik Değerlendirme

PE tanısıyla eşzamanlı olarak, risk sınıflaması ve tedavi kararının verilebilmesi için prognostik değerlendirmenin yapılması gerekir. PE'de risk gruplamasının aşamaları vardır; hemodinamik durum değerlendirmesi ile başlar ve laboratuvar testlerinin yardımıyla devam eder. Şok ya da persistan arteriyel hipotansiyon (yeni başlayan aritmi, hipovolemi ya da sepsis olmaması halinde, sistolik kan basıncının >15 dakika süreyle  $\geq 40$  mmHg düşmesi ya da <90 mmHg olması şeklinde tanımlanır) varlığında yüksek riskli PE tanısı konur ve bu, özgül tedavi gerektiren, yaşamı tehdit eden acil bir durumdur (37). Geriye kalan, yüksek riskli olmayan normotansif hastalarda, SğV işlev bozukluğu belirteçlerinin ve/veya miyokard hasarının varlığı, orta riskli PE grubunu belirler. İşlev bozukluğu ve hasar ile ilgili belirteçlerin her ikisinin de pozitif olduğu orta riskli PE hastalarında risk, sonuçların uyumsuz olduğu hastalardan daha yüksektir. SğV işlev bozukluğu ya da miyokard hasarı ile ilgili kanıt bulunmayan, hemodinamik açıdan stabil hastalarda düşük riskli PE söz konusudur. Hastadan

toplanan diğerklinik veriler ve önceden var olan komorbid durumlar, risk sınıflamasında kullanılabilir. Pulmoner arter yatağının embolik tıkanma yükünün anatomik dağılımı çeşitli yöntemlerle (anjiyografi, BT, V/P sintigrafisi) değerlendirilebilir. Ancak risk sınıflamasında anatomik değerlendirme, PE'nin işlevsel sonuçlarına dayalı değerlendirmeye göre daha az anlam taşır ve klinik pratikte prognoz tayininde kullanılması önerilmemektedir (35).

#### **2.1.5. Destek Tedavisi**

Düşük sistemik debi ile sonuçlanan akut SğV yetersizliği, yüksek riskli PE hastalarında başta gelen ölüm nedenidir. Bu nedenle, PE ve SğV yetersizliği olan hastalarda destek tedavisi yaşamsal önem taşır. Orta dereceli bir sıvı tedavisi, kardiyak indeksi düşük ve kan basıncı normal olan PE'li hastalarda kalp indeksinin artmasına yardımcı olabilmektedir. Noradrenalinin PE üzerindeki klinik etkilerine ilişkin klinik veri bulunmamaktadır. Kardiyak indeksi düşük, kan basıncı normal olan PE hastalarında dobutamin ve/veya dopamin kullanımı düşünülebilir. Ancak, kardiyak indeksin fizyolojik değerlerin üzerine çıkarılması, akımın kısmen de olsa tıkalı damarlardan tıkalı olmayan damarlara yeniden dağılımını sağlayarak, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu daha da arttırabilir (35).

PE'li hastalarda hipoksemi ve hiperkapniye sık rastlanır; ancak bunların ağırlığı, olguların çoğunda orta derecelidir. Hipoksemi, genellikle nazal oksijen uygulamasıyla azaldığı için mekanik ventilasyon nadiren gerekir. Ateş ve ajitasyonu azaltmaya yönelik önlemlerle ve solunum işi aşırı düzeydeyse mekanik ventilasyon uygulanarak, oksijen tüketimi en aza indirilmelidir. Mekanik ventilasyon gerektiğinde, istenmeyen hemodinamik etkilerin sınırlandırılması için özen gösterilmelidir (35).

#### **2.1.5.3. Trombolitik Tedavi**

Randomize çalışmalar trombolitik tedavinin, tromboembolik tıkanmayı hızla çözdüğünü ve hemodinamik parametreler üzerinde yararlı etki sağladığını ortaya koymuştur.

Streptokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatöründen oluşan onaylanmış trombolitik rejimler Tablo 4’te gösterilmiştir (25, 35).

**Tablo 4. Akut PE’de onaylanmış trombolitik ajanların farmakolojik özellikleri**

<b>Fibrinolitik</b>	<b>FDA onayı</b>	<b>Fibrin spesifisite</b>	<b>Fibrinolitik doz</b>
<b><i>Streptokinaz</i></b>	Evet	-	250 000 IU yükleme dozu/30 dk, takiben 100 000 IU/saat 12-24 saatte infüzyon verilebileceği gibi 1.5 milyon IU, 2 saatte(hızlı rejim) infüzyon
<b><i>Ürokinaz</i></b>	Evet	-	4400 IU/kg bolus, takiben 4400 IU/kg/saat-12-24 saat infüzyon
<b><i>Alteplaz</i></b>	Evet	++	100mg 2saat içinde infüzyon
<b><i>Reteplaz</i></b>	Hayır	+	İki doz 10 U IV bolus 30 dk’da
<b><i>Tenekteplaz</i></b>	Hayır	+++	Kiloya göre IV bolus 5 saniyede veriliyor.

En büyük yarar, tedaviye belirtilerin başlangıcından sonraki 48 saat içinde başladığında gözlenir. Ancak 6-14 günden beri belirtileri olan hastalarda da tromboliz yarar sağlayabilir (35). Kardiyojenik şok ve/veya persistan arteriyel hipotansiyon tablosuyla gelen, yüksek riskli PE hastalarının birinci sıra tedavisi, çok az mutlak kontrendikasyonu olan trombolitik tedavidir. Yüksek riskli olmayan hastalarda trombolizin rutin kullanımı tavsiye edilmemekle birlikte, orta riskli PE grubundaki seçilmiş hastalarda, kanama riskini artıran durumların ayrıntılı biçimde gözden geçirilmesini takiben, trombolitik tedavi uygulanabilir. Trombolitik tedavi, düşük riskli PE hastalarında kullanılmamalıdır (35).

#### **2.1.5.4. Cerrahi Tedavi**

Güncel cerrahi tekniklerle uygulanan pulmoner embolektomi, trombolitik tedavinin mutlak kontrendike olduğu ya da başarısız olduğu yüksek riskli PE hastalarında değerli bir

tedavi seçeneğidir. Geçmişte, pulmoner embolektomi sonuçlarının ve özellikle mortalitesinin yüksek olması nedeniyle, kötü olduğu düşünülüyordu. Ancak yeni çalışmalarda SğV işlev bozukluğu olan, ancak şok görülmeyen hastalarda, erken dönemdeki mortalite oranlarının %6-8 olduğu bildirilmiştir (35).

#### **2.1.5.5. Perkütan Kateterle Embolektomi ve Fragmentasyon**

Kısmen tıkanmış bir pulmoner trunkusu ya da majör pulmoner arterleri açmak için uygulanan perkütan teknikler, yüksek riskli PE'deki bazı kritik durumlarda hayat kurtarıcı olabilir. Mevcut kanıtlar olgu sunumları ya da hasta serileriyle sınırlı olmakla birlikte, bu tür işlemler, mutlak kontrendikasyonların olduğu durumlarda trombolitik tedaviye alternatif olarak ya da trombolizin hemodinamiyi düzeltmede başarılı olamadığı durumlarda yardımcı tedavi olarak ya da hemen kardiyopulmoner baypas yapılamayacak durumlarda cerrahiye alternatif olarak gerçekleştirilebilir (25, 35).

#### **2.1.5.6. Antikoagülasyon**

Antikoagülan tedavi, PE'li hastaların tedavisinde çok önemli bir rol oynar. Hızlı antikoagülasyon intravenöz standart heparin, subkütan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ya da subkütan fondaparinuks gibi parenteral antikoagülanlarla sağlanabilir. Tedavi uygulanmayan hastalardaki yüksek mortalite oranı göz önüne alınarak, PE şüphesi olan hastalarda, kesin tanının doğrulanması için beklenirken, antikoagülan tedavinin başlatılması önerilmektedir. Böbrek yetersizliği olan hastalarda DMAH'ler dikkatli kullanılmalıdır. Ağır böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi <30 mL/dak) olan hastalarda, intravenöz standart heparin tercih edilmelidir. Hemodinamik açıdan dengesiz olan, yüksek riskli PE hastalarında DMAH kullanılması tavsiye edilemez; çünkü bu tür hastalar, PE'de bu ilaçların etkinliğini ve güvenilirliğini sınanan randomize çalışmalara alınmamıştır. Standart heparin, DMAH ya da fondaparinuks ile antikoagülasyona en az 5 gün süreyle devam edilmelidir. Oral K vitamini antagonistlerine (KVA) olabildiğince erken dönemde başlanmalıdır (35).



PE'li hastaların uzun süreli antikoagulan tedavisi ile ölümcül ve ölümcül olmayan yineleyici VTE olaylarının önlenmesi amaçlanmaktadır. KVA'lar hastaların büyük çoğunluğunda kullanılırken, DMAH, kanserli hastalarda KVA'lara karşı etkili ve güvenli bir seçenektir. KVA'larda doz ayarlaması, hedef INR'yi 2.0-3.0 aralığında tutacak şekilde yapılmalıdır (35).

Hastalarda antikoagulan tedavinin süresine, tedavinin kesilmesinden sonraki tahmini yineleme riskiyle, tedavi sırasındaki kanama riski değerlendirilerek karar verilir. Geri dönüşlü risk faktörüne ikincil gelişen PE'de, etken olan geçici risk faktörünün ortadan kaldırılması şartıyla, üç aydan uzun süreli tedaviler genellikle tavsiye edilmez. VTE'si olan kanser hastalarına DMAH ile en az 6 aylık tedavi uygulanması ve bunu takiben hastalığın aktif olduğu düşünüldüğü sürece DMAH ya da KVA'lar ile tedavinin sürdürülmesi tavsiye edilmektedir. Uyarılmamış PE'si olan hastalarda risk sınıflaması daha karmaşık ve hâlâ çözülmemiş bir konudur. Uyarılmamış PE'li hastalara en az 3 ay süreyle KVA tedavisi uygulanmalıdır. Daha sonra bütün hastalar, süresi belirsiz tedavinin risklerine karşı yararları açısından değerlendirilirler. Süresi belirsiz antikoagulan tedavi, uyarılmamış ilk proksimal DVT ya da PE atağını geçiren ve kanama riski düşük olan hastalarda tavsiye edilir. İkinci uyarılmamış DVT ya da PE geçiren hastaların çoğunda yine süresi belirsiz tedavi tavsiye edilir (35).

#### **2.1.5.7. Vena Kava Filtresi**

VTE hastalarında alt ekstremiteden akciğerlere trombus embolizasyonunu önlemek amacıyla inferior vena kavaya filtre yerleştirilmesi düşünülebilir. Kalıcı vena kava inferior filtreleri, PE'ye karşı yaşam boyu koruma sağlayabilir. Ancak bunlar, DVT atakları ve posttrombotik sendrom gibi bazı komplikasyonlarla ve geç dönemde görülen sekellerle ilişkilidir. Günümüzde, venöz filtrelerin VTE'li genel toplulukta sistematik kullanımı tavsiye edilmemektedir. Öte yandan, antikoagülasyon açısından mutlak kontrendikasyonlar

olduğunda ve VTE yinelemesi açısından yüksek bir risk bulunduğunda venöz filtreler kullanılabilir (25, 35).

## 2.2. KALP-TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN (K-YABP)

Miyokard hasarı belirteçlerinden son zamanlarda üzerinde birçok araştırma yapılan bir protein **belirteçtir**. Kalp ve karaciğer gibi yağ asidi metabolizması aktif olan dokularda daha fazla olarak bulunan yağ asidi bağlayıcı protein (YABP), göreceli olarak küçük (15 kDa) molekül ağırlığına sahip sitoplazmik bir proteindir (38). Herbiri farklı doku dağılımı gösteren 9 ayrı tipi belirlenmiştir ve intraselüler yarı ömrü 2–3 gündür (38). Bu proteinler ilk tespit edildikleri organa göre isimlendirilmişlerdir. Dokuda YABP sentezi transkripsiyonel seviyede kontrol edilir ve iskemi, diyabet gibi lipid metabolizmasında değişiklikler yapan patofizyolojik süreçlerden etkilenir (39-41). Hücre membranını geçen uzun zincirli yağ asitleri YABP ile sıkıca bağlanırlar (42). Kalp kasında total sitozolik proteinin %2-5'ini K-YABP oluşturur (43). K-YABP uzun zincirli yağ asitlerinin çözünürlüğünü ve difüzyonunu artırır, serbest yağ asidi toksisitesine karşı hücreyi korur, sadece yağ asidi metabolizmasına değil, glukoz gibi diğer substratların kullanımına da etki eder (42). K-YABP kalp kasında oldukça bol bulunmasının yanında daha az olarak iskelet kasında, böbrek distal tübül hücrelerinde, beynin bazı bölgelerinde ve plasentada da bulunur (44-46). Normal K-YABP kan düzeyleri yaş, cinsiyet ve sirkadien ritimden etkilenir (47). Miyokardial hücre hasarını takiben 1 saat içinde serumda yükseldiği, 6–8 saat içinde pik değerlere ulaştığı ve 24-30 saat içerisinde normale döndüğü bildirilmiştir (48-49).

K-YABP'in miyokard hasarını takiben dolaşıma salınması ilk defa 1988 yılında gösterilmiş olup, sonrasında miyokardial hasar belirteci olarak kullanımı konusunda birçok çalışma yapılmıştır (50). AKS'da miyokard hasarını tespit etmede erken ve duyarlı bir belirteç olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (48, 51-54). Özellikle AKS'larda semptomların

başlangıcından itibaren ilk 6 saatte başvuran hastalarda cTn'lere ek bir belirteç olarak kombine kullanımının akut MI'ın erken dışlanmasında faydalı olacağı görüşü hakimdir. Erken saatlerde başvuran hastalarda akut MI'ın erken belirteçlerinden miyoglobine göre tanısal performansının üstün olduğu da birçok çalışmada gösterilmiştir (53, 55-56). Ayrıca AKS sendrom hastalarında yükselmiş K-YABP değerlerinin diğer belirteçlerden bağımsız olarak prognoz ile ilişkili olduğunda gösterilmiştir (57-58). Bu nedenle AKS'da agresif tedaviden fayda görecektir yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılabileceği de kabul görmüştür (39).

AKS tanısı ve prognoz tayini yanında akut MI'da trombolitik tedavi sonrası koroner reperfüzyonun başarısını değerlendirmeye yönelik çalışmalarda yapılmıştır (59-60). Bu çalışmalarda K-YABP ve miyoglobinin başarılı reperfüzyonu takiben ilk saatlerde keskin bir artış yaptığı, yetersiz reperfüzyonda ise bu belirteçlerin daha yavaş yükseldiği bildirilmiş olup reperfüzyon başarısını değerlendirmede kullanılabileceği belirtilse de genellikle duyarlılığı ve seçiciliği göreceli olarak düşük bulunmuştur.

Koroner arter bypass cerrahisi sonrası global iskemi –reperfüzyon hasarı yada postoperatif MI'a bağlı miyokard dokusu kaybını tespit etmede K-YABP'in cTn'lere ve CK-MB ye göre daha erken dönemlerde yükseldiği, duyarlı ve kullanışlı bir belirteç olduğuna gösterilmiştir (61-62).

