



**T.C.  
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**PULMONER EMBOLİ, AKUT MİYOKARD ENFARKTÜSÜ VE  
İSKEMİK İNMEDE ORTALAMA PLATELET HACİMLERİNİN  
PREDİKTİF DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ**

**ACİL TIP UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Kerem YILDIRIM**

**Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Gökhan ERSUNAN**

**RİZE**

**2021**





**T.C.  
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**PULMONER EMBOLİ, AKUT MİYOKARD ENFARKTÜSÜ VE  
İSKEMİK İNMEDE ORTALAMA PLATELET HACİMLERİNİN  
PREDİKTİF DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ**

**ACİL TIP UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Kerem YILDIRIM**

**Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Gökhan ERSUNAN**

**RİZE**

**2021**

**ONAY**



## TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı hocalarımdan; Doç. Dr. Özlem BİLİR, Dr. Öğr. Üyesi Özcan YAVAŞI, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ALTUNTAŞ, Dr. Öğr. Üyesi Gürkan ALTUNTAŞ'a,

Tezimin seçimi, tasarımı ve uygulanması sırasında yardımlarını ve yol göstericiliğini esirgemeyen ve aynı zamanda tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Gökhan ERSUNAN hocama,

Tez çalışmam süresince tecrübelerini esirgemeyen Uzm. Dr. Ali ÇELİK'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili uzmanlarımız; Uzm. Dr. Enes SUMAN, Uzm. Dr. Selim YURTSEVER, Uzm. Dr. Alparslan ÜNLÜ, Uzm. Dr. Figen ÖZCAN, Uzm. Dr. Elnare CEVAD, Uzm. Dr. Mehmet YORGUN, Uzm. Dr. Serhat İLDEŞ'e,

Tıp fakültesindeki eğitim sürecimde ve asistanlık eğitimim boyunca aynı çatı altında benzer amaçlar için mesai harcadığımız, kimisiyle kısa kimisiyle uzun keyifli zaman geçirdiğimiz ağabey ve kardeşlerim; Uzm. Dr. Aydın COŞKUN, Uzm. Dr. Ensar DURMUŞ, Uzm. Dr. Mehmet OKTAY, Uzm. Dr. M. Murat YAZICI, Uzm. Dr. Ensar TOPALOĞLU, Uzm. Dr. Mecit ÇOKLUK, Uzm. Dr. Enes GÜLER, Uzm. Dr. Ercan NALBANT, Uzm. Dr. Hasan B. TOPRAK, Uzm. D. Muhammed YÜKSEL, Dr. Enes KILINÇ, Dr. Mehmet AYDIN, Dr. İsmail ATAŞ, Dr. Yalçın GÜZELEL, Dr. Ahmet N. ÇAKIR, Dr. Gülcan N. ŞAHİN, Dr. Abidin M. KAPCI, Dr. Enes HAMDİOĞLU ve Dr. Kadir TAŞÇI 'ya,

Acil servis vazgeçilmez parçaları olan; hemşire, tıbbi sekreter, temizlik personeli kardeşlerime,

Eğitimim süresince desteklerini ve yardımlarını her daim hissettiğim kıymetli eşim Seda YILDIRIM'a ve canım çocuklarıma sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

## ÖZET

**Amaç:** Akut miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli, iskemik inme mortalite/morbiditesi yüksek ve sık görülen hastalıklardır. Erken tanısı ve erken müdahalesi önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı üç hastalık grubunu birlikte değerlendirerek, MPV değerinin hangi hastalıktan daha çok etkilendiğini ve klinik kullanılabilirliğini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 01/01/2019 ile 31/12/2020 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi acil servisine başvuran ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü, iskemik serebrovasküler olay ve pulmoner tromboemboli tanısı alan erişkin hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, hemogram, troponin parametreleri kayıt altına alınmıştır. Elde edilen değerler gruplar arası karşılaştırılarak sonuçlar incelenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamız toplam 2 143 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalardan 1 046 kişi STEMI, 258 kişi PTE, 849 kişi iskemik SVO tanısı almıştır. Üç hastalığın karşılaştırması yapıldığında, MPV ve PDW değerleri için gruplar arası fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0.08$ ,  $p=0.94$ ). Beyaz küre, hemoglobin, RBC, hematokrit, platelet ve troponin ise hastalıklar arasında farklı saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş gruplar oluşturulduğunda SVO hastalarından 246 kişi, PTE hastalarından 258 kişi, STEMI hastalarından 227 kişi seçilmiştir. Seçilen gruplar ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında MPV değerleri arasında fark olmadığı görülmüştür ( $p=0.10$ ).

**Sonuç:** Üç hastalık grubu karşılaştırıldığında MPV değerleri arasında anlamlı fark olmadığı görülmüş olup bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Pulmoner tromboemboli, iskemik serebrovasküler olay, ST segment elevasyonu miyokard enfarktüsü, mean platelet volume.

## ABSTRACT

**Objective:** Acute myocardial infarction, pulmonary embolism, ischemic stroke are common diseases with high mortality/morbidity. Early diagnosis and early intervention are important. The aim of this study is to evaluate the three disease groups together and to examine which disease affects the MPV value more and its clinical usability.

**Materials and Methods:** In our study, adult patients diagnosed with ST segment elevation myocardial infarction, ischemic cerebrovascular event and pulmonary thromboembolism who applied to the emergency department of Recep Tayyip Erdoğan University Training and Research Hospital between 01/01/2019 and 31/12/2020 were retrospectively analyzed. Age, gender, hemogram and troponin parameters of the patients were recorded. The obtained values were compared between the groups and the results were analyzed.

**Results:** Our study was conducted on a total of 2 143 patients. Of the patients, 1 046 were diagnosed with STEMI, 258 with PTE, and 849 with ischemic SVO. When the three diseases were compared, no difference was found between the groups for MPV and PDW values (in order  $p=0.08$ ,  $p=0.94$ ). White blood cell, hemoglobin, RBC, hematocrit, platelet and troponin were found to be different between diseases ( $p<0.001$ ). When groups matched by age and gender were formed, 246 people from SVO patients, 258 from PTE patients, and 227 from STEMI patients were selected. When the selected groups and healthy individuals were compared, it was seen that there was no difference between MPV values ( $p=0.10$ ).

**Conclusion:** When the three disease groups were compared, it was seen that there was no significant difference between MPV values and more studies should be done on this subject.

**Keywords:** Pulmonary thromboembolism, ischemic cerebrovascular disease, ST segment elevation myocardial infarction, mean platelet volume.

## İÇİNDEKİLER

|                                                  |      |
|--------------------------------------------------|------|
| ONAY.....                                        | IV   |
| TEŞEKKÜR .....                                   | V    |
| ÖZET .....                                       | VI   |
| ABSTRACT .....                                   | VII  |
| İÇİNDEKİLER.....                                 | VIII |
| KISALTMALAR .....                                | X    |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                            | XII  |
| TABLolar DİZİNİ.....                             | XIII |
| 1-GİRİŞ VE AMAÇ .....                            | 1    |
| 2-GENEL BİLGİLER .....                           | 3    |
| 2.1. Hemostaz ve Tromboz .....                   | 3    |
| 2.1.1 Normal Hemostaz.....                       | 3    |
| 2.1.2 Tromboz .....                              | 8    |
| 2.1.3 Embolizm .....                             | 12   |
| 2.2. Plateletler .....                           | 13   |
| 2.2.1 Platelet Oluşumu ve Aktivasyonu .....      | 13   |
| 2.2.2 Mean Platelet Volume .....                 | 14   |
| 2.2.3 Mean Platelet Volume Ölçümü .....          | 16   |
| 2.2.4 Mean Platelet Volume ve Klinik Önemi ..... | 17   |
| 2.3. Pulmoner Emboli .....                       | 19   |
| 2.3.1 Pulmoner Emboli Tanımı .....               | 19   |
| 2.3.2 Epidemiyoloji .....                        | 19   |
| 2.3.3 Etiyoloji .....                            | 20   |
| 2.3.4 Risk Faktörleri .....                      | 21   |
| 2.3.5 Pulmoner Emboli Patofizyolojisi .....      | 22   |
| 2.3.6 Klinik Belirtiler ve Bulgular .....        | 23   |
| 2.3.7 Pulmoner Emboli Tanı .....                 | 24   |
| 2.3.8 Tanı Stratejileri .....                    | 27   |
| 2.3.9 Pulmoner Embolide Tedavi Yöntemleri .....  | 30   |
| 2.4. Akut Miyokard Enfarktüsü .....              | 32   |
| 2.4.1 İnsidans ve Önem .....                     | 32   |
| 2.4.2 Patofizyoloji .....                        | 33   |
| 2.4.3 Semptomları Ortaya Çıkaran Olaylar .....   | 35   |

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.4.4 Plağın Yapısı ve Oluşturdukları Klinik Tablo Arasındaki İlişki ..... | 37 |
| 2.4.5 İskemik Kalp Hastalığı Klinik Çeşitleri .....                        | 37 |
| 2.4.6 Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri .....                        | 42 |
| 2.5. İnme .....                                                            | 44 |
| 2.5.1 İnme Tanımı .....                                                    | 44 |
| 2.5.2 İnme Epidemiyolojisi .....                                           | 45 |
| 2.5.3 Serebral İskemide Etiyoloji ve Sınıflandırma .....                   | 46 |
| 2.5.4 İnme Risk Faktörleri .....                                           | 49 |
| 2.5.5 İnmede Tanı .....                                                    | 50 |
| 2.5.6 İnmede Tedavi .....                                                  | 52 |
| 3- GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                   | 56 |
| 4- BULGULAR .....                                                          | 58 |
| 5- TARTIŞMA .....                                                          | 76 |
| 6- SONUÇLAR .....                                                          | 86 |
| 7- KAYNAKLAR .....                                                         | 87 |

## KISALTMALAR

|               |                                                  |
|---------------|--------------------------------------------------|
| <b>ACA</b>    | Anterior Cerebral Artery                         |
| <b>ADP</b>    | Adenosine Di-Phosphate                           |
| <b>AF</b>     | Atriyal Fibrilasyon                              |
| <b>AKS</b>    | Akut Koroner Sendrom                             |
| <b>AMI</b>    | Akut Miyokard Enfarktüsü                         |
| <b>BNP</b>    | B-type Natriuretic Peptide                       |
| <b>BT</b>     | Bilgisayarlı Tomografi                           |
| <b>BTPA</b>   | Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi      |
| <b>C-MPL</b>  | Myeloproliferative Leukemia Protein              |
| <b>CRP</b>    | C-Reactive Protein                               |
| <b>DKH</b>    | Düz Kas Hücresi                                  |
| <b>DMAH</b>   | Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin                  |
| <b>DVT</b>    | Derin Ven Trombozu                               |
| <b>EDTA</b>   | Etilen Diamin Tetra Asetik asit                  |
| <b>EKG</b>    | Elektrokardiyografi                              |
| <b>EKO</b>    | Ekokardiyografi                                  |
| <b>GM-CSF</b> | Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor |
| <b>GP 1b</b>  | Glycoprotein Ib                                  |
| <b>HDL</b>    | High Density Lipoprotein                         |
| <b>HT</b>     | Hipertansiyon                                    |
| <b>IL</b>     | İnterlökin                                       |
| <b>INR</b>    | International Normalized Ratio                   |
| <b>İK</b>     | İntrakranial Kanama                              |
| <b>KAH</b>    | Koroner Arter Hastalığı                          |
| <b>KKY</b>    | Konjestif Kalp Yetmezliği                        |
| <b>KML</b>    | Kronik Myeloid Lösemi                            |
| <b>MCA</b>    | Mid Cerebral Artery                              |
| <b>MPV</b>    | Mean Platelet Volume                             |
| <b>MRG</b>    | Manyetik Rezonans Görüntüleme                    |
| <b>NMDA</b>   | N-Metil-D-Aspartat                               |
| <b>NO</b>     | Nitrik Oksit                                     |
| <b>OKS</b>    | Oral Kontraseptif                                |
| <b>PAB</b>    | Pulmoner Arter Basıncı                           |
| <b>PAF</b>    | Platelet Activating Factor                       |
| <b>PAR</b>    | Protease Activated Receptor                      |
| <b>PCA</b>    | Posterior Cerebral Artery                        |
| <b>PDGF</b>   | Platelet-Derived Growth Factor                   |
| <b>PE</b>     | Pulmoner Emboli                                  |
| <b>PGI2</b>   | Prostaglandin I2                                 |
| <b>PHT</b>    | Pulmoner Hipertansiyon                           |
| <b>PT</b>     | Prothrombin Time                                 |

|                 |                                  |
|-----------------|----------------------------------|
| <b>RDW</b>      | Red Cell Distrubition Weigh      |
| <b>SAK</b>      | Subaraknoid Kanama               |
| <b>STEMI</b>    | ST Eleve Miyokard Enfarktüsü     |
| <b>SVO</b>      | Serebrovasküler Olay             |
| <b>TEE</b>      | Transesophageal Echocardiogram   |
| <b>TFPI</b>     | Tissue Factor Pathway Inhibitor  |
| <b>TGF-ALFA</b> | Transforming Growth Factor Alpha |
| <b>TPA</b>      | Tissue Plasminogen Activator     |
| <b>TPO</b>      | Trombopoetin                     |
| <b>TXA2</b>     | Thromboxane A2                   |
| <b>UFH</b>      | Unfraksiyone Heparin             |
| <b>VTE</b>      | Venöz Tromboemboli               |
| <b>VWF</b>      | Von Willebrand Faktör            |
| <b>WHO</b>      | World Health Organization        |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                        |       |
|------------------------------------------------------------------------|-------|
| Şekil 1. Normal Hemostaz .....                                         | - 4-  |
| Şekil 2. Pıhtılaşma Zinciri .....                                      | - 7-  |
| Şekil 3. Hastalık gruplarının yaş dağılımı .....                       | - 59- |
| Şekil 4. Hastaların cinsiyetlere göre gruplar arasında dağılımı .....  | - 60- |
| Şekil 5. BK değerinin hasta grupları arasında dağılımı .....           | - 61- |
| Şekil 6. Hgb değerinin hastalık grupları arasında dağılımı .....       | - 62- |
| Şekil 7. RBC değerinin hastalık grupları arasındaki dağılımı .....     | - 63- |
| Şekil 8. Htc değerlerinin hastalık grupları arasındaki dağılımı .....  | - 64- |
| Şekil 9. Plt değerlerinin hastalık gruplarına göre dağılımı .....      | - 65- |
| Şekil 10. PDW değerinin hastalık gruplarına göre dağılımı .....        | - 66- |
| Şekil 11. MPV değerinin hastalık gruplarına göre dağılımı .....        | - 67- |
| Şekil 12. Troponin I değerinin hastalık gruplarına göre dağılımı ..... | - 67- |
| Şekil 13. Hastalık gruplarının yaşa göre dağılımı .....                | - 69- |
| Şekil 14. Hastalık gruplarının cinsiyete göre dağılımı .....           | - 70- |
| Şekil 15. MPV değerlerinin hastalık gruplarına göre dağılımı .....     | - 71- |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                     |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Tablo 1.</b> Hiperkoagülabilité Durumları .....                                                  | - 10- |
| <b>Tablo 2.</b> Venöz Tromboemboli Risk Faktörleri.....                                             | -21-  |
| <b>Tablo 3.</b> Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Anjina Pektoris Derecelendirmesi .....              | -40-  |
| <b>Tablo 4.</b> İskemik İnmede TOAST Sınıflandırması.....                                           | -46-  |
| <b>Tablo 5.</b> İskemik İnme Risk Faktörleri.....                                                   | -49-  |
| <b>Tablo 6.</b> İntravenöz Trombolitik Dâhil Etme Kriterleri.....                                   | -53-  |
| <b>Tablo 7.</b> Hastalık gruplarına göre hastaların dağılımı .....                                  | -58-  |
| <b>Tablo 8.</b> Hastalık gruplarının yaşa göre dağılımının gruplar arası karşılaştırma analizi..... | -59-  |
| <b>Tablo 9.</b> Hastalık gruplarının cinsiyete göre dağılım analizi.....                            | -60-  |
| <b>Tablo 10.</b> BK değerinin hastalık gruplarında ikili karşılaştırma analizi.....                 | -61-  |
| <b>Tablo 11.</b> Hgb değerinin hastalık grupları arasında ikili karşılaştırma analizi.....          | -62-  |
| <b>Tablo 12.</b> RBC değerinin hastalık grupları arasında pot-hoc ikili karşılaştırma analizi.....  | -63-  |
| <b>Tablo 13.</b> Htc değerinin hastalık grupları arasında ikili karşılaştırma analizi .....         | -64-  |
| <b>Tablo 14.</b> Plt değerinin hastalık grupları arasında ikili karşılaştırma analizi .....         | -65-  |
| <b>Tablo 15.</b> Troponin I değerlerinin hastalık grupları arasında karşılaştırma sonuçları.....    | -68-  |
| <b>Tablo 16.</b> Hasta gruplarının sayısı .....                                                     | -68-  |
| <b>Tablo 17.</b> Hastalık gruplarının cinsiyete göre dağılımı .....                                 | -69-  |
| <b>Tablo 18.</b> Hastalık gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı .....                              | -70-  |
| <b>Tablo 19.</b> Eşleştirmeli hastalık grupların karşılaştırılması .....                            | -71-  |
| <b>Tablo 20.</b> PTE ve kontrol grubu parametrelerinin karşılaştırması.....                         | -73-  |
| <b>Tablo 21.</b> SVO eşleştirmeli grup ile kontrol grubunun karşılaştırma sonuçları .....           | -74-  |
| <b>Tablo 22.</b> STEMI eşleştirmeli grup ile kontrol grubunun karşılaştırma sonuçları .....         | -75-  |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli, iskemik inme mortalite/morbiditesi yüksek ve sık görülen hastalıklardır. Erken tanısı ve erken müdahalesi önem arz etmektedir. Bu hastalıkların patofizyolojisinde rol alan ana etken aterosklerozdur. Aterosklerozun temel patofizyolojisinde ise fibrin kontraksiyonu, platelet aktivasyonu, fibrinoliz önemli rol oynamaktadır. Plateletler aterotrombotik olaylarda ve iskemik hadiselerde rol alan önemli bir ajandır. Artmış Mean Platelet Volume (MPV), artmış platelet aktivasyonu göstergesidir. Kliniğin şiddeti ve prognozu ile ilişkili olabilir. Yüksek MPV değerinin tromboembolik hastalıkların oluşumuna ve prognozuna olumsuz yönde etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (1). MPV değeri yüksek trombositler daha aktiftir ve trombotik potansiyeli daha fazladır.

İnme, en sık öldüren hastalıklardan olması ve değişik derecede sakat bırakması nedeniyle önemlidir. Plateletlerin inme patogeneğinde rol aldığı bilinmektedir. MPV değerinin platelet metabolizmasının belirteci olabileceğinden bahsedilmektedir. Bu nedenle MPV değeri iskemik inmede de araştırma odağı olmuştur. Çalışmalar arası tutarsızlık mevcut olsa da iskemik inme ile yüksek MPV değerleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (2).

AMI mortalitede ilk sıralarda yer alan hastalıktır. AKS tanısında her ne kadar ilerleme olsa da erken evrede yetersizlik yaşanabilmektedir. Plateletler AMI patogeneğinde de rol almaktadır. MPV değeri platelet fonksiyonunun önemli bir göstergesidir. Bu değer AKS ve AMI gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Miyokard enfarktüsünde yüksek saptanmış, bağımsız bir risk faktörü olarak önerilmiştir (3).

Pulmoner emboli, hastanede yatan hastalarda önlenabilir ölüm sebepleri içinde en sık görülenidir. Patofizyolojisinde platelet aktivasyonu mevcuttur. D-dimerin yatan hastalarda sistemik enflamasyondan dolayı kullanımı/yararı daha azdır. Pulmoner emboli tanısında genellikle ek tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda RDW (red cell distribution weigh), MPV ve derin ven trombozu (DVT) ilişkisi üzerine çok fazla çalışma yapılmıştır. Çok az çalışma ise pulmoner emboli ile RDW/MPV ilişkisi üzerinedir. Bu biyomarkerlar hem tromboz patogeneğini açıklamada hem de tanı için kullanımda umut vaadedmektedir (4).

Mean Platelet Volume değerlerinin iskemik inme, pulmoner emboli ve akut miyokard enfarktüsünde arttığı bilinmektedir ve literatürde bu olayı destekleyen çalışmalar mevcuttur. Hemogram tetkikinın içinde bulunan MPV değeri klinikte yeterli kullanılmamaktadır. Bu çalışmanın amacı akut miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli, iskemik inmede MPV değerine bakarak hangi hastalığın klinik seyrinde daha çok kullanılabilirliğini belirlemektir.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Hemostaz ve Tromboz**

Kanın sıvı halde damar içinde durması, hasar durumunda hızla hemostatik tıkaç oluşması şeklinde düzenlenen sürece normal hemostaz denir. Patolojik formuna yani hasar olmayan veya minimal hasar olan damarda pıhtı oluşmasına ise tromboz denir. Bu iki durum 3 komponentle ilişkilidir: vasküler duvar, plateletler ve koagülasyon kaskadı.

#### **2.1.1. Normal Hemostaz**

Bir vasküler hasar durumunda başlangıçta refleks nöronal yanıt ve endotelin (endotel kaynaklı vazokonstriktör) salınımı ile arteriyolar vazokonstriksiyon oluşur. Bu durum geçicidir ve platelet ile koagülasyon kaskadı aktive olmadan kanama durabilir.

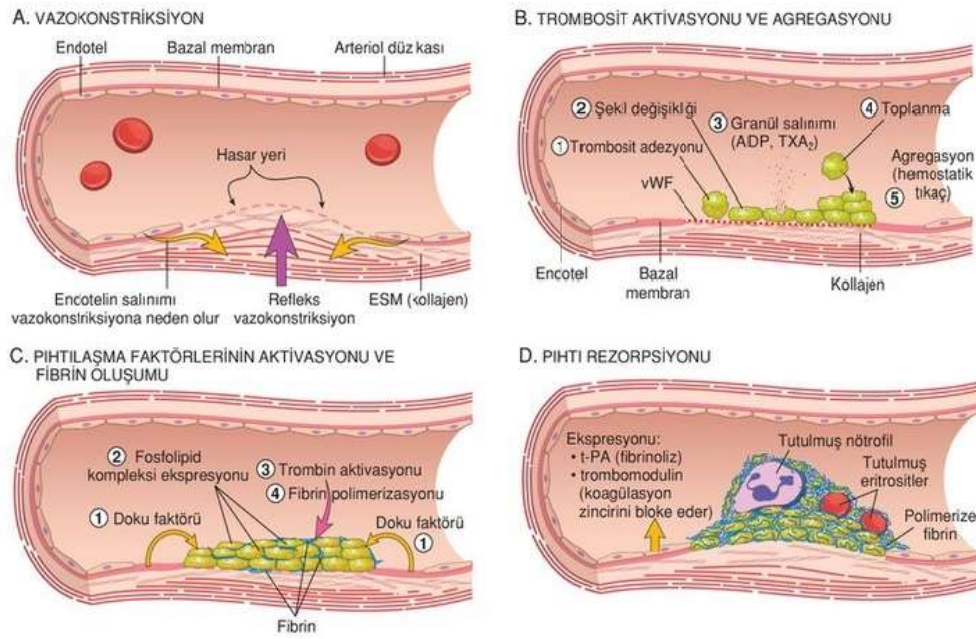
Hasar durumunda ortaya çıkan subendotelyal matriks son derece trombojeniktir. Platelet yapışması ve aktivasyonuna yol açar. Aktive olan plateletler küçük yuvarlak şeklinden düz plak şekline geçerek yüzey alanını artırır ve granül salınımı yapar. Salınan maddeler daha fazla platelet gelişine sebep olur. Bu kısım primer hemostaz kısmıdır.

Faktör III/tromboplastin olarak bilinen doku faktörü, endotelde sentezlenen prokoagülan glikoproteindir. Faktör VII ile birleşerek koagülasyon zincirini aktive eder ve trombin oluşturur. Trombin ise dolaşımda olan fibrinojeni fibrine dönüştürür ve birikim oluşur. Trombin aynı zamanda platelet toplanması ve granül salınımını uyarır. Bu döneme ise sekonder hemostaz denir.

Fibrin ve platelet kümeleri kanamayı önlemek için kalıcı bir tıkaç yapar. Zıt düzenleyici mekanizmalar ile tıkaçın sınırlı kalması sağlanır. Endotel hücrelerinin anti ve prokoagülan aktiviteleri vardır. Temelde antiplatelet, antikoagülan ve fibrinolitik özelliktedir. Aktivasyon sonrası prokoagülan özellik sergiler. İnfeksiyöz ajanlar, medyatörler ve sitokinleri ile aktive olabilir.

Subendotelyal matriks son derece trombojeniktir ve sağlam bir endotel tabakası plateletlerin matriks ile etkileşimini engeller. Endotel membranına plateletler yapışmaz, hatta aktive olsa dahi hasar görmemiş endotele yapışmaz. Endotelyal prostasiklin ve nitrik oksit ile aktive platelet yapışması baskılanır. Bu maddeler vazodilatördür ve platelet agregasyonunu inhibe eder. Koagülasyon sırasında oluşan faktörler ile sentezleri uyarılır. Endoteller aynı zamanda adenosin difosfataz salgılayarak ADP'yi (adenosin di fosfat) yıkar ve platelet kümelenmesini önler.

Antikoagulan düzenlenmesi heparin benzeri moleküller ve trombomodülin ile olur. Trombin, faktör Xa, antitrombin 3'ün kofaktörleri heparin benzeri moleküllerdir. Trombomodülin trombine bağlanarak protein C aktivasyonu yapacak hale getirir. Bu değişiklik ile antikoagulan özellik kazanır. Aktive edilen protein C, faktör VIIIa ve Va'yı parçalayarak pıhtılaşmayı inhibe eder. Tabi kofaktör olarak endotelden sentezlenen protein S'ye ihtiyacı vardır. Endotel hücreleri doku plazminojen aktivatörü sentezleyerek fibrinolitik aktivite uyarır. **Şekil 1**'de normal hemostaz aktivasyonu gösterilmektedir.



**Şekil 1. Normal Hemostaz (5)**

#### 2.1.1.1. Protrombotik özellikler

Subendotelyal kollajene platelet yapışması için von Willebrand faktöre ihtiyaç vardır. Bu faktör endotel hücrelerinden sentezlenir. Endotel hasarı sonrası vWF ortaya çıkar ve dolaşımda olan da dahil bazal membrana bağlanır. Plateletler üzerinde olan glikoprotein Ib reseptörleri vWF'e bağlanır.

Sitokinler ve bakteriyel toksinler endoteli uyarak doku faktörü salgılatır. Pıhtılaşma sisteminin ekstrensek yolunu aktive eder. Faktör IXa ve Xa'nın bağlanması bu faktörlerin etkilerini artırır. Son olarak plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAİ) salgılayarak fibrinolizi baskılar.

### 2.1.1.2. Plateletler

Dolaşımda aktif değildir ve yüzeyinde integrin ailesinde glikoprotein reseptörü bulunur. Disk şeklindedir ve granül içerir. Alfa granüllerin membranı üzerinde adezyon yapan P-selektin vardır. Fibrinojen, fibronektin, faktör V ve VIII, trombosit faktörü 4, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve TGF alfa içerir. Yoğun cisimcikler (gama granül) ise adenin nükleotidleri (ADP ve ATP), kalsiyum, histamin, serotonin ve epinefrin içerir.

Hasar sonrası ortaya çıkan matriks ve vWF plateletler ile temas eder. Sonrasında 3 değişiklik görülür. Adezyon ve şekil değişikliği, sekresyon, kümeleşme.

Adezyon: açığa çıkan matrikse vWF bağlanır ve platelet yüzeyi ile köprü yapar. Plateletler matrikse direk olarak bağlanabilseler de vWF-GP Ib bağı kan akımının adezyonu engelleyen kuvvetine karşı gereklidir. VW hastalığında oluşan bozukluk bu kısımdadır. vWF yüksek molekül ağırlığında küçük parçalara ayrılmaması durumunda aşırı agregasyona sebep olur. Bu durum trombotik trombositopenik purpuraya sebep olur (mikroanjyopati).

Sekresyon: adezyon sonrası her iki granül de salınır. Özellikle gama granüldeki kalsiyum pıhtılaşma zinciri için gereklidir. ADP agregasyonu artırır. Fosfolipid kompleksleri yüzeyde artarak pıhtılaşma faktörleri ve kalsiyum için bağlanma yeri oluşturur.

Agregasyon (kümeleşme): ADP yanında TXA2 de uyarır. Geri dönüşümlü olan primer tıkaç oluşumunu başlatırlar. Oluşan trombin ise geri dönüşsüz tıkaç için etkilidir. Trombin yüzeyde PAR reseptörlerine bağlanarak daha çok agregasyona yol açar. Takibinde geri dönüşsüz sekonder tıkaç denilen platelet kitlesi oluşur. Trombin aynı zamanda fibrinojeni fibrine dönüştürerek stabilite sağlar. Tıkaç içinde lökosit ve eritrositler de bulunur. Tromboza eşlik eden iltihabi yanıtı katılırlar.

### **2.1.1.3. Fibrinojenin Önemi**

ADP ile platelet bağlandığı zaman GP IIb/IIIa reseptörünü değiştirir ve fibrinojenin bağlanabileceği yapıya dönüştür. Bağlanma sonucu plateletlerin birleşmesine yol açar. Bu olayın önemi eksikliğinde oluşan kanama bozukluğu ile anlaşılabilir (Glanzman trombastenisi). Bu güçlü bağlanmanın anlaşılması ile bu olaya etkili ilaçlar geliştirilmiştir. Klopidoğrel ADP bağlanmasını engelleyerek agregasyonu engeller. Monoklonal antikorlar ise GP IIb/IIIa'ya bağlanarak agregasyonu önler.

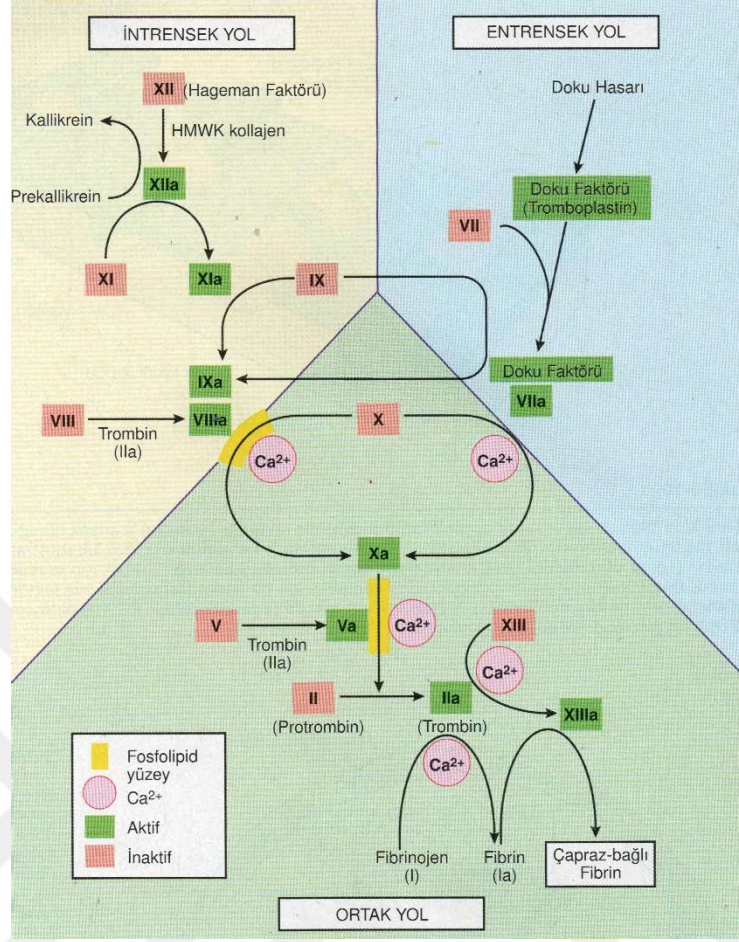
### **2.1.1.4. Platelet ile Endotelin Etkileşimi**

Endotel tarafında sentezlenen prostoglandin I2 agregasyonu önler. Platelet kaynaklı TXA2 ise agregasyonu aktive eder. Bu etkiler dengededir. Aspirinin temel etkisi TXA2 sentez azaltarak gösterir. Nitrit oksit de PGI2 gibi davranarak agregasyonu önler.

### **2.1.1.5. Pıhtılaşma Zinciri**

Hemostazın üçüncü basamağıdır ve trombozun başlıca elemanıdır. Bir dizi enzimatik reaksiyondur. Sonuçta trombin oluşur. Trombin ise fibrinojeni fibrine çevirir. Fibrin plateletleri ve diğer hücreleri tutup sekonder tıkaça yardımcı olur. Faktör XIIIa ile transglutamaz çapraz bağlanması ile stabilize olurlar. Her reaksiyonda bir enzim (aktif faktör), bir substrat (faktörün proenzim formu) ve bir kofaktör bulunur. Bu bileşenler fosfolipid yüzeyde ve kalsiyum iyonları ile toplanır. Böylece pıhtılaşma olayı fosfolipidden zengin yüzeyde sınırlı kalır. Faktörlerde II, VII, IX, X kalsiyuma bağlanması için üzerindeki glutamik asite gama karboksil grublarının eklenmesi gereklidir. Bu reaksiyonun kofaktörü ise vitamin K'dır (coumadin etki mekanizması).

Temelde intrinsek ve ekstrinsek diye 2 yola ayrılır. Bu iki yol faktör X aktivasyonunda birleşir. Ekstrinsek denmesinin sebebi aktive olması için dışardan uyarı gerekmesidir. İntrinsek yol ise faktör XII (hageman faktör)'nin trombojenik yüzeyle karşılaşması yeterlidir. Birbiriyle bağlantılı olan yollardan hasar sonrası pıhtılaşmanın önde gelen yolu ekstrinsektir. Hasar bölgesinde doku faktörü, faktör III ile aktive edilir. **Şekil 2'**de pıhtılaşma zinciri gösterilmiştir.



**Şekil 2: Pıhtılaşma Zinciri (5)**

Klinikte iki testle değerlendirilir. Protrombin zamanı (PT), sitratlı plazmaya (kalsiyumu bağlayarak spontan pıhtılaşmayı önler) doku faktörü ve fosfolipid eklenerek ekstrinsek yol aktivitesi gözlenir. Dışardan kalsiyum eklenir ve fibrin tıkaç oluşum süresi gözlenir ve genelde 11-13 saniyedir. Hastanın PT zamanı ile normal bir grup insanın PT zamanı oranına INR denir. Coumadin etkilerine de duyarlıdır ve antikoagülan etkinin takibinde kullanılır. Parsiyel tromboplastin zamanı, sitratlı plazma önce bir yüzey ile temas ettirilir ve fosfolipid eklenir. Kalsiyum sonradan eklenir ve pıhtı süresi hesaplanır. Genelde 28-35 saniyedir.

Trombinin damar yapısı ve inflamasyon üzerinde de etkileri vardır. Hemostatik sürecin yayılmasını önler. Fibrin oluşturarak ve faktör XIII'ü aktive ederek fibrin çapraz bağlanmasına katkı sağlar. Trombin, TXA2 ve direk platelet etkisi ile agregasyonu uyarır. Endotel aktivasyonu ile lökosit adezyon molekülü, vasoaktif NO, PGI2, PDGF sitokinlerinin oluşmasını sağlar. Ayrıca direk lökosit de aktive eder.

Pıhtılaşmanın sadece hasar bölgesinde olması açığa çıkan fosfolipid yanında 3 grup antikoagülan ile sağlanır; antitrombinler, protein C ve S, doku faktör yolu inhibitörü. Anti trombinler; trombin ve aktif proteazları (IXa, Xa, XIa, XIIa) inhibe eder. Antitrombin 3 endoteldeki heparin benzeri moleküle bağlanarak aktive olur. Protein C ve S; kofaktör Va ve VIII inhibe eder. K vitamini bağımlıdır. Protein C trombomodulin ile aktive olur. Protein S, protein C'nin kofaktörüdür. TFPI; Xa ve doku faktörü-VIIa kompleksini inhibe eder.

Pıhtılaşma zinciri aktive olunca fibrinolitik zincir de aktive olur. Fibrin yıkımında rol alan plazmin büyük ölçüde etkindir. Bu fibrin yıkım ürünleri klinikte trombotik durumların tanısında kullanılır. Faktör XII yolu ve plazminojen aktivatörü ile plazmin oluşur. En önemli aktivatör endotelde salınan doku plazminojen aktivatörüdür (TPA). Fibrine bağlandığında aktivite göstermesi tedavide kullanımını sağlamıştır. Ürokinaz benzeri plazminojen aktivatörü plazmini sıvı fazında aktive eder. Bakteriyel ürün olan streptokinaz diğer bir aktivatördür. Fazla plazmin vücudun diğer yerlerinde etkisini önlemek için kontrol mekanizması olarak alfa 2 antiplazmin ile kompleks oluşturur ve inaktive olur. Endoteller ayrıca dengeyi sağlayan ve fibrinolizi bloklayıp prokoagülan etki gösteren plazminojen aktivatörü inhibitörleri salgılar. Sitokinler ile salınımı artabilir.

### **2.1.2. Tromboz**

Virchow triadı denilen 3 bileşeni vardır: endotel hasarı, kan akım stazı, hiperkoagülabilité durumu. En önemlisi endotel bütünlüğüdür. Birbirinden bağımsız veya birlikte trombüs oluşumuna yol açabilir.

Endotel hasarı, en baskın etkidir. Kan akım hızı adezyonu önleyerek veya kaogülasyon faktörlerini seyrelterek pıhtılaşmayı önlemeye yardımcıdır. Endotel kaybı ile ortaya çıkan ekstrasellüler matriks; platelet adezyonu, doku faktör salınımı ve plazminojen aktivatör kaybına yol açar. Trombüs için endotel parçalanmasına her zaman gerek olmaz, antitrombotik-protrombotik dengesinde bozulma durumunda da pıhtılaşma etkilenir. Hipertansiyon, kapak hasarında oluşan akım, bakteriyel endotoksinler endotel hücre kaybı

olmadan fonksiyonunda bozulmalara neden olabilir. Homosistinüri, hiperkolesterolemi, sigara, radyasyon benzer fonksiyon bozukluğu yapabilir.

Normal kan akımındaki değişiklikler, türbülans sonucu staz paketleri ve endotel hasarı/disfonksiyonu yaparak trombüs oluşumuna katkı sağlar. Normal kan akımı laminardır. Plateletler lümeninde orta kısımda akar, endotel ile aralarında daha yavaş hareket eden berrak plazma zonu vardır. Staz ve türbülans, laminar akımı bozarak plateletlerin endotel ile temasına, aktive pıhtılaşma faktörlerinin dilüsyone olmasına, pıhtılaşma faktör inhibitörlerinin gelmesine, endotel aktive ederek trombotik aktivite artışına sebep olur. Aterotik plaklar türbülansa sebep, anevrizmatik genişlemeler staza sebep olur. Akut miyokard enfarktüsünde reperfüzyon sonrası anevrizma oluşarak staza ve mural trombüse neden olabilir. Mitral darlık sonucu genişleyen atrium, atrial fibrilasyon da varsa trombüs için iyi bir bölge oluşturur. Hiperviskosite ve orak hücreli anemi, küçük damarlarda staza ve tromboza zemin hazırlar.

Hiperkoagülabilitenin diğer durumlara göre daha az katkısı vardır. Primer ve sekonder bozukluk olarak ikiye ayrılır. Primer durum kalıtsal faktörlerdir. Faktör V gen ve protrombin gen mutasyonları en sık görülendir. Faktör V mutasyonu taşıyıcılığı %15'e ulaşır ve DVT olanlarda %60 sıklığı olabilir. Protein C tarafından faktör Va parçalanamaz ve antitrombotik yol kullanılamaz. Protrombin genindeki 3' bölgesinde tek nükleotid değişimi sonucu sık gözlenen alel gen oluşur (toplumun %1-2'sinde). Protrombin artar ve venöz tromboz 3 kat sık görülür. Hiperkoagülabilitite durumları **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Hiperkoagülabilite durumları**

| <b>Primer (Genetik)</b>                    |                                     |
|--------------------------------------------|-------------------------------------|
| Faktör V gen mutasyonu (faktör V Leiden)   |                                     |
| Protrombin gen mutasyonu                   |                                     |
| Metil tetra hidro folat gen mutasyonu      |                                     |
| Antitrombin 3 eksikliği                    |                                     |
| Protein C eksikliği                        |                                     |
| Protein S eksikliği                        |                                     |
| Fibrinoliz defektleri                      |                                     |
| <b>Sekonder (Edinsel)</b>                  |                                     |
| <b>Tromboz için yüksek risk</b>            | <b>Tromboz için daha düşük risk</b> |
| Uzamış yatak istirahati veya hareketsizlik | Kardiyomyopati                      |
| Miyokard enfarktüsü                        | Nefrotik sendrom                    |
| Atrial fibrilasyon                         | Hiperöstrojenik durumlar            |
| Doku hasarı (cerrahi, yanık, kırık)        | Oral kontraseptif kullanımı         |
| Kanser                                     | Orak hücreli anemi                  |
| Yapay kalp kapağı                          | Sigara                              |
| Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC)          |                                     |
| Heparine bağlı trombositopeni              |                                     |
| Antifosfolipid antikör sendromu            |                                     |

Antitrombin 3, protein S ve C eksiklikleri daha az görülür. Klinik olarak erken yaşta ve tekrarlayan tromboembolizm oluşur. Antitrombin 3 ve/veya trombomodulin inhibisyonu yaparak tromboza katkı yapan homosistein, kalıtsal olarak yüksek olabilir. Mutasyonlar sık görülmemesine rağmen iki durumda önemlidir. Mutasyonlar birlikte olabilir ve risk daha fazla artar. Bu kişilerde edinsel risk faktörü olursa risk artar. Faktör V Leiden mutasyonu tek başına önemli olmasa da immobilité gibi durumlarda trombozu uyarabilir.

Sekonder durumlar genelde multifaktöryel ve komplikedir. Yaşla birlikte agregasyonda artış ve endotel PGI<sub>2</sub> azalması hiperkoagülobilitéye sebep olur. Heparine bağlı trombositopenide heparin kompleksi ve platelet membranındaki faktör IV proteinine karşı otoantikör oluşur. Bunlar plateletleri aktive eder ve endotel hasarına sebep olur. Antifosfolipid antikör sendromunda protrombin gibi fosfolipidlere bağlanan plazma proteinlerine karşı antikör oluşur. PGI<sub>2</sub> üretimini azaltır ve platelet aktivasyonu yapar. Bir otoimmün hastalığa bağlı sekonder sendrom ve otoimmün bozukluk bulgusu olmadan hiperkoagülobilité olan primer sendrom olarak iki türdür. Ölümcül olay riski %7'dir. Normal bireylerin %5-15'inde bulunabilir ama tam sendrom oluşturacak kadar yeterli olmayabilir.

Trombüs alttaki vasküler yapıya yapışkıdır. Arteriyel trombüsler akımın gerisine doğru büyürken venöz olanlar akım yönünde büyür. Büyüyen kısım parçalanmaya ve emboli oluşturmaya yatkındır. Trombüste Zahn çizgileri denen tabakalanma vardır. Soluk olan kısımda platelet ve fibrin, koyu kısımda eritrosit zengindir. Akımın olduğu yerde oluşur. Postmortem pıhtıda, venlerde ve küçük arterlerde görülmez. Kalp atrium ve ventrikülleri ile aortada oluşan trombüse mural trombüs denir. Arteriyel trombüsler platelet ve koagülasyon aktivasyonu ile oluşur. Kırılgan bir yapıdadır. Sıklıkla plak üzerine oluşur. Venöz trombüsler büyük oranda koagülasyon kaskadı sonucudur, plateletler sekonder rol alır. Eritrosit içeriği çok olduğundan kırmızı trombüs denir. Yüzde 90'ı alt ekstremité venlerindedir. Kalp kapağında görülen trombüslere vejetasyon denir. Enfeksiyon sonucu gelişen kapak hasarı ile oluşabildiği gibi steril denilen nonenfeksiyöz orijinli olabilir.

Trombüsün ani klinik etkileri sonrası dört olay ve kombinasyonları gelişir; daha da büyür, parçalanarak başka yere gider (emboli), erir, inflamasyon ve fibrozisi uyarır ve rekanalize olur. Eski trombüste fibrin yoğun olduğu için erimeye dirençlidir. Endotel, düz

kas hücresi ve fibroblastlar pıhtı içine büyüyerek organize olurlar ve sonrasında uçtan uca kapiller oluşur. Zamanla trombüsü damar duvarına gömer.

Klinik olarak önemi damar tıkanması yapması ve emboli kaynağı olmasındandır. Venöz trombüsün akciğere embolizasyonu, arteryel trombüsün kalp ve beyine embolizasyonu klinik olarak ciddi durumlardır. Venöz trombüsler yüzeysel olarak genelde safen vende olup lokalize semptom yaparken derin trombüsler embolize olduğunda ciddidir. Derin trombüsler kollateral geliştirdiğinden %50 asemptomatiktir ve sadece embolize olduğunda farkedilirler. Ateroskleroz, hem endotel hasarı hem de akımda bozulma yaptığından arteryel trombozların en önemli sebebidir. Mural trombüsler başlıca beyin, böbrek ve dalağa yönelir.

Tıkanıklık sonrası enfarkt gelişimi çeşitli faktörlere bağlıdır. Bu etkenler damarlanmanın çeşidi (alternatif kan akımı desteği olup olmaması), tıkanıklığın gelişme hızı (yavaş gelişen durumlarda kollateral gelişmesine zaman olur), dokunun hipoksiye duyarlılığı ve kanın oksijenizasyon oranıdır.

### **2.1.3. Embolizm**

Emboli tabiri kaynaklandığı yerden uzak yere giden kitle için kullanılır. Trombüsün kopan parçaları %99'unu oluşturur. Yağ, hava, tümör parçaları nadir olanlardır. Vasküler tıkanma ile sonuçlanırsa enfarkt oluşturur. Pulmoner mi sistemik mi olduğu klinik açıdan önemlidir.

Pulmoner embolizm Amerika'da her yıl 200.000 ölümle sonuçlanır. Kaynağı %95 oranında alt ekstremitelerde derin venleridir. Emboli, boyutuna bağlı olarak ana damar veya küçük damarları tıkar. Sıklıkla çok sayıdadır. Pulmoner embolilerin %60-80'i küçük olduğundan klinik siliktir. Bunlar daha sonra organizasyon ile damar duvarına gömülür. Eğer pulmoner dolaşımın %60'ı tıkanırse kollaps ve ani ölüm gelişir. Orta boylu arterlerde tıkanıklık, çift kan akımından dolayı enfarkttan çok kanamaya yol açar. Çok sayıda emboli gelişmesi sağ yetmezlik ve pulmoner hipertansiyona sebep olur. Arteryel dolaşımda emboli olmasına sistemik tromboembolizm adı verilir. Üçte ikisi sol ventrikül enfarktı ile birliktedir. %75'i alt ekstremitelere %10'u beyine etki ederler.

## 2.2. Plateletler

### 2.2.1. Platelet Oluşumu ve Aktivasyonu

Plateletler yapı olarak küçük ama fazlasıyla reaktif olan hemostaz, tromboz ve koagülasyonda rol alan kan yapı elemanlarıdır. Ömürleri 4-7 gündür ve çoğu dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır. Plateletler, kemik iliğinde trombositopoez sonucu büyük çekirdekli megakaryosit hücrelerin nükleit olmayan diskoid kısımlarından oluşur. Çekirdeği olmadığı halde hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterir. Protein üretemezler. Hematopoetik sitokin olan trombopoetin megakaryosit çoğalması, gelişmesi ve platelet oluşumunda önemli rol alır. Trombopoetin megakaryosit yüzeyinde olan c-MPL reseptörlerini uyararak hücre çoğalması ve protein sentezini başlatır. Il-6, Il-1 ve TNF-alfa da prekürsör hücreleri uyarır. Il-6 karaciğerden trombopoetin yapımını artırır ve megakaryositteki Il-6 reseptörü üzerine etkilidir. Tekrarlayan endomitoz sonrası megakaryositin çekirdeği poliploidal şekle gelir ve normal platelet fonksiyonunu sağlayan granüller, organeller, membran oluşumunu hızlandırır. Platelet sayısı ve büyüklüğü megakaryositin ploid derecesine bağlıdır. Çekirdek ploid büyük oldukça daha çok sitoplazma ve spesifik proteinler içerir. Aktive olunca hücre psödopod benzeri işlem ile protoplatelet oluşturur. Megakaryosit ile platelet arası formdur. Platelet organelleri içeren megakaryositin sitoplazmik uzantılarıdır.

Kök hücreden küçük olmaları damar migrasyonunu sağlar. Pulmoner damarlarda bulunan protoplatelet, dolaşımdaki platelettten 100 kat büyük olabilir. Bu da sitoplazma fragmantasyonunu periferik dolaşımda başladığını gösterir.

Dolaşımdaki inaktive trombositler gerçekte morfolojik yapılarını değiştirmezler. Sayı, total platelet kitlesi, morfoloji ve fonksiyonundaki değişiklikler megakaryositin ploid yapısına, progenitör hücrenin olgunluk derecesine, koagülasyon ve inflamasyon sırasında platelet aktivasyonu ve aşınmasına etki eden faktörlere bağlıdır.

Plateletler, koagülasyon sisteminin önemli elemanları olup membranlarında adezyon reseptörleri, plazmalarında granüller bulunmaktadır. Membran ve granülleri megakaryositlerce üretilir. Normalde  $7.06 \pm 4.85 \mu\text{m}^3$  hacminde,  $3.6 \pm 0.7 \mu\text{m}$  çapında ve  $0.9 \pm 0.3 \mu\text{m}$  kalınlıktadır. Trombositler dolaşımda 8 ile 12 gün bulunur. Sağlıklı bireyde ortalama sayısı 140 000 ile 350 000/ $\mu\text{L}$ 'dir ve dolaşımdaki kısım (%70) ile dalaktaki değişim havuzu (%30) kısımlarına ayrılır. Trombositler 4 farklı granül içerir; bunlar,  $\alpha$ -granül (trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)), trombosit faktör 4,  $\beta$ -tromboglobulin,

fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü içerir), yoğun cisimler (ADP substansları, serotonin ve kalsiyum iyonlarını içerir), lizozomlar ve mikroperoksizomlardır (5).

Kanamayı durdurma işlevi ilk kez 1920’de Duke tarafından tanımlanmıştır. Platelet aktivasyonu normal hemostaz ve fibroz oluşumunda ilk basamaktır. Endotel hasarı sonrası ortaya çıkan subendotelyal kollajen ile karşılaşan plateletler, üzerindeki glikoproteinler, von willebrand faktör ve fibronektin aracılığıyla hasar gören yere adheze olur. Subendotelyal yapılara adezyon, esas olarak kollajenin GP Ia/IIa reseptörlerine bağlanması ve von Willebrand faktörün GP Ib reseptörlerine bağlanması yoluyla olur. Trombosit yüzeyinde GP IIb/IIIa reseptörleri en çok bulunan GP’lerden biridir. İstirahat durumunda GP IIb/IIIa reseptörlerinin fibrinojene afinitesi düşüktür. Aktivasyon ile değişiklik geçirerek fibrinojene afinite belirgin şekilde artış gösterir.