Kalp yetmezliği gibi miyokardial hasar süreçlerinde yüksek plazma K-YABP düzeylerinin kötü prognozla ve gelecekteki kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (63-66). Bu yayınların bazılarında kalp yetmezliği sürecinde yüksek K-YABP düzeylerinin devam eden miyokardial hasarı ve yüksek riskli hastaları belirlemede cTn'den daha duyarlı olduğu da bildirilmiştir (64, 66). Kalp yetmezliği hastalarında K-YABP plazma düzeylerinin NYHA sınıf 3-4 hastalarda sınıf 2 hastalarına göre daha yüksek olduğu da gösterilmiştir (63). Bu klinik tablolar dışında miyokardial hasar belirteçlerinin yükseldiği

birçok kardiyovasküler patolojide de K-YABP araştırma konusu olmuştur. Bir çalışmada aort diseksiyonunda da K-YABP düzeylerinin yükselebileceği bildirilmiştir ve K-YABP yüksekliği bulunup bulunmaması ile diseksiyonun uzunluğu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (67).

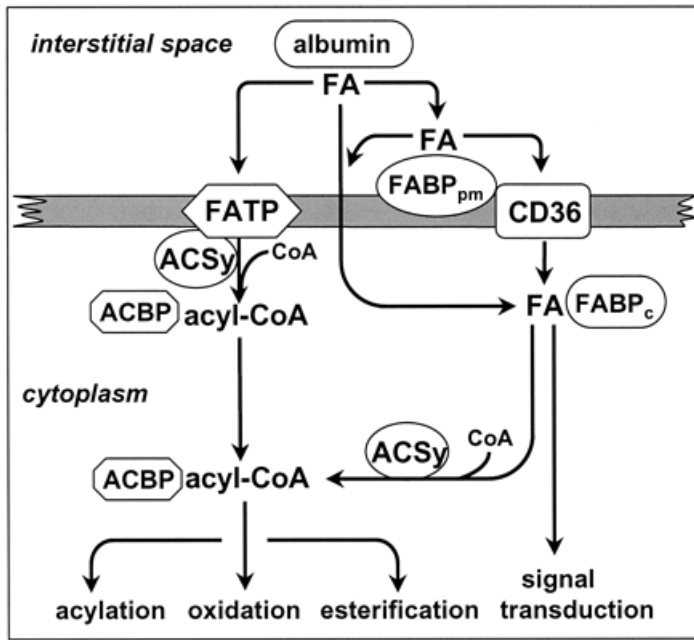
Ayrıca yeni tanı alan tedavi almamış hipertansif hastalarda kontrol grubuna göre K-YABP düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (68). Bir başka çalışmada da doxorubicin kemoterapisi alan lenfomalı hastalarda kemoterapi sonrası K-YABP düzeylerinin yükselmesi kemoterapi sonrası ejeksiyon fraksiyonunda düşme ile ilişkilendirilmiş ve kemoterapiye bağlı miyokard hasarının erken belirteci olduğu bildirilmiştir (69).

AKS'lar ve diğer miyokardiyal hasar ile giden kardiyak patolojik süreçlerde K-YABP ile ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen stabil KAH yada stabil anginalı hastalarda oluşabilen geçici miyokardial iskemiden etkilenip etkilenmediğini değerlendiren çalışma sayısı ise daha azdır. Bu çalışmalardan birinde KAH kuşkusu olan 47 hastaya bisiklet egzersiz stres testi öncesi ve sonrası 3. ve 5. saatlerde cTnI, K-YABP ve glikojen fosforilaz düzeyleri bakılmış, koroner anjiyografide KAH olan ve olmayan grupta bu değerlerin EST sonrası, EST öncesi değerlere göre değişmediği bildirilmiştir (70). Aynı çalışmada KAH grubunda EST'de iskemi bulguları olan ve olmayan hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde yine EST öncesine göre EST sonrası K-YABP düzeylerinin değişmediği bildirilmiştir.

Pulmoner emboli (PE) gibi sağ ventrikül miyokard hasarına neden olabilen patolojilerde cTn'ler gibi miyokardial hasar belirteçlerinin yükseldiği ve prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (71-72). Ancak cTn'lerin yükselmesi için 6-12 saatlik bir süreç gereklidir ve daha erken miyokard hasarının göstergesi olabilecek biobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bu belirteçlerin başında da K-YABP gelmektedir. K-YABP semptom başlangıcından ortalama 1.5 saat içinde kana salgılanır ve 6.saatte pik seviyeye ulaşır. Bu özelliklerinden

dolayı da pulmoner emboli hastalarında troponinden daha üstün olduğu düşünülmüştür (73-74). Ayrıca çalışmalarda akut PE hastalarının hızlı risk sınıflandırılmasında K-YABP'nin troponinden üstün olduğu gösterilmiştir (74). Normotansif akut PE hastalarında K-YABP'nin sağ ventrikül disfonksiyonunun göstergesi olduğu bildirilmiştir (75). Dellas ve ark. yaptığı çalışmada başvurudaki yüksek K-YABP düzeylerinin normotansif akut PE hastalarında kötü olayların öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (76). Bu konuda yapılan son çalışmada K-YABP'nin orta-risk PE hastalarında mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olduğu ve tedavi stratejisinde de önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir (77).

**Şekil 4. K-YABP'nin sellüler oluşumu**



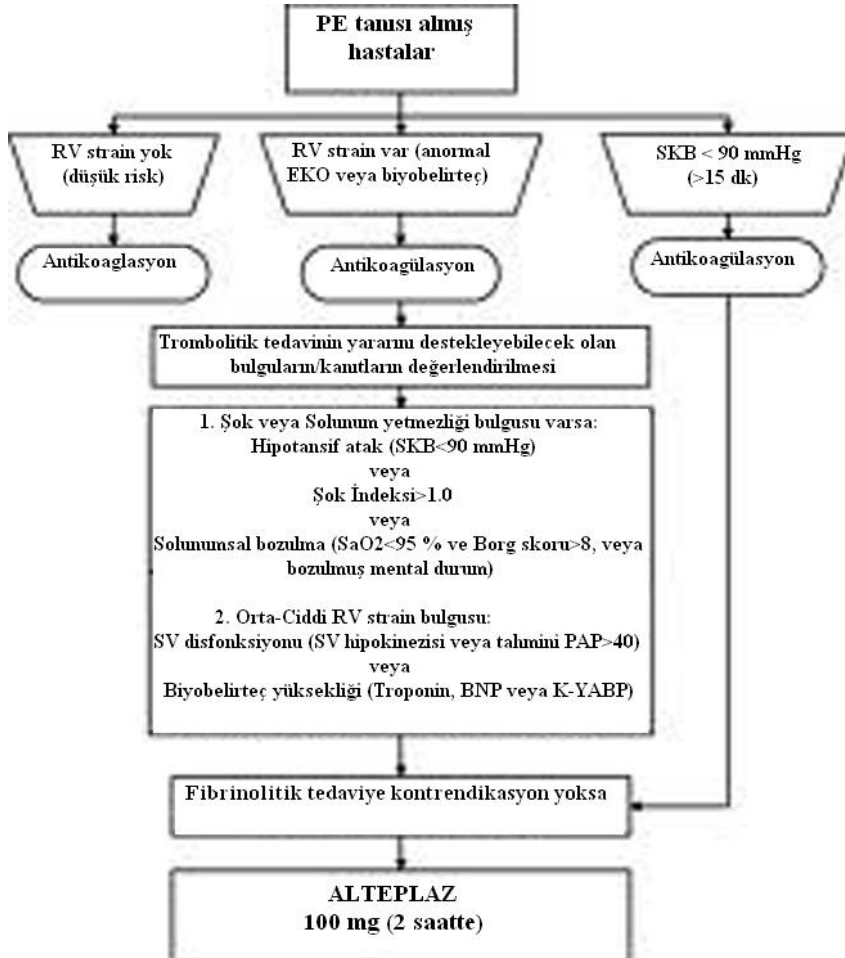
### 2.3. ORTA-RİSK (SUBMASSİF) PULMONER EMBOLİ VE TROMBOLİTİK TEDAVİ

Orta-risk PE hastalarında trombolitik tedaviye geçmeden önce orta-riskin iyi tanımlanması gerekmektedir. Orta-risk veya submassif PE hastaları sağ ventrikül disfonksiyonu ve/veya kardiyak biomarker (troponin, BNP, K-YABP) yüksekliği ile seyreden ve **hemodinamik**

**olan stabil olan** hastalık grubudur. Çalışmalar göstermiştir ki, sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastaların mortalitesi SVD olmayan hastalara göre belirgin olarak yüksektir. Avrupa Kardiyoloji Derneği orta-risk PE hastalarında trombolitik tedaviyi Sınıf II B olarak önermektedir (35). Fakat güncel çalışmalarda bu grup hastalarda trombolitik **uygulamanın** ek fayda sağlayabileceğine dair veriler mevcuttur. Fakat trombolitiğin sağlayacağı yararlar beraber oluşabilecek zararlar da (özellikle major kanamalar) göz önünde bulundurulmalıdır. Konuyu kronolojik olarak tartışacak olursak, bu alanda yapılmış olan ilk çalışma UPET (Urokinase in Pulmonary Embolism Treatment) çalışmasıdır (78). UPET çalışmasında hastalar ürokinaz ve heparine randomize edilmişlerdir. Ürokinaz alan hastaların pulmoner arterdeki trombüs rezolüsyonu daha erken görülürken mortalite açısından iki grup arasında fark **saptanamamıştır**. Goldhaber ve ark. (79) tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise alteplaz ve heparin karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 101 orta-riskli PE hastası dahil edilmiştir. Çalışmada **gruplar arasında** mortalite farkı gözlenmezken ekokardiyografi ile 24.saatte değerlendirilen sağ ventrikül fonksiyonlarının trombolitik **alan** grupta belirgin olarak **daha iyi olduğu** gözlenmiştir. Bu alanda ilk olarak yapılmış olan büyük çalışma ise MAPPET (**MANagement strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism**) çalışmasıdır. **Bu çalışmada** 256 submassif PE hastası alınmış ve hastalar alteplaz+heparin ve heparin+placebo olarak randomize edilmişlerdir (80). Çalışmanın primer sonlanım noktası hastane içi ölüm veya klinik kötüleşme olarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda alteplaz alan hastaların klinik süreçleri heparin alanlara göre daha iyi seyretmiştir. Primer sonlanım noktası açısından trombolitik kolu daha üstün **bulunmuştur**. Ayrıca çalışmada major kanama oranı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanamamıştır. 2007 yılında Worster ve ark. (81) yaptığı meta-analizde submassif PE hastalarında trombolitik tedavinin faydası araştırılmıştır. Meta-analiz sonucunda trombolitik tedavinin standart heparin tedaviye göre klinik sonlanım noktalarında anlamlı

iyileşme sağlayamayacağı sonucuna varılmıştır. Bu meta-analizde sadece iki çalışma (MAPPET ve Goldhaber ve ark'nın. yaptığı çalışma) karşılaştırılmıştır. Major kanamada trombolitik tedavi alan hastalarda belirgin artma olabileceğide bildirilmiştir. Maliyet etkinliği bakımından ABD'de yapılmış olan bir çalışmada da trombolitik tedavinin rutin kullanılmasının desteklenmediği, fakat seçili hasta gruplarında maliyet açısından daha etkin olabileceği kanaatine varılmıştır (82). Amerikan Göğüs Doktorları Derneği (ACCP) komplike olmayan, yani submassif PE hastalarında rutin olarak trombolitik tedavi verilmemesini önermektedir (Evre IA) (83). 2009 yılında Amerikan Göğüs Doktorları Derneği (ACCP) tarafından güncellenen kılavuzda submassif PE hastalarında rutin trombolitik önerisi Klass 2B dir (84). Fakat seçili hasta gruplarında, trombolitik kontrendikasyonu yoksa trombolitik tedavi verilmesi önerilmiştir (Tablo 5).

**Şekil 5. Submassif pulmoner emboli hastasına yaklaşım algoritması**



Tardy ve ark. (85) tarafından 464 hastayı içeren meta-analiz 2009 yılında yayınlanmıştır. Bu meta-analizde rt-PA'nın hemodinamisi stabil PE hastalarında kısa-dönem etkisi araştırılmıştır. rt-pA'nın mortaliteyi azaltmadığı, major kanama oranını heparine göre daha fazla artırdığı gösterilmiştir (4.8 %'e karşın 4.6 %,  $p=0.18$ ). 2009 yılında FDA tarafından pulmoner emboli hastalarında tenekteplaz onayı çıktıktan sonra Becattini ve ark'nın. yürüttüğü bir çalışmada (86) PE hastalarının bir koluna (23 hasta) tenekteplaz, diğer koluna (28 hasta) heparin vermişlerdir. Tenekteplaz grubunda heparin grubuna göre daha anlamlı sağ ventrikül disfonksiyonunda (SVD) anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Bununla beraber tenekteplaz grubunda bir intrakraniyal kanama gözlenmiştir. Fakat minör kanama oranı tenekteplaz grubunda anlamlı olarak fazla olmuştur. Çalışmanın prospektif olmaması ve herhangi bir sonlanım noktası içermemesi ciddi bir kısıtlılık olarak belirtilmiştir.

Trombolitik tedavinin submassif PE hastalarında belirgin yararını gösteren çalışmaların başında 2011 yılında Fasullo ve ark'nın. (87) yaptığı çalışma göze çarpmaktadır. Bu çalışmada submassif PE ve SVD olan 72 hasta alınmıştır. 37 hastaya trombolitik ve 35 hastaya heparin verilmiştir. Hastalar 6 ay takip edilmiştir. Trombolitik alan grupta belirgin olarak SVD'de düzelmeye sağlandığı gözlenmiştir. Ayrıca hastane-içi tüm ölümlere bağlı mortalitede trombolitik alan grupta heparine göre anlamlı iyileşme eğilimi ( $p=0.055$ ) izlenmiştir. Hastane-içi major ve minör kanama oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hospitalizasyon ve takip süresinin toplam analizinde ise ölüm oranı trombolitik alan grupta heparin grubuna göre anlamlı derecede az olmuştur ( $p=0.027$ ). Total olay oranı da trombolitik grubunda daha az saptanmıştır ( $p=0.005$ ). Majör kanama oranı benzer saptanırken minör kanama oranı trombolitik grubunda belirgin olarak fazla görülmüştür ( $p=0.005$ ). Çalışmanın majör kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır.

Halen yürütülen PEITHO (The Pulmonary Embolism International Thrombolysis Trial) çalışmasında tek bolus tenekteplaza karşın standart heparin tedavisi submassif PE'si



olan 1000 hastada karşılaştırılmaktadır (88). Çalışma sonuçları 2013 yılında yayınlanacaktır. Çalışmanın ara analizinde (500 hastalık veri setinde) trombolitik grubunda kombine olay oranı heparin grubuna göre daha az saptanmıştır (7.6 % karşın 12.9 %). Çalışmanın kılavuzlarda orta risk PE hastalarında trombolitik tedavi ile ilgili önemli değişikliklere sebep olabileceğine inanılmaktadır. En son olarak Amerikan Kardiyoloji Deneğinin (ACC) 2012 toplantısında orta-risk PE hastalarında düşük-doz alteplazın heparine göre klinik sonuçları daha fazla iyileştirdiği ve daha az pulmoner hipertansiyona neden olabileceği MOPETT (The Moderate Pulmonary Embolism Treated with Thrombolysis) çalışmasında adı altında bildirilmiştir (89). Fakat henüz bu bildiri dergilerde yayınlanmamıştır.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1 Çalışma popülasyonu

Bu çalışmaya, Aralık 2011 ile Mart 2012 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, koroner yoğun bakım ünitesine akut pulmoner emboli tanısı ile yatırılan ve Avrupa Kalp Cemiyeti 2008 Akut Pulmoner Emboli tanı ve tedavi kılavuzuna göre orta-risk grubunda yer alan 80 hasta (ortalama yaş: 62±17, E/K:32/48 ) çalışmaya alındı. Çalışma kriterlerine uymayan hastalıkların listesi Tablo 5’de belirtilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, komorbid durumları ve VTE açısından risk faktörleri (immobilizasyon, malignansi ve kemoterapi, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, 30 gün içinde cerrahi operasyon, ve derin ven trombozu öyküsü) sorgulandı. Çalışmaya alınan tüm hastaların anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy ve kiloları, aterosklerotik risk faktörleri, glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, hemoglobin, beyaz küre, trombosit, açlık lipid değerleri ( total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL) değerleri kaydedildi. Beden kütle indeksleri (BKİ) [Kilo/(Boy)<sup>2</sup>] hesaplandı.