Bu şekilde aktive olan plateletler şekil değiştirip psödopod formunu alır ve hacmi artar. Lokal olarak sitoplazmik granül maddelerini salar. ADP, TXA2, PAF ve inflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, TNF-alfa) ile daha aktif hale gelerek fibrinojen yardımıyla agregasyon (yüzey glikoproteinlerinin birbirine bağlanarak plateletlerin kümelenmesi) oluşur. Trombosit agregasyonu temel olarak GP IIb/IIIa’ya bağlı fibrinojen ile olur. ADP, epinefrin, trombin, kollajen ve serotonin trombosit uyarılması için en önemli agonistlerdir.

VWF ve fibronektin adezyonu, ADP agregasyonu artırır. Ayrıca koagülasyon sisteminde yer alan trombin güçlü bir platelet aktivatörüdür. Aktivasyonun son basamağı platelet plaklarının oluştuğu agregasyondur. Sonuç olarak fibroz ve inflamatuvar süreç başlar. Damar duvarına trombositlerin yapışması, PGI2 gibi endotelyal vazodilatatör faktörleri ve NO gibi trombosit adezyonunu önleyen faktörleri uyarır (5).

Trombositlerden salınan PDGF damar düz kasının büyümesini uyarır ve fibroblastlar ile inflamatuvar hücreler için kemotaktiktir.

### **2.2.2. Mean Platelet Volume**

Son yıllarda MPV, trombosit fonksiyonlarının ve aktivasyonunun göstergesi olarak değerlendirilmiştir (6). Plateletlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, platelet büyüklüğüne bağlıdır. Büyük plateletler fonksiyonel, metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir (7, 8). Büyük plateletler küçük olanlara göre adezyona ve agregasyona daha yatkındır (7, 9). Daha büyük trombositlerin daha reaktif olması ve daha yoğun granüller içermesi, P-selektin ve glikoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) gibi membran reseptörlerini artmış oranda eksprese

etmesi nedeniyle artmış MPV kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi kabul edilir. Trombopoezin arttığı durumlarda, dolaşımda genç trombositlerin artmasına bağlı olarak ortalama trombosit hacminin de yükseldiği gösterilmiştir. Trombosit hacmi, megakaryositlerden trombosit üretimi sırasında düzenlenmekte ve belirlenmektedir (6).

Pek çok hormon ve immün sistemde rol alan mediyatör, trombopoetik hücrelerin olgunlaşması ve trombositlerin dolaşıma salınımında etkiye sahiptir. Bunlardan özellikle trombopoetin (TPO), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interlökin-1 (IL-1), TNF- $\alpha$  ve interlökin-6 (IL-6) önemlidir (9).

Fizyolojik olarak dolaşımda olan platelet sayısı ve bunların hacimlerinden oluşan sabit bir ‘trombosit kitlesi’ vardır. Bunun sağlanabilmesi için platelet üretiminin düzenlenmesi gerekir. Sağlıklı bireylerde MPV ile trombosit sayısı arasında ters ilişki bulunur. Bu dengede bozulmalar platelet fonksiyonlarında değişiklik ile sonuçlanabilir.

Kronik hastalıkların kemik iliği üzerinde etkisi sonucu platelet sayıları ve beyaz küre sayıları düşebilir veya artabilir. Sayı ile beraber hacimleri de değişerek işlevleri değişebilir. MPV artışını da içeren trombosit indekslerindeki hızlı (dakikalar-saatler içerisinde) değişiklikler; trombositlerde protrombotik ve proinflamatuvar maddelerin sentezi, alfa granüllerin içeriklerini boşaltması ve dalaktan oldukça reaktif trombositlerin salınımı sonucu olabilir (10,11).

Platelet hacim değişkenleri (MPV ve PDW) 1980’lerden beri otomatik kan sayımı ile hesaplanmaktadır ancak klinikte platelet sayısı üzerinde daha çok durulmaktadır. Hacim değişkenleri büyüklüğü değerlendirmede objektiftir ve maliyet oluşmadan kan sayımı ile bakılabilir. Ölçüm yöntemleri ile ilişkili olarak tam kan sayımı ve beyaz küre dağılım analizinde antikoagülan olarak etilen diamin tetra asetik asit (EDTA)’in kullanımı önerilmektedir. Sitrat ise daha çok koagülasyonla ilgili çalışmalarda kullanılmaktadır (13). EDTA’ya bağlı psödo-trombositopeni düşünülen durumlarda, antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanılabilir. Trombosit sayımının tam kanda yapılması tercih edilmektedir.

MPV ısıdan ve kullanılan antikoagülandan etkilenmektedir. Potasyumlu EDTA’lı tüplere alınan kanlarda trombosit hacmi asid-sitrat-dekstroz (ACD)’lu tüpe alınanlara göre daha büyük ölçülmekte ve büyüklük farkı zamanla artmaktadır (13–15).

EDTA’lı kan örneklerinde 30 dakika sonra, antikoagülan kullanılmaksızın 30 saniye içinde bakılan kan örneklerine göre MPV, %12-20 arasında değişen değerlerde artış

göstermektedir(15,16). Yine EDTA'lı kan örnekleri 60-120 dakika bekletilirse bu artış %3.4 oranında olmaktadır (16). Sitratlı kan örneklerinde ise trombosit hacmi 1-2 saat içinde %3-10 oranında artmaktadır. ACD'li kan örneklerinde de sıcaklığa bağlı trombosit boyut artışı gözlemlenmektedir (13).

MPV'nin normal değeri 4.5-8.5 fL(fentolitre) olarak belirlenmiştir (ortalama 6.5 fL). Genç ve çocuklarda değeri daha yüksektir. Kadın ve erkeklerde sabittir ve kadın menstrüel siklusa etkilenebilir. Yoğunluk, fonksiyon, hacim olarak birbirinden farklılık gösterirler. Dolaşımında olan plateletlerdeki bu farklılıklar kemik iliğinde olan üretim sırasındaki etkenlere bağlı oluşur. Periferik yıkım durumunda MPV artar. Tüm bu değişikliklerle beraber MPV'ye hastalıkların etkisi de vardır.

### **2.2.3. Mean Platelet Volume Ölçümü**

Otomatik kan hücre sayım cihazları ile tam kan sayımının bir parçası olarak trombosit sayısı ve boyutu elde edilmektedir. En yaygın kullanılanı ortalama trombosit hacmidir (MPV). Trombosit hacminin, tam kan hacmine bölünmesi ile elde edilen 'plateletcrit' değerinin; toplam trombosit sayısına bölünmesi ile elde edilir. Pek çok otomatize kan hücre sayım cihazında trombosit sayımı farklı teknolojiler ile sağlandığından, normal MPV aralığı, kullanılan metoda göre değişiklik göstermektedir. MPV, femtolitre (fL) birimi ile belirtilmektedir (18). Trombosit fonksiyon ve aktivasyon göstergeleri olan agregasyon, tromboksan A2 (TxA2) salınımı, beta-thromboglobulin (Beta-Tg) salınımı, prokoagülan aktivite veya adezyon molekül ekspresyonu gibi; MPV de trombosit aktivitesi ile korelasyon göstermektedir (18).

Tam kan sayımı sırasında kullanılan metod, ortam ısısı ve antikoagülan maddeye göre platelet yapısı değişir. Sodyum sitrat ile diskoid, etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) ile izovolumetrik-sferik şekil oluşur. Literatürde EDTA ile plateletler zamanla şişer ve bu durum 24 saate kadar sürer. Normal MPV değeri EDTA ile yükselir. (7-13 fL). Sodyum sitratta ise MPV değişikliği olmamaktadır(19,20). MPV ölçümünde impedans veya optik ölçüm metodları kullanılır. İmpedans ölçümü ile normal MPV 8-13 fL, optik ile ölçümde ise 7.4-11.2 olarak belirlenmiştir. İmpedans ölçümünde EDTA kullanılırsa MPV ilk 2 saatte maksimumu olacak şekilde 24 saat boyunca artar(21,22). Optik ile ölçümde ise ilk 2 saatte %10 azalır (12,23).

İlk 3 saatte 37 derecede %3 değişirken oda sıcaklığında %20 artış gösterir. Çeşitli çalışmalarda EDTA, MPV üzerinde değişiklik yaptığı gösterilmiştir. %30 oranında artış olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (24).

MPV ölçümü için en iyi antikoagülan 0.2 mol/l kan /sitrat (4/1)'dir. Daha düşük oranlarda MPV'yi yükseltebilir ama EDTA ile karşılaştırıldığında kabul edilebilir bir orandır (21). Parametreler pek çok değişkenden (kullanılan teknoloji, hasta popülasyonu, numunenin saklandığı sıcaklık, kullanılan antikoagülan, numunenin analiz edilmeden önceki bekleme süresi) etkilendiğinden; her laboratuvar kendi referans aralığını belirlemelidir.

#### **2.2.4. Mean Platelet Volume Klinik Önemi**

Trombosit stimülasyonu ya da trombosit üretim düzeyi ile MPV değeri ilişkili olduğu halde klinik kullanımı yeterli değildir. Son yıllarda çeşitli hastalıklarda MPV düzeyleri açısından araştırmalar yapılmıştır. Normalde trombositler megakaryositlerden serbestleştiği zaman heterojendir, hepsi büyük ve yoğun değildirler, aynı zamanda küçük ve daha az yoğun olabilirler (13).

Trombositopeni-trombositoz ayırımında, platelet sayısı normalken anormal üretimin tanınmasında hacim değişkenleri kullanılabilir. Trombositopenide kanama diyatezi belirlenmesi santral-periferel ayırımında yararlı olabilir. Yıkım artışı-yapımda azalma/hipersplenizm ayırımında ve myeloproliferatif/talasemik ayırımında faydalıdır. İdiyopatik trombositopenik purpura, Bernard soluier sendromu, preeklampsi, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) durumlarında makrotrombositler olup MPV artışı görülebilir. Kemik iliğini tutan kanserlerde MPV normaldir. Demir eksikliği anemisinde azalma gözlenir ancak arttığını gösteren çalışmalar da vardır. KML ve talasemide MPV artar ancak trombositopeni olmaz. Kronik lenfoid lösemide ise MPV normaldir. Megaloblastik anemide heterojenite ve düşük MPV vardır.

Akut koroner sendrom, DM, SVO, preeklampsi, hiperkolesterolemi, sigara, sepsiste MPV artışını gösteren çeşitli çalışmalara vardır. Artmış MPV; koroner arter hastalığı olan bireylerde miyokard enfarktüsü için ;ayrıca miyokard enfarktüsü sonrasında ölüm veya rekürren iskemik olaylar için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (25).

Yapılan başka bir araştırmada ise kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine sahip hastalardan sadece hiperlipidemik olanlar çalışma dışı bırakıldığında; hasta grubunda kontrol grubuna göre MPV'nin anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir (27). Bilinen kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine sahip hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmalarda, tip 2 diyabet, bozulmuş açlık glukozu, insülin direnci, hipertansiyon, hiperlipidemi, metabolik sendrom ve sigara içimi öyküsüne sahip hastalarda MPV'nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (27,28).

Kan örneklerinin daha standart bir yöntem ile hazırlanmasıyla ortalama trombosit hacminin ölçümü, vasküler hastalıklar da dahil olmak üzere pek çok klinik tablonun tanı ve izleminde yararlı olabilir (13).

Serebrovasküler hastalıklar daha sıklıkla yaşlılarda görülmekle birlikte, daha gençlerde de karşımıza çıkabilmektedir. İskemik inme patofizyolojisinde, plateletlerin kritik rol oynadığı gösterilmiştir. Hemorajik inme vakalarında iskemik inmeye göre MPV değerlerinin daha fazla arttığı gösterilmiş ve inme tipi ayrımında kullanılabileceği önerilmiştir (30). MPV değerinin akut inme sonrası kısa dönem sonuçlar için bağımsız prediktör olduğu ve tanısız olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (30). Normal ritmi olan, kalp yetmezliği ve atrial genişleme olmayan hastalarda MPV değerinin yüksek olması iskemik inme riskinde artışa sebep olduğu ve bağımsız prediktör olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (31). Akut inme durumlarında bakılan hacim değerlerinde platelet sayısı azalırken MPV değerinin arttığı gösterilmiştir. İskemik inmede MPV değerleri daha yüksek bulunmuş ve EDTA kullanılan örneklerde ise daha da yüksek bulunmuştur. Platelet sayıları ise iskemik ve hemorajik inmede düşük olarak bulunmuştur (2).

Koroner ateroskleroz ve komplikasyonlarının patogenezinde trombositler ve onların damar duvarı ile etkileşimleri büyük önem taşımaktadır. Aktif plateletlerin yol açtığı proaterojenik ya da trombojenik durum, iskemik kalp hastalığı ve komplikasyonlarının ana nedenlerinden biridir. Trombosit aktivitesini gösteren testlerin standardizasyonunda yaşanan güçlükler ve kardiyovasküler ya da kullanılan diğer grup ilaçların trombositler üzerindeki muhtemel etkileri bu konuda yapılan kontrollü çalışmaları güçleştirmektedir (5).

Ortalama trombosit hacminin son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda akut miyokard enfarktüsü, kararsız anjina pectoris, iskemik kalp hastalığında artmış olduğu gösterilmiştir (32–34).

Akut koroner olaylarda trombosit hiperreaktivitesi ve lokal trombosit aktivasyonunun nedensel rol oynadığı savunulmaktadır (35). Akut koroner sendromlu hastalarda artmış trombopoetin düzeylerine bağlı olarak trombosit sayısında ve MPV değerlerinde artış gözlenmektedir (34). Artmış MPV, akut miyokard enfarktüsü ve koroner arter hastalıkları için risk faktörü olarak kabul edilirken, tekrarlayan miyokard enfarktüsü açısından da bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (37). Koroner arter hastalığı olan vakalarda Endler ve arkadaşları MPV'nin >11.6 olmasının, Khandekar ve arkadaşları ise 9.6 fL'nin üzerinde olmasının miyokard enfarktüsü açısından risk göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (32,37). Anstabil anjinada ise trombosit sayısı azalmışken MPV'nin artmış olması trombosit yıkım hızının yapım hızından yüksek olduğunu düşündürmektedir. Bu durum trombüs oluşumu sırasında büyük trombositlerin tüketimi ve koroner arter tıkanmasıyla ilişkilidir.

### **2.3. Pulmoner Embolizm**

#### **2.3.1. Pulmoner Emboli Tanım**

Pulmoner emboli (PE), sıklıkla derin bacak venlerinde meydana gelen derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonu olarak oluşur. Aksiller ven, subklaviyan ven, kadınlarda pelvik ven daha az görülebilen yerlerdir. Trombüsten kopan materyallerin pulmoner arter ve dallarını tıkamasıyla gelişir. Nadiren hava, yağ, tümör parçası, amniyon gibi materyaller de sebep olabilir. PE ve DVT'nin çoğu zaman birliktelik göstermesi nedeniyle ikisini anlatırken venöz tromboembolizm (VTE) terimi kullanılabilir.

#### **2.3.2. Epidemiyoloji**

VTE 100-200/100 000 yıllık insidansı ile en sık görülen üçüncü kardiyovasküler hastalıktır (38). Akut PE'de en ciddi klinik olarak ölüm gelişebilirken kronik duruma da dönüşebilir. VTE'nin önlenabilirliği mevcuttur. Genellikle DVT sonucu geliştiğinden, PE hakkındaki verilerin çoğu VTE'yi bir bütün olarak inceleyen çalışmalardan elde edilmiştir (39).

Asemptomatik olup tesadüfen saptanabildiği gibi tanı konamadan ani ölümler de görülebildiğinden PE'nin epidemiyolojisini belirlemek zordur. PE mortalitenin, morbiditenin ve hastane yatışının en önemli nedenlerinden biridir. Çalışmalarda çocuklarda hastanede yatanlarda 100 binde 53-57, toplumda ise 1.4-4.9 insidansı olduğu gösterilmiştir (40).

VTE insidansında çeşitli etmenler rol almaktadır. Erkek ve kadınlar arasında görülme sıklığı benzerdir. Kadınlarda oral kontraseptif ve gebelik riski artıran durumlardır. Yaş ilerledikçe VTE gelişme riski artar. Kırk yaşından büyük hastalar daha risklidir ve her on yılda yaklaşık iki katına çıkar. Irka, mevsime göre görülme sıklığı değişkenlik gösterir. Sigara hem kardiyovasküler hastalıklar için hem de VTE için risk faktörüdür. Tabi kardiyovasküler hastalıklarda da VTE artmaktadır (41).

Her hastalıkta olduğu gibi genetik faktörlerin etkisi yadsınamaz. En sık görülen faktör V Leiden ve protrombin mutasyonları dışında protein C, protein S, antitrombin eksiklikleri de bilinmektedir (42).

### **2.3.3. Etiyoloji**

VTE etiyolojisinde genetik ve çevresel etkenler vardır. VTE geçici veya geri döndürülebilir bir risk faktöründe görülebildiği gibi sebep olmadan da görülebilir. Cerrahi, travma ve kırıklar, uzun süre hareketsizlik, gebelik gibi durumlarda risk artışı bilinir ama kanser en önemli risk faktörüdür (41). Tabi kanserin türüne göre de risk artmaktadır. Hematolojik maligniteler, akciğer kanseri, gastrointestinal kanser, pankreas kanseri ve beyin kanseri en yüksek riski taşımaktadır (43,44).

Erkek ve kadınlarda görülme sıklığı aynıdır. Kadınlarda OKS kullanımı en önemli risk faktörüdür. Gebelik gibi durumlarda görülme sıklığı artmaktadır. Hatta anne ölümlerinin en sık nedeni olarak düşünülmektedir (46). Sigara, obezite, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diyabetes mellitusun (DM) da risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir (46,47).

Miyokard enfarktüsü PE oluşumunu arttırdığı gibi, VTE miyokard enfarktüsü riskini arttırır (48,49).

#### 2.3.4. Risk Faktörleri

Virchow triadında bulunan damar endotel hasarı, hiperkoagulabilite ve staz faktörlerinden en az birinin bulunduğu tespit edilmiştir (50). Genetik risk faktörlerinden Faktör V Leiden, hiperkoagulabilite yapan yaygın bir mutasyondur ve riski 10 kata kadar arttırdığı tespit edilmiştir (51). Protrombin gen mutasyonu VTE'li hastaların %7'sinde saptanabilir ve tromboz riskini üç kat artırabilir (40).

Kalıtsal bir durumu olan hastaların tromboz gelişenlerinde %50 oranında edinsel bir etken olduğu gösterilmiştir. Herediter trombofili yaklaşık yarısında mevcuttur ve en sık aktive protein C rezistansı görülür. Tekrarlayan VTE'de %20-60 oranındadır.

Edinsel faktörlerin bir kısmı akut VTE sebep olur. Cerrahi, kanser, immobilizasyon, sigara, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, geçirilmiş VTE gibi bazıları hayat boyu gelişme riskini artırır. Emboli geçiren bir hastada tekrar emboli geçirme riski %30 kadardır. VTE risk faktörleri **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Venöz Tromboemboli Risk Faktörleri

| Genetik risk faktörleri   | Kazanılmış risk faktörleri |
|---------------------------|----------------------------|
| Antitrombin 3 eksikliği   | Cerrahi                    |
| Protein C ve S eksikliği  | KKY öyküsü                 |
| Faktör V Leiden mutasyonu | Kanser                     |
| Plazminojen eksikliği     | Geçirilmiş VTE             |
| Protrombin mutasyonu      | İmmobilizasyon             |
|                           | OKS kullanımı              |
|                           | Travma                     |
|                           | Gebelik                    |

### 2.3.5. Pulmoner Emboli Patofizyolojisi

Akciğer dokusu oksijeni 3 yolla alır; ventilasyon, pulmoner dolaşım ve bronşial dolaşım. PE'de akciğerin beslenmesini bronşial dolaşım destekler. Damar tıkanıklığı sonrası etkilenen akciğer kısmında ventilasyon devam eder. Bu kısma ölü boşluk denir ve bu kısımdan karbondioksit atılımı bozulur. Arteriyel CO<sub>2</sub> artışına eklenen hipoksi solunum merkezi kemoreseptörleri uyarak hiperventilasyona sebep olur. Hiperventilasyon sonucu olarak alveolar hipokapni gelişir. Oluşan hipokapni ile birlikte dolaşım yetersizliği sonucu bronkokonstrüksiyon ve kollaps gelişir. Kollaps gelişimine sürfaktan yapımının azalması katkı sağlar. Bu olaylar daha sonra alveolar ödem ve hemorajiye ilerler. Atelektazi-kollapsın da şiddetini arttırdığı ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu hipoksi ile sonuçlanır. Mediyatörler bu patolojik olayda da rol alır. Endotel hücreleri, akciğer mast hücreleri ve tabi ki trombüsteki plateletlerden salınırlar. Serotonin ve TXA<sub>2</sub> en önemlileri olmak üzere diğerleri histamin, lökotrienler, PAF, PGF<sub>2</sub>-alfa'dır. Bu maddeler konstrüktör maddelerdir ve hem bronş hem de arter konstrüksiyonuna sebep olur. Refleks yolla oluşan vasospazm bu olaya eklenir. Sonuç olarak pulmoner arter basıncında artış meydana gelişir. Sağ yetmezlik gelişmesi ile önceki sebeplere bağlı oluşan hipoksi derinleşir. Kardiyak output düşük olması durumunda zaten hipoksik olan hastanın durumu iyice kötüleşir ve hemodinami bozulur. Pulmoner arter yatağının %30-50'si tıkanırsa klinik belirginleşir. Hemodinamik olarak pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül yetmezliği ya da sağ ventrikül enfarktüsü ile sonuçlanan sağ ventrikül yüklenmesi gelişebilir (52). Bu tıkanma sonucu pulmoner arter basıncı kısa sürede 40 mmHg üstüne çıkarsa sistolik disfonksiyon ve kardiyovasküler kollaps gelişir (53). Kronik kardiyak hastalığı olanda tıkanma az olsa da PAB değerinde yükseklik görülebilir. Tıkanma derecesi ile pulmoner hipertansiyon arasındaki ilişki değişkendir. Arter yatağının %25'inin tıkanığında pulmoner hipertansiyon gelişebilirken, daha büyük tıkanıklarda basınç artışı minimal olabilir. Sempatik aktivasyon sonucu inotrop-kronotrop uyarılma, vazokonstriksiyon sonucu artmış PAB oluşur. Sistemik vazokonstriksiyon sonucu oluşan venöz dönüşde artma ile kardiyak debi artışı durumu kısmen stabil hale getirir. Uzun dönemde artan O<sub>2</sub> ihtiyacı ve koroner perfüzyon bozukluğu kardiyak kompensasyonu engeller.

Embolik tıkanma derecesi ile klinik bozulma ya da tüm ölümler arasında bir ilişki tespit edilememiştir (54). Ana pulmoner arter tıkanıklıklarında klinik kötüleşme ya da mortalite riskinin, segmenter-subsegmenter tıkanıklara göre daha yüksek oranlarda olduğu

görülmüştür (54). Mekanik tıkanma yanında TXA2 ve serotonin gibi mediyatörler ile gelişen vazokonstriksiyon pulmoner hipertansiyona katkıda bulunur. Ayrıca bronkokonstriksiyon ve perfüzyon bozulması yaparak hipoksi gelişimini arttırır (53). Bozulan perfüzyon yerinde bir süre sonra atelektazi gelişir. Pulmoner tromboemboli sonrası iskemik enfarkt oluşması %10 altında görülür. Kardiyak fonksiyonun normal olması, bronşial arter ile perfüzyon sağlanması, akciğer doku ventilasyonunun olması ile canlılık devam eder. Bu mekanizmalarda yetersizlik varsa enfarkt gelişebilir.

Trombolitik sistem birkaç günde, genelde 1-2 günde aktifleşir ve rekanalizasyon başlar. Yaklaşık 4-8 haftada bu süreç tamamlanır. Rekanalizasyon olayı ise hastaların yarısında tam olur, diğerlerinde rezidü kalır (55). Tekrarlayan emboli gibi bu olayın gerçekleşmediği durumlarda PHT gelişebilir.

### **2.3.6. Pulmoner Emboli Klinik Belirti ve Bulguları**

Klinik belirti ve semptomlar spesifik olmadığından tanı zorlaşır. Şüphe varsa ileri tetkik gerekir. PE'ye özgü olmamakla birlikte en sık görülen bulgular nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, nadir olarak senkop şeklindedir. Burdaki göğüs ağrısı genelde plöretik vasıftadır ve hemoptiziden daha sık görülür. Kollaps durumunda dahi bu belirtiler görülmeyebilir. Bacakta ağrı, şişlik, kızarıklık, ısı artışı, homans belirtisi görülebilir. DVT'nin bu belirti ve bulguları hastaların yarısından azında görülür. Hipotansiyon ve şok olması anstabilite kriteridir. Hipotansiyon volüm eksikliği veya sepsisten kaynaklanmaması, sistolik 90 mmHg altında olması veya 40 mmHg ani düşmesi gerekir (40).

Asemptomatik olup başka hastalıklar için yapılan tetkiklerde tesadüfen saptanabilir. Minör PE denilen grup tanı koyma zorluğu yaşanan gruptur. Pulmoner sistemin %50'den azı tıkanmıştır ve genelde hastalar semptomsuzdur. Ventrikül fonksiyonları ve perfüzyon normaldir. Açıklanamayan göğüs ağrısı ve takipne varlığında düşünmek gerekir.

Göğüs ağrısı plevral irritasyona bağlı gelişir ve AKS, aort diseksiyonu gibi durumlarla ayırıcı tanı gerektirebilir. Nefes darlığı şiddeti değişken olabilirken altta yatan akciğer veya kalp hastalığı olanda daha şiddetli olabilir. İstirahatte olması daha anlamlıdır. Bulgu olarak ise en sık takipne görülür. Hastaların %30'unda PE riskini artıracak etken bulunamaz. Sıklıkla görülen hipokapnik-hipoksik kan gazı analizi normal görülebilir.

Akciğer grafisi genellikle normaldir. Ayırıcı tanıda yararlıdır. EKG’de anterior T negatifliği, sağ dal bloğu, S1q3T3 gibi sağ yüklenme belirtileri görülebilmese rağmen en sık ve bazen tek bulgu olarak sinüzal taşikardi görülür.

Pulmoner embolilerin %80’i küçük olduğundan klinik oluşturmaz ve fibrinolitik sistem ile kaybolur. Bu süreçte bronşial arter ile akciğer dokusu canlılığı sağlanır.

Masif PE denilen %5 vakada pulmoner sistemin büyük kısmı tıklandığından ani ölüm, pulmoner arter basıncında artma, kalp iş yükü artmasına bağlı akut sağ kalp yetmezliği ve şok görülür. Miyokard beslenmesi bozularak iskemi gelişir. Dispne, takipne, senkop ve göğüs ağrısı gelişebildiği gibi, göğüs ağrısı ve nefes darlığı oluşmadan mortalite gelişebilir. Mortalite %40 kadardır ve ölümlerin %90’ı tedavi almayanlarda görülür.

Geri kalan vakalarda tıkanan arterler son arter olduğundan enfarkta neden olur. Çok küçük bir kısımda tekrarlayan emboli ile sağ kalp yetmezliği ve pulmoner skleroz gelişir.

#### **2.3.6.1. Pulmoner Emboli Klinik Olasılık Değerlendirilmesi**

Prospektif çalışmalar (PIOPED- Prospektif Investigation on Pulmonary Embolism Diagnosis) ile doğrulanan tahmin yöntemleri vardır ama tanıda belirli standart yoktur. Şüphelenilen hastalarda klinik ve risk faktörlerine göre düşük, orta ve yüksek diye sınıflandırma yapılır ve tedavi yaklaşımı buna göre belirlenir (56).

Bunlardan en sık kullanılan Wells skorlamasıdır. Subjektif kriter olması nedeniyle revize Cenevre yönetimi ile daha basit ve standardize edilmiştir. Klinik uygulama için basitleştirmeler yapılmaktadır. İki skorlamayı karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır ve bazılarında Wells bazılarında revize Cenevre daha etkin bulunmuştur. Yapılan bir meta analizde PE tanısı için düşük risklide %10, orta risklide %30, yüksek risklide %65 doğruluk saptanmıştır (57). Daha sonra oluşturulan “Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri” (PERC-The Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria)’nde yüksek sensitivite ve negatif prediktif değeri tanımlanmıştır. Düşük riskli hastalarda PE dışlamada kullanılabileceği söylenmiştir. YEARS algoritması düşük riskli hastalarda PE dışlamada güvenli olduğu ve BT anjiyo kullanımını azalttığı bildirilmiştir (59).

#### **2.3.7 Pulmoner Embolide Tanı**

Spesifik bulgu olmadığından tanı zorlaşır. Yapılan tetkikler kesin tanı için yeterli olmayıp ayırıcı tanıda faydalıdır. En önemli unsur PE’den şüphelenmektir. En iyi tanısal tetkik genel olarak BT’dir.

Fizik muayenede en sık görülen bulgu takipnedir. Taşikardi, düşük oksijen saturasyonu görülebilir. Akut sağ ventrikül yetmezlik bulguları ve hipotansiyon görülebilir (59). Oskültasyon genellikle bulgu vermez. Hırıltı, ral olması durumunda diğer tanılar düşünülür. Kardiyak oskültasyonda S2 ya da S3 çok nadirdir. DVT bulguları (ekstremitelerde şişlik, hassasiyet, kızarıklık, Homans bulgusu) fizik muayenede saptanabilir.

PE'de en sık görülen EKG değişikliği sinüs taşikardisidir. S1q3T3 paterni, P pulmonale, atrial fibrilasyon, atrial flutter, düşük voltajlı QRS kompleksi DIII ve aVF'de Q dalgası, V1'de QR, sağ aks sapması ve sağ ventrikül yüklenme bulguları (sağ dal bloğu, V1-3 ya da V4'e kadar T negatifleşmesi, V5'de S dalgası, V4-6'da ST çökmesi, V1, aVR ve DIII'de ST yükselmesi) diğer görülebilecek EKG bulgularıdır (61). Buradaki EKG değişiklikleri PE'ye özgü değildir. Yapılan bir çalışmada hastaların %25'inde normal EKG olduğu, en sık anormalliğin sinüs taşikardisi olduğu görülmüştür (61).

Akciğer grafisi genellikle anormaldir ama tanısal değeri düşüktür. Hastaların dörtte birinde normaldir. En sık görülen atelektazidir. Görülen bulguların spesifikliği yoktur. PE ayırıcı tanısında yardımcı olur. Solunum fonksiyonlarını gerçek zamanlı değerlendirmek için dinamik akciğer grafisi önerilmiş, kontrast gerekmeden perfüzyon kusurlarını saptadığı tespit edilmiştir (62).

Arter kan gazı PE tanısında kullanımı sınırlıdır. Hipokapni, respiratuar alkaloz, parsiyel alveolar-arteryel oksijen gradiyentinde  $[p(A-a)O_2]$  artma, parsiyel oksijen basıncında ( $PaO_2$ ) düşme (hipoksemi) görülür.  $PaO_2$  normal olabileceğinden ekartasyon için kullanılmaz.

D-dimer fibrinin plazmin tarafından yıkılması sonucu ortaya çıkan üründür. Koagülasyon ve fibrinoliz göstergesidir. VTE'de artışından dolayı tanıda yararlıdır. Bir çok durumda arttığından dolayı PE için spesifik değildir (63). Ancak VTE'de normal D-dimer çok görülmediğinden negatif prediktif değeri yüksektir (40). ELISA (Enzyme linked immunosorbent assays) yöntemi D-dimer için referans analizdir. D-dimer için eşik değer 500  $\mu g/L$  olarak kabul edilir (64). Yapılan çalışmalarda yaşla birlikte D-dimer değerinde bir artış olduğu gösterilmiştir (65).

"Yaşa göre düzeltilmiş D-dimer yorumlanması" yöntemine göre D-dimer değeri " $Yaş \times 10$ " olarak hesaplanır. DVT tanı olasılığı düşük hastalarda cut-off değeri iki kat daha yüksek hesaplanmış ve "Klinik olasılık ayarlı D-dimer yorumu" denilmiştir (66).

Tanısal doğruluk için yapılan Yapılan bir çalışmada D-dimerin 50 yaş altında en iyi sonuç verdiği ve YEARS skorlamasının en iyi performans gösterdiği söylenmiştir (67).

D-dimer ve kullanıldığı skorlamalar BTPA kullanımını azaltmıştır. Düşük ve orta risk grubunda D-dimer negatifliği PE dışlanmasında kullanılabilir (68). Yüksek risk grubunda D-dimer negatifliği, PE'yi tek başına dışlayamaz (Negatif prediktif değer <%80) (69).

Plazma laktat konsantrasyonu normotansif durumda bile doku hipoperfüzyonunu gösterir. Kan gazı ile kolayca elde edilir. Plazma laktat düzeyi 2 mmol/L ve üzeri anlamlı kabul edilmektedir. Komplikasyon, mortalite belirlemede, tanı ve prognozda yararlı olabileceği söylenmiştir.

Sağ ventrikül yetmezliğinde oluşan enfarkt alanlarından troponin T ve I salınımı olur. BNP ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptit (NT-proBNP) ventriküldeki yüksek dolma basıncı sonucu ventrikül kaslarından salınır. Mortalite ve klinik seyir için kullanılır.

Ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi şüpheli PE olgularında kullanılabilecek bir noninvaziv tanı yöntemidir. Spiral BT'nin kullanılmadığı böbrek yetmezliği, kontrast alerjisi gibi durumlarda alternatif seçenektir.

Ventilasyon sintigrafisi (V/Q) kan akışı ve havalanma arasındaki uyumsuzluğu belirler. Subakut dönemde embolinin çözülmesiyle uyumsuzluğun görülmemesi, konjenital anomali, venöz tıkanma, pnömoni, fibroz, pnömotoraks, radyasyon pnömosinde uyumsuz defektin görülmesi, ventilasyon ile perfüzyon birlikte bozulmasıyla uyumlu defekt görülmesi gibi durumlar nedeniyle spesifikliğı azalır. Perfüzyonda homojen ışıma varsa %100'e yakın oranda PE'yi ekarte edebilir. Ventilasyon/perfüzyon tek foton emisyon tomografi (V/Q SPECT) ile tanıda doğruluk artmıştır. Kronik PE tanısı için altın standarttır.

Pulmoner emboli tanısında ve ekartasyonunda "altın standart" pulmoner anjiyografi ve dijital subtraksiyon anjiyografidir (DSA). Radyoopak madde verildikten sonra seri akciğer grafisi çekilerek yapılır. Subsegmental embolide yetersiz kalabilir ve mortalite, komplikasyon riski vardır. Dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA), hızlı ve kolay uygulanır, subsegmental emboli tespitinde daha iyidir ve komplikasyon nadirdir. Fakat tecrübe gerekir ve pahalıdır. BT anjiyografi sonrası kullanımı azalmıştır.

PE'de sağ ventrikül (RV) basıncında artma ve sağ ventrikül yetmezliği %30-40 oranında görülür. EKO ile tespit edilebilir ve risk sınıflaması, mortalite öngörüsünde yardımcıdır. Sağ fonksiyon bozukluğunu teyit edecek kesin EKO bulgusu yoktur. Negatif prediktif değeri %40-50'dir ve ekartasyon için kullanılmaz. Ayırıcı tanıda ve BT çekilemeyende yararlıdır. Yatak başı uygulanabilir. Sağ atrium, sağ ventrikül ve pulmoner arterdeki emboliyi göstermede transözefagiale göre daha yararlıdır (70). EKO'da görülen bulgular masif PE'de bulunur ve kliniğin ciddiyetini gösterir. Aort diseksiyonu, kardiyak tamponad gibi ciddi kliniklerin ayırıcı tanısında yardımcı olur.

DVT teşhisinde altın standart venogramdır fakat noninvaziv olarak en doğru tetkik USG'dir. Venokompresyon ve iki yönlü renkli doppler kullanılır. Sensitivite ve spesifitesi yüksek olduğundan (%90 ve %95) kompresyon USG ilk tercihtir.

Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA) acil durumlar için uygun değildir. Alternatif olabilir. MRA subsegmental pıhtıyı göstermedeki etkinliği düşüktür (64).

Bilgisayarlı Tomografi-Pulmoner Anjiyografi (BTPA) en sık kullanılan yöntem olmuştur. Parankim, plevra, mediastinal yapıların görüntülenmesini yaparak ayırıcı tanıda yardımcıdır (64). Ulaşılabilirliği ve hızlı olması avantajlarıdır. Radyasyon dozunun yüksek olması, kontrasta bağlı nefropati, anafilaktoid reaksiyon dezavantajıdır. Multi dedektör bilgisayarlı tomografi (MDBT) segmental kısma kadar yüksek çözünürlükle gösterebilir. Sensitivite ve spesifitesi yüksek olsa da klinik olasılık ile birlikte değerlendirmeye dikkat edilmelidir. Gebede gerekli ise kurşun koruması ile maruziyet azaltılabilir.

Diyafram ile diz arasında çekilen BT venografi ile bu bölgedeki venlerde olan trombus değerlendirilebilir ve DVT için altın standart tanı testidir. USG'ye üstünlüğü batin ve pelvisi de dahil etmesidir. PE %1-2 oranında insidental tespit edilmektedir.

### **2.3.8. Pulmoner Emboli Tanı Stratejileri**

Tanı konulmadan %25 mortal seyreder (71). Olasılık değerlendirme, D-dimer, USG, BTPA veya V/Q sintigrafisi standart yaklaşımdır (72). Bu testleri içeren algoritmaların kullanılması ile invaziv ve pahalı girişimlerin kullanılması azaltılarak tanıya gitmek amaçlanmıştır. Antikoagülasyonun kesilmesiyle VTE ataklarında tekrarlama ve ani kardiyak ölüm geliştiği tespit edilmiştir (73).

### **2.3.8.1. Şok veya Hipotansiyonun Eşlik Ettiği PE Şüphesi**

Şok ve hipotansiyon varlığı ciddidir. Ayırıcı tanılar açısından dikkatli olunmalıdır. Akut pulmoner hipertansiyon ve RV disfonksiyonu PE'ye bağlı olabileceğinden en faydalı test yatak başı EKO'dur. Ayırıcı tanıda da yardımcı olur. PE şüphesinde EKO'da bulgu varsa tedavi başlangıcı için yeterli sayılır. Bazen direk EKO'da trombüs görülebilir. TEE ve USG diğer yapılabilecek testlerdir. Stabil olunca kesin tanı için BTPA gereklidir. AMI ön tanısıyla anjiyoya alınan hastalarda koronerler normal ise PE tanısı için pulmoner anjiyo yapılabilir (41). İmkan varsa hasta başı alt ekstremitte kompresyon USG ile DVT bakılmalıdır. USG ile PE'ye yönelik sonuç alınırse tedaviye başlama için yeterlidir. Eğer olumsuz sonuç alınırse BT anjiyografi yapılmalıdır (74).

### **2.3.8.2. Şok veya Hipotansiyonun Eşlik Etmediği PE Şüphesi**

BTPA negatif sonuçları fazla olduğundan ilk basamak test olarak düşünülmemelidir. Klinik olasılık değerlendirme ile birlikte D-dimer kullanımı daha uygundur. Düşük riskli grupta 3 aylık tromboemboli görülme oranı düşüktür. Yüksek şüphe varlığında, ek hastalığı olanda, ileri yaşta D-dimerin negatif prediktif değeri düşük olduğundan gereksizdir. MDBT; D-dimer yüksekliğinde ikinci, yüksek riskli hastada ilk basamak testtir. Trombüs görüntülenmesi PE tanısını koydurur (76). Yüksek riskli hastada yanlış negatif MDBT nadirdir ve 3 aylık tromboemboli riski düşüktür (72).

Yüksek risk grubundaki hastalarda D-dimerin negatif prediktivitesi düşük olduğundan yerine spiral BT anjiyografi, V/Q sintigrafisi gibi ileri tetkik önerilmektedir (77). Stabil hastalarda pulmoner anjiyografi, yüksek risk grubunda olan ama non invaziv testler ile PE dışlanamayan olgularda endikedir (74).

### **2.3.8.3. Belirsizlik Alanları**

Subsegmental embolilerde MDBT'nin belli bir standardizasyonu sağlanamamıştır. Tanı yöntemi farketmeksizin 3 aylık sonuçlarda değişiklik görülmemiştir. BT kullanımı arttıktan sonra tanı artmasına rağmen mortalite değişmediği görülmüştür. BTPA ayırıcı tanılarda da faydalıdır. Düşük/orta risk grubunda tek dedektörlü spiral BT'nin normal olması tek başına PE'yi ekarte etmez. PE'yi dışlamak için ek olarak alt ekstremitte USG'de proksimal trombüs olmaması gerekir. Yüksek risk grubunda MDBT normal ise alt ekstremitte USG veya V/Q sintigrafisi ile ek inceleme yapmak gerekir. Ek olarak yapılan perfüzyon sintigrafisi de normal ise PE ekarte edilebilir.

Düşük/orta risk grubunda sintigrafi yanına ek test gerekir. Alt ekstremitte kompresyon USG kullanılabilir. İki test birlikte normal sonuç alınarak yapılan PE dışlamasında üç aylık VTE riski ortalama %0.6 civarındadır.

#### **2.3.8.4. Prognostik Değerlendirme Stratejileri**

Akut sağ ventrikül disfonksiyonu olması klinik gidişatı belirleyebilir. Ayrıca önceden var olan komorbid hastalıklar, senkop ve taşikardi de kötü prognoz ile ilişkilidir. Yapılan çeşitli araştırmalar sonucu prognozu belirlemede çeşitli algoritmalar önerilmiştir. PESI (the pulmonary embolism severity index) prognostik değerlendirmede kullanılan en kapsamlı onaylanmış skordur. Bunun nedeni PESI skorunun 30 günlük mortalitede düşük riskli hasta grubunu belirlemede daha başarılı olmasıdır. PESI on bir madde içermektedir. Karmaşıklığı azaltmak için altı madde içeren sPESI geliştirilmiştir. 30 günlük mortalitede benzer değerler saptanmıştır. HESTIA kriterleri, PESI ile benzer etkinlikte bulunmuştur.

BNP ve NTpro-BNP seviyeleri artabilir. Risk belirleme için en uygun NT-proBNP cut-off değeri 600 pg/mL dir (77). Orta riskli grupta miyokard hasarı için troponin önerilir. H-FABP'ın (heart-type fatty acid-binding protein) miyokard hasarını belirler ve prognostik skorlamada kullanılabilir (79). Glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) düşük olması mortaliteyi öngördüğü söylenmiş ve risk tespiti için kullanılabileceği belirtilmiştir (79).

Hiponatreminin klinik ve mortalite üzerine olumsuz etkisi bildirilmiştir (80). D-dimer seviyesi mortaliteyi öngörmeye kullanılabilir (40). Laktat seviyesi de prognozda yararlı olabilir (81).

Hiçbirinin tek başına normotansif PE hastasında erken prognoz riskini öngörmeye netliği yoktur ancak birlikte kullanılmasının prognostik değerlendirme sürecini güçlendirebileceği düşünülmektedir.

Hemodinamik anstabilite olması yüksek risktir ve reperfüzyon tedavisine başlanmalıdır. Hemodinamik stabilitesi olanlarda PESI veya sPESI ile risk değerlendirilmesi sonrası tedavi planlanır. RV disfonksiyonu ve troponin değerleri de katılarak risk değerlendirilir.

### **2.3.9. Pulmoner Embolide Tedavi Yöntemleri**

#### **2.3.9.1. Genel Destek Tedavisi**

Akut sağ ventrikül yetmezliği başta gelen ölüm sebebidir. Destek tedavisi önemlidir. Agresif sıvı tedavisi ile RV fonksiyonun bozulması daha hızlı olabilir. Reperfüzyon ve cerrahi-farmakolojik tedaviye kadar veya bunlara ek olarak vazopressörlerin kullanımı gereklidir (41). Trombolitik veya embolektomi kontraendike/gecikecekse, hipotansiyon için vasopressör denenebilir. Sistemik etkileri açısından dikkat edilmelidir. Nazal ya da maske ile verilen oksijen tedavisi, sağ ventrikül iskemisini ve artan pulmoner vasküler direncin kötüleşmesini önleyebilir (65). Solunum yetmezliği derinleşirse mekanik ventilasyon desteği verilebilir. RV disfonksiyonu oluşturabilir bu yüzden dikkatli ayarlanmalıdır. Seçili vakalarda ekstrakorporal kardiyopulmoner destek (ECMO) etkili bir yöntem olabilir (82).

#### **2.3.9.2. Antikoagülasyon**

Erken ölüm ve VTE tekrarlamasını engellemek için kullanılır. Tedavi stratejileri ilaçlara göre değişir. Hastanın risk durumuna göre ne kadar kullanacağı değişir. Tromboliz ile birlikte uygulanmasının kanama ve mortaliteye etkisi olmadığı söylenmiştir.

Yüksek ve orta riskli gruba parenteral antikoagülan hemen başlanmalıdır. Antitrombin 3 üzerinden etki eden heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve faktör Xa inhibitörü fondaparinux kullanılabilir. Heparin aPTT ile takip edilir ve doz ayarlaması yapılır. DMAH ve fondaparinux için etkinlik takibi gerekmez. Tanı kesinleştğinde heparin veya fondaparinux tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir (83).

Oral antikoagülanlara en kısa zamanda ve parenteral antikoagülanlarla birlikte başlanmalıdır. Oral olarak vitamin K antagonistleri (VKA) kullanılır. INR ile takip edilir. K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerini (faktör II, VII, IX ve X) sentez aşamasında inhibe ederler.

Rivaroksaban, apiksaban, edoksaban (direkt faktör Xa inhibitörleri) ve dabigatran [direkt trombin (faktör II) inhibitör] olmak üzere dört adet yeni nesil antikoagülan vardır. Takip gerektirmez ve avantajları daha fazladır.

### **2.3.9.3. Trombolitik Tedavi**

Masif PE’de pıhtı çözmeye, pulmoner arter basıncını düzelterek RV fonksiyonunu iyileştirmeye ve perfüzyonu düzeltmeye faydalıdır. Mortaliteyi azalttığı söylenmektedir (85). İlk 48 saatte etkinlik fazladır. Bir hafta sonra etkisi azalır. Streptokinaz, ürokinaz, alteplaz tedavide kullanılan ajanlardır. Alteplaz heparin ile verilebilirken, diğer iki ajan verilirken heparinin kesilmesi gerekir.

İkinci kez trombolitik tedavi mortalite ve yan etkiyi arttırdığından verilmez. Trombolitik tedavi, kesin veya göreceli kontraendikasyon oluşturan durumlarda uygulanmaması gerekir. Hipotansiyon olmadan hipoksemi, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu gibi ciddi klinik varlığında, kanama riski düşük ise trombolitik önerilir (39,83).

### **2.3.9.4. Cerrahi Embolektomi**

Hemodinamisi bozulan, trombolitik yanıtı beklenemeyecek veya yapılamayan/yanıt alınamayan hastalarda cerrahi embeloktomi yapılabilir. Sağ kalp boşluklarında trombüs varsa ilk seçenektir. İşlem yapılana kadar destek tedavisi (ECMO vb.) gerekebilir. Kanama ve kanama riskinin arttığı kontraendike durumlara dikkate edilmelidir.

Trombüsü uzaklaştırmak için diğer kontraendike durumlarda perkütan katater ile girişimsel müdahale düşünülebilir. Trombüse direk müdahale edilebilir veya beraberinde trombolitik tedavi verilebilir. Komplikasyonları ciddi olabileceğinden tecrübeli ekip gerekir.

### **2.3.9.5. Venöz Filtreler**

Alt ekstremitte DVT’si olan, tedaviye rağmen PE tekrarlayan, antikoagülasyon kontraendike olan hastalarda bir diğer seçenek venöz filtrelerdir. İnfrarenal inferior vena cavaya yerleştirilir. Üst ekstremitte, kalp boşlukları ve renal ven seviyesine yapılmaz. İşlem öncesi antikoagülanın kesilmesi gerekir. Komplikasyon nadir görülür. İşleme veya filtrenin kendisine bağlıdır.

## 2.4. Akut Miyokard Enfarktüsü

### 2.4.1. İnsidans ve Önem

Hastane dışı arrest oranı yüksek olduğundan insidansı tam bilinmemektedir. Buna rağmen en sık mortalite sebeplerindendir. Miyokard enfarktüsü ayrımı net değildir. KAH ayrımı stabil anjina pektoris ve akut koroner sendrom olarak kabaca yapılır. AKS ise unstabil anjina pektoris, akut miyokard enfarktüsü ve ani kardiyak ölüm şeklinde ayrılır. Akut miyokard enfarktüsü ise ST segmentinde olan elevasyona göre ST eleve ve non ST eleve (non Q da denir) olarak kabaca 2 gruptur. İkinci grupta ST çökmesi, T dalga negatifliği yer alır.

MI'ya bağlı mortalite eskiye göre düşmekte ve hasta sayısı azalmaktadır. Bu duruma daha sonra anlatılacak olan risk faktörlerinin düzeltilmesinin önemli etkisi vardır. Her ne kadar azalmış olsa da batı toplumlarında ve ülkemizde en sık mortalite sebebi olmaya devam etmektedir (85).

Bilinen risk faktörleri MI olgularının bir kısmını açıklamakta, risk belirlemek için ek faktörler araştırılmasına zemin hazırlamaktadır. Ortalama platelet hacmi de araştırılan faktörler arasındadır. Temel etken olan aterosklerozda plateletlerin majör rol aldığı bilinmektedir (5,25). Akut koroner sendrom, koroner arterlerde trombüs gelişmesi ile oluşur. Trombüs oluşumundan sorumlu olan olay ise aterosklerotik plaktaki ülserasyon veya rüptürdür. Bu kısımdan sonra platelet aktivasyonu çok önemli bir rol oynar (5,86). Aterosklerotik plakta fibröz kapak, yüksek lipid içeriği, düz kas hücresi, ve zengin makrofaj monosit bulunur (87,88). Mononükleer hücrelerden salınan monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1) ve matriks proteazları rüptür gelişiminde ana etken düşünülmektedir. 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri ile MI insidansında azalma saptanması, bu maddelerin lipid, kemokinler ve diğer plak içeriklerine karşı olumlu etkileri olmasından dolayı, bu düşünceyi destekler niteliktedir (89,90).