Çalışmanın Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunluğu, Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar Sayısı 2011/028). Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı onamları alındı.

### **Tablo 5. Dışlama Kriterleri**

- 
- \*Yüksek risk veya şokta olan akut PE hastaları
  - \*Düşük risk akut PE hastaları
  - \*Fibrinolitik ajana karşı mutlak kontrendikasyonu olan hastalar
  - \*Açıklanamayan şok veya persistan hipotansiyonu olan hastalar
  - \* Yeni akut koroner sendrom tanısı alan hastalar (30 gün içinde)
  - \* Son 1 ay içerisinde perkutan girişim ya da by-pass operasyonu geçirenler
  - \* Eşzamanlı akut serebrovasküler olay (SVO) geçirdiği tespit edilenler
  - \* Eş zamanlı akut dekompanse kalp yetmezliği tespit edilenler
  - \*Kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya astımı olan hastalar
  - \*Çalışmaya katılmaya onam vermeyen hastalar
  - \*Majör kanama öyküsü olan hastalar
  - \*Bilinen koagülopatisi olan hastalar
  - \*Aynı zamanda başka çalışmaya dahil edilen hastalar
- 

### **3.2. Elektrokardiyogram ve ekokardiyografi**

Tüm hastalara elektrokardiyogram (EKG) çekilerek akut PE bulguları açısından değerlendirildi. EKG’de aşağıdaki bulgular değerlendirildi:

- a) S1Q3T3 bulgusu
- b) Prekordiyal derivasyonlarda T-menfiligi
- c) Sağ dal bloğu
- d) S1S2S3 bulgusu
- e) Sinüs taşikardisi
- f) Atriyal fibrilasyon
- g) Anteriyor derivasyonlarda ST-segment elevasyonu

Tüm hastalara başvuruda transtorasik ekokardiyografi (EKO) yapıldı. EKO’da ejeksiyon fraksiyonu (EF), LV duvar kalınlıkları, sağ boşlukların değerlendirilmesi (pulmoner arter basıncı (PAB) ve sağ ventrikül sistolik hareketi (RV Sm)) ve kapak bozukluklarına yönelik konvansiyonel ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti ölçüm kılavuzlarına uygun olarak alındı ve kaydedildi (90). Sistolik PAB, triküspit kapak yetersizlik akım jeti üzerine continuous wave Doppler düşülerek elde edilen zirve hızından Bernoulli denklemi ile hesaplandı. Apikal dört boşluk görüntüde pulsed wave imleci diyastolde triküspit ve mitral kapak uçlarına yerleştirilerek; E ve A hızları ile E deselerasyon zamanı (EDZ) ölçüldü. EKO için Philips Envisor C HD (Philips Medical Systems, Andover, MA, ABD) model ekokardiyografi cihazı kullanıldı.

### ***3.3 Çok Kesitli Pulmoner BT Anjiyografi***

Tüm hastalara çok kesitli pulmoner BT anjiyografi (Siemens SOMATOM Sensation 64, Siemens, Erlangen, Germany) yapıldı. BT görüntüleme EKG ayarlamasız yapıldı ve pulmoner parankimin apeksinden bazaline kadar içerdi. Görüntüleme parametreleri 1.5 mm kesit kalınlığı, 0.6 mm düzeltme, 100 kV ve 135 mAs’de gerçekleştirildi. Görüntü yakalamaları intravenöz 100 cc noniyonik iyodize kontrast maddenin otomatik injeksiyon ile 4 ml/s hızda brakial venden verilmesi sonrası spiral teknikle elde edildi. Hastaların çok kesitli pulmoner

BT anjiyografisinden elde edilen filmler bir radyoloji uzmanınca değerlendirildi ve raporlandı. Akut PE hastaları, ana pulmoner arterlerde trombus var olanlar ve ana pulmoner arterlerde trombus olmayan ancak segmenter ve subsegmenter dallarda trombus olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı.

### **3.4. Laboratuvar Analizi**

Hastalara akut PE tanısı konduktan sonra tedavilerinde gecikmeye neden olmayacak şekilde, venöz yoldan 5cc kan alınarak 3000 devirde 10 dk santrifüj edildi. Hastaların venöz kanları N.E.Ü.M.T.F.H. Biyokimya laboratuvarında Counter-Beckman cihazıyla serum glukoz, üre, kreatinin, sodyum (Na<sup>+</sup>), potasyum(K<sup>+</sup>), AST, ALT seviyeleri; Hematoloji laboratuvarında Counter Gen-S sistem cihazı ile hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), trombosit (Plt) beyaz küre (WBC) düzeyleri ölçüldü. Biyokimya laboratuvarında enzimatik kolorimetrik metod ile serum total kolesterol (TK), HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve trigliserid (TG) düzeyleri ölçüldü. LDL-kolesterol seviyesi TK-(TG/5+ HDL) formülü ile hesaplandı.

#### **3.4.1. Troponin Ölçümü:**

Tüm hastaların Troponin I ölçümü bazal, yani tedavi başlamadan önce yapıldı. Troponin I analizi için DRG Troponin I ELISA (cTnI) (DRG International Inc, USA, Cat No: EIA 2952) kiti kullanıldı. Testin prensibi bir solid fazlı ELISA tekniğine dayanmaktadır. Yöntem moleküldeki farklı antijenik determinantlara karşı 4 monoklonal antikor kullanır. Antikorlardan üçü troponine karşı geliştirilmiş fare antitroponin I antikorlarıdır ve ELISA kuyucukları sabit faz olarak bu antikorlarla kaplanmıştır. Dördüncü antikor ise bir antikor-enzim (horseradish peroxidase) konjugat solüsyonudur. Örneklerin bu dört antikorla etkileşime girmesi örnekteki Troponin I moleküllerinin solid faz ve enzim bağlı antikorlarla sandviç tarzında bağlanmasını sağlar. Oda sıcaklığında 90 dakikalık inkübasyon sonrasında bağlanmamış işaretli antikorlar yıkama ile ortamdaki uzaklaştırılır. TMB reaktif kuyucuklara eklenerek 20 dakika inkübasyona bırakıldıktan sonra mavi renkli ürün oluşur. Renk değişimi

kuyucuklara 1 N HCl pipetlenerek sonlandırılır ve mavi renk sarı renge döner. Örneklerdeki Troponin I konsantrasyonu o örneğe ait kuyucuktaki sarı rengin şiddeti ile doğru orantılıdır. Troponin I standartları ve numunelerin absorbanları 450 nm de ölçülür. Standart konsantrasyonlarına göre absorbanlarından elde edilen standart eğrisinden faydalanılarak numunelerin Troponin I konsantrasyonları hesaplanır ve ng/ml cinsinden verilir. Yöntemin sağlıklı bireyler için verdiği referans düzey <0,5 ng/ml, AMI için belirlenen klinik cutoff değeri ise 1,5 ng/ml' dir. Spesifisite %87,5(%95CI) ve sensitivite ise %100 olarak belirlenmiştir. Yöntemin saptayabildiği en düşük konsantrasyon 0,5 ng/ml, linearitesi 100 ng/ml, fonksiyonel sensitivitesi ise 0,75 ng/ml' dir.

### **3.4.2. KALP-TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN ÖLÇÜMÜ**

K-YABP analizi için kalitatif test olan H-Sens h-FABP Card (Korea) testi kullanıldı. HiSens h-FABP Card çalışma yöntemi immunokromatografiye dayanmaktadır. Bu test K-YABP spesifik monoklonal antikorlarının kolloidal altın partiküllere yapışması sonucunda testteki hat üzerinde tek çizgi (test çizgi-K-YABP spesifik monoklonal antikor) ve ikinci çizgi (kontrol çizgi-Goat anti-mouse IgG anticisim) oluşmaktadır. Kontrol çizgisinin oluşması sonucun negatif, hem kontrol, hemde test çizgisinin oluşması pozitif olarak değerlendirilmektedir. Literatürde test pozitifliği için kesme değer 7 ng/ml olarak belirlenmiştir (91-92). Kalitatif K-YABP testi kantitatif K-YABP testi ile karşılaştırıldığında sensitivitesi 100% ve spesifisitesi 99.4% olarak tespit edilmiştir. K-YABP>7 ng/ml (pozitif) ve K-YABP<7 ng/ml (negatif) olarak iki gruba ayrılmıştır.

### **3.4.3. Tedavi stratejisi**

Hastaların hepsi güncel kılavuzlar ışığında tedavi edildi. Hastalar K-YABP ve trombolitik tedaviye göre tasnif edildiğinde 4 grup elde edildi:

**Grup 1:** K-YABP (-)/Trombolitik (-);

**Grup 2:** K-YABP (-)/Trombolitik (+);

**Grup 3:** K-YABP (+)/Trombolitik (-);

**Grup 4:** K-YABP (+)/Trombolitik (+).

Trombolitik tedavi olarak hastaların bir grubu **hekimin tercihine göre** fibrin-spesifik olmayan streptokinaz, bir grubuda fibrin-spesifik alteplaz (t-PA) aldı. Trombolitik tedavi hastaların özellikleri dikkate alınarak bazı hastalarda yavaş bazılarında hızlı tedavi şeması uygulandı (Tablo 6). Trombolitik tedavi sonrası hastaların hepsine antikoagülan tedavi (warfarin) başlandı ve INR: 2.0-3.0 arasında tutulmaya çalışıldı. Trombolitik almayan hastalara ise enoksaparin veya heparin infüzyonu başlandı. Heparin infüzyonu alanlarda aPTT 50-70 sn arasında tutulmaya çalışıldı. Daha sonra hastalara warfarin başlanarak INR: 2.0-3.0 arasında tutulması hedeflendi.

**Tablo 6. Hastalara uygulanan trombolitik tedavi ve doz ayarlaması.**

<b>Fibrinolitik</b>	<b>Fibrin spesifisite</b>	<b>Yavaş rejim</b>	<b>Hızlı rejim</b>
Streptokinaz	-	250 000 IU yükleme dozu/30 dk, takiben 100 000 IU/saat 12-24 saatte infüzyon	1.5 milyon IU, 2 saatte infüzyon
Alteplaz	++	100 mg 2saat içinde infüzyon	0.6 mg/kg 15 dakika içinde

#### **3.4.4. Takip süresi**

Hastalar yatış sürecince takip edildi ve hastane içi mortaliteleri kaydedildi. Hastaların hasta içinde temel heodinamik parametreleri değerlendirildi. **Şok indeksi kalp hızının sistolik kan basıncına bölünmesi ile elde edildi.** Ayrıca hastalar taburculuk sonrası 30.günde telefonla arandı ve hastaneye yatış ve mortalite sorgulandı. Böylelikle hastaların hem hastane-içi, hemde 30.gün morbidite ve mortalite değerlendirildi.

### 3.4.6. İstatiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS Version 15.0 programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı bulgular ortalama  $\pm$  standart sapma ve yüzdelerle ifade edildi. Verilerin normal dağılımı (parametrik ya da non-parametrik) *Kolmogrov Smirnov* testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan veriler median  $\pm$  çeyreklerarası aralık olarak ifade edildi. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında *Student's t test*, non-parametrik verilerin karşılaştırılmasında *Mann Whitney U* testi kullanıldı. Demografik özellikler ve komorbid durumlar açısından hasta ve kontrol grupları arasında farkın anlamlı olup olmadığının tesbiti için *Ki-Kare testi* uygulandı. Korelasyon analizi için *Spearman testi* (parametrik değişkenler için) ve *Pearson testi* (non-parametrik değişkenler için) kullanıldı. Tüm veriler için ortalamanın iki tarafında standart hatanın bir katsayısıyla çarpılması ile güven aralığı hesaplandı. K-YABP'nin hastane-içi ve 30.günlük mortalitesini belirlemek için Kaplan-Meier sağkalım analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık araştırılması için log-rank analiz yapıldı. Kaplan-Meier sağkalım ve Hazard Ratio risk eğrileri oluşturuldu. Sağkalımı etkileyen potansiyel faktörlerin bulunması için *Covariance* analizi yapıldı. Ayrıca trombolitik tedavi ve K-YABP değerlerine göre elde edilen 4 grup arasındaki mortalite farkında Kaplan-Meier sağkalım analizi ile yapıldı. *P değerinin*  $<0.05$  olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo 7'de belirtilmiştir. Komorbid durum olarak en fazla hipertansiyon (%51) ve predispozan faktörler arasında en fazla immobilizasyon (%63) görülmektedir. Hastaların %44'üne trombolitik tedavi uygulanmıştır. Trombolitik tedavi olarak en fazla streptokinaz (%71) uygulanmıştır. **Hastaların 16'sında hastane-içi, bir hastada**

ise 30.günde ölüm gerçekleşmiştir. Ortalama yatış süresi ise ortanca değer olarak 9 gün bulunmuştur.

Hastaların ekokardiyografik verileri Tablo 8’de verilmektedir. Ekokardiyografik verilerde göze çarpan özellik hastaların yatış ve 30.gün pulmoner arter basınçlarında belirgin fark olmasıdır.

**Tablo 7. Hastaların demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri.**

Özellikler	Değerler
Yaş, yıllar	62±17
Cinsiyet, E/K	32/48
Boy, cm	164±7
Kilo, kg	78±15
VKI, kg/m <sup>2</sup>	29±5
SKB, mmHg	112±17
DKB, mmHg	79±9
Kalp hızı, atım/dk	109±20
Şok indeksi, mmHgxdk/atım	1.0±0.2
<i>Laboratuvar veriler ve biobelirteçler</i>	
Üre, mg/dl	50±34
Sodyum, mEq/dl	136±18
Potasyum, mEq/dl	4.4±0.7
Kreatinin, mg/dl	1.1±0.4
Hemoglobin, g/dl	12.5±2.3
Trombosit, ku/L	241±96
Lökosit, g/dl	11±5
Açlık kan şekeri, mg/dl	124±59



CK-MB, mg/dl <sup>a</sup>	3 (2.3, 4.5)
Troponin I, mg/dl <sup>a</sup>	0.12 (0.07, 0.38)
D-dimer, mg/dl <sup>a</sup>	3.9 (0.23, 4.0)
<b><i>Komorbid durumlar</i></b>	
Koroner arter hastalığı, sayı (%)	4 (5)
Hipertansiyon, sayı (%)	41 (51)
Diyabet, sayı (%)	11 (14)
<b><i>Predispozan faktörler</i></b>	
Cerrahi, sayı (%)	18 (22)
İmmobilizasyon, sayı (%)	50 (63)
Malignansi, sayı (%)	15 (19)
Derin ven trombozu, sayı (%)	20 (25)
Medikasyonlar (OKS ve HRT), n (%)	5 (6)
<b><i>Tedavi ve klinik durum</i></b>	
Trombolitik, sayı (%)	35 (44)
Streptokinaz, sayı (%)	25 (71)
Alteplaz (t-PA), sayı (%)	10 (29)
Heparin, sayı (%)	55 (69)
Warfarin, sayı (%)	80 (100)
Yatış süresi, günler <sup>a</sup>	9 (6, 12)
İnotropik destek, sayı (%)	24 (30)
Ölüm, n (%)	17 (21)
Hastane içi ölüm	16 (20)
30.gün ölüm	1 (1)

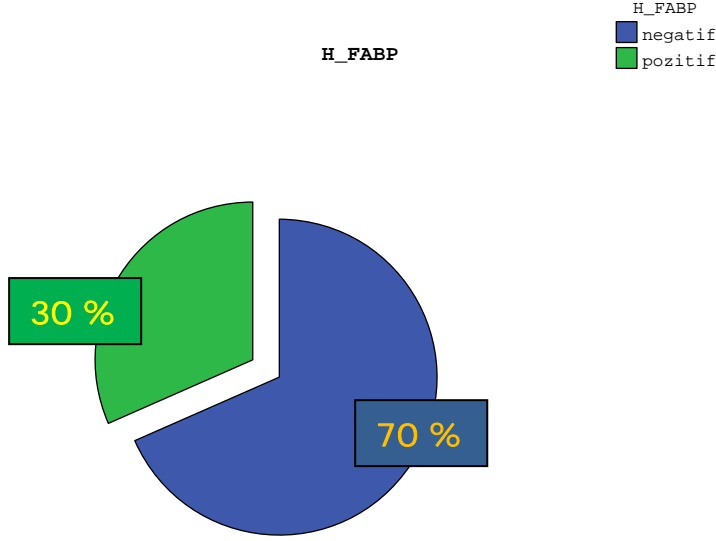
OKS, oral kontraseptif; HRT, hormon replasman tedavisi.

**Tablo 8. Hastaların Ekokardiyografik bulguları**

Parametreler	Değerler
SVEDÇ, mm	43±5
SVESÇ, mm	25±5
İVS, mm	10±2
AD, mm	10±1
SA, mm	36±4
EF, %	59±5
Mitral E-hızı, cm/s	62±16
Mitral A-hızı, cm/s	85±19
Bazal PAB, mmHg	52±14
30.gün PAB, mmHg	38±12
Sağ ventrikül Sm, cm/s	12±2

Hastaların %30'da K-YABP pozitif saptandı (Şekil 6). K-YABP (+) ve K-YABP (-) grupların karşılaştırılmasında, demografik özelliklerden yaş ve cinsiyet anlamlı olarak farklı idi (Tablo 9). K-YABP (+) hastalar daha yaşlı ve kadın cinsiyet daha fazla idi. K-YABP (+) hastalar daha fazla inotropik desteğe ihtiyaç duymuştur ( $p<0.001$ ). 30 günlük ölüm oranı K-YABP (+) hastalarda K-YABP (-) hastalara göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur (%50'ye karşın %9,  $p<0.001$ ).

**Şekil 6. Çalışmadaki hastaların K-YABP oranı.**



**Tablo 9. K-YABP (+) ve K-YABP (-) hastaların demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri**

Özellikler	K-YABP (+) n=24	K-YABP (-) n=56	<i>P</i>
Yaş, yıllar	69±14	59±7	<b>0.02</b>
Kadın, sayı (%)	10(42)	15(27)	<b>0.01</b>
Boy, cm	165±7	164±8	0.87
Kilo, kg	80±19	77±12	0.44
VKİ,	29±6	28±5	0.59
SKB, mmHg	112±20	113±15	0.92
DKB, mmHg	95±13	71±17	0.19
Kalp hızı, atım/dk	113±19	108±21	0.27

Şok indeksi	1.0±0.2	0.9±0.2	0.49
<b><i>Biobelirteçler</i></b>			
CK-MB, mg/dl	5.1±4.6	3.7±3.1	0.09
Trp I, ng/ml	0.52±0.28	0.42±0.33	0.64
D-dimer	3.0±1.9	3.4±2.5	0.68
<b><i>Komorbid durumlar</i></b>			
KAH, sayı (%)	1(4)	3(6)	0.62
Hipertansiyon, sayı (%)	15(62)	22(42)	0.08
Diyabet, sayı (%)	4(17)	5(9)	0.29
<b><i>Predispozan faktörler</i></b>			
Cerrahi, sayı (%)	5(21)	11(21)	0.61
İmmobilizasyon, sayı (%)	18(75)	35(63)	0.23
Malignansi, sayı (%)	4(17)	10(19)	0.53
DVT, sayı (%)	4(17)	4(8)	0.21
<b><i>Ekokardiyografik bulgular</i></b>			
EF, %	59±4	59±5	0.80
PAB, mmHg	52±11	51±15	0.81
30.gün PAB, mmHg	38±10	38±12	0.91
SV Sm, cm/s	11.3±2.7	12.3±1.8	0.11
<b><i>Tedavi ve klinik durum</i></b>			
Trombolitik, sayı (%)	12(50)	21(41)	0.29
Streptokinaz, sayı (%)	10(83)	14(67)	0.42
Alteplaz, sayı (%)	2(17)	7(33)	0.27

Heparin, sayı (%)	12(50)	35(62)	0.04
Warfarin, sayı (%)	24(100)	56(100)	0.99
Yatış süresi, günler <sup>a</sup>	10±8	9±5	0.59
İnotropik destek, sayı (%)	14(58)	7(13)	<0.001
Ölüm, n (%)	12(50)	5(9)	<0.001

**Otuz günlük takip sonucunda** hastaların 17'sinde (%21) ölüm gerçekleşti. Ölenler ve yaşayanların karşılaştırılmalı analizi detaylı olarak Tablo 10'da belirtilmiştir. İki grup arasında demografik özelliklerden diyastolik kan basıncı, kalp hızı ve şok indeksi anlamlı olarak farklı saptandı. K-YABP dışındaki diğer biyobelirteçler her iki grupta benzerdi. K-YABP pozitifliği ölen hastalarda yaşayanlara göre daha fazla idi (%71'e karşın %20, p<0.001). Predispozan faktörlerden sadece malignansi ölen hastalarda anlamlılık eğilimindeydi (p=0.05). Ekokardiyografik parametrelerden sadece sağ ventrikül Sm ölen hastalarda yaşayanlara göre anlamlı olarak **daha** düşük idi (10.6±3.4 cm/s karşın 12±1.1, p=0.02). Ölen hastalarda **inotropik destek ihtiyacı daha fazla idi**.

**Tablo 10. Yaşayan ve ölen hastaların demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri**

Özellikler	Yaşayanlar n=63	Ölenler n=17	P
Yaş, yıllar	61±16	63±18	0.19
Kadın, sayı (%)	38(64)	9(53)	0.35
Boy, cm	165±8	163±6	0.29
Kilo, kg	79±13	74±21	0.16
VKİ,	29±5	28±7	0.32
SKB, mmHg	114±16	108±17	0.15

DKB, mmHg	73±12	63±16	<b>0.002</b>
Kalp hızı, atım/dk	107±18	119±24	<b>0.03</b>
Şok indeksi	0.9±0.2	1.1±0.3	<b>0.02</b>
<b><i>Biobelirteçler</i></b>			
CK-MB, mg/dl	4.3±4.5	3.5±2.2	0.51
Trp I, ng/ml	0.47±0.81	0.41±0.91	0.79
D-dimer	3.7±2.2	2.2±2.1	0.17
K-YABP(+), sayı(%)	12(20)	12(71)	<b>&lt;0.001</b>
<b><i>Komorbid durumlar</i></b>			
KAH, sayı (%)	4(7)	1(6)	0.58
Hipertansiyon, sayı (%)	27(46)	10(59)	0.25
Diyabet, sayı (%)	7(12)	2(12)	0.68
<b><i>Predispozan faktörler</i></b>			
Cerrahi, sayı (%)	13(22)	3(18)	0.49
İmmobilizasyon, sayı (%)	35(59)	11(65)	0.46
Malignansi, sayı (%)	8(14)	6(35)	<b>0.05</b>
DVT, sayı (%)	6(10)	2(12)	0.57
<b><i>Ekokardiyografik bulgular</i></b>			
EF, %	59±5	59±4	0.83
PAB, mmHg	51±15	54±11	0.46
SV Sm, cm/s	12.±1.1	10.6±3.4	<b>0.02</b>
<b><i>Klinik durum</i></b>			
Yatış süresi, günler	9±4	11±6	0.12

İnotropik destek, sayı (%)	4(7)	17(100)	<0.001
----------------------------	------	---------	--------

Hastaların %44'ü trombolitik tedavi aldı. Trombolitik tedavi alan ve almayan hasta gruplarının karşılaştırılması Tablo 11'de verilmiştir. İki grup arasında demografik veriler, biobelirteçler, komorbid durumlar, predispozan faktörler ve ekokardiyografik parametreler açısından anlamlı fark yoktu. Klinik durumlardan inotropik destek ve ölüm oranı benzerdi.

**Tablo 11. Trombolitik uygulanan ve uygulanmayan hastaların demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri**

Özellikler	Trl (+) n=33	Trl (-) n=47	P
Yaş, yıllar	62±16	62±17	0.96
Kadın, sayı (%)	18(54)	29(67)	0.18
Boy, cm	165±7	164±8	0.45
Kilo, kg	81±16	76±14	0.12
VKİ,	30±6	28±5	0.22
SKB, mmHg	112±19	114±14	0.61
DKB, mmHg	73±15	83±17	0.52
Kalp hızı, atım/dk	111±16	108±23	0.53
Şok indeksi	1.0±0.2	0.9±0.3	0.46
<b>Biobelirteçler</b>			
CK-MB, mg/dl	4.6±4.2	3.8±4.1	0.38
Trp I, ng/ml	0.52±0.86	0.49±0.33	0.54
D-dimer	2.9±3.1	3.7±2.9	0.46

<b><i>Komorbid durumlar</i></b>			
KAH, sayı (%)	2(6)	2(5)	0.58
Hipertansiyon, sayı (%)	19(58)	18(42)	0.13
Diyabet, sayı (%)	6(18)	3(7)	0.12
<b><i>Predispozan faktörler</i></b>			
Cerrahi, sayı (%)	9(27)	7(16)	0.19
İmmobilizasyon, sayı (%)	19(58)	27(63)	0.41
Malignansi, sayı (%)	3(9)	11(26)	0.06
DVT, sayı (%)	4(12)	4(9)	0.48
<b><i>Ekokardiyografik bulgular</i></b>			
EF, %	59±3	58±6	0.46
PAB, mmHg	54±13	49±14	0.17
30.gün PAB, mmHg	36±12	41±10	0.19
SV Sm, cm/s	12±2	12±2	0.45
<b><i>Klinik durum</i></b>			
Yatış süresi, günler	8±3	11±7	0.06
İnotropik destek, sayı (%)	11(33)	10(23)	0.24
Ölüm, n (%)	7(21)	10(23)	0.53

### **K-YABP ve trombolitik tedavi**

Hastalar K-YABP ve trombolitik tedaviye göre sınıflandırıldığında 4 grup elde edilmektedir. Gruplara göre hasta dağılımı aşağıdaki gibidir (Şekil 7):

**Grup 1 [(K-YABP (-)/Trl (-)] : 33 hasta**



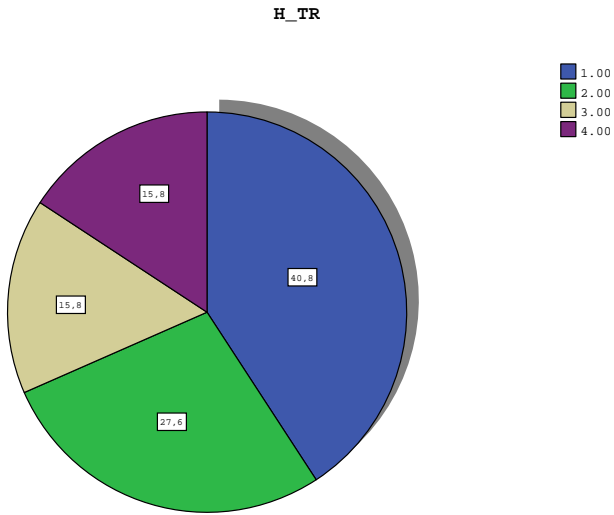
**Grup 2 [(K-YABP (-)/Trl (+)] : 23 hasta**

**Grup 3 [(K-YABP (+)/Trl (-)] : 12 hasta**

**Grup 4 [(K-YABP (+)/Trl (+)] : 12 hasta**

Dört grup arasında yapılan karşılaştırılmalı analiz sonucu Tablo 12’de gösterilmiştir. Gruplar arasında demografik veriler, komorbid durumlar, predispozan faktörler ve klinik durum açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

**Şekil 7. K-YABP ve trombolitik tedaviye göre grupların dağılımı**



**Grup 1: 33 hasta**

**Grup 2: 23 hasta**

**Grup 3: 12 hasta**

**Grup 4: 12 hasta**

### **K-YABP pozitifliğinin öngördürücüleri**

Lojistik regresyon analizi sonucunda K-YABP pozitifliğinin bağımsız öngördürücüleri yaş ve kadın cinsiyet bulundu (Tablo 12).