Rüptür veya ülserasyon sonrası plateletler adezyon ve agregasyon ile trombüs oluşturur. Aktive olan koagülasyon sistemi ile kararlı hale gelir. Trombüsün yaptığı tıkanıklık sonucu eğer kollateral dolaşım yoksa ST eleve miyokard enfarktüsü gelişir. Tam tıkanıklık olmadığı durumlarda diğer klinikler görülebilir. Olayın geç dönemlerinde trombüse müdahaleden çok sebep olan etkenlere yönelmek daha etkilidir. Vasküler sistemdeki plateletler boyut olarak heterojen dağılımdadır ama aktivite artışı sonrası boyutlarda artış olur. Daha önce de bahsedildiği gibi boyutları artmış plateletlerin aktivitesi

ve trombotik etkisi artar. KAH ve AMI'da MPV artışını gösteren çalışmalar olmasına rağmen tanısal değeri kesin değildir.

#### **2.4.2. Patofizyoloji**

Tüm akut miyokard enfarktüslerinde ve koroner arter hastalıklarında temel sebep koroner arterlerdeki aterosklerozdur. Miyokard enfarktüsünün yaklaşık yarısı 65 yaş altında görülmekte olup ölenlerin ise yaklaşık üçte biri 55 yaşın altındadır (91).

Koroner arter hastalığı, ülkemizde de en sık ölüm sebebidir. Risk faktörlerine yönelik müdahale, morbidite ve mortalitenin azaltılması için en önemli yaklaşımdır. Düzeltilebilir risk faktörlerinin kontrol altına alınması temel tedavi yaklaşımıdır.

##### **2.4.2.1. Ateroskleroz Patogenezi**

Kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni aterosklerozdur. Hem genetik hem de çevresel etkenler patogenezinde rol alır. Sigara, kolesterol, HT, DM kanıtlanmış risk faktörleridir. Genetik ve çevresel etkenler ile oluşan proinflamatuvar yanıt bu olayın başlangıcını oluşturur. Plazma kaynaklı lipoprotein arterlerin intima tabakasında birikmesi ile oluşan karmaşık bir süreçtir (92). Primer olarak süreç buradaki intima tabakası ile sınırlıdır. Lipidlerin yanı sıra inflamatuvar hücreler de birikir ve fibroza doğru ilerler.

Aterosklerotik lezyonlarda daha çok düşük dansiteli lipoprotein (LDL) bulunur ve düşük shear stresi bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlerde yerleşirler. Klinik ise plak oluşumu ve büyümesinden çok plağın rüptürü ile ilişkilidir. Plak büyümesi nadiren kan akımını azaltacak kadar çok olur.

##### **Endotel Fonksiyon Bozukluğu**

Tek tabakadan oluşan endotel sistemi damar tonusunu sağlama ve prostasiklin, nitroz oksit, endotelin gibi vazokonstriksiyon, inflamasyon, antikoagülasyon gibi süreçlerde rol alan madde salgılama fonksiyonları vardır. Arteriyel travma sonucu düz kas hücreleri intimaya gelerek iyileşme sürecini başlatırlar. Lipoprotein kaynaklı lipidlerin birikerek bu süreci başlattığı düşünülmektedir (94). İyileşme sürecinde yara dokusuna benzeyen plaklar oluşur. Yara fizyolojisinde olduğu gibi sürekli travma sonrası hipertrofiye uğrayan skar gibi bu plaklar da sürekli maruziyetten dolayı büyürler. Aterosklerozun başlangıcı olarak endotel fonksiyonunda bozukluk kabul edilir.

Hücre yapısı olarak yüzeyinde vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) bulunur. Ayrıca selektinler de bulunur. Bu proteinler vasküler inflamatuvar hücreleri yakalar ve subendotelyal aralığı geçişine yardımcı olur. Normal endotel yapısı seçici geçirgendir ve non trombojenik bir yüzeydir. Hücreler arası bağları sıkıdır ve büyük moleküller sadece plazma vezikülleri ile geçebilir. Hasar sonrasında yapısı büyük olan lipoproteinlerin geçişi kolaylaşır ama ateroskleroz için önemli olan kısım bu lipidlerin okside olmasıdır (94).

Oksidasyon ise endotel tarafından yapılır. Okside LDL ile aterogeneze ilk basamak oluşmuş olur.

Sağlam endotel yüzeyinde olan heparan sülfat ve salgıladığı vazodilatör-platelet agregasyon engelleyici prostaglandin I<sub>2</sub> ile nontrombojenik yüzey oluşur. Salgılanan nitroz oksit ile de vazodilatasyon halindedir. Endotelin prokoagulan etkileri de vardır fakat sadece hasar durumunda olduğu düşünülmektedir.

Endotelin dengede duran fonksiyonu çeşitli etkenler ile bozulur. Nitroz oksit aktivite azalması belirleyici özelliğidir ve bu fonksiyonun bozulması sonucu LDL oksidasyonu gerçekleşir. Okside lipidler ile inflamatuvar hücreler etkileşerek köpük hücre oluşturur. Nitroz oksit düz kas, inflamatuvar hücreler, platelet, lökosit üzerine etki ederek farklılaşma ve adezyon/agregasyonu inhibe etme özelliği vardır.

### **Sitokinler ve Büyüme Faktörlerinin Etkisi**

Aterosklerozun başlamasında ve devam etmesinde sitokinlerin de rolü vardır. İnterlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve TNF- $\alpha$ , VCAM-1 artışına sebep olurken monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) monositleri bölgeye çeker (95). T lenfositten salınan interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) düz kas apoptozuna sebep olarak plak stabilitesini azaltır. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), plateletlerden salınır ve kemotaktiktir. Düz kasa etki ederek çoğalmasını ve sentez işlevini arttırır. Fibroblast büyüme faktörü (FGF) endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanır. Hem düz kas hücrelerinin hem de endotel hücrelerinin çoğalmasını uyarır. Transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), endotel hücreleri ve makrofajlardan salgılanır. Düz kasa etki ederek çoğalmaya ve bağ doku sentezine sebep olur. Fazla miktarı ise inhibisyon yapar.

### **Düşük Dansiteli Lipoprotein Oksidasyonu**

LDL oksidasyonu ile salınan modifiye lipidler endotel aktive edici olabilir (96). Aterojenik uyarı sonucu ilk oluşan değişiklik subendotelyal lipid görülmesi ve endotelde lökosit adezyon moleküllerinde artış olmasıdır. LDL düzeyleri yükseldiği zaman, endotelyumdan geçerek intimaya gider. LDL oksidasyonu makrofajlar, monositler, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücreleri tarafından yapılmaktadır (97). Okside LDL (Ox-LDL), normal arterlerde bulunmayıp yalnızca aterosklerotik lezyonlardaki makrofajlarda bulunmaktadır.

### **Köpük Hücre Oluşumu**

Makrofajlar okside lipoproteinleri fagosit ederek lipid dolu köpük hücresine dönüşür. Köpük hücresi aterosklerozun öncü hücresidir. Yüzeyindeki reseptörler sayesinde Ox-LDL'yi bulurlar. Lizozomal müdahale ile parçalanarak kolesterol esterlerine hidrolize olur. Serbestleşen kolesterol lizozomdan sitoplazmaya geçer. Burada birikerek lipid damlacıklarını oluşturur ve makrofaj köpük hücreye dönüşür.

### **Lipid Çekirdeğinin Oluşumu**

Vasküler dolaşımda bulunan LDL direk olarak proteoglikanlara bağlanarak ve köpük hücrelerin parçalanması ile içindeki kolesterolün ortaya çıkması ile lipid birikimi oluşur. Oluşan lipid çekirdek intima kısmında bulunur. Plasmadaki okside-LDL ile aterom plaktaki okside-LDL korele bulunmuştur (98). Henüz çekirdeğin üzerinde fibröz yapı olmamıştır.

### **Fibröz Kılıf Oluşumu**

Olgunlaşan plağın lipid çekirdeğinin üzerinde daha sonra fibröz yapı oluşur. Düz kas hücreleri ve ürettiği bağ dokudan oluşur. Zamanla hücre sayısı ve bağ doku içeriği artar. Bu yapıya fibroaterom denir.

### **2.4.3. Semptomları Ortaya Çıkaran Olaylar**

Klinik bulgular üç mekanizma ile oluşurlar. İlki, trombüs ani olarak dolaşımı keser. İkincisi, trombüs olmadan damar lümeni plak tarafından daraltılır. Son olarak, aterosklerotik damardaki bozulan endotel fonksiyonu sonucu spasm gelişebilir (99).

Trombüs ve içindeki hücrelerden salgılanan vazokonstriktör maddeler ile oluşan vazokonstriksiyon kan akımını azaltır ya da keser. Trombüs farklı mekanizmlara ile çeşitli

durumlar oluşturabilir. Giderek büyüyerek tam tıkanma yapabilir, eriyerek kaybolabilir veya organize olarak plak gelişimine katkı sağlayabilir (100).

Endotel, arter duvarı ile plazma arasında tek sıra hücre tabakasıdır. Seçici geçirgen yapıya sahiptir. Nontrombojenik özelliği yanında prostasiklin PGI<sub>2</sub>, nitrik oksit (NO), endotelin, anjiyotensin dönüştürücü enzim, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), tümör nekrozan faktör-alfa (TNF-alfa) ve interlökin-1 (IL-1) üretir. Bu maddeler ile vazokonstriksiyon-vazodilatasyon, tromboz-antikoagülasyon arasında dengeyi sağlar. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun ilk basamağıdır. Bozulan bariyerden lipoprotein subendotelyal alana geçişi kolaylaşır. Aynı zamanda salgısal fonksiyon da etkilenecek normal hemostatik denge bozulur.

Plak yırtılması güçlü bir trombojenik uyarıdır. Kan ile plağın lipid kısmının teması sonrası plateletler aktive olur. Oluşan kümelenme plağın genişlemesine sebep olur. Lipid kısmı yarisından fazlaysa, makrofaj fazla düz kas hücresi azsa rüptüre olma olasılığı fazladır. Plak yırtılması koroner trombüslerin %80'inden sorumludur.

Plak yırtılması sonrası olaylar evreler halindedir ve her bir evrede durdurulabilir. İlk evrede eritrositlerin yoğun olduğu plak içi hematoma veya hemorajik diseksiyon denilen kısımdır. Platelet ve fibrin içeriği fazladır. Yırtılan başlık kısmı da fibrinden oluşur. Akımı engellemeden lümen içinde olabilir. Son evrede eritrositlerden zengin, fibrin ağı da olan trombüs oluşur ve tam tıkanma yapabilir (99).

Plakta oluşan yırtık ince bir çatlak olabileceği gibi çekirdeğe kadar ilerleyen yapıda olabilir. Hasarın şiddeti, vasospazm, plak içindeki trombojenik materyal ve trombüs büyüklüğü, etkilenen kan akımı trombüs gelişimi için önemli belirleyicilerdir. Plak yırtılması sonrasında onarım süreci başlar. Fibrinoliz ile trombüs kaldırılır. Düz kas hücreleri ve kollajen artar. Plak çapında önemsiz bir artış olabileceği gibi tam tıkanıklık yapacak kadar da artabilir.

#### **2.4.4. Plağın Yapısı ve Klinik Tablo Arasındaki İlişki**

Kararsız (unstable, vulnerable) aterosklerotik plak kolay hasarlanan ve komplikasyon riski yüksek plaklardır. Fibröz başlığın kollajeni azalmıştır. Çekirdeğin lipid hacmi %40'dan fazladır. Düz kas hücreleri az, inflamasyon hücreleri ise artmıştır. Unstabil plaklar tüm plakların %20'sini oluşturmalarına rağmen AKS'nin %90'ından sorumludur.

Fibröz başlık ile damar duvarı birleşim yerleri en hassas yeridir. İnflamasyon en çok burada görülür. Sitokinler, lipidler ile aktifleşirler. Matriks metalloproteinaz (MMP) ile fibröz başlık yıkıma uğrarken, sitokinler ile DKH onarım fonksiyonları bozulduğundan plak stabilitesi bozulur (105). Sonuç olarak dirençsiz bir yapı oluşur. Hasar oluştuktan sonra kanın subendotelial matriks ile teması sonucu trombüs oluşumu başlar (102).

Komplike plak demek için koroner darlığın kritik seviyede olması gerekmez. İskemi yapmayan plaklar unstabil plak özelliklerine sahipse AKS'ye sebep olabilirler (103). Media tabakasına kadar uzanan derin yırtılmada MI, yüzeysel hasarda ise USAP oluşur.

Kararlı (Stabil) plağın komplike olma riski düşüktür. Baskın yapı fibröz başlıktır ve kalınlığı plağın her bölgesinde eşittir. Bu sayede travmalara karşı direnç kazanır (104). En fazla %40'ını oluşturan lipid çekirdek vardır ve düz kas hücresi, kollajen bakımından zengin, inflamasyon hücresi bakımından fakirdir (105). Düz kas hücresi plağın mekanik gücünü ve onarımını sağlar (106). Bu özellikteki plağın yaptığı darlık kritik olursa kararlı (stabil) anjina pektorisine sebep olur. Plağın büyümesi lümeneye doğru değil de ters yönde olursa anjiyografik olarak görüntülenmesi yapılamayabilir.

#### **2.4.5. İskemik Kalp Hastalığı Klinik Çeşitleri**

##### **2.4.5.1. Akut Koroner Sendromlar**

Koroner arter hastalığı klinik olarak sessiz iskemi, kararlı anjina pektoris, kararsız anjina, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve ani ölüm şeklinde ortaya çıkar. Koroner arterin beslediği miyokard bölgesinde iskemiye sebep olan ani bozulmaya bağlı tüm durumlar akut koroner sendromlar olarak değerlendirilir.

Aterosklerotik plağın rüptürü veya erozyonuna, tromboz ve distal embolizasyon eklenmesi sonucu oluşan kararsız anjina ile miyokard enfarktüsünün, farklı klinik tablolar olduğu ortaya konmuştur.

Akut iskemik kalp hastalığı, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) belirlediği üç kriterden en az ikisi varsa tanı alır; akut başlayan, ciddi ve uzamış karakterde göğüs ağrısı, önemli elektrokardiyografi değişikliğinin varlığı ve serum kardiyak belirteç aktivitelerinde artış (107). En önemli semptom göğüs ağrısıdır fakat sınıflandırılma elektrokardiyografiye (EKG) dayalıdır.

Tipik göğüs ağrısı ve EKG'de ST segment elevasyonu olması ST elevasyonlu AKS olarak adlandırılır. Akut tam tıkanmayı gösterir ve genelde ST elevasyonlu miyokard enfarktüsüne döner.

Göğüs ağrısı olan fakat ST elevasyonlu olmayan grupta EKG bulguları değişkendir. ST çökmesi, T negatifliği veya normal EKG olabilir. Bu grupta EKG ve troponin takibine göre sınıflandırma yapılır. Kararsız anjina ve ST yükselmesiz miyokard enfarktüsleri aynı patofizyoloji ve klinik sonuçlar sahiptir. Bu nedenle NSTEMI-AKS de denilmektedir.

Göğüs ağrısı AKS'ye bağlı olabileceği gibi non-kardiyak veya non-iskemik sebeplere de bağlı olabilir. Tanısal testler, tanı algoritmaları ve klinik bulgular ile ayırım yapılmalıdır.

Genelde AKS, koroner arterde bulunan aterosklerotik plakta gelişen rüptür sonrası platelet aktivasyonu, sitokin salınımı ve trombus oluşumu ile gelişir. Üç şekilde sonlanır; koroner arter tam tıkanabilir, kısmi tıkanabilir, kendiliğinden reperfüze olabilir (108).

Klinik semptomları arasında göğüste sıkışma, ağırlık, yanma hissi, bulantı, terleme vardır. Göğüs ağrısı genelde devamlıdır. Kalp yetmezliği gelişirse nefes darlığı eklenebilir. Nadir olarak çarpıntı, senkop, başdönmesi gözükür. Senkop olduğu zaman ventriküler taşikardi düşünmek gerekir.

Ayrımcı tanıda aort diseksiyonu, perikardit, özofajit, miyokardit, pnömoni, kolesistit ve pankreatit düşünülmelidir. Aort diseksiyonuna özellikle dikkat etmek gerekir.

Bradikardi ya da taşikardi görülebilirse de nabız genellikle düzenlidir. Belirgin taşikardi (nabızın 120'den fazla olması) genellikle MI'nın yaygın olduğunu gösterir. Tansiyon genelde yüksektir ama sağ ventrikül enfarktüsünde hipotansiyon görülebilir. Jugüler venöz basınçta artma, üfürüm ve rallerin olup olmadığını bakılmalıdır. Periferik nabızlar ve ekstremitelerin muayenesi önemlidir.

EKG'nin çabuk gerçekleştirilmesi gerekir. Hiperakut, sivri T dalgası akut koroner oklüzyonun ilk belirtilerindendir. ST segment yüksekliği o anda oluşan hasarı tanımlar ve

karşıt derivasyonlardaki çökmelerle ilişkili olmalıdır. Sadece minimal ST elevasyonu (1 ile 2 mm) varsa hastada enfarkt çevresinde kollateraller vardır, damar tam olarak tıkanmamıştır veya EKG’de daha öncesinde bir değişiklik olmuştur.

NSTEMİ ve USAP’ta ST çökmesi, T negatifliği görülebilir. İskemi vardır ama oklüzyon tam değildir. EKG normale ama klinik yüksek şüpheliyse takip edilmelidir.

ST segment elevasyonlu hastalara bu durumun koroner arter spazmına mı bağlı olduğunun anlaşılabilmesi için sublingual nitrogliserin (0.4 mg) verilmesinde fayda vardır. Verildikten sonra göğüs ağrısı ve EKG’si normale dönerse vazospazmı düşündürür.

Kreatin fosfokinaz (CPK) başlangıç tanısının koyulmasında yardımcı değildir. Nekroz sonrası 6 saat geçmesi gerekir. Tanıdan çok nekrozun büyüklüğünü anlamada faydalıdır.

Troponin T ve troponin I, hücre hasarını tespit ederek miyokard nekrozunun ölçülmesini sağlar. Troponinler, kardiyak miyositlerdeki tropomiyozin-bağlayıcı proteinlerin bir parçasıdır ve kalp dokusuna spesifiktir. Hem T’nin hem de I’nın kantitatif tahlilleri, tanının koyulmasında ve risk değerlendirmesinde faydalıdır.

### **ST Segment Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü**

ST segment yükselmesi genellikle akut tam koroner tıkanmasına bağlı olarak gelişir. Plak rüptürü sonrası oluşan trombüs ana sebeptir. Bozulan endotel dokusunda vasospazm gelişmesi katkı sağlar. Dilaltı nitrata yanıt vermeyen 20 dakikadan uzun süren tipik göğüs ağrısı ile seyreder.

Elektrokardiyografilerde ekstremitte derivasyonlarının iki ya da daha fazlasında en az 1 mm ST segment yükselmesi, göğüs derivasyonlarının iki ya da daha fazlasında ise en az 2 mm ST segment yükselmesi ve respirokale ST segment depresyonu izlenir.

Göğüs ağrısı genellikle tipik karakterdedir (Retrosternal ve prekordiyal baskı, yanma, ağırlık, ezilme veya sıkışma hissi). Bazen atipik karakterde ağrı, nefes darlığı, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı görülebilir. Yaşlı, diyabetik, postoperatif dönemde nonspesifik semptomlarla veya hiç semptom olmadan (sessiz miyokard enfarktüsü) oluşabilir (109).

Akut MI tanısında kardiyak troponin I ve T yaygın olarak kullanılır. Fakat ilk başvuruda akut MI'yı ekarte edecek duyarlılıkta değildir. Bu nedenle ölçümler tekrarlanmalıdır.

Arter tıkanması sonrası miyokardda nekroz başlar. Nekroz dokunun miktarına bağlı olarak klinik bulgular değişir. Hiçbir bulgu olmayabileceği gibi, ciddi kalp yetmezliği gibi ağır klinik görülebilir (110).

### **Kararsız Anjina Pectoris**

Plak rüptürü sonrası oluşan fakat tam tıkanma yapmayan trombüs ile görülür. Tıkanma tam olmadığı için kan akımı devam etmektedir. Non-ST eleve MI'dan ayrımı troponin değerlerinin normal olması ile yapılır. Dört farklı gruba ayrımı yapılmıştır (111):

- 1-İstirahat anjinası: İstirahatte ağrı oluşur ve 20 dakikadan uzun sürer.
- 2-Yeni başlayan anjina: Son 2 ay içinde başlaması ve şiddeti Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Sınıflaması (CCS)' na göre en az sınıf 3 olmasıdır (**Tablo 3**).
- 3-İlerleyici anjina: Stabil anjina pektorisli hastalarda, anjinanın daha sık, daha uzun süreli, en az bir CCS sınıfı ilerlemesi ve en az CCS sınıf 3 düzeyinde olmasıdır.
- 4-Enfarktüs sonrası anjina: Akut MI sonrası ilk 15 gün içinde anjina olmasıdır.

***Tablo 3. Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Anjina Pectoris Derecelendirmesi***

---

**Sınıf 1-** Yürümek, merdiven çıkmak gibi sıradan fizik aktivite anjinaya neden olmaz. Anjina; zorlu, hızlı ve uzun süreli aktivitelerde ortaya çıkar.

**Sınıf 2-** Sıradan fizik aktivitede hafif kısıtlanma vardır. Hızlı yürüme ya da merdiven çıkmada, yokuş çıkarken veya yemeklerden sonra, soğukta, rüzgarlı havalarda yapılan yürüyüş sonrasında, emosyonel stres varlığında ya da uyandıktan sonraki birkaç saat içerisinde oluşur. Anjina iki bloktan fazla yürümekle ya da bir kattan daha fazla merdiven çıkmakla ortaya çıkar.

**Sınıf 3-** Sıradan fizik aktivitede belirgin kısıtlanma vardır. Anjina düz yolda bir iki blok mesafe yürümekle ya da bir kat merdiven çıkmakla ortaya çıkar.

**Sınıf 4-** Semptomlar olmadan hiçbir iş yapamaz, anjinal semptomlar istirahat halinde de olabilir.

---

## **ST Segment Yükselmesi Olmayan Miyokard Enfarktüsü**

ST segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NSTEMI), aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı oluşan klinik bir sendromdur. Çoğunlukla koroner arterlerdeki plağın yırtılması sonrasında oluşan tam tıkaçıcı olmayan trombüs ile gelişir. Trombüs; NSTEMI’de trombositten zengin ve kısmen tıkaçıcıdır, STEMI’de ise fibrinden zengin ve tam tıkaçıcıdır (112). EKG’ de ST segment yüksekliği olmaz fakat kardiyak enzimlerde artış görülür ve hücreler nekroza uğrar.

USAP ve NSTEMI’de EKG, tanı ve prognozda önemlidir. ST çökmesi, T negatifliği görülebilir veya tamamen normal olabilir. Hastalar tamamen semptomsuz da olabilir.

USAP ve NSTEMI benzer mekanizma ile oluşur ve klinik aynıdır. Fark olarak NSTEMI’de iskemi uzun olduğundan nekroz bulguları vardır. 6 aylık mortalite oranı STEMI ile benzerdir. Uzun dönemde ise mortalite STEMI hastalarına göre yüksek gözlenmiştir. Bu durum hasta özelliklerine, ek hastalıkların çok oluşuna, risk faktörlerinin artışına bağlanmıştır.

### **2.4.5.2. Kararlı (Stabil) Anjina Pektoris**

Anjina pektoris, iskemi sonrası oluşan klinik durumdur. Şikayetler zaman içerisinde bir ilerleme göstermiyorsa kararlı (stabil) olarak tanımlanır. Stabil anjinada semptomlar zaman zaman değişkenlik gösterebilir. Hastaların %90’ında, en az bir koronerde %70’den fazla darlık vardır. Bir kısmında koroner vasospasm veya küçük damar hastalığı olabilir (113).

Genel olarak aterosklerotik plağın stabilitesi ile ilişkilidir. Süre olarak ağrı on dakikadan kısadır. Ağrı, tetikleyici etken kalkınca veya nitrat ile geçer. EKG normaldir (114). İki ayda karakterinde değişiklik olmaması ile unstabil anjinadan ayrılır (115).

Kan akımı yeterli iken ihtiyaç artışında bu durumu karşılayamaz ise anjina oluşur. İskeminin artmasının sebebi norepinefrindeki artıştır. Norepinefrin semptomatik aktivite artışına sebep olarak (taşikardi, vazokonstriksiyon gibi) oksijen ihtiyacını arttırır (116). Stabil anjina hastalarında kardiyak enzimler ve troponin düzeyleri normaldir.

#### 2.4.6. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Ateroskleroz gelişiminde genetik ve çevresel etkenler rol alır. Plak oluşumuna, plakların yaygınlığına, kararsız hale gelmesine ve hastalığın hızına etkilidir. Kolesterol yüksekliği, HDL düşüklüğü ve HT en fazla etkisi olmasına rağmen ateroskleroz oluşumunun ancak %25'ini açıklayabilmektedir (117).

Risk faktörleri kabaca değiştirilebilen ve değiştirilemeyen şeklinde gruplandırılır. Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve etnik grup yer alır. Erkek cinsiyet risk olarak kabul edilir ve ateroskleroz kadınlardan daha erken başlamakta, sıklığı da 3-6 kat fazla olmaktadır. Irksal farklılıklar ilk başta önemli düşünülmüştür ama KAH'nın nadir görüldüğü toplumdan sık görüldüğü topluma göç edenlerde de artış görülmesi, yaşam tarzının daha etkin olduğunu göstermiştir (118). Değiştirilebilen risk faktörlerinden dislipidemi, HT, DM, sigara, sedanter yaşam, obezite önemli olanlardır.

Lipid profilinde olan LDL, HDL ve total kolesterol düzeylerindeki anormallik risk faktörlerinden sayılmaktadır. Lipid tedavisinin öncül hedefi LDL kolesteroldür ve tedavi ile risk azaldığı gösterilmiştir. Aynı zamanda LDL ateroskleroz patogenezinde anahtar rol alır. HDL ise arter duvarında koruyucu etki yapar ve düşük düzeyde olması risk faktörlerindendir. LDL ve kolesterol düzeyleri birlikte düşükse HDL düzeyinin düşük olmasının belirleyiciliği azalır.

Hipertansiyon aterosklerotik olayların neredeyse üçte birinden sorumludur. Aterosklerozu hızlandırması kolesterole bağımlı olmakla birlikte koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörüdür. İzole sistolik tansiyon yüksekliğinin de tek başına önemli bir faktör olduğu bilinmektedir.

Diyabetes mellitus KAH için bağımsız risk faktörüdür. Kolesterol ile birlikte ateroskleroz oluşumunu hızlandırır. DM hastalarında genelde lipid profili de bozuktur ve ateroskleroz artmıştır. DM hastalarında platelet aktivitesi artmış bulunmuştur ve endotel fonksiyon bozukluğu gözükür. Metabolik sendrom ve insülin direnci damar hastalığı risk faktörlerindendir.

Sigara kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir ve değiştirilebilir önemli bir risk faktörüdür. Pasif içiciliğin de olumsuz etkileri bilinmektedir. Tansiyon üzerinde olumsuz etki ettiği gibi ateroskleroza da çeşitli yönden etki eder. Lipid profilini bozmakta ve platelet agregasyon artışına sebep olmaktadır. Endotel fonksiyonlarını

bozarak bu hücrelerden salınan fibrinolitik-antitrombotik faktörlerin fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir.

Düzenli yapılan egzersiz sonucu vücudun egzersiz kapasitesi artar. DM, HT ve lipid bozuklukları üzerine olumlu etkiler yapar. Egzersiz şiddeti önemlidir. Aşırı olması negatif etki yapar. Kilo kontrolüne yardımcıdır ve HDL düzeyi üzerine olumlu etkileri mevcuttur.

Obezite vücut kitle indeksinin  $\geq 30$  üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. HT, hiperkolesterolemi, düşük HDL kolesterol, hipertrigliseridemi ve tip II DM gibi diğer risk faktörleriyle birlikte görülür.

Homosistein diyetle bulunmayan esansiyel olmayan bir aminoasittir. Düzeylerinde artış olması koroner arter hastalığı için risk faktörü kabul edilmiştir. Genetik faktörler, B6, B12 vitaminleri ve folik asit alımı ile kan homosistein düzeyi belirlenir. Endotel fonksiyonlarında bozulma, aterosklerozda hızlanma, platelet aktivasyonuna sebep olma gibi olumsuz etkileri vardır.

CRP, karaciğerde üretilen bir akut faz proteinidir ve inflamasyonun nonspesifik belirtecidir. Hs-CRP yüksek duyarlılık analizi ile ölçülür. MI, inme, periferik arter hastalığı ilişkilidir (119).

Lipoprotein (a), LDL partikülünden meydana gelir. Seviyelerinin yüksek bulunması; kardiyovasküler hastalık, MI, beyin damar hastalığı, periferik arter hastalığı, restenoz ilişkisi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (120).

Oral kontraseptif kullananda, AMI riski yükselir (121). Postmenopozal alınan eksojen östrojenler, lipid profilini olumlu etkiler ve KAH riskini azaltır. Günlük 10-20 gr alkol alanlarda kalp hastalığına bağlı mortalite oranlarının, alkol almayanlara göre düşük olduğunu gösteren veriler vardır. Fazla alımda ise HT artışı yaptığı ve olumsuz etki ettiği gösterilmiştir. Enfeksiyonun endotel hasarı ile aterosklerozda rol aldığı öne sürülmüştür.

## 2.5. İnme

### 2.5.1. İnme Tanımı

İnme; serebral damarın trombotik veya embolik tıkanması, damar hasarlanması/yırtılması sonrası gelişen kanama sonucu oluşan bir sendromdur. WHO kriterlerine göre inme ‘hızla gelişen serebral işlevlerin fokal, kimi zaman global kaybına bağlı klinik semptom ve/veya bulgulardır ve semptomlar 24 saatten uzun sürer ya da ölüm gelişir; vasküler orijin dışında da açık bir neden saptanmaz’ şeklinde tanımlanmıştır (122). Serebral enfarkt, primer intraserebral hemoraji, intraventriküler hemoraji ve subaraknoid kanamaların çoğu inme kapsamına girmektedir. Subdural ve epidural kanama ya da enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı kanama ve enfarktlar inme kapsamına dahil edilmemiştir.

Beyin, kardiyak debinin %20’sini alırken toplam oksijenin de %25’ini kullanır. Nöronlar ve glial hücrelerin fonksiyonlarını devam ettirme, hücre sel yenilenme için diğer dokulara göre fazla oksijen ve enerjiye ihtiyaçları vardır. Beyin beslenmesinde en önemli etken serebral kan akımıdır. Beyin dokusuna giden kan miktarının kritik düzeyin altına düşmesi serebral iskemiye neden olmaktadır.

Enfarkt, bir dokuda arteriyel akımın veya venöz drenajın tıkanması sonucu gelişen iskemik nekrozdur. Tüm enfarktların yaklaşık %99’u trombotik ya da embolik olayların sonucunda oluşur ve hemen hepsi arter tıkanması ile gelişir. İskemik dokunun kaderini belirleyen en önemli etkenler, iskeminin şiddeti ve süresidir. Bir serebral arter tıkanmış zaman, arterin beslediği alanın merkezindeki kan akımı kritik düzeyin altına düşer. Fakat merkezin hemen çevresindeki alanların kan akımı nöronun fonksiyonunu ve canlılığını sürdürmesi için yeterli olabilir. Bu bölge iskemik “penumbra” alanı olarak bilinir. Bu nedenle penumbra alanı hedef alınan "kurtarılabilecek doku"dur. Yirmi dört saate kadar devam ettiği ve reperfüzyonla geri döndüğü gösterilmiştir. Tedavi yapılmazsa kısa süre içinde geri-dönüşsüz doku hasarı oluşmaktadır.

Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> dengesini sağlayan membran potansiyelinin sürdürülememesi sonucu iskemik beyin bölgesinde hücre içine Na<sup>+</sup> ve su girişi ile sitotoksik ödem oluşur. Hücreler nekroza uğradığı zaman, proteazlar ve lipazlar, çevre beyin dokusuna çıkarak nöron yıkımına ve interstisyel vazojenik ödeme neden olur.

Enerjinin tükenmesi, nöronlardan nörotransmitterlerin salınmasına da neden olur. Salınan nörotransmitterlerin ekstrasellüler mesafedeki yüksek konsantrasyonları nöronlar için toksiktir. İskemide, iskemik süreç hemen harekete geçse bile nöron ölümü gecikir ve nöronlar iskeminin başlamasından 8 saat sonrasına kadar hiçbir patolojik nekroz bulgusu göstermezler (123). Nöronlar MK 801 ve dektrofan gibi NMDA antagonistleri ile ilk 3 saat içinde nekrozdan kurtarılabilir. Bununla birlikte şiddetli iskemide, nekroz önlenirse bile apoptozis (DNA sentezine bağımlı programlı bir hücre ölümü) oluşabilir ve nöronların yıkımına neden olur (124).

Beynin birçok bölgesi, serebral kan akımındaki homojen azalmalara selektif olarak duyarlıdır. Bu nöronlar, çevresindeki nöronlar korunsa bile iskemik nekroza uğrarlar. Nörotransmitterleri salgılayan sinir uçları iskemiye karşı seçici olarak savunmasız alanlardır. Dopamin ve norepinefrin salgılayan nöronlar iskemiye, serotonin, glutamat ve GABA (gama-aminobutirik asit) salgılayan nöronlardan daha duyarlıdır.

### **2.5.2. İnme Epidemiyolojisi**

İnme önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Ölümle sonuçlanan hastalıklarda ilk sıralardadır. Batı toplumlarının %0.2'sinin her yıl inme geçirdiği verisi elde edilmiştir. Bunların üçte biri ertesi yıl ölmekte, üçte biri özürlü kalmakta, üçte biri kısmen iyileşmektedir. Bu oran inmeyi en fazla sakatlığa yol açan hastalık yapmaktadır. Yıllık inme insidansı 55-64 yaş arası 1.7-3.6/1 000 kişi, 65-74 yaş arası 4.9-8.9/1 000 kişi, 75 yaştan sonra 13.5-17.9/1 000 kişidir. Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere göre 2-3 kat daha azdır. 85 yaşına doğru bu fark azalmaktadır. İnme prevalansı yaşla birlikte artar. Ülkemizde ise sağlıklı veriler yoktur.

Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda iskemik inmeler, tüm inmelerin %80-90'ını oluşturmaktadır. İntraserebral kanamalar %5-10 sıklığındadır İskemik inmelerde aterosklerozun rolü %27-43 arasındadır. Laküner enfarktların frekansı %13-20 arasında değişmektedir. Kardiyak kökenli inmelerin frekansı %22-33 arasındadır. Bu frekanslar ülkelere ve etnik gruplara göre değişmektedir. Geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda inmeden ilk 28 günde ölüm oranı yaklaşık %30 saptanmıştır (125). İlk 28 günlük mortalite altta yatan inme etiyolojisine, akut inmeyi izleyen 180 günlük mortalite ise komorbid hastalıklara bağlıdır.

### 2.5.3. Serebral İskemide Etiyoloji ve Sınıflandırma

İnme sınıflaması lezyonun patolojisine göre yapılmış, tüm inmeler iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Başlıca inme alt gruplarının sıklıkları ise şöyledir:

1. Subaraknoid kanama (SAK) (%3-10)
2. İntraserebral hemoraji (%10-15)
3. Serebral iskemi (%60-80)

#### 2.5.3.1. Serebral Enfarkt

Serebral enfarktlarda etiyolojik sınıflandırma, iskeminin tedavisi ve prognozunun belirlenmesi yanı sıra ikincil koruma açısından çok önemlidir. İskemik inmelerle ilgili bir sınıflama Oxfordshire Toplum İnme Projesinde önerilmiştir. Burada etiyolojiye değinilmeden temel nörolojik bulgular esas alınmıştır. Olgular bu sınıflamada dört ayrı grup içinde değerlendirilmiştir; laküner enfarktlar (LACI), total anterior sirkülasyon enfarktları (TACI), parsiyel anterior sirkülasyon enfarktları (PACI), posterior sirkülasyon enfarktları (POCI). Bu sınıflama sistemi erken evrede prognozla ilgili bir öngörü sağlar (126).

İskemik inmeler lezyonun arteriyel dağılımına göre basitçe karotis, vertebrobaziller, laküner ve ara bölge (border zone) enfarktları olarak sınıflandırılır. Bu sınıflama tedavi planlanmasına da yön verir. TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) çalışmasında kullanılan sınıflandırma 1993 yılında yayınlanmıştır ve klinik bulguların yanı sıra etiyolojiye de yer verdiği için günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (**Tablo 4**).

**Tablo 4. İskemik İnmede TOAST Sınıflandırması**

- 
1. Geniş arter ateroskleroza (tromboz ve emboli)
  2. Kardiyo-embolizm
  3. Küçük damar oklüzyonu (laküner enfarkt)
  4. Diğer belirlenen etiyolojiler
  5. Sebebi belirlenemeyen etiyolojiler
-

### **Geniş Arter Aterosklerozu (Tromboz ve Emboli)**

Tüm iskemik inmelerin %50'si geniş arter sklerozuna bağlıdır. İskemi, özellikle ekstrakranial ve nadir olarak intrakranial damarlarda gelişen aterom plaklarından oluşan tromboz ile gelişir. Hemodinamik mekanizmalarla, daha distal sınır bölgelerde (Watershed area) enfarktlara da yol açabilir. Bu mekanizmada, proksimal arterin %70-80 ve üzerindeki darlıkları söz konusudur. Ayrıca, aterotrombotik lezyondan kopan parçaların arterden artere embolisi ile distal arterler tıkanabilir. Geniş arter aterosklerozuna bağlı inmelerde, özgeçmişte sıklıkla 15 dakika ile 1 saat arasında süren geçici iskemik ataklar ve intermittan kladikasyo şikayeti bulunur. Karotis üfürümü ve distal nabızların alınmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Nörolojik kayıp, ekstremitelerde distal veya proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları ve özellikle arterden artere embolizm vakalarında daha sık görülen fokal kortikal bulgular olarak ortaya çıkar (127).

### **Kardiyoembolizm**

Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluşturan kardiyoembolizmde, arteriyel oklüzyonun sebebi kalpten kaynaklanan embolilerdir. Emboliye yol açan kalp hastalıkları, yüksek riskli ve orta riskli olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır. Başlıca klinik bulgular ani gelişen ve bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiği inmelerdir. Sıklıkla epileptik nöbetler, başlangıçta inme ile birliktelik gösterir. Bazı vakalarda ise ilerleyen saatlerde nörolojik kayıpta hızlı düzelmeler gözlenir (127).

### **Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner Enfarkt)**

Genellikle hipertansiyon veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu inme tipi, tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur. Karakteristik bulgular (saf motor, saf sensoriyel, sensorimotor inme, dizatri-beceriksiz el sendromu ve ataksik hemiparezi vb.) ve nöroradyolojik olarak 1.5 cm'den küçük, derin enfarktların gözlenmesi tanı koydurur. Bu vakalarda, potansiyel kardiyoembolizm veya aynı taraf arterde %50'den fazla darlığa yol açan büyük damar tıkanmaları bulunmamalıdır. Hiçbir nörolojik semptomu olmayan 40 yaş üzeri bireylerde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılmış çalışmalarda laküner enfarktların çoğunun asemptomatik olduğu gösterilmiştir (128).

Saf motor inme en fazla görülen alt tipidir. Lezyon çoğunlukla *capsula internada*dır. Yüz, kol ve bacaklar eşit olarak tutulur. Saf sensoriyel tutulumda lezyon genellikle talamustadır. Hemiparazi ya da hemihipoestezi tarzında saf sensoryel tutulum söz konusudur.

Duyu bozukluğu hem derin hem de yüzeysel duyuları kapsar. Sensorimotor tipte genellikle duyusal semptomlar daha öncedir ve motor semptomlar bundan sonra progresif olarak gelişir (129).

Motor kayıp genellikle saf motor tiptekinden daha ağırdır. Ataksik hemiparazi, piramidal ve serebellar bulguların aynı tarafta görülmesiyle karakterize bir sendromdur. Ataksi, piramidal bulgulardan daha baskındır. Laküner enfarkt tanısında difüzyon MRG en iyi yöntemdir. Özgünlük ve hassasiyeti %100'e yakındır. Genel anlamda kortikal enfarktlara göre daha iyi prognozludur. Çoğu vakada bu fonksiyonel kötüleşmenin nedeni tekrarlayan inmelerdir. Yaş, diyabet, başlangıçtaki inme şiddeti, asemptomatik laküner lezyon ve lökoaraiozis varlığı kötü prognozla ilgili faktörlerdir. Demans gelişimi için en önemli bağımsız belirleyici faktörler; erkek olmak, kognitif etkilenme olması, geceleri kan basıncında düşme ve lökoaraiozistir (128).

### **Diğer Belirlenen Etivolojiler**

Bu grupta, merkezi sinir sisteminin (MSS) birincil ve ikincil vaskülitleri, CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, fibromusküler displazi, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma, diseksiyon ve kan hastalıkları yer alır. Tüm iskemik inmelerin %5'inden az yer tutar. Anjiyografi, leptomeningeal biyopsi, ayrıntılı hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testlerle tanı konur (126).

### **Sebebi Belirlenemeyen Etivolojiler**

Ayrıntılı tetkiklere rağmen etiyolojisi bulunamayan serebral enfarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır. Ayrıca yapılan tetkiklerde birden fazla etiyolojik neden bulunan vakalar da bu grupta değerlendirilir.

#### 2.5.4 İnme Risk Faktörleri

İskemik inme risk faktörlerinin ortaya konulması, birincil ve ikincil koruma, tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından gereklidir. Risk faktörlerinin belirlenmesinde veriler, çok sayıda birey ile yapılmış, randomize ve düşük hatalı epidemiyolojik çalışmalardan sağlanmaktadır. İnmede risk faktörleri **Tablo 5**'te gösterilmiştir.

*Tablo 5. İskemik İnme Risk Faktörleri*

| <b>I. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri</b>  |                                   |
|---------------------------------------------|-----------------------------------|
| -Yaş                                        |                                   |
| -Cinsiyet                                   |                                   |
| -İrk                                        |                                   |
| -Aile Öyküsü                                |                                   |
| <b>II. Değiştirilebilen Risk Faktörleri</b> |                                   |
| <b>a) Kesinleşmiş Faktörler</b>             | <b>b) Kesinleşmemiş Faktörler</b> |
| -Hipertansiyon                              | -Alkol Kullanımı                  |
| -Diyabetes Mellitus                         | -Obezite                          |
| -Kalp Hastalıkları                          | -Fiziksel İnaktivite              |
| -Hiperlipidemi                              | -Hiperhomosisteinemi              |
| -Sigara                                     | -İlaç Kullanımı ve Bağımlılığı    |
| -Asemptomatik Karotis Stenozu               | -Hormon Tedavisi                  |
| -Orak Hücreli Anemi                         | -Hiperkoagülabilité               |
|                                             | -Migren                           |

### 2.5.5. İnmede Tanı

Ani başlayan nörolojik defisit inme açısından uyarıcıdır. En çok karşılaşılan belirtiler konuşma bozukluğu ve tek taraflı güçsüzlüktür. İnmeyi taklit eden hastalıklar olduğundan ayırımında iyi anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri gerekmektedir (130).

#### 2.5.5.1. Öykü ve Fizik Muayene

Öykü ve fizik muayene, inme tanısında en önemli basamaklardır. Akut başlangıç önemlidir. Fizik muayenede konuşma bozukluğu, kol-bacak güçsüzlüğü, fasial güçsüzlük, yüzde, kol ve bacakta parestezi, baş ağrısı, baş dönmesi, disfaji, dizartri, yürüme bozukluğu görülebilen belirti ve bulgulardır. Semptomların başlangıç zamanı tromboliz gibi tedavilerin uygulanması açısından çok değerlidir. Öykü ve fizik muayene ile iskemik-hemorajik inme ayrımı mümkün olmadığından nörogörüntülemeye ihtiyaç duyulur. İki inmede de akut başlayan fokal defisit görülür. SAK, İK ve iskemik inmeden daha farklı klinik belirti ve bulgularla karşımıza çıkar. Yaşanan en şiddetli baş ağrısı ile başvuru sıktır. Eşlik eden kusma, nöbet, bilinç düzeyinde azalma, meningismus gibi belirti ve bulgular olabilir. SAK ayrıca beyin dokusunun dışında meydana geldiği için fokal defisit görülmeyebilir; ancak anevrizma fokal bir bölgeye kanarsa o zaman görülür. Detaylı öykü, fizik muayene, yardımcı testler inmeyi taklit eden nedenlerin dışlanıp inme tanısının konulmasını sağlar (130).

İnme ciddiyetinin belirlenmesinde en yaygın kullanılan testlerden biri NIHSS skorlamasıdır. Tanı ve prognoz değerlendirilmesinde kullanımı önerilen bir skaladır.

İskemik inmelerde klinik hangi arterin etkilendiğini anlamada yardımcıdır. En az etkilenen ACA enfarktları daha çok ateroskleroz kaynaklı olup klinik bulguları arasında; konfüzyon, konuşma akıcılığında bozulma, abuli, mutizm, sfinkter fonksiyonunda bozulma vardır. Anterior dolaşımın çok büyük bir kısmını sağlayan MCA ise tüm iskemik inmelerin yaklaşık 2/3'ünü meydana getirir. Klinik belirtileri motor ve duyuşal defisit, konfüzyon, ihmal, afazi, görme kayıplarıdır (131).

PCA enfarktlarının ise en bilinen kliniği görme alanı defektleridir. Bunun dışında motor ve duyuşal defisit, hafıza yitimi gibi nöropsikolojik belirtiler, disfazi, disleksi, disgrafi, görsel ihmal, halüsinasyon gibi semptom ve bulgular da görülebilmektedir (132).

### 2.5.5.2. Laboratuvar

İnme düşünölen bütün hastalarda tam kan sayımı (TKS), kan şekeri, kardiyak iskemi testleri, koagölasyon paneli, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve serum elektrolitleri çalışılmalıdır. Ayrıca seçilmiş hastalarda toksikolojik testler, kan alkol düzeyi, gebelik testi gibi tetkikler de istenebilir. Hipoksemi düşünölüyorsa arter kan gazı, akciğer enfeksiyonu düşünölüyorsa akciğer grafisi, nöbet düşünölüyorsa elektroensefalogram (EEG) , SAK düşünölüyorsa ve beyin bilgisayarlı tomografi (BT) normal saptanmışsa lomber ponksiyon uygulanabilecek diğör tetkiklerdir (130).

### 2.5.5.3 Görüntöleme

Kontrastsız beyin BT, ilk uygulanacak tetkiktir. Hemorajik inmeyi tanımada, beyin tümörü saptamada ve trombolitik tedavi uygulanacaklarda kanama olmadığını göstermede fayda sağlar. Akut ve küçük olan kortikal, subkortikal enfarkt, posterior fossa enfarktlarını saptamakta yetersizdir. Hiperdens damar işareti iskemik inmede erken bir bulgu olup BT’de saptanabilir. Beyin BT ile saptanabilecek diğör iskemik inmeye ait bulgular; gri-beyaz cevher ayırımının kaybolması, lentiform nükleusta belirsizleşme, insölar kenar işareti, sulkusların silinmesi şeklinde sayılabilir. Sınırlılıklarına rağmen inme tanısında birinci sıra modalitedir. BT anjiyografi intrakranial büyük damar yapılarında oklüzyon tespit etmede kullanılır. Perfüzyon BT ise rejyonel serebral hemodinami ile ilgili bilgi verir. Penumbranın sınırlarının belirlenmesinde kullanışlıdır. Geri dönüşü olmayan enfarktların tespit edilmesini sağlar (133).

Beyin MRG, hemorajik inmede kullanışlı değilken iskemik inmede difüzyon ağırlıklı görüntöleme olmak kaydıyla son derece duyarlıdır. T1, T2, FLAIR sekansları iskemik inmede akut değışiklikleri saptamada faydasızdır. Difüzyon MRG görüntöleme, kortikal veya subkortikal küçük derin enfarktları saptamada, ayrıca serebellum ve beyin sapı enfarktlarını saptamada yüksek duyarlılığa sahiptir. MRG anjiyografi ise büyük damarların proksimalinde meydana gelmiş oklüzyonları saptamada etkilidir. Büyük damar distalini veya dallarını görüntölemede başarılı değildir. İnme hastalarının tedavi planlanmasında beyin MRG ile beraber çekilmelidir. Perfüzyon MRG ise perfüzyon BT gibi penumbranın tespitinde kullanılır.

Karotis doppler ultrasonografi karotis bifürkasyonunda darlık tespitinde fayda sağlar. Ucuzdur ama uygulayıcıya göre verdiği sonucun değışmesi dezavantajıdır. Konvansiyonel anjiyografi (DSA) özellikle invazif işlem düşünölüğünde servikal düzeyde

karotis arteri ve aynı zamanda vertebral arteri görüntülemeye en değerli tetkiktir. Diğer görüntüleme yöntemlerine göre DSA, en iyi bilgi veren görüntüleme tekniğidir (133).

Bu görüntüleme yöntemlerinin yanında kardiyembolizm düşünülmesi durumunda AF tespitinde elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO) ve paroksizmal AF için holter monitorizasyonu gibi kardiyak görüntüleme yöntemleri de kullanılmalıdır.

#### **2.5.5.3. İnmede Ayırıcı Tanı**

İntoksikasyonlar, hipoglisemi, hiperglisemi, hiponatremi, hipernatremi, Wernicke ensefalopatisi gibi metabolik bozukluklar, epileptik nöbetler ve postiktal evreleri, santral sinir sistemi veya sistemik enfeksiyonlar, beyin tümörü veya metastaz, hipertansif ensefalopati, migren, demiyelinizan hastalıklar, geçici global amnezi, serebral venöz tromboz, otoimmün hastalıklar, ilaçların santral sinir sistemini suprese edici etkileri, sepsis, böbrek yetmezliği ve psikiyatrik bozukluklar ayırıcı tanıda düşünülecek hastalıklardır. İnmeyi taklit eden nedenleri dışlamak için nörogörüntülemeye gereksinim olmaktadır (134).

#### **2.5.6. İnmede Tedavi**

İskemik inmede ilaç tedavisi ve beraberinde destek tedavisi gerekir. Hipoksik hastalara oksijen desteği sağlanmalıdır. Sistolik kan basıncı 220 mmHg ve diyastolik kan basıncı 120 mmHg üzerinde olmadığı sürece müdahale edilmesi önerilmemektedir ancak tromboliz uygulanması düşünülen hastalarda kan basıncının 185/110 mmHg üzerinde olmaması önerilmektedir. Hipoglisemi benzer klinik verdiği için ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hiperglisemi ise nörolojik sağ kalımı kötüleştirir. Kan şekeri için 80-130 mg /dL aralığındaki düzeyler idealdir.

Hipertermi ile kötü nörolojik sonuç ilişkisi gösterilmiştir ve 37.5°C üstündeki vücut sıcaklığında antipiretik tedavi önerilmektedir (135).

Tekrarlayan iskemiyi önlese de asetilsalisilik asit (ASA) esas tedavi değildir. Beraberinde yeni antiplatelet ajanlar verilse de esas tedaviyi sağlamaz ancak yeniden iskemik inme olmasını engeller. Unfraksiyone heparin (UFH) veya düşük moleküler ağırlıklı heparinin (DMAH) antiplatelet ajanlara göre bir üstünlüğü gösterilememiştir. Esas tedaviyi trombolitik ajanlar oluşturmaktadır (136).