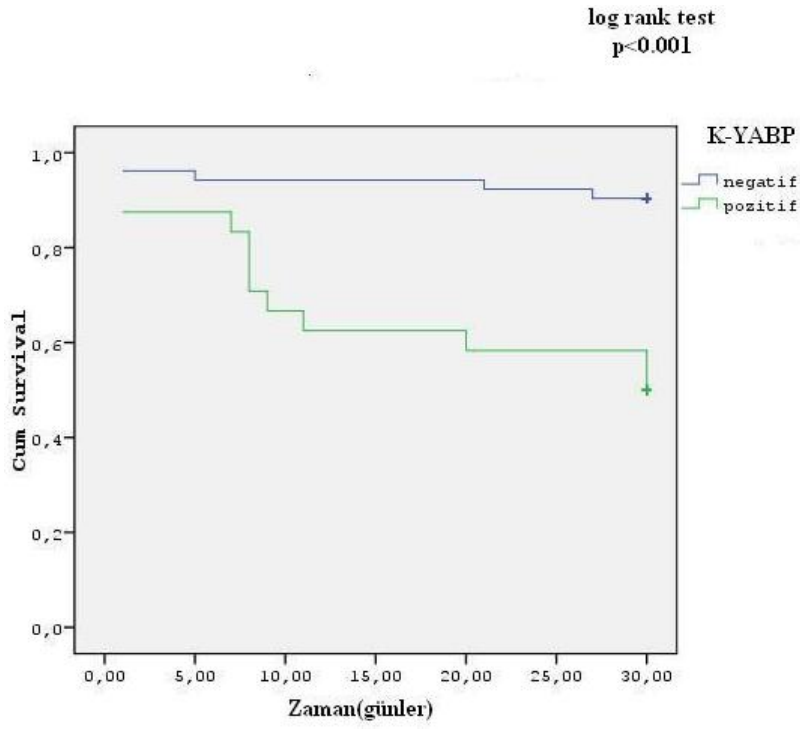
**Tablo 12. K-YABP pozitifliğinin öngördürücüleri.**

	<b>OR (CI, 95%)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş</b>	1.06 (1.01-1.16)	<b>0.01</b>
<b>Nabız</b>	1.03(0.99-1.06)	0.055
<b>Kadın cinsiyet</b>	3.63(1.14-11.49)	<b>0.03</b>
<b>Hipertansiyon</b>	2.84 (0.68-11.82)	0.15
<b>Troponin</b>	1.42(0.74-2.76)	0.29

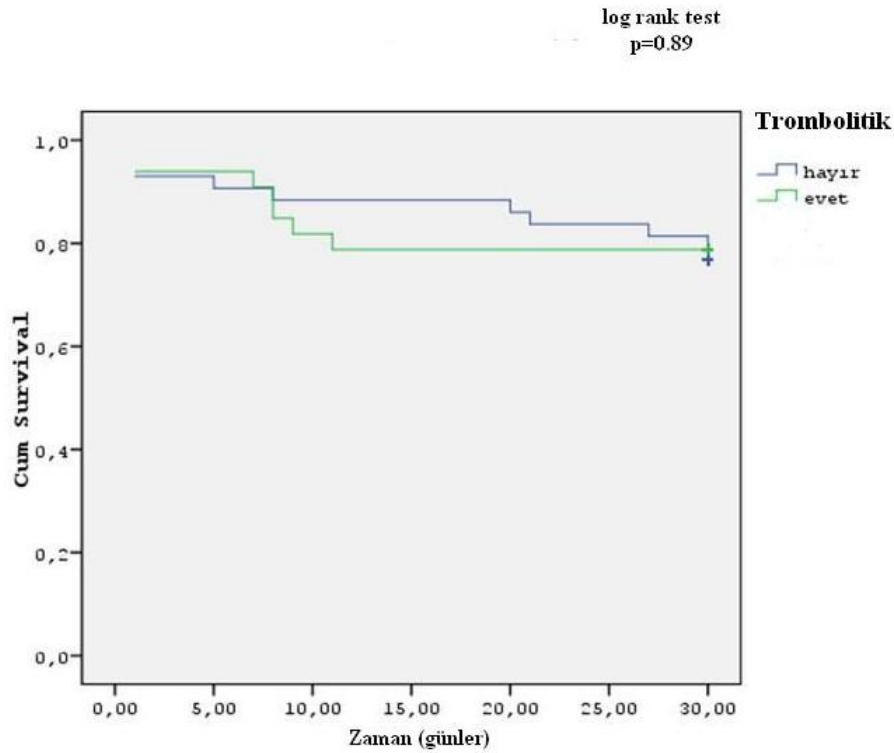
### **Mortalite bulguları**

Yapılan Kaplan-Meier sağkalım analiz sonucunda K-YABP (+) hastaların 30-günlük mortaliteleri K-YABP (-) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (Şekil 8). Trombolitik alan ve almayan hastaların 30-günlük mortalitesi benzer bulundu (log rank test,  $p=0.89$ ) (Şekil 9). Cinsiyete göre tabakalandırma analizi yapıldığında her iki cinsiyette K-YABP (+) **olanlarda** 30.günlük mortalitesi K-YABP (-) hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Şekil 10 ve 11). Her iki cinsiyette trombolitik alan ve almayan hasta grupları arasında 30-günlük mortalite açısından anlamlı sonuç elde edilmedi (Şekil 12 ve 13). **K-YABP ve trombolitik tedaviye göre sınıflandırılmış hasta gruplarının sağkalım analizine bakıldığında, trombolitik tedavi alan gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken, K-YABP (+) olan hastaların mortalitesi belirgin olarak artmış bulundu** (Şekil 14). Fakat cinsiyete göre tabakalandırma yapıldığında K-YABP (+) ve trombolitik almayan kadın hastaların 30-günlük mortalitesi diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (log rank test,  $p<0.001$ ) (Resim). Oysaki erkek cinsiyette böyle bir farklılık izlenmedi ( $p=0.06$ ) (Şekil 15).

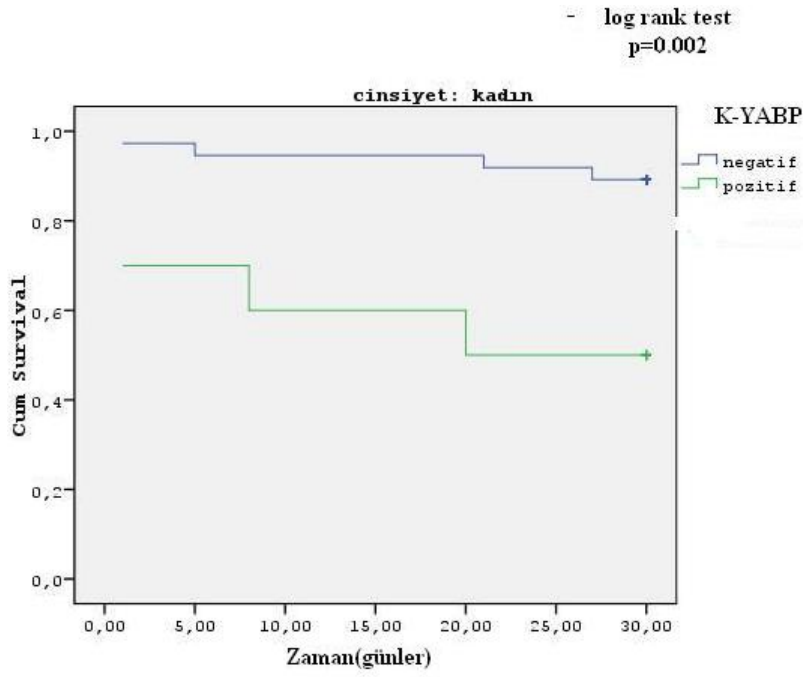
Şekil 8. K-YABP(+) ve K-YABP (-) hastaların 30 günlük yaşam analizi



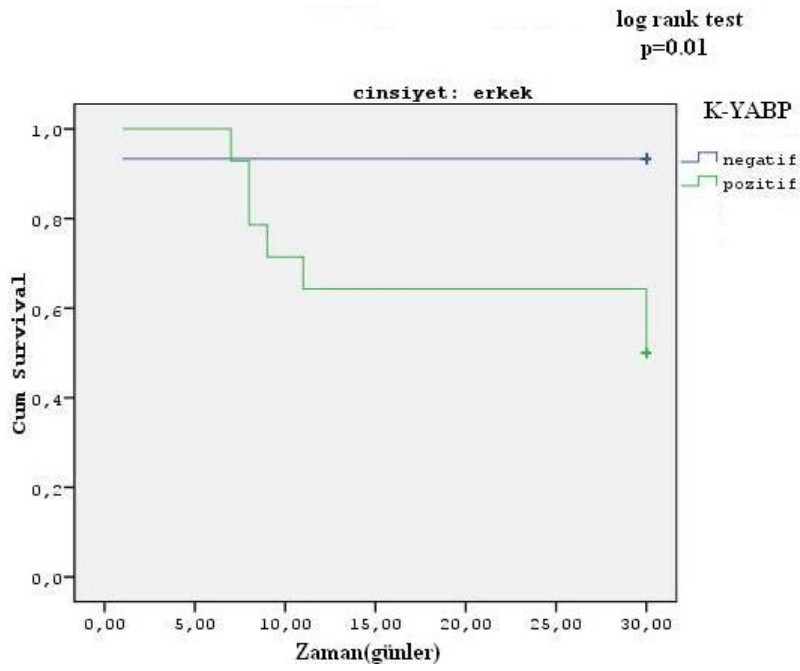
Şekil 9. Trombolitik alan ve almayan hastaların 30 günlük yaşam analizi



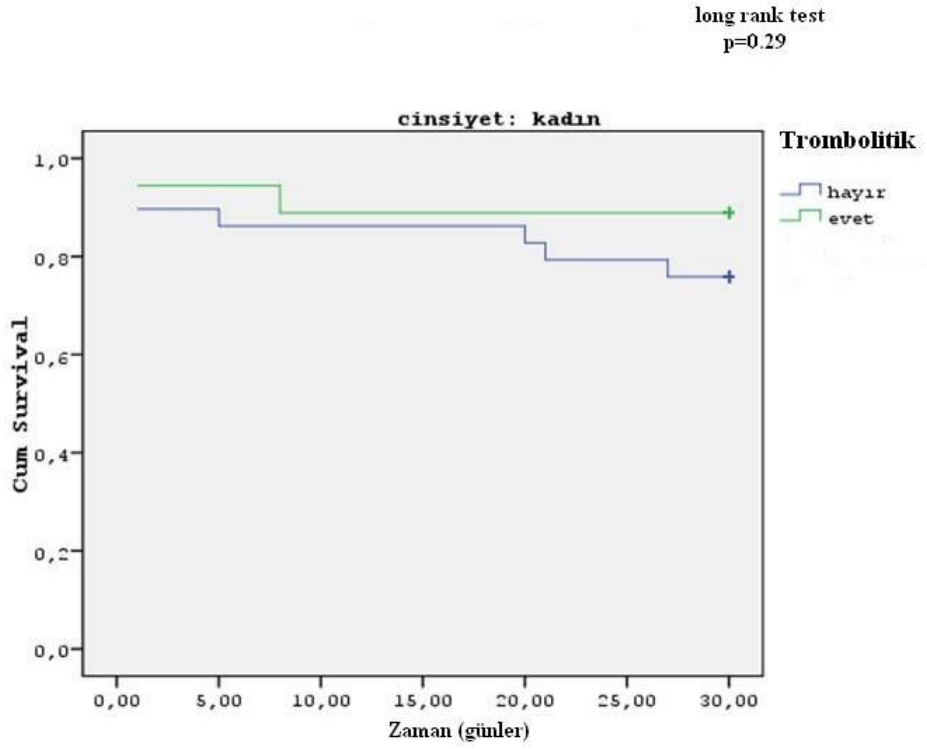
Şekil 10. Kadın cinsiyetin K-YABP düzeyine göre 30 günlük yaşam analizi



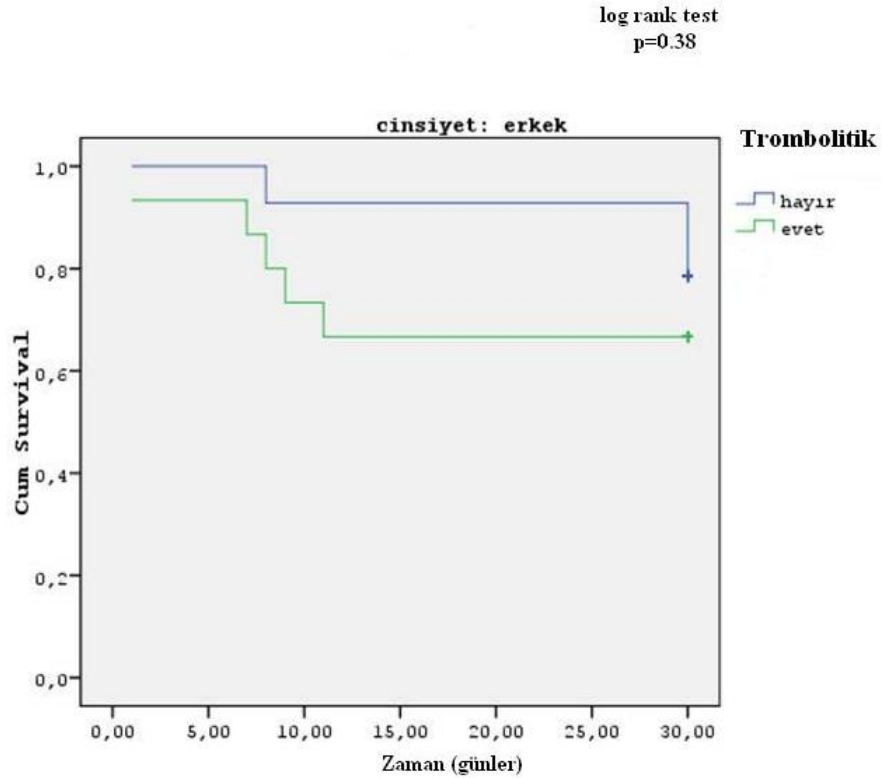
Şekil 11. Erkek cinsiyetin K-YABP düzeyine göre 30 günlük yaşam analizi



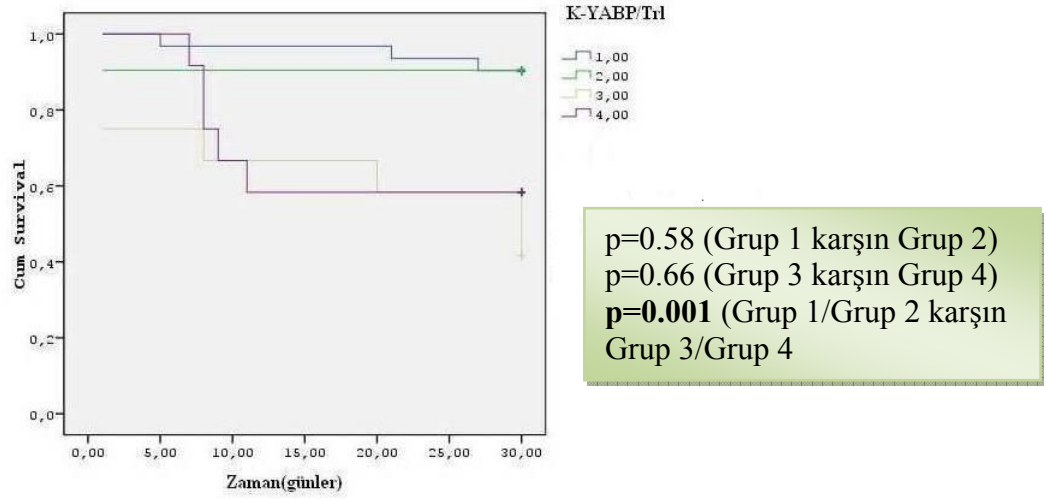
Şekil 12. Kadın cinsiyetin Trombolitik tedaviye göre 30 günlük yaşam analizi



Şekil 13. Erkek cinsiyetin Trombolitik tedaviye göre 30 günlük yaşam analizi

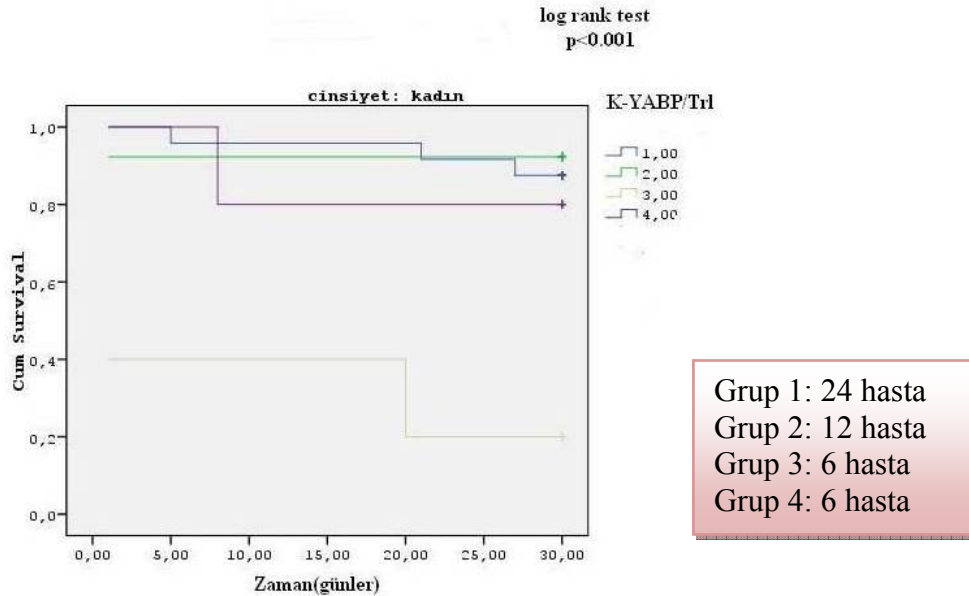


Şekil 14. K-YABP ve Trombolitik tedaviye göre sınıflanmış grupların 30 günlük yaşam analizi.