Trombolitik ajanlar, onaylanmış ve iskemik inmede iyi sonuçlar sağladığı gösterilmiştir. Alteplaz, ürokinaz, streptokinaz plazminojenden plazmin meydana getirir.

Fizyolojik fibrinolizde plazmin oluşumu daha sınırlı iken, trombolitik ajanlarla daha fazla plazmin oluşur. Streptokinaz ve ürokinazın aksine alteplaz, rölatif olarak fibrin-selektif bir plazminojen aktivatörüdür. Plazminojene afinitesi yüksektir. Trombolitik tedavi dahil etme kriterleri **Tablo 6**'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** İntravenöz Trombolitik Dâhil Etme Kriterleri (137)

- 
- İskemik inme tanısı süresince ölçülebilir nörolojik defisit olması
  - Nörolojik bulguların potansiyel olarak sakatlayıcı özelliği olmayan minör nörolojik bulgular olmaması
  - Klinik bulguların SAK düşündürecek şekilde olmaması
  - Semptomların başlangıcının 4.5 saati geçmemiş olması
  - Son 3 hafta içerisinde kafa travması ve inme öyküsü olmaması
  - 21 gün içerisinde gastrointestinal kanama veya üriner sistemde kanama olmaması
  - Son 14 gün içerisinde büyük bir cerrahi operasyon geçirmemiş olmaması
  - 7 gün içerisinde kompresyon uygulanamayacak bir yerde arteriyel ponksiyon yapılmamış olması
  - Kan basıncının 185/110 mmHg'nın altında olması
  - Fizik muayenede aktif kanama ya da akut travma bulgusu olmaması
  - Herhangi bir oral antikoagülan almıyor olması veya alıyor ise (International Normalized Ratio )  $INR \leq 1.7$  olması
  - Son 48 saat içinde UFH uygulanmışsa aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) düzeyinin normal olması
  - Platelet düzeyinin  $\geq 100\ 000/mm^3$  olması
  - BT'de geniş (serebral hemisferin  $>1/3$ 'ü) bir hipodens alanının olmaması
-

İntravenöz trombolitik verilen hastaların yaklaşık yarısında olumlu sonuç alınmaması nedeniyle başka tedavi yöntemleri araştırılmaktadır.

DMAH veya UFH gibi antikoagülan tedavilerin faydası ile ilgili çelişkili veriler bulunmaktadır. Yaygın kullanımına rağmen antikoagülan ajanların güvenliği ve etkinliği tartışmalıdır. Kardiyoembolik durumda oral antikoagülan kullanımının inme gelişimini azalttığı bilinmektedir. Ancak ciddi yan etkileri vardır.

Antikoagülan/antiagregan ajanlarda ilk tercih antiagregandır. Antikoagülan ilaç verilmeden önce intrakranial kanama gibi kontrendikasyon oluşturan bir durum olup olmadığı gösterilmelidir. Antikoagülan, erken dönemde nörolojik sonlanımda anlamlı faydası saptanmamıştır ve kanama riskini artırır (138).

Tüm iskemik inme hastalarının antikoagülan endikasyonu olmadıkça antiplatelet tedavi alması gerekmektedir. Aspirin 30-300 mg günde bir kez veya 25 mg aspirin ile 200 mg dipiridamol kombinasyonun günde 2 defa uygulanması veya 75 mg klopidoğrel'in günlük tek doz uygulanması şeklinde bir antiplatelet tedavisi mümkündür. Tek başına aspirin etkinliği azdır. Aspirin ve klopidoğrel kombinasyonu önerilmemektedir.

Antiplatelet tedavi uygulamalarının, serebrovasküler olayda kullanılmasının inmeyi önlemede etkin olduğu gösterilmiştir. İkili tedavinin seçilmiş hastalarda olabildiğince erken dönem başlanması, rölatif olarak kısa sürede kullanılması önerilmektedir. Tek başına kullanıldığında inmeyi efektif düzeyde önleyecek antiplatelet ajanların arayışı da devam etmektedir.

İntrakranial kanama nörolojik bir acildir ve ilk müdahale hayati fonksiyonları kontrol altına almaktır. Tansiyon, intrakranial basınç artışı, entübasyon ihtiyacı açısından dikkat edilmelidir. Kafa içi basınç artışı önlemek için %20'lik mannitolün 1-1.5 mg/kg dozunda uygulanması önerilmektedir. Yüksek kan basıncı düzeyleri hastalığın kötü sonlanımı ile ilişkilidir. Ortalama kan basıncının 130 mmHg'nın altında tutulması önerilir. İK tespit edilen bütün hastalarda kanama profili değerlendirilmelidir. Gerekli durumlarda eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, kriyopresipitat gibi kan ürünleri uygulanır. Heparin kullanımı varsa inaktive etmek için her 100 internasyonal ünite (IU) heparine karşılık 1 mg protamin sülfat kullanılır. Warfarin kullanımında antidot olarak K vitamini, ayrıca taze donmuş plazma, kriyopresipitat, pıhtılaşma faktörleri deriveleri kullanımı uygundur. Ayrıca aminokaproik asit, traneksamik asit, aprotinin, aktive rekombinant faktör VIIa (rFVIIa) gibi antifibrinolitik ajanlar da kanama kontrolünde kullanılmaktadır.

İK geçiren hastalarda nöbet sık görülmektedir. Nöbet kontrolünde lorazepam, fenitoin ya da fosfenitoin, valproik asit ya da fenobarbital kullanılabilir. Bu hastalarda vücut sıcaklığı ve kan şekerinin kontrolü önemlidir. İmmobilizasyondan dolayı hastalarda derin ven trombozu profilaksisi de unutulmamalıdır. Propofol veya fentanil ile ajitasyonları kontrol altında tutulabilir. Cerrahi tedavide ise hematoma kraniotomi uygulanarak, burr hole, endoskopi ya da stereotaksi ile boşaltılabilmektedir (139).

SAK tanısı konulduktan sonra hastalar stabil edilmeli, güvenlik çemberine alınmalı, entübasyon ihtiyacı gözden geçirilmelidir. Tansiyon regülasyonu ve ağrı tedavisi yapılmalıdır. Nöbet sık gözlemlendiğinden profilaktik antiepileptik kullanımı önerilmektedir. Hiponatremi ödem yapıp kötü sonlanıma sebep olduğundan düzeltilmelidir. Ödem açısından kortikosteroidler kullanılabilir. Hidrosefali durumunda ventriküler şant uygulanması düşünülebilir. Vazospazm serebral iskemiye kötüleştirdiğinden kalsiyum kanal blokeri kullanımı önerilir. Lomber ponksiyon ile kanın subaraknoid boşluktan uzaklaştırılması katkı sağlayabilir. SAK'ların çok büyük bir kısmı anevrizma kanamasıdır. Bu anevrizmalar cerrahi klipsleme ya da endovasküler koilleme şeklinde tedavi edilebilir (140).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

Çalışma popülasyonunu 01/01/2019 ile 31/12/2020 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi acil servisine başvuran ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü, iskemik serebrovasküler olay ve pulmoner tromboemboli tanısı alan erişkin hastalar oluşturmaktadır.

#### **3.1 Dahil Etme Kriterleri**

Bu çalışmada pulmoner tromboemboli, ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüs ve iskemik serebrovasküler olay tanısı alan hastalar dahil edilmiştir.

#### **3.2 Dışlama Kriterleri**

18 yaş altı hastalar

Gebe hastalar

#### **3.3 Çalışma Tipi**

Retrospektif tarzda tanımlayıcı çalışmadır.

#### **3.4 Verilerin Toplanması**

Rize Eğitim Araştırma Hastanesi acil servisine akut koroner sendrom kliniğiyle gelen ve AHA/ESC kılavuzlarında tanımlanan EKG’de ST segment elevasyonu ve respirok değişikliği olan hastalar STEMI tanısı almıştır.

Serebrovasküler olay kliniğiyle gelen hastalardan difüzyon MR’da akut enfarkt bulgusu olan ve beyin BT anjiyografide oklüzyon görülenler iskemik SVO tanısı almıştır.

Kontrastlı spiral BT anjiyografi ile pulmoner arter yatağından segmental düzeye kadar trombüs doğrulanmış hastalar PTE tanısı almıştır. PTE düşünülen fakat Spiral BT anjiyo çekilemeyen hastalara ekokardiyografi yapılmıştır. Ekokardiyografide septal duvar paradoks hareketi bulunan, sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonu belirlenen hastalar PTE olarak değerlendirilmiştir.

Seçilen hastaların acil servisteki tahlilleri hastanemiz veri sistemi kullanılarak elde edilmiştir. Hemogram Mindray BC 6000 cihazı ile, troponin I Abbot ARCHİTECT İ2000 cihazı ile, D-Dimer tahlilleri ise BECKMAN COULTER DC 700 cihazı ile ölçülmüştür. Kontrol grubu vitalleri stabil ve ilaç kullanım öyküsü olmayan bireylerden seçilmiştir. Hastaların ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, beyaz küre, hemoglobin, PDW, platelet, MPV, hematokrit, troponin verileri çalışma veri formuna kayıt edilerek değerlendirilmiştir.

### **3.7 İstatistiksel Analiz**

Çalışmamızda sürekli verilerin merkezi eğilim dağılımı histogram ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Parametrik sürekli veriler için ortalama ve standart sapma, parametrik olmayan veriler için medyan (ortanca), interkuartil aralık (İKA: 25 persentil- 75 persentil) değerleri kullanılmıştır. Sürekli verilerin iki grup arasında karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi, 3 ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruska-Wallis testi kullanılmıştır. Post-Hoc ikili karşılaştırmalar için ise Dwass-Steel-Critchlow-Fligner testi kullanılmıştır.

Kategorik veriler sayı (n) ve frekanslar (%) olarak raporlanmıştır. Kategorik verilerin istatistiksel analizinde Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Verilerin birincil değerlendirmesi sonrası hastalık grupları yaş ve cinsiyet değişkenleri açısından eşlenerek sekonder istatistiksel analize devam edildi. Eşleme işlemi için lojistik regresyon modeli ile hastalık gruplarında eğilim puanları (Propensity Score) hesaplandı. Eğilim puanlarına göre en yakın değerli hastalar eşleştirildi. Eşleme sonrası değişkenlerin 3 hastalık grubu arasındaki istatistiksel analizi tekrarlandı. Buna ek olarak eşlenmiş hastalık gruplarıyla sağlıklı erişkin kontrol grubu arasındaki analizleri devam edildi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  şartı aranmıştır ve analizler R tabanlı Jamovi istatistik programı ile yapılmıştır (The jamovi project (2021); Version 2.0.1, <https://www.jamovi.org>)

### **3.8 Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (tarih: 29.04.2021, karar no: 2021/91).

#### 4. BULGULAR

Çalışmamız Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi acil servisine 2019-2020 yıllarında başvuran ve ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü, iskemik SVO, pulmoner tromboemboli tanısı alan hastalar üzerinde yapıldı. Çalışmaya 2 162 hasta alınmış, 19 hastanın hemogram verilerine ulaşamadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Toplam 2 143 hastanın verisiyle çalışılmıştır.

##### 4.1. Demografik Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 2 143 hastanın demografik verileri incelendiğinde 849 kişi SVO (%39.6), 248 kişi PTE (%11.6), 1 046 kişi STEMI (%48.8) tanısı almıştır. Hastaların gruplara göre dağılımı **Tablo 7**'de gösterilmiştir.

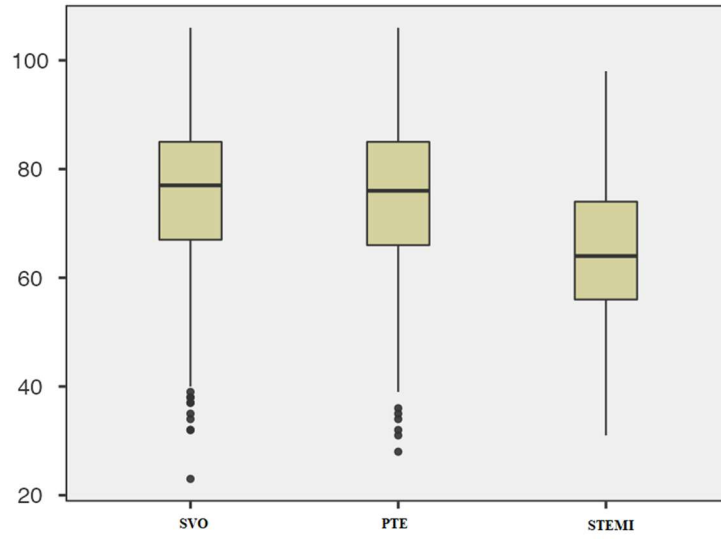
*Tablo 7. Hastalık gruplarına göre hastaların dağılımı*

| Gruplar | Sayı (n) | Frekans (%) | Kümülatif frekans |
|---------|----------|-------------|-------------------|
| SVO     | 849      | %39.6       | %39.6             |
| PTE     | 248      | %11.6       | %51.2             |
| STEMI   | 1 046    | %48.8       | %100              |

SVO: Serebrovasküler olay, PTE: pulmoner tromboemboli, STEMI: ST eleve miyokard enfarktüsü

##### 4.1.1. Yaş

Çalışmamıza dahil edilen 2 143 hastanın yaş ortancası 70.13 [interkuartil aralık (İKA): 60-81] saptanmıştır. Alt gruplara göre incelendiğinde iskemik SVO tanısı alan hastaların yaş ortancası 77 (İKA: 67-85), pulmoner tromboemboli tanısı alan hastaların yaş ortancası 76 (İKA: 66-85), STEMI tanısı alan hastaların yaş ortancası 64 (İKA: 56-74) bulunmuştur. Hastalık gruplarının yaş dağılımı **Şekil 3**'te gösterilmiştir. Hasta grupları arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.0001$ , Kruskal-Wallis testi).



**Şekil 3.** Hastalık gruplarının yaş dağılımı

Yaş verisinin gruplar arası ikili karşılaştırması yapıldığında iskemik SVO ile PTE arasındaki fark anlamlı saptanmamıştır ( $p= 0.74$ , Dwass-Steel-Critchlow-Fligner testi). STEMI ile iskemik SVO ve STEMI ile PTE gruplarının karşılaştırmasındaki fark ise anlamlı saptanmıştır (sırasıyla;  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ , Dwass-Steel-Critchlow-Fligner testi). Hasta gruplarının yaşa göre gruplar arası karşılaştırma analizi **Tablo 8**'de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Hastalık gruplarının yaşa göre dağılımının gruplar arası karşılaştırma analizi

|     |       | W      | p        |
|-----|-------|--------|----------|
| SVO | PTE   | -1.04  | 0.74     |
| SVO | STEMI | -24.20 | < 0.0001 |
| PTE | STEMI | -14.36 | < 0.0001 |

W: Wilcoxon Rank test istatistiği, p: Dwass-Steel-Critchlow-Fligner ikili karşılaştırma testi

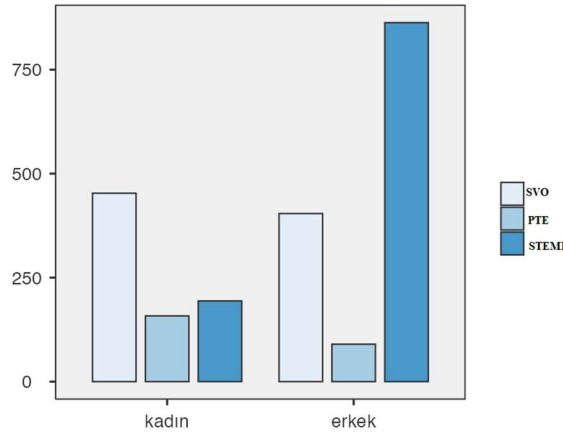
#### 4.1.2 Cinsiyet

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 797 tanesi kadın, 1 346 tanesi erkektir. Alt gruplara göre incelendiğinde iskemik SVO tanısı alan hastaların 448 (%56.2) tanesi, PTE tanısı alan hastaların 158 (%19.8) tanesi, STEMI tanısı alan hastaların 191 (%24) tanesi kadındır. Hasta gruplarının cinsiyete göre dağılım yüzdesi **Tablo 9**'da gösterilmiştir. Hasta gruplarının cinsiyete göre dağılımı **Şekil 4**'te gösterilmiştir. Gruplar arası cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ( $p<0.0001$ , Ki-kare).

**Tablo 9.** Hastalık gruplarının cinsiyete göre dağılım analizi

|               |        | SVO   | PTE   | STEMI | Toplam | p değeri |
|---------------|--------|-------|-------|-------|--------|----------|
| <b>Kadın</b>  | N      | 448   | 158   | 191   | 797    |          |
|               | SY (%) | %56.2 | %19.8 | %24.0 | %100   |          |
| <b>Erkek</b>  | N      | 401   | 90    | 855   | 1 346  |          |
|               | SY (%) | %29.8 | %6.7  | %63.5 | %100   | <0.0001  |
| <b>Toplam</b> | N      | 849   | 248   | 1 046 | 2 143  |          |
|               | SY (%) | %39.6 | %11.6 | %48.8 | %100   |          |

SY: Satır yüzdesi, N: Hasta sayısı



**Şekil 4.** Hastaların cinsiyetlere göre gruplar arasında dağılımı

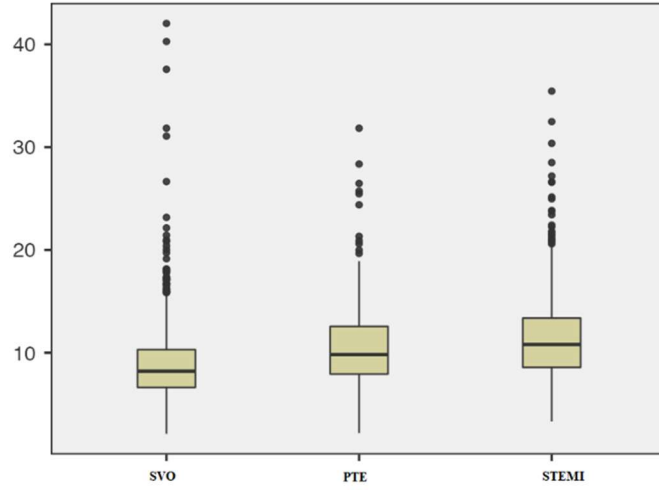
#### 4.2. Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Hemogram parametreleri toplam 2 143 hasta üzerinde çalışılmıştır.

##### 4.2.1. Beyaz Küre (BK)

Toplam 2 143 hastanın verileri incelendiğinde BK değeri içi medyan  $9.60 \times 10^3/\mu\text{L}$  (İKA:  $7.55-12.32 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) saptanmıştır. Hasta gruplarına göre incelendiğinde, iskemik SVO tanısı alan hastaların medyan değeri  $8.21 \times 10^3/\mu\text{L}$  (İKA:  $6.63-10.31 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), PTE tanısı alan hastaların medyan değeri  $9.83 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $7.92-12.56 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), STEMI tanısı alan hastaların medyan değeri  $10.81 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $8.58-13.38 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) saptanmıştır. Hasta grupları arasındaki

beyaz küre dağılımı **Şekil 5**'te gösterilmiştir. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır ( $p < 0.0001$ , Kruskal-Wallis).



**Şekil 5.** BK değerinin hasta grupları arasında dağılımı

Tanı gruplarının ikili karşılaştırması yapıldığında ise BK değeri için iskemik SVO ile STEMI, iskemik SVO ile PTE ve PTE ile AMI grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (sırasıyla;  $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p < 0.008$ , Dwass-Steel-Critchlow-Fligner testi). Hasta gruplarının BK değerlerinin ikili karşılaştırma analizi **Tablo 10**'da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** BK değerinin hastalık gruplarında ikili karşılaştırma analizi

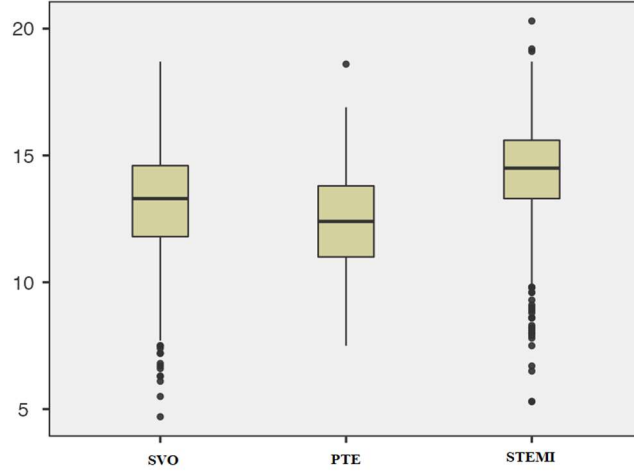
|     |       | W     | p       |
|-----|-------|-------|---------|
| SVO | PTE   | 9.90  | <0.0001 |
| SVO | STEMI | 22.34 | <0.0001 |
| PTE | STEMI | 4.21  | 0.008   |

W: Wilcoxon Rank test istatistiği, p: Dwass-Steel-Critchlow-Fligner ikili karşılaştırma testi

#### 4.2.2. Hemogloblin (Hgb)

Toplam 2 143 hastanın verileri incelendiğinde hemogloblin için medyan değer 13.8 gr/dL (İKA: 12.3-15.1 gr/dL) saptanmıştır. Alt gruplara göre incelendiğinde iskemik SVO için medyan değer 13.3 gr/dL (İKA: 11.8-14.6 gr/dL), PTE için medyan değer 12.4 gr/dL

(İKA: 11.0-13.8 gr/dL), STEMI için medyan değer 14.5 gr/dL (İKA: 13.3-15.6 gr/dL) saptanmıştır. Hemoglobın değerlerinin hasta grupları arasında dağılımı **Şekil 6**'da gösterilmiştir. Hemoglobın değerinin hastalık grupları arasındaki dağılım farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.0001$ , Kruskal-Wallis).



**Şekil 6.** Hgb değerinin hastalık grupları arasında dağılımı

Alt grupların tüm ikili karşılaştırmalarında Hgb değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ( $p < 0.0001$ , Dwass-Steel-Critchlow-Fligner). Hasta gruplarındaki Hgb değerlerinin ikili karşılaştırma analizi **Tablo 11**'de gösterilmiştir.

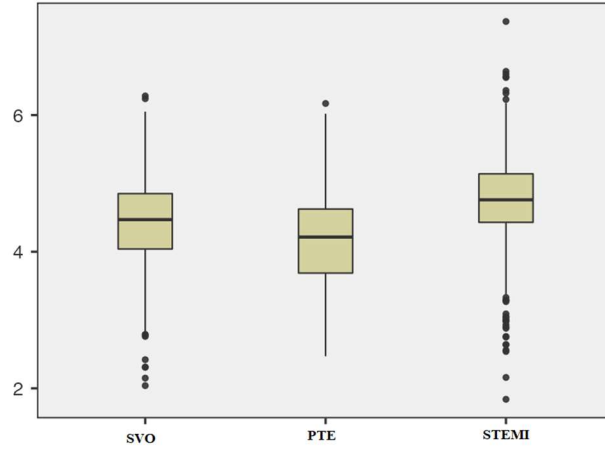
**Tablo 11.** Hgb değerinin hastalık grupları arasında ikili karşılaştırma analizi

|     |       | W     | p        |
|-----|-------|-------|----------|
| SVO | PTE   | -7.51 | <0.0001  |
| SVO | STEMI | 17.67 | <0.0001  |
| PTE | STEMI | 18.05 | < 0.0001 |

W: Wilcoxon Rank test istatistiği, p: Dwass-Steel-Critchlow-Fligner ikili karşılaştırma testi

#### 4.2.3. Kırmızı Kan Hücresi (RBC)

Toplam 2 143 hastanın verileri incelendiğinde RBC için medyan  $4.6 \times 10^6/\mu\text{L}$  (İKA:  $4.17-5.0 \times 10^6/\mu\text{L}$ ) saptanmıştır. Alt gruplara göre incelendiğinde iskemik SVO için medyan değer  $4.47 \times 10^6/\mu\text{L}$  (İKA:  $4.04-4.85 \times 10^6/\mu\text{L}$ ), PTE için medyan değer  $4.22 \times 10^6/\mu\text{L}$  (İKA:  $3.69-4.62 \times 10^6/\mu\text{L}$ ), STEMI için medyan değer  $4.76 \times 10^6/\mu\text{L}$  (İKA:  $4.43-5.14 \times 10^6/\mu\text{L}$ ) saptanmıştır. Hasta gruplarının RBC dağılımı **Şekil 7**'de gösterilmiştir. Hastalık grupları arasındaki RBC farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.0001$ , Kruskal-Wallis).



**Şekil 7.** RBC değerinin hastalık grupları arasındaki dağılımı

Alt grupların tüm ikili karşılaştırmalarında RBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Hasta grupları arasında RBC değerinin ikili karşılaştırma analizi **Tablo 12**'de gösterilmiştir.