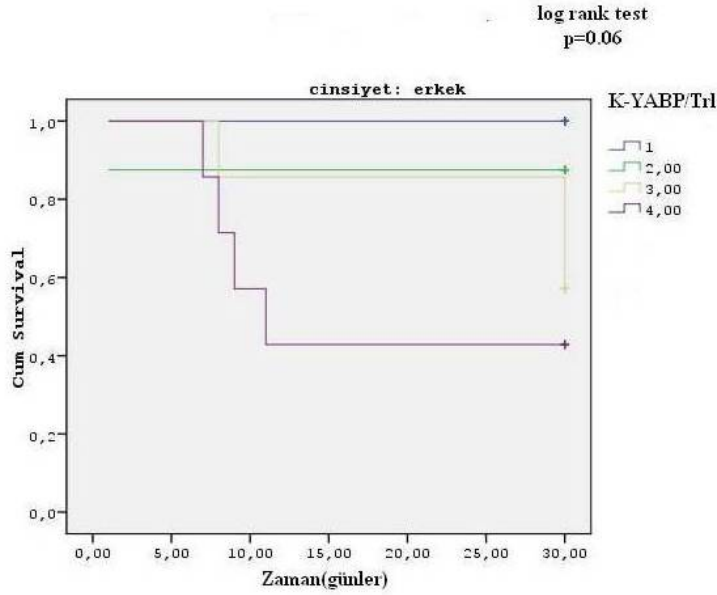
Grup 1: K-YABP(-)/Trl(-)      Grup 2: K-YABP(-)/Trl(+)  
Grup 3: K-YABP(+)/Trl(-)      Grup 4: K-YABP(+)/Trl(+)

Şekil 15. Kadın cinsiyetin K-YABP düzeyi ve Trombolitik tedaviye göre 30 günlük yaşam analizi



Grup 1: K-YABP(-)/Trl(-)      Grup 2: K-YABP(-)/Trl(+)  
Grup 3: K-YABP(+)/Trl(-)      Grup 4: K-YABP(+)/Trl(+)

**Şekil 16. Erkek cinsiyetin K-YABP düzeyi ve Trombolitik tedaviye göre 30 günlük yaşam analizi**



Grup 1: K-YABP(-)/Trl(-)

Grup 2: K-YABP(-)/Trl(+)

Grup 3: K-YABP(+)/Trl(-)

Grup 4: K-YABP(+)/Trl(+)

### Hastane-içi ve 30-günlük mortalite öngördürücüleri

Cox-regresyon analizinde hastane-içi ve 30-günlük mortalitenin öngördürücüleri araştırıldı. Hastane-içi mortalitenin bağımsız öngördürücüleri nabız ve K-YABP (+) iken, 30-günlük mortalitenin tek belirleyicisi K-YABP (+) bulunmuştur (Tablo 13).

**Tablo 13. Hastane-içi ve 30-günlük mortalitenin belirleyicileri**

	Hastane-içi mortalite		30-günlük mortalite	
	HR (CI, 95%)	P	HR (CI, 95%)	P
Yaş	1.05 (0.98-1.13)	0.12	1.05 (0.98-1.12)	0.11
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	0.91 (0.68-1.12)	0.44	0.94 (0.84-1.06)	0.32

Şok indeksi	0.62 (0.11-12.06)	0.82	6.48 (0.73-57.49)	0.09
Nabız	1.04 (1.00-1.07)	<b>0.03</b>	1.03 (0.98-1.08)	0.06
K-YABP	6.63 (1.33-33.34)	<b>0.02</b>	7.81 (1.59-38.34)	<b>0.01</b>
Kadın cinsiyet	1.75 (0.33-9.35)	0.51	0.59 (0.09-4.08)	0.61
Trombolitik	0.61 (0.14-2.72)	0.52	0.38 (0.12-1.26)	0.11
PAB	1.02 (0.96-1.08)	0.51	1.00 (0.96-1.06)	0.81
Hipertansiyon	2.85 (0.64-11.67)	0.17	1.43 (0.29-7.08)	0.66
Troponin	1.31 (0.56-3.02)	0.53	1.15 (0.46-2.88)	0.76

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Pulmoner emboli ve mortalite

Akut PE, hayatı tehdit eden acil bir kardiyovasküler durumdur. Hastalığın tanı ve tedavisinde çok mesafe katedilmiş olmasına rağmen tanının atlanması ya da gecikmiş ve/veya uygunsuz tedavi nedeniyle mortalite oranları tüm risk gruplarında %7-%11 arasında olmak üzere oldukça yüksek seyretmektedir (3). Fakat hastalığın riski yükseldikçe mortalite de artmaktadır. Özellikle yüksek-risk, yani masif pulmoner emboli hastalarının mortalitesi %14 ila %40 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda orta-risk grubu PE hastalarında tespit ettiğimiz hastane içi mortalite oranı %21 olarak tespit edilmiştir.

### 5.2.K-YABP ve mortalite

Çalışmamızda K-YABP hem hastane-içi, hemde 30-günlük mortalitenin bağımsız öhgördürücüsü olarak bulunmuştur. Literatürle benzer olarak çalışmamızda hastaların ortalama 1/3'de K-YABP pozitif saptandı. K-YABP pozitif olan hastaların mortalitesinin ortalama 7 kat artmakta olduğu tespit edildi. Diğer çalışmalarda K-YABP (+) olan PE hastaların mortalitesinin 35-43 kat arttığı gösterilmiştir. Literatüre baktığımızda orta-risk



grubu PE hastalarında K-YABP'nin çalışmamıza benzer olarak mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olduğu, hatta risk sınıflandırılması ve kötü prognozun belirteci olduğu tespit edilmiştir (74-75). Ayrıca K-YABP akut PE hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonunun göstergesi olarakta bulunmuştur (76). Bu konuda yapılan bir çalışmada K-YABP'nin orta-risk PE hastalarında mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olduğu ve tedavi stratejisinde de önemli belirteç olabileceği gösterilmiştir (77).

### ***5.3.K-YABP pozitifliğinin öngördürücüleri***

**Bizim çalışmada** K-YABP pozitif hastaların ortalama yaşı ve kadın cinsiyet oranı K-YABP negatif olan hastalara göre **daha yüksek** bulunmuştur. Yapılan logistik regresyon analizinde de yaş ve kadın cinsiyetin K-YABP pozitifliğinin öngördürücüleri olduğu **tespit edilmiştir**. Daha önce yapılan çalışmalarda **da** K-YABP'nin yaştan ve cinsiyetten etkilendiği bulunmuştur (93). **Niizeki ve ark'nın (93) yaptığı çalışmada ileri yaş hastalarının** K-YABP düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuş, fakat cinsiyet karşılaştırılmasında erkek hastaların K-YABP düzeyleri kadın hastalara göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da, her ne kadar K-YABP kalitatif olarak değerlendirilse de, iki grup karşılaştırılmasında K-YABP pozitif olan hastaların yaş ortalaması daha yüksekti. Fakat kadın hasta oranı K-YABP pozitif hastalarda daha fazla idi. **Bizim çalışmamızda Niizeki ve ark'nın yaptığı çalışmanın sonucuna göre farklı olmasının nedeni K-YABP kalitatif değerlendirilmiş olabilir.**

Peki, neden yaş K-YABP etkiliyor? Yaş ile K-YABP'nin yükselmesinin sebebi yaşlı hastalarda subklinik kalp hastalığı ve renal disfonksiyon prevalansının daha fazla olması ile ilişkili olabilir. Ayrıca yaşlanma ile beraber ventriküler miyositlerde diffüz kayıp ve geri kalan miyositlerin stres ve hipertrofi ile sarsılması sebeplerden biri olabilir. Sonuç olarak serum K-YABP düzeyleri kardiyak miyositler üzerindeki mekanik yüklenmeye (overload)

bağlı olarak artabilir. Erkeklerdeki K-YABP düzeylerinin daha yüksek olmasının olası sebebi kas kitlesinin daha fazla olması ile izah edilebilir.

#### ***5.4. Trombolitik ve orta-risk PE hastaları***

Çalışmamızda hastaların %44'ne trombolitik tedavi uygulandı. Trombolitik tedavi alan ve almayan hastalar arasında demografik özellikler, laboratuvar parametreler, komorbid durumlar, predispozan faktörler, ekokardiyografik bulgular ve klinik durum açısından anlamlı fark izlenmedi. Sadece yatış süresi trombolitik alan hastalarda almayanlara göre kısa saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlılık eğilimindeydi ( $p=0.06$ ). Hastaların 30 günlük mortalitesinde trombolitik alan ve almayan hastalar arasında mortalite farkı saptanmadı.

**Literatürdeki mevcut veriler** orta-risk PE hastalarında trombolitik tedavinin mortalite üzerine katkısının olmadığı yönündedir ve bu nedenle mevcut kılavuzlar sınıf II B ve kanıt düzeyi B olarak belirtmişler (35). Fakat güncel çalışmalarda bu grup hastalarda trombolitik verilmesinin ek fayda sağlayabileceğine dair veriler mevcuttur. Trombolitik tedavinin mortaliteyi azaltmadığı, fakat ekokardiyografik ve anjiyografik olarak olumlu sonuçlar verdiği çalışmalar mevcuttur (79, 81, 85-86, 94). Sadece MAPPET çalışmasında, trombolitik tedavi alan hastaların klinik süreçlerinin heparine göre daha iyi seyrettiği saptanmıştır (80). Trombolitik tedavinin submassif PE hastalarında belirgin yararını gösteren çalışmaların başında 2011 yılında Fasullo ve ark'nın (87) yaptığı çalışma vardır. Bu çalışmada submassif PE ve sağ ventrikül disfonksiyonu olan 72 hasta alınmış. 37 hastaya trombolitik ve 35 hastaya heparin verilmiştir. Hastalar 6 ay takip edilmiştir. Trombolitik alan grupta belirgin olarak SVd'de düzelme sağlandığı gözlenmiştir. Ayrıca hastane-içi tüm ölümlere bağlı mortalitede trombolitik grupta heparine göre anlamlı iyileşme eğilimi izlenmiştir. Hastane-içi major ve minör kanama oranları arasında anlamlı fark saptanmadı. Hospitalizasyon ve takip süresinin toplam analizinde ise ölüm trombolitik grupta heparine göre anlamlı derecede az saptanmıştır. Total olay oranı da trombolitik grupta daha az saptanmıştır. Majör kanama oranı benzer

saptanırken minör kanama oranı trombolitik grupta belirgin olarak fazla olmuştur. Çalışmanın majör kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Hal-hazırda yürütülen ve henüz yayınlanmayan PEITHO çalışmasında tek bolus tenekteplaza karşın standart heparin tedavisi 1000 submassif PE hastasında yürütülmektedir (88). Çalışmanın kılavuzlarda orta risk PE hastalarında trombolitik tedavi ile ilgili önemli değişikliklere sebep olabileceğine inanılmaktadır. En son olarak Amerikan Kardiyoloji Deneğinin (ACC) 2012 toplantısında orta-risk PE hastalarında düşük-doz alteplazın (50 mg alteplazın 2 saatte infüzyonu) heparine göre klinik sonuçları iyileştireceği ve daha az pulmoner hipertansiyon görülebileceği MOPETT (The Moderate Pulmonary Embolism Treated with Thrombolysis) çalışması adı altında bildirilmiştir (89).

#### **5.5. K-YABP ve trombolitik tedavi**

Boscheri ve ark'nın (77) yaptığı çalışmada orta-risk PE hastalarında K-YABP'nin öneminden bahsedilmiş ve pozitif olan hasta grubunda yakın hemodinamik monitorizasyon ve agresif tedavi önerilmiştir. Fakat yazarlarında belirttiği gibi K-YABP pozitif olan orta-risk PE hastalarda trombolitik tedavinin yararının araştırılması gerektiği bildirilmiştir. Bu nedenle biz çalışmamızda orta-risk PE hastalarında K-YABP pozitif olan grupta trombolitik tedavinin yararını araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda K-YABP ve trombolitik tedaviye göre sınıflandırılmış hasta gruplarının sağkalım analizine bakıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Fark sadece K-YABP düzeyine göre saptandı. Çalışmamızda kadın cinsiyetin K-YABP pozitifliğinin öngördürücüsü olduğu saptandığı için cinsiyete göre sağkalım analizleri yapıldı ve K-YABP (+) ve trombolitik almayan kadın hastaların 30-günlük mortalitesi diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Oysaki erkek cinsiyette bu anlamlılık izlenmedi. Daha önce yapılan çalışmalarda cinsiyetin trombolitik verilen hastalarda sonuçlar üzerine etkisi araştırılmıştır. Özellikle inme geçiren hastalarda alteplazın cinsiyete göre farklı etkisi olabileceği gösterilmiştir. Kadın hastaların erkeklere göre

trombolitik tedaviden daha fazla yarar göreceği 6 IV tPA çalışmasını içeren seride ve 1 rekombinant proürokinaz çalışmasında gösterilmiştir (95-96). İleri sürülen mekanizma kadın hastalarda erken arteryal açıklığın fazla olmasıdırki, bununla ilgili kesin kanıt bulunmamaktadır (97). Yeni yapılan bir retrospektif çalışmada trombolitik tedavi (tPA) uygulanan 232 akut inme hastası incelenmiştir. Hastalar cinsiyete göre karşılaştırılmış ve trombolitik almayan kadın hastaların 6.aydaki prognozu erkek hastalara göre daha kötü bulunmuştur. Ayrıca trombolitik alan erkek ve kadın hastaların 6.ay prognozu benzer saptanmıştır. Çalışmada kadın hastaların trombolitik tedaviden daha fazla yarar görebileceği sonucu çıkmaktadır. Fakat trombolitik tedavi almayan kadın hastaların prognozunun kötü olması tam olarak bilinmemektedir. Olası mekanizmalar arasında azalmış trombüs yükü ve bu nedenle hızlı rekanalizasyon iddia edilmiştir (98-100). Diğer olası mekanizma ise kardiyembolik inmelerde fibrinden zengin trombüslerin olmasıdırki, aterosklerozda olan trombüsten zengin trombüslerden farklı olarak rekanalizasyon daha fazla görülmektedir (101). Çünkü tPA daha çok fibrin spesifik etki göstermektedir. Miyokard infarktüs çalışmalarında kadınların trombolitik tedaviden erkekler kadar fayda gördüğü izlenmiştir (102-104).

Pulmoner emboli hastalarında bu alanda iki çalışma mevcuttur. İlki, 5 çalışmanın metaanalizi olarak 1998 yılında yayınlanmış ve erkek ve kadın PE hastalarında trombolitik tedaviye benzer yanıt gözlenmiştir (105). Bu nedenle cinsiyetin tedavi stratejisi belirlemede önemli olmadığı vurgulanmıştır. Fakat bu metaanalizde trombolitik verilen tüm PE hastaları alınmış olup özellikle orta-risk veya submassif PE hastaları incelenmemiştir. Fakat Geibel ve ark'nın (106) bu alanda yaptığı ve MAPPET-3 çalışmasına dahil edilen hastaları içeren çalışmada kadın submasif PE hastalarının trombolitik tedaviden erkek hastalara göre daha az yarar gördüğü ve bilakis kanama oranı fazla olduğu için zarar görebileceği gösterilmiştir. Daha önceki metaanalizde sonlanım noktası sintigrafik, anjiyografik ve ekokardiyografik iyileşme iken bu çalışmada sonlanım noktası 30.gün mortalite olarak belirlenmiştir. Fakat

Geibel ve ark. (106) yaptığı çalışma MAPPET-3 çalışmasının kaydından (registry) alındığı ve randomize çalışma olmadığı için kesin olarak kadın hastaların trombolitik tedaviden yarar görmeyeceği sonucuna varılamaz. Bizim çalışmamızda ise trombolitik tedavi alan hastaların 30.gün mortalitesi her iki cinsiyette benzerdi. Fakat K-YABP pozitif olan ve trombolitik almayan kadın hastaların mortalitesi daha yüksekti. Burada K-YABP'nin kadın cinsiyette ek bir mortalite katkısı olabileceğine inanılıyor. Bilindiği üzere çalışmamızda kadın cinsiyet K-YABP pozitifliğinin bağımsız öngörüdürücüsü olduğu bulunmuştur. Daha önce yapılmış olan bir çalışmada kadın cinsiyetin D-dimer pozitifliğinin bağımsız öngörüdürücüsü olduğu tespit edilmiş olup yazarlar tarafından bu sonucun cinsiyete göre tedavi stratejisi belirlemede yardımcı olabileceği vurgulanmıştır (107).

#### **5.6. Çalışmanın kısıtlılıkları**

Çalışmanın ana kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Ayrıca çalışmanın randomize olmaması diğer bir kısıtlılıktır. Çalışma 30-günlük takibi içeren prospektif olarak tasarlanmış olup daha uzun takipli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmada K-YABP kalitatif olarak (pozitif veya negatif) ölçülmüştür. **Fakat bizim çalışmada tedaviden önce K-YABP sonucunun bilinmesi gerektiği için ELISA ile kantitatif değerlendirme söz konusu olamazdı.** Bu nedenle bu çalışmada K-YABPnin kalitatif değerlendirilmesi gerçek bir kısıtlılık değil.

#### **5.7. Çalışmanın sonucu**

K-YABP orta-risk PE hastalarında hem hastane-içi, hemde 30.gün mortalitenin bağımsız öngörüdürücüsüdür. Trombolitik tedavi orta-risk PE hastalarında mortalite üzerine etkili değildir. Ayrıca K-YABP düzeyi ve trombolitik tedaviye göre sınıflandırılan hasta grupları arasında 30-günlük mortalitede fark **saptanmamıştır.** Sadece kadın hastalarda, eğer K-YABP pozitif ve trombolitik tedavi almıyorsa 30-günlük mortalite diğer hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

## 6. ÖZET

**AMAÇ:** Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen pulmoner emboli (PE) ölümlerin sık sebeplerinden biridir. Orta riskli PE hastalarının tedavi stratejisi halen bilinmemektedir. Yeni yapılmış olan çalışmalarda kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin (K-YABP) PE hastalarında mortaliteyi öngördürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca K-YABP'nin sağ ventrikül disfonksiyonunun erken göstergisi olduğu da bilinmektedir. Çalışmamızda K-YABP pozitif olan orta-risk PE hastalarında trombolitik tedavinin prognoz üzerine etkisini araştırmayı planladık.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** 80 orta risk PE hastası (ortalama yaş: 66±14 yıl, 33 erkek) çalışmaya prospektif olarak dahil edildi. Tüm hastalara bilgisayarlı tomografi çekildi. Sadece orta riskli PE hastaları (ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu olan ve/veya kardiyak biyobelirteç yüksekliği) çalışmaya dahil edildi. K-YABP ve diğer biyobelirteçler (CK-MB ve troponin) tüm hastalardan acil servise başvuru esnasında bakıldı. K-YABP > 6 ng/ml pozitif değer olarak değerlendirildi. Hastaların hepsi parenteral antikoagülan tedavi aldı. Trombolitik tedavi hekimin takdirine göre verildi. Hastalar hem hastane içi, hemde taburculuk sonrası 30 gün takip edildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya alınan 80 hastadan 24'ünde (%30) K-YABP pozitif saptandı. Otuz günlük takip sonucunda K-YABP pozitif hastaların 11'de exitus gelişti (%46). K-YABP negatif hastaların ise sadece 5'de exitus gelişti ( $p<0.001$ ). Çokdeğişkenli analizde K-YABP hem hastane içi, hemde 30-günlük mortalitenin yaş, şok indeksi, troponin düzeyi ve trombolitik tedaviden bağımsız öngördürücüsü olarak bulundu ( $p=0.005$ ). Hastaları K-YABP düzeyi ve trombolitik tedaviye göre sınıflandırdığımızda aşağıdaki gruplar elde edildi: Grup 1: K-YABP(-)/Trl (-); Grup 2: K-YABP (-)/Trl (+); Grup 3: K-YABP (+)/Trl (-); Grup 4: K-

YABP (+)/Trl (+)). Grup 3 ve 4'ün 30-günlük mortalitesi grup 1 ve 2'ye göre anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.003$ ). Oysaki, grup 3 ve 4 arasında mortalite farkı izlenmedi. Fakat K-YABP pozitif olan ve trombolitik tedavi almayan kadın hastaların mortalitesi diğer gruplara göre daha yüksek saptandı. Trombolitik alan ve almayan hastaların 30 günlük mortalitesi ise benzerdi ( $p=0.44$ )

**SONUÇ:** K-YABP orta risk PE hastalarında belirgin olarak mortaliteyi öngörüyor. Trombolitik tedavi alan hastalarla antikoagülan tedavi alan hastalar arasında mortalite farkı izlenmedi. K-YABP pozitif olup trombolitik tedavi almayan hastaların mortalitesi diğer gruplarla benzerdi. Sadece K-YABP pozitif ve trombolitik almayan kadın hastaların mortalitesi belirgin olarak yüksekti.

## 7. ABSTRACT

**PURPOSE:** Pulmonary embolism (PE) still remains a frequent cause of death despite important advances in diagnosis and treatment. The management strategy in patients with PE at intermediate risk still remains unclear. Recent studies have reported that heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP), a low-molecular weight cytosolic protein, significantly predicts mortality in this group of patients. It has been shown to be a promising early indicator of right ventricular dysfunction. The aim of this study was to evaluate the effect of thrombolytic therapy on prognosis of the intermediate risk acute PE patients with elevated levels of H-FABP.

**METHODS:** A total of 80 patients (mean age:  $66\pm 14$  years, 33 men) with confirmed acute PE were prospectively included in this study over a one year period. Only patients with PE at intermediate risk (ie with echocardiographic signs of right ventricular overload but without signs of hypotension or shock) were included in the study. H-FABP and other biomarkers were measured in all of patients upon admission to the emergency department. H-FABP  $> 6$  ng/ml was considered as positive. All the study patients received parenteral anticoagulation therapy. Thrombolytic therapy was administered at the physician's discretion. Patients were followed up to 30 days after discharge and assessed by follow-up clinical examinations.

**RESULTS:** Of the included 80 patients, 24 of them were H-FABP positive (30%). At the end of the follow-up, eleven patients died in the H-FABP positive group (46%). However, only five patients died in the H-FABP negative group ( $p < 0.001$ ). At multivariate analysis, H-FABP ( $p = 0.005$ ) was a potential predictor of mortality at 30 day independent of age, shock index, troponin level, and thrombolytic therapy. Stratifying patients for H-FABP and thrombolytic usage, four groups were obtained (**Group 1:** H-FABP (-)/Thrl (-); **Group 2:** H-FABP (-)/Thrl (+); **Group 3:** H-FABP (+)/Thrl (-); **Group 4:** H-FABP (+)/Thrl (+)). Group 3



and 4 who had elevated H-FABP, showed significantly higher 30-day mortality than group 1 and 2 ( $p=0.003$ ). However, there was no significant difference between survival of the patients in group 3 and 4. However, women with positive H-FABP who were not treated with thrombolytic therapy showed higher mortality. In addition, survival of the patients were similar in the patients who received thrombolytic therapy compared to who did not ( $p=0.44$ )

**CONCLUSION:** H-FABP significantly predicts 30-day mortality in patients with PE at intermediate risk. However, there was no significant difference in 30-day mortality of the intermediate risk PE patients who were treated with thrombolytic therapy compared to anticoagulation therapy. Only mortality of women with positive H-FABP who were not treated with thrombolytic therapy was significantly increased than other groups.

## **8. KAYNAKLAR**

1. Moser KM, Fedullo PF, LitleJohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA*. 1994 Jan 19;271(3):223-5.
2. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I22-30.
3. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol*. 2004 May 1;93(9):1197-9.
4. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol*. 2005 Jun 15;95(12):1525-6.
5. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999 Apr 24;353(9162):1386-9.
6. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA*. 1997 Feb 26;277(8):642-5.
7. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002 May 27;162(10):1182-9.
8. Seaton DS, A. . Pulmonary embolism. *Crafton and Douglas's Respiratory Diseases* 2nd ed. Blackwell Scientific Publications. 2000:718-47.
9. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *BMJ*. 1996 Jan 13;312(7023):83-8.

10. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991 May;151(5):933-8.
11. Winter JH, Buckler PW, Bautista AP, Smith FW, Sharp PF, Bennett B, et al. Frequency of venous thrombosis in patients with an exacerbation of chronic obstructive lung disease. *Thorax.* 1983 Aug;38(8):605-8.
12. Hurst's The Heart, 10th ed. . McGraw-Hill Co. 2001;2:1625-43.
13. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 27;160(6):769-74.
14. Anderson FA, Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I9-16.
15. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW, Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc.* 1986 Feb;61(2):140-5.
16. Herold CJ, Bankier AA, Burghuber OC. . Pulmonary embolism: pulmonary vascular disorders, vasculitides, and hemorrhage. . *Comprehensive Respiratory Medicine*, Philadelphia, Mosby. 1999:1-12.
17. Doggen CJ, Smith NL, Lemaitre RN, Heckbert SR, Rosendaal FR, Psaty BM. Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Oct;24(10):1970-5.
18. von Depka M, Nowak-Gottl U, Eisert R, Dieterich C, Barthels M, Scharrer I, et al. Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood.* 2000 Nov 15;96(10):3364-8.

19. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*. 2007 Nov 24;370(9601):1773-9.
20. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol*. 1971 Sep;28(3):288-94.
21. Şahin A. Venöz Tromboembolizm Tanı ve Tedavi. . Bilimsel Tıp Yayınevi. 2005:187-96.
22. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002 Mar;121(3):877-905.
23. Timuralp B. Pulmoner tromboembolide kardiyovasküler sistemde gelişen patofizyolojik değişiklikler. . Anadolu Solunum Derneği Toraks Yayınları. 2001:73-6.
24. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. 1991 Sep;100(3):598-603.
25. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Apr 26;123(16):1788-830.
26. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA*. 1990 May 23-30;263(20):2753-9.
27. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism:

increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000 Mar;83(3):416-20.

28. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest.* 1996 Jan;109(1):78-81.

29. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet.* 2004 Apr 17;363(9417):1295-305.

30. Pistolesi M, Miniati M. Imaging techniques in treatment algorithms of pulmonary embolism. *Eur Respir J Suppl.* 2002 Feb;35:28s-39s.

31. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest.* 2001 Aug;120(2):474-81.

32. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ.* 2005 Jul 30;331(7511):259.

33. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2002 Sep 1;90(5):507-11.

34. Hsiao SH, Chang SM, Lee CY, Yang SH, Lin SK, Chiou KR. Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2006 Sep 1;98(5):685-90.

35. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008 Sep;29(18):2276-315.

36. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2004 May 11;109(18):2160-7.

37. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006 Jan 31;113(4):577-82.
38. Glatz JF, van der Vusse GJ. Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance. *Prog Lipid Res*. 1996 Sep;35(3):243-82.
39. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta*. 2005 Feb;352(1-2):15-35.
40. Sambandam N, Lopaschuk GD. AMP-activated protein kinase (AMPK) control of fatty acid and glucose metabolism in the ischemic heart. *Prog Lipid Res*. 2003 May;42(3):238-56.
41. Glatz JF, van Breda E, Keizer HA, de Jong YF, Lakey JR, Rajotte RV, et al. Rat heart fatty acid-binding protein content is increased in experimental diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994 Mar 15;199(2):639-46.
42. Shearer J, Fueger PT, Rottman JN, Bracy DP, Binas B, Wasserman DH. Heart-type fatty acid-binding protein reciprocally regulates glucose and fatty acid utilization during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Feb;288(2):E292-7.
43. Storch J, Thumser AE. The fatty acid transport function of fatty acid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Jun 26;1486(1):28-44.
44. Zschesche W, Kleine AH, Spitzer E, Veerkamp JH, Glatz JF. Histochemical localization of heart-type fatty-acid binding protein in human and murine tissues. *Histochem Cell Biol*. 1995 Feb;103(2):147-56.
45. Maatman RG, van de Westerlo EM, van Kuppevelt TH, Veerkamp JH. Molecular identification of the liver- and the heart-type fatty acid-binding proteins in human and rat kidney. Use of the reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Biochem J*. 1992 Nov 15;288 ( Pt 1):285-90.

46. Pelsers MM, Hanhoff T, Van der Voort D, Arts B, Peters M, Ponds R, et al. Brain- and heart-type fatty acid-binding proteins in the brain: tissue distribution and clinical utility. *Clin Chem*. 2004 Sep;50(9):1568-75.
47. Pelsers MM, Chapelle JP, Knapen M, Vermeer C, Muijtjens AM, Hermens WT, et al. Influence of age and sex and day-to-day and within-day biological variation on plasma concentrations of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects. *Clin Chem*. 1999 Mar;45(3):441-3.
48. Ishii J, Wang JH, Naruse H, Taga S, Kinoshita M, Kurokawa H, et al. Serum concentrations of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 1997 Aug;43(8 Pt 1):1372-8.
49. Chan CP, Sanderson JE, Glatz JF, Cheng WS, Hempel A, Renneberg R. A superior early myocardial infarction marker. Human heart-type fatty acid-binding protein. *Z Kardiol*. 2004 May;93(5):388-97.
50. Glatz JF, van Bilsen M, Paulussen RJ, Veerkamp JH, van der Vusse GJ, Reneman RS. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta*. 1988 Jul 1;961(1):148-52.
51. Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, Nishimura S, Kawamura K. Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem*. 1991 Apr;24(2):195-201.
52. Kleine AH, Glatz JF, Van Nieuwenhoven FA, Van der Vusse GJ. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem*. 1992 Oct 21;116(1-2):155-62.
53. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology*. 2003;99(2):96-104.

54. Ruzgar O, Bilge AK, Bugra Z, Umman S, Yilmaz E, Ozben B, et al. The use of human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic biochemical marker of myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome, and its comparison with troponin-T and creatine kinase-myocardial band. *Heart Vessels*. 2006 Sep;21(5):309-14.
55. Okamoto F, Sohmiya K, Ohkaru Y, Kawamura K, Asayama K, Kimura H, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem Lab Med*. 2000 Mar;38(3):231-8.
56. Ghani F, Wu AH, Graff L, Petry C, Armstrong G, Prigent F, et al. Role of heart-type fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 2000 May;46(5):718-9.
57. Ishii J, Ozaki Y, Lu J, Kitagawa F, Kuno T, Nakano T, et al. Prognostic value of serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein relative to cardiac troponin T on admission in the early hours of acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2005 Aug;51(8):1397-404.
58. O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, Murphy SA, Buross JL, Cannon CP, et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006 Aug 8;114(6):550-7.
59. de Lemos JA, Antman EM, Morrow DA, Llevadot J, Giugliano RP, Coulter SA, et al. Heart-type fatty acid binding protein as a marker of reperfusion after thrombolytic therapy. *Clin Chim Acta*. 2000 Aug;298(1-2):85-97.
60. de Groot MJ, Muijtjens AM, Simoons ML, Hermens WT, Glatz JF. Assessment of coronary reperfusion in patients with myocardial infarction using fatty acid binding protein concentrations in plasma. *Heart*. 2001 Mar;85(3):278-85.



61. Fransen EJ, Maessen JG, Hermens WT, Glatz JF. Demonstration of ischemia-reperfusion injury separate from postoperative infarction in coronary artery bypass graft patients. *Ann Thorac Surg.* 1998 Jan;65(1):48-53.
62. Petzold T, Feindt P, Sunderdiek U, Boeken U, Fischer Y, Gams E. Heart-type fatty acid binding protein (hFABP) in the diagnosis of myocardial damage in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 Jun;19(6):859-64.
63. Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, Arao M, Miyatake Y, Takano T. Use of cytosolic and myofibril markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure. *Am J Med.* 2002 Dec 15;113(9):717-22.
64. Komamura K, Sasaki T, Hanatani A, Kim J, Hashimura K, Ishida Y, et al. Heart-type fatty acid binding protein is a novel prognostic marker in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2006 May;92(5):615-8.
65. Setsuta K, Seino Y, Kitahara Y, Arao M, Ohbayashi T, Takano T, et al. Elevated levels of both cardiomyocyte membrane and myofibril damage markers predict adverse outcomes in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 2008 Apr;72(4):569-74.
66. Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Takabatake N, Nozaki N, Hirono O, et al. Heart-type fatty acid-binding protein is more sensitive than troponin T to detect the ongoing myocardial damage in chronic heart failure patients. *J Card Fail.* 2007 Mar;13(2):120-7.
67. Hazui H, Negoro N, Nishimoto M, Muraoka H, Murai M, Takeshita H, et al. Serum heart-type fatty acid-binding protein concentration positively correlates with the length of aortic dissection. *Circ J.* 2005 Aug;69(8):958-61.
68. Gedikli O, Ozturk S, Yilmaz H, Baykan M, Kiris A, Durmus I, et al. Relationship between arterial stiffness and myocardial damage in patients with newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2008 Sep;21(9):989-93.

69. ElGhandour A, Sorady, ME., Azab, S., ElRahman, M. . Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic marker of doxorubic cardiac toxicity. . *Hematology Reviews*. 2009(1):29-32.
70. Schulz O, Paul-Walter C, Lehmann M, Abraham K, Berghofer G, Schimke I, et al. Usefulness of detectable levels of troponin, below the 99th percentile of the normal range, as a clue to the presence of underlying coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2007 Sep 1;100(5):764-9.
71. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2002 Sep 3;106(10):1263-8.
72. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007 Jul 24;116(4):427-33.
73. Alhadi HA, Fox KA. Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty-acid-binding protein. *QJM*. 2004 Apr;97(4):187-98.
74. Kaczynska A, Pelsers MM, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JF, Pruszczyk P. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta*. 2006 Sep;371(1-2):117-23.
75. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2007 Jan;28(2):224-9.
76. Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schafer K, Cuny M, Berner M, et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 11;55(19):2150-7.
77. Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, Schoen S, Wiedemann B, Stolte D, et al. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data

in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am Heart J.* 2010 Aug;160(2):294-300.

78. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. . *Circulation.* 1973(47):101-8.

79. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet.* 1993 Feb 27;341(8844):507-11.

80. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002 Oct 10;347(15):1143-50.

81. Worster A, Smith C, Silver S, Brown MD. Evidence-based emergency medicine/critically appraised topic. Thrombolytic therapy for submassive pulmonary embolism? *Ann Emerg Med.* 2007 Jul;50(1):78-84.

82. Perloff DJ, Sanders GD, Gould MK. Effectiveness and cost-effectiveness of thrombolysis in submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2007 Jan 8;167(1):74-80.

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

84. Todd JL, Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a critical appraisal. *Chest.* 2009 May;135(5):1321-9.

85. Tardy B, Venet C, Zeni F, Coudrot M, Guyomarc'h S, Mismetti P. Short term effect of recombinant tissue plasminogen activator in patients with hemodynamically stable acute pulmonary embolism: results of a meta-analysis involving 464 patients. *Thromb Res.* 2009 Dec;124(6):672-7.

86. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010 Mar;125(3):e82-6.
87. Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, Ganci F, Cannizzaro S, Basile I, et al. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin. *Am J Med Sci.* 2011 Jan;341(1):33-9.
88. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J.* 2012 Jan;163(1):33-8 e1.
89. <http://www.cma.ca/learning/lower-dose-tpa-effective>.
90. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989 Sep-Oct;2(5):358-67.
91. Seino Y, Tomita Y, Takano T, Ohbayashi K. Office cardiologists cooperative study on whole blood rapid panel tests in patients with suspicious acute myocardial infarction: comparison between heart-type fatty acid-binding protein and troponin T tests. *Circ J.* 2004 Feb;68(2):144-8.
92. Alhashemi JA. Diagnostic accuracy of a bedside qualitative immunochromatographic test for acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med.* 2006 Mar;24(2):149-55.
93. Niizeki T, Takeishi Y, Takabatake N, Shibata Y, Konta T, Kato T, et al. Circulating levels of heart-type fatty acid-binding protein in a general Japanese population: effects of age, gender, and physiologic characteristics. *Circ J.* 2007 Sep;71(9):1452-7.

94. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation*. 1973 Apr;47(2 Suppl):II1-108.
95. Kent DM, Price LL, Ringleb P, Hill MD, Selker HP. Sex-based differences in response to recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Stroke*. 2005 Jan;36(1):62-5.
96. Hill MD, Kent DM, Hinchey J, Rowley H, Buchan AM, Wechsler LR, et al. Sex-based differences in the effect of intra-arterial treatment of stroke: analysis of the PROACT-2 study. *Stroke*. 2006 Sep;37(9):2322-5.
97. Savitz SI, Schlaug G, Caplan L, Selim M. Arterial occlusive lesions recanalize more frequently in women than in men after intravenous tissue plasminogen activator administration for acute stroke. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1447-51.
98. Kain K, Carter AM, Bamford JM, Grant PJ, Catto AJ. Gender differences in coagulation and fibrinolysis in white subjects with acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost*. 2003 Feb;1(2):390-2.
99. Shah SH, Liebeskind DS, Saver JL, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, et al. Influence of gender on outcomes after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology*. 2006 Jun 13;66(11):1745-6.
100. Arnold M, Kappeler L, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Fischer U, Keserue B, et al. Recanalization and outcome after intra-arterial thrombolysis in middle cerebral artery and internal carotid artery occlusion: does sex matter? *Stroke*. 2007 Apr;38(4):1281-5.
101. Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Ribo M, Rubiera M, Alvarez-Sabin J. Differential pattern of tissue plasminogen activator-induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes. *Stroke*. 2004 Feb;35(2):486-90.
102. Merx W, Dorr R, Rentrop P, Blanke H, Karsch KR, Mathey DG, et al. Evaluation of the effectiveness of intracoronary streptokinase infusion in acute myocardial infarction:

postprocedure management and hospital course in 204 patients. *Am Heart J.* 1981 Dec;102(6 Pt 2):1181-7.

103. Kasper W, Erbel R, Meinertz T, Drexler M, Ruckel A, Pop T, et al. Intracoronary thrombolysis with an acylated streptokinase-plasminogen activator (BRL 26921) in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1984 Aug;4(2):357-63.

104. Been M, de Bono DP, Muir AL, Boulton FE, Hillis WS, Hornung R. Coronary thrombolysis with intravenous anisoylated plasminogen-streptokinase complex BRL 26921. *Br Heart J.* 1985 Mar;53(3):253-9.

105. Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Similarity in Presentation and Response to Thrombolysis Among Women and Men with Pulmonary Embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 1998 May;5(2):95-100.

106. Geibel A, Olschewski M, Zehender M, Wilsch M, Odening K, Heinrich F, et al. Possible gender-related differences in the risk-to-benefit ratio of thrombolysis for acute submassive pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2007 Jan 1;99(1):103-7.

107. Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo CA, Jr., Plewa MC, Nordenholz KE, Moore CL, et al. Factors associated with positive D-dimer results in patients evaluated for pulmonary embolism. *Acad Emerg Med.* 2010 Jun;17(6):589-97.

## 9. TEŞEKKÜRLER

Öncelikle Necmettin ERBAKAN Üniversitesi Kardiyoloji Kliniğinde eğitim ve öğretimimizde bütün emeğini ve fedakarlığını ortaya koyan, öğütleri ile bizlere hem tıp yaşamızda hem de günlük hayatımızda çok değerli katkılarda bulunan, benim için hocadan öte bir büyüğüm ve danışmanım olan saygıdeğer Prof. Dr. Hasan GÖK Hocama,

Kliniğimizde tüm araştırma görevlisi arkadaşlarımın ve hocalarımla gözünde apayrı yeri olan, hem insani vasıfları, hem çalışma azmi, hem de doktorluk meziyetleri ile örnek aldığım, bana bilimsel alanda örnek olan Kardiyoloji Kliniğinin Anabilim başkanı saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Kurtuluş ÖZDEMİR'e,

Özellikle elektrofizyoloji alanında benim için örnek olan ve bana aritmiyi sevdiren, kendisinin tecrübelerinden büyük zevkle istifade ettiğim, asistanlık boyunca bana hertürlü bilimsel destekte bulunan, ayrıca tez danışmanım olup bana bu konuda destek olan sevgili ve saygıdeğer hocam Doç.Dr.İlknur CAN'a,

Kardiyoloji kliniğinde bana ilk defa olarak vaka takdiminin nasıl yazıldığını öğreten, daha ötesi asistanlık eğitimim boyunca bilim adamı olmak ve bilimsel yazılarla nasıl uğraşılması gerektiğini bana anlatan, beraber çok güzel yazılara imza attığımız, odasında akşamlara kadar istatistik ve çalışma sonuçları evrakları ile bana zaman ayıran, her zaman bizim yetişmemiz ve haddimizi bilmemiz için eleştirisel davranan çok sevgili abim, ağabeyim ve hocam Doç.Dr.Mehmet KAYRAK'a,

Anabilim dalımızın Saygın Hocaları Prof. Dr. Mehmet Tokaç, Prof. Dr. Hasan Hüseyin Telli, Doç. Dr. Mehmet Yazıcı, Doç. Dr. M. Akif Düzenli, Doç. Dr. Ahmet Soylu hocalarıma,

Sıcaklık ve desteklerini her an yanımda hissettiğim ağabeylerim Yrd. Doç. Dr. Umuttan Doğan, Yrd. Doç. Dr. Hakan Akıllı, ve Yrd. Doç. Dr. Alpay Arıbaş'a,

Tezime sağladıkları katkılardan dolayı araştırma görevlisi kardeşim Dr.Turyan Abdulhalikova,

Anabilim dalı eski öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Bülent Behlül Altunkeser ve bilhassa Prof. Dr. M. Sıddık Ülgen hocalarıma,

Anabilim dalında birlikte çalıştığım başta değerli arkadaşım Dr. Gökhan Altunbaş ve eş kıdemlilerim Dr.Mehmet Gündüz, Dr.Mehmet Doğuşcan Eriş ve Dr.Hajrudin Alibaşçı olmak üzere apayrı güzellikleri olan tüm abi ve kardeşlerime,

Tüm Kardiyoloji kliniği hemşire ve personeline,

Sınırsız fedakârlıkları ile bugünlere ulaşmama vesile olan sevgili annem, babam ve aileme,

Bana bilimsel faaliyetlerimde sonsuz fedakarlık gösteren, her zaman yanımda olan ve beni destekleyen hayat arkadaşşıma,

**SONSUZ TEŞEKKÜRLER EDİYORUM...**



## **TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ**

### **TABLolar**

**Tablo 1.** Venöz tromboemboliye zemin hazırlayan etkenler

**Tablo 2.** Wells Klinik Olasılık Skorlaması

**Tablo 3.** D-dimer ölçüm teknikleri

**Tablo 4.** Akut PE’de onaylanmış trombolitik ajanların farmakolojik özellikleri

**Tablo 5.** Dışlama Kriterleri

**Tablo 6.** Hastalara uygulanan trombolitik tedavi ve doz ayarlaması.

**Tablo 7.** Hastaların demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri.

**Tablo 8.** Hastaların Ekokardiyografik bulguları

**Tablo 9.** K-YABP (+) ve K-YABP (-) hastaların demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri

**Tablo 10.** Yaşayan ve ölen hastaların demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri

**Tablo 11.** Trombolitik uygulanan ve uygulanmayan hastaların demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri

**Tablo 12.** K-YABP pozitifliğinin öngördürücüleri.

**Tablo 13.** Hastane-içi ve 30-günlük mortalitenin belirleyicileri

### **ŞEKİLLER**

**Şekil 1.** Akut PE’de Humpton hörgücü görünümü

**Şekil 2.** Çok kesitli pulmoner BT anjiyografi’de sol ana pulmoner arter bifürkasyonunda dolma defekti (emboli) görünümü

**Şekil 3.** Akut PE’de pulmoner anjiyografi görünümü

**Şekil 4.** K-YABP’nin sellüler oluşumu

**Şekil 5.** Submasif pulmoner emboli hastasına yaklaşım algoritması

**Şekil 6.** Çalışmadaki hastaların K-YABP oranı

**Şekil 7.** K-YABP ve trombolitik tedaviye göre grupların dağılımı

**Şekil 8.** K-YABP(+) ve K-YABP (-) hastaların 30 günlük yaşam analizi

**Şekil 9.** Trombolitik alan ve almayan hastaların 30 günlük yaşam analizi

**Şekil 10.** Kadın cinsiyetin K-YABP düzeyine göre 30 günlük yaşam analizi

**Şekil 11.** Erkek cinsiyetin K-YABP düzeyine göre 30 günlük yaşam analizi

**Şekil 12.** Kadın cinsiyetin Trombolitik tedaviye göre 30 günlük yaşam analizi

**Şekil 13.** Erkek cinsiyetin Trombolitik tedaviye göre 30 günlük yaşam analizi

**Şekil 14.** K-YABP ve Trombolitik tedaviye göre sınıflanmış grupların 30 günlük yaşam analizi

**Şekil 15.** Kadın cinsiyetin K-YABP düzeyi ve Trombolitik tedaviye göre 30 günlük yaşam analizi

**Şekil 16.** Erkek cinsiyetin K-YABP düzeyi ve Trombolitik tedaviye göre 30 günlük yaşam analizi