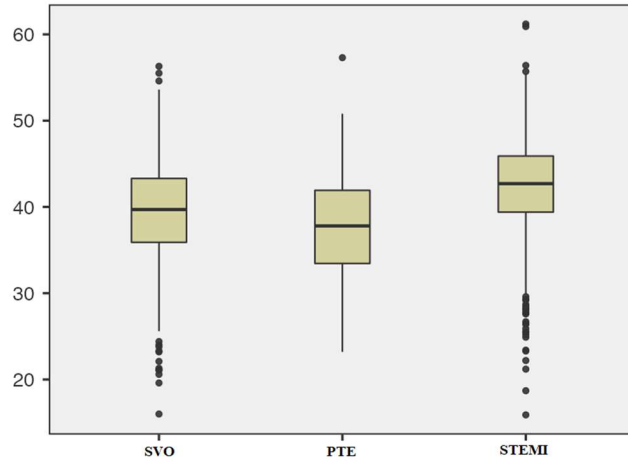
**Tablo 12.** RBC değerinin hastalık grupları arasında ikili karşılaştırma analizi

|     |       | W     | p       |
|-----|-------|-------|---------|
| SVO | PTE   | -7.69 | <0.0001 |
| SVO | STEMI | 15.28 | <0.0001 |
| PTE | STEMI | 16.74 | <0.0001 |

W: Wilcoxon Rank test istatistiği, p: Dwass-Steel-Critchlow-Fligner ikili karşılaştırma testi

#### 4.2.4. Hematokrit (Htc)

Toplam 2 143 hastanın verileri incelendiğinde hematokrit için medyan değer %41.1 (İKA: %37.1-%44.7) saptanmıştır. Alt gruplara göre incelendiğinde iskemik SVO için medyan değer %39.7 (İKA: %35.9-%43.3), PTE için medyan değer %37.8 (İKA: %33.5-%41.9), STEMI için medyan değer %42.7 (İKA: %39.4-%45.9) saptanmıştır. Hematokrit değerlerinin hasta gruplarındaki dağılımı **Şekil 8**'de gösterilmiştir. Hastalık grupları arasındaki hematokrit farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.0001$ , Kruskal-Wallis).



**Şekil 8.** Htc değerlerinin hastalık grupları arasındaki dağılımı

Alt grupların tüm ikili karşılaştırmalarında Htc değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Hastalık gruplarının Htc açısından ikili karşılaştırma analizi **Tablo 13**'te gösterilmiştir.

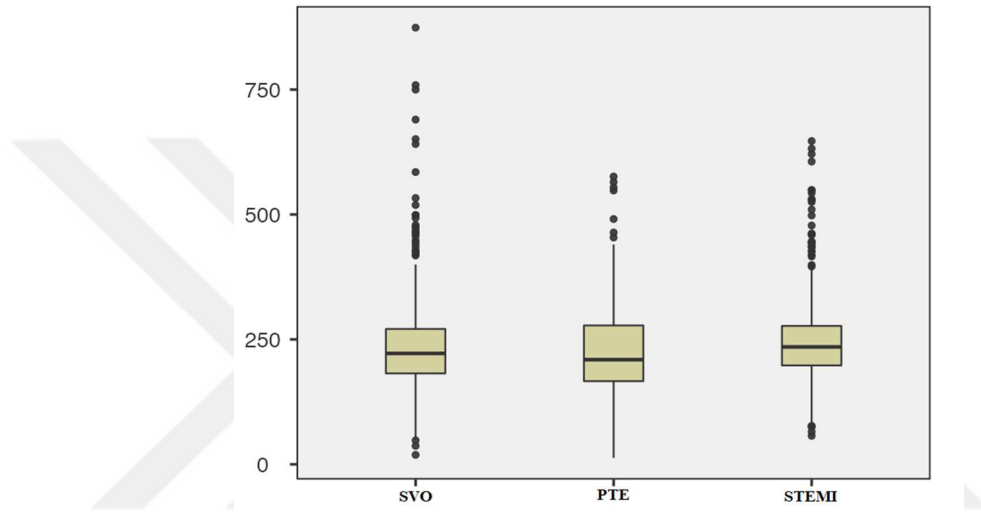
**Tablo 13.** Htc değerinin hastalık grupları arasında ikili karşılaştırma analizi

|     |       | W       | p       |
|-----|-------|---------|---------|
| SVO | PTE   | -6.2079 | <0.0001 |
| SVO | STEMI | 16.5356 | <0.0001 |
| PTE | STEMI | 15.9587 | <0.0001 |

W: Wilcoxon Rank test istatistiği, p: Dwass-Steel-Critchlow-Fligner ikili karşılaştırma testi

#### 4.2.5. Platelet (Plt)

Toplam 2 143 hastanın verileri incelendiğinde platelet için medyan  $229 \times 10^3/\mu\text{L}$  (İKA:  $187\text{-}276 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) saptanmıştır. Alt gruplara göre incelendiğinde iskemik SVO için medyan değer  $222 \times 10^3/\mu\text{L}$  (İKA:  $182\text{-}271 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), PTE için medyan değer  $209.5 \times 10^3/\mu\text{L}$  (İKA:  $166.5\text{-}278 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), STEMI için medyan değer  $235 \times 10^3/\mu\text{L}$  (İKA:  $198\text{-}277 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) saptanmıştır. Platelet değerlerinin hasta gruplarında dağılımı **Şekil 9**'da gösterilmiştir. Hastalık grupları arasındaki platelet farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.0001$ , Kruskal-Wallis).



**Şekil 9.** Plt değerlerinin hastalık gruplarına göre dağılımı

Alt grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmasında; iskemik SVO ile PTE grupları arasında anlamlı fark saptanmazken ( $p = 0.1561$ ), SVO ile STEMI ve PTE ile STEMI arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla;  $p = 0.0014$ ,  $p = 0.0005$ ). Platelet değerlerinin hasta gruplarındaki ikili dağılım analizi **Tablo 14**'te gösterilmiştir.

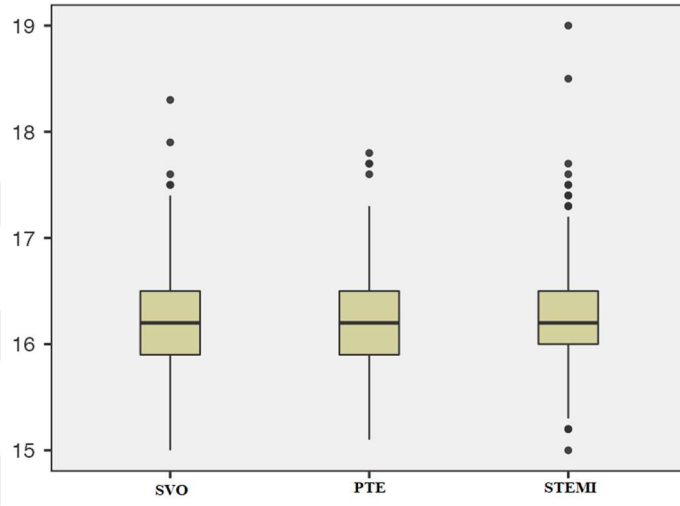
**Tablo 14.** Plt değerinin hastalık grupları arasında ikili karşılaştırma analizi

|     |       | W       | p      |
|-----|-------|---------|--------|
| SVO | PTE   | -2.6049 | 0.1561 |
| SVO | STEMI | 4.9456  | 0.0014 |
| PTE | STEMI | 5.3049  | 0.0005 |

W: Wilcoxon Rank test istatistiği, p: Dwass-Steel-Critchlow-Fligner ikili karşılaştırma testi

#### 4.2.6 Platelet Dağılım Hacmi (PDW)

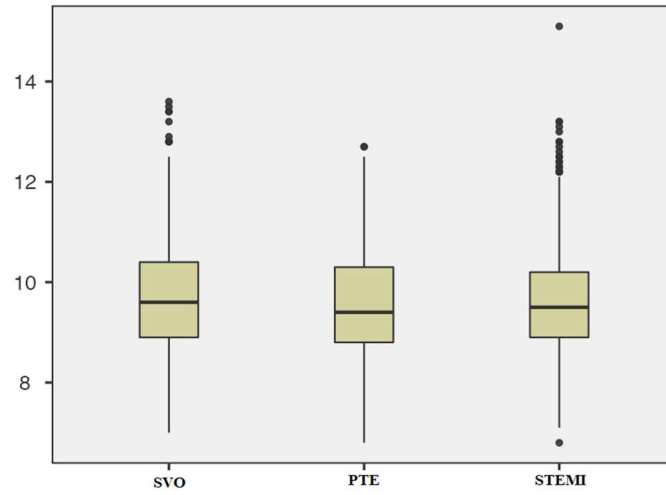
Toplam 2 143 hastanın verileri incelendiğinde PDW için medyan 16.2 fL (İKA: 15.9-16.5 fL) saptanmıştır. Alt gruplara göre incelendiğinde iskemik SVO için medyan değer 16.2 fL (İKA: 15.9-16.5 fL), PTE için medyan değer 16.2 fL (İKA: 15.9-16.5 fL), STEMI için medyan değer 16.2 fL (İKA: 16-16.5 fL) saptanmıştır. PDW değerlerinin hasta gruplarında dağılımı **Şekil 10**'da gösterilmiştir. Hastalık grupları arasındaki PDW farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.9407$ , Kruskal-Wallis).



**Şekil 10.** PDW değerinin hastalık gruplarına göre dağılımı

#### 4.2.7. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

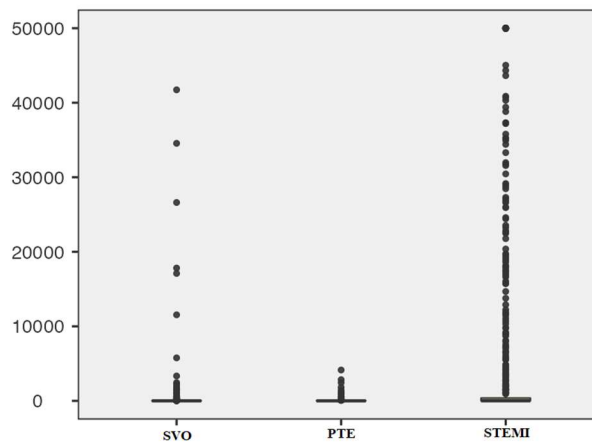
Toplam 2 143 hastanın verileri incelendiğinde MPV için medyan değer 9.5 fL (İKA: 8.9-10.3 fL) saptanmıştır. Alt gruplara göre incelendiğinde iskemik SVO için medyan değer 9.6 fL (İKA: 8.9-10.4 fL), PTE için medyan değer 9.4 fL (İKA: 8.8-10.3 fL), STEMI için medyan değer 9.5 fL (İKA: 8.9-10.2 fL) saptanmıştır. MPV değerlerinin hasta gruplarında dağılımı **Şekil 11**'de gösterilmiştir. Hastalık grupları arasındaki MPV farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.0789$ , Kruskal-Wallis).



**Şekil 11.** MPV değerinin hastalık gruplarına göre dağılımı

#### 4.3. Troponin Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil olan 2 143 hastanın 278 tanesinin tahlillerine ulaşamadığı için veri dışı bırakılmıştır. Toplam 1 865 hastanın verileri incelendiğinde troponin I medyan değeri 0.86 ng/L (İKA: 0.015-39.8 ng/L) saptanmıştır. Alt gruplara göre incelendiğinde SVO için medyan değer 0.06 ng/L (İKA: 0.00-12.3 ng/L), PTE için medyan değer 0.20 ng/L (İKA: 0.02-31.5 ng/L), STEMI için medyan değer 2.59 ng/L (İKA: 0.03-157.0 ng/L) saptanmıştır. Troponin I değerlerinin hasta grupları arasındaki dağılımı **Şekil 12**'de gösterilmiştir. Hastalık grupları arasındaki troponin I farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.0001$ , Kruskal-Wallis).



**Şekil 12.** Troponin I değerinin hastalık gruplarına göre dağılımı

Alt gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında tüm gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (sırasıyla  $p=0.004$ ,  $p<0.0001$ ,  $p=0.002$ ). Hasta gruplarının troponin I değeri açısından ikili karşılaştırma analizi **Tablo 15**'te gösterilmiştir.

**Tablo 15.** Troponin I değerlerinin hastalık grupları arasında karşılaştırma sonuçları

|     |       | W     | p       |
|-----|-------|-------|---------|
| SVO | PTE   | 4.55  | 0.004   |
| SVO | STEMI | 12.27 | <0.0001 |
| PTE | STEMI | 4.73  | 0.002   |

W: Wilcoxon Rank test istatistiği, p: Dwass-Steel-Critchlow-Fligner ikili karşılaştırma testi

#### 4.4. Yaş ve Cinsiyet Değişkenlerine Göre Hastalık Gruplarının Eşleştirmeli Karşılaştırılması

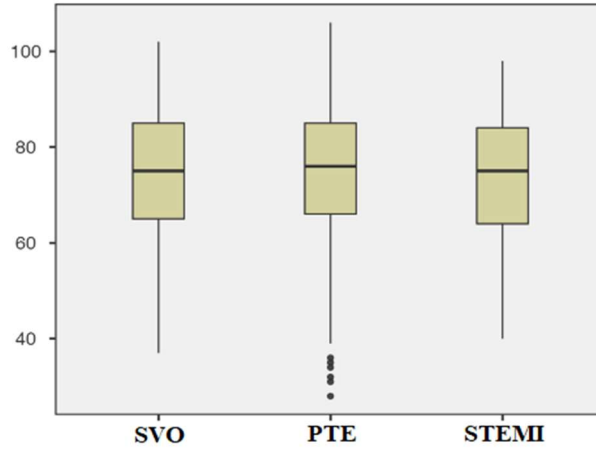
Örneklem büyüklüklerinin farkını ortadan kaldırmak için hastalık gruplarından yaş ve cinsiyet baz alınarak eşit sayıda hasta seçilmiştir. SVO grubundan 246 kişi, PTE grubunun tamamı, STEMI grubundan 227 kişi seçilmiştir. Eşleştirilen grupların kendi aralarında karşılaştırması yapılmıştır. Hastalık gruplarının yüzde dağılımı **Tablo 16**'da gösterilmiştir.

**Tablo 16.** Hasta gruplarının sayısı

| Gruplar | Sayı (n) | Frekans (%) | Kümülatif frekans |
|---------|----------|-------------|-------------------|
| SVO     | 246      | %34.11      | %34.11            |
| PTE     | 248      | %34.39      | %68.50            |
| STEMI   | 227      | %31.5       | %100              |

Çalışmaya seçilen hastalık grupları için yaş medyan değeri 75.5 (İKA: 65-84) saptanmıştır. Alt gruplara göre incelendiğinde iskemik SVO için medyan değer 75 (İKA: 65-85), PTE için medyan değer 76 (İKA: 66-85), STEMI için medyan değer 75 (İKA: 64-84) saptanmıştır. Hastalık gruplarının yaşa göre dağılımı **Şekil 13**'te gösterilmiştir.

Hastalık gruplarının yaş açısından karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p=0.6402$ , Kruskal-Wallis).



**Şekil 13.** Hastalık gruplarının yaşa göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 721 hastanın 431 tanesi kadın, 290 tanesi erkektir. Cinsiyetlere göre dağılım yüzdeleri **Tablo 17**'de gösterilmiştir.

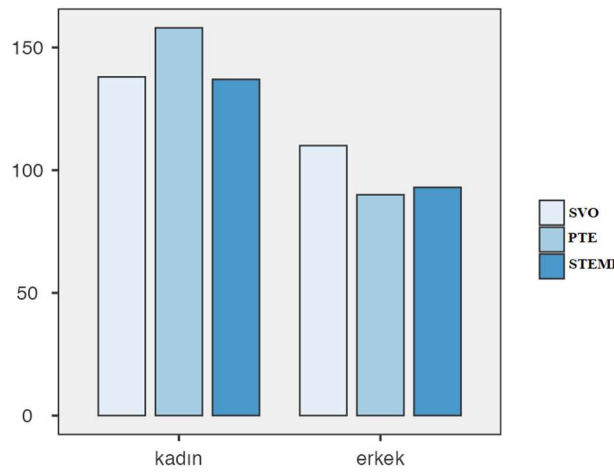
**Tablo 17.** Hastalık gruplarının cinsiyete göre dağılımı

| Gruplar      | Sayı (n) | Frekans (%) | Kümülatif frekans |
|--------------|----------|-------------|-------------------|
| <b>KADIN</b> | 431      | %59.778     | %59.778           |
| <b>ERKEK</b> | 290      | %40.222     | %100              |

Çalışmaya dahil edilen hastalar alt gruplara göre ayrıldığında kadın hastaların 138 tanesi iskemik SVO, 158 tanesi PTE, 137 tanesi STEMI grubundan seçilmiştir. Erkek hastaların 110 tanesi SVO, 90 tanesi PTE, 93 tanesi AMI grubundan seçilmiştir. Hastalık gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı **Tablo 18**'de, bu dağılımın grafiği **Şekil 14**'te gösterilmiştir.

**Tablo 18.** Hastalık gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı

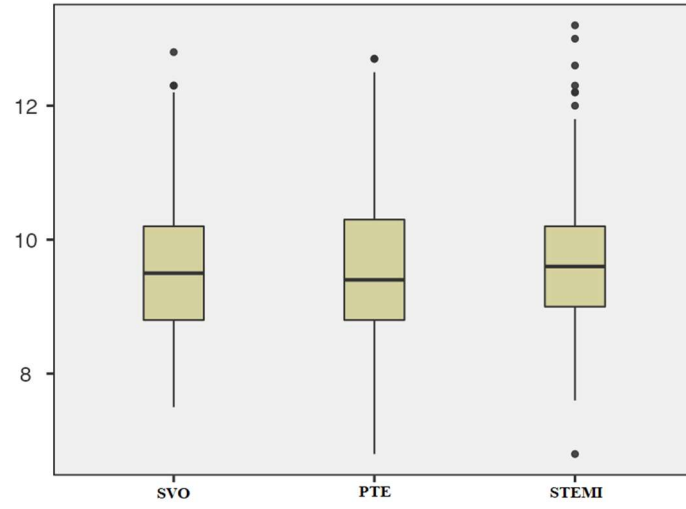
| Hastalık Grupları |     |     |       |        |
|-------------------|-----|-----|-------|--------|
| Cinsiyet          | SVO | PTE | STEMI | TOPLAM |
| KADIN             | 137 | 158 | 136   | 431    |
| ERKEK             | 109 | 90  | 91    | 290    |



**Şekil 14.** Hastalık gruplarının cinsiyete göre dağılımı

#### 4.4.1. Yaş ve Cinsiyet Değişkenlerine Göre Eşleştirmeli Hasta Gruplarında MPV Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen 721 hastanın MPV için medyan değeri 9.5 fL (İKA: 8.8-10.2 fL) saptanmıştır. Alt gruplara göre incelendiğinde iskemik SVO için medyan değer 9.5 fL (İKA: 8.8-10.2 fL), PTE için medyan değer 9.4 fL (İKA: 8.8-10.3 fL), STEMI için medyan değer 9.6 fL (İKA: 9.0-10.2 fL) saptanmıştır. MPV değerlerinin hastalık gruplarına göre dağılımı **Şekil 15**'te gösterilmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p=0.1078$ ).



**Şekil 15.** MPV değerlerinin hastalık gruplarına göre dağılımı

#### 4.4.2. Eşleştirmeli Hastalık Gruplarında Diğer Parametrelerin Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen 721 hastanın hemogram ve troponin değerleri **Tablo 19'**da gösterilmiştir.

**Tablo 19.** Eşleştirmeli hastalık grupların karşılaştırılması

|     | Grup   | Sayı | Kayıp | Medyan  | Min     | Max     | 25th    | 75th    | p değeri |
|-----|--------|------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| YAŞ | SVO    | 246  | 2     | 75      | 37      | 102     | 65      | 85      | 0.6402   |
|     | PTE    | 248  | 0     | 76      | 28      | 106     | 66      | 85      |          |
|     | STEMI  | 227  | 3     | 75      | 40      | 98      | 64      | 84      |          |
|     | TOPLAM | 721  | 5     | 75.5    | 28      | 106     | 65      | 84      |          |
| MPV | SVO    | 246  | 2     | 9.5     | 7.5     | 12.8    | 8.8     | 10.2    | 0.1078   |
|     | PTE    | 248  | 0     | 9.4     | 6.8     | 12.7    | 8.8     | 10.3    |          |
|     | STEMI  | 227  | 3     | 9.6     | 6.8     | 13.2    | 9.0     | 10.2    |          |
|     | TOPLAM | 721  | 5     | 9.5     | 6.8     | 13.2    | 8.8     | 10.2    |          |
| PLT | SVO    | 246  | 2     | 225 500 | 37 000  | 651 000 | 180 500 | 276 750 | 0.0034   |
|     | PTE    | 248  | 0     | 209 500 | 13 000  | 576 000 | 166 500 | 278 000 |          |
|     | STEMI  | 227  | 3     | 232 000 | 105 000 | 647 000 | 201 000 | 275 500 |          |
|     | TOPLAM | 721  | 5     | 225 000 | 13 000  | 651 000 | 182 000 | 277 000 |          |
| PDW | SVO    | 246  | 2     | 16.1    | 15.0    | 17.3    | 15.8    | 16.4    | 0.0267   |
|     | PTE    | 248  | 0     | 16.2    | 15.1    | 17.8    | 15.9    | 16.5    |          |

**Tablo 19 (devam).**

|          |        |     |     |       |      |         |         |         |         |
|----------|--------|-----|-----|-------|------|---------|---------|---------|---------|
|          | STEMI  | 227 | 3   | 16.2  | 15   | 17.6    | 15.9    | 16.4    |         |
|          | TOPLAM | 721 | 5   | 16.1  | 15   | 17.8    | 15.9    | 16.4    |         |
| WBC      | SVO    | 246 | 2   | 8.2   | 2.11 | 40.3    | 6.4     | 10.42   |         |
|          | PTE    | 248 | 0   | 9.825 | 2.19 | 31.84   | 7.93    | 12.5625 | <0.0001 |
|          | STEMI  | 227 | 3   | 10.2  | 3.71 | 22.25   | 8.34    | 13.275  |         |
|          | TOPLAM | 721 | 5   | 9.39  | 2.11 | 40.03   | 7.4     | 12.06   |         |
| HGB      | SVO    | 246 | 2   | 13.3  | 7.4  | 17.6    | 11.73   | 14.5    |         |
|          | PTE    | 248 | 0   | 12.4  | 7.5  | 18.6    | 11      | 13.8    | <0.0001 |
|          | STEMI  | 227 | 3   | 13.4  | 5.3  | 17.6    | 12      | 14.6    |         |
|          | TOPLAM | 721 | 5   | 13.1  | 5.3  | 18.6    | 11.6    | 14.3    |         |
| RBC      | SVO    | 246 | 2   | 4.47  | 2.15 | 6.24    | 4.09    | 4.84    |         |
|          | PTE    | 248 | 0   | 4.215 | 2.47 | 6.17    | 3.6875  | 4.625   | <0.0001 |
|          | STEMI  | 227 | 3   | 4.54  | 1.84 | 5.86    | 4.15    | 4.87    |         |
|          | TOPLAM | 721 | 5   | 4.4   | 1.84 | 6.24    | 4.0     | 4.81    |         |
| HTC      | SVO    | 246 | 2   | 39.75 | 23.8 | 52.1    | 36.075  | 43.075  |         |
|          | PTE    | 248 | 0   | 37.8  | 23.2 | 57.3    | 33.450  | 41.925  | <0.0001 |
|          | STEMI  | 227 | 3   | 40.0  | 15.9 | 52.8    | 36.85   | 43.7    |         |
|          | TOPLAM | 721 | 5   | 39.1  | 15.9 | 57.3    | 35.4    | 42.9    |         |
| Troponin | SVO    | 173 | 75  | 0.01  | 0.01 | 50 000  | 0.01    | 0.027   |         |
|          | PTE    | 210 | 38  | 0.245 | 0.01 | 4 136.9 | 0.02825 | 27.15   | <0.0001 |
|          | STEMI  | 226 | 4   | 0.986 | 0.01 | 50 000  | 0.067   | 10.703  |         |
|          | TOPLAM | 609 | 117 | 0.115 | 0.01 | 50 000  | 0.015   | 5       |         |

#### 4.5. Kontrol Grubunun Yaş ve Cinsiyet Açısından Eşlenmiş Hastalık Gruplarıyla Karşılaştırılması

Çalışmamızın sekonder amaçlarından olan hastalık grupları ile sağlıklı bireylerin karşılaştırması bu bölümde özetlenmiştir. Erişkin 32 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubunun 13 (%41) tanesi kadın, 19 (%59) tanesi erkekti. İskemik SVO tanılı hastalar ile kontrol grubunun cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark saptanmazken ( $p=0.1087$ , ki-kare test), STEMI ile kontrol grubunun ve PTE grubuyla kontrol grubunun cinsiyet dağılımı arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür (sırasıyla;  $p=0.0424$ ,  $p=0.0117$ , Ki-kare test).

PTE ve kontrol grubu arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p<0.0001$ , Mann-Whitney U testi). PTE ile kontrol grubunun karşılaştırması yapıldığında biyokimya, hemoglobin, RBC, hematokrit ve troponin değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (tüm değerler için  $p<0.0001$ ). MPV, platelet ve PDW değerleri gruplar

arasında benzer dağılmıştır (sırasıyla;  $p=0.6268$ ,  $p=0.1410$ ,  $p=0.1137$ , Mann-Whitney U test). PTE ve kontrol grubunun parametrelerinin karşılaştırması **Tablo 20**'de gösterilmiştir.

**Tablo 20. PTE ve kontrol grubu parametrelerinin karşılaştırması**

|          | Grup    | Sayı | Kayıp | Medyan  | Min     | Max     | 25th    | 75th    | p değeri |
|----------|---------|------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| YAŞ      | PTE     | 248  | 0     | 76      | 28      | 106     | 66      | 85      | <0.0001  |
|          | KONTROL | 32   | 0     | 39      | 28      | 90      | 33.5    | 49.25   |          |
| MPV      | PTE     | 248  | 0     | 9.4     | 6.8     | 12.7    | 8.8     | 10.3    | 0.6268   |
|          | KONTROL | 32   | 0     | 9.4     | 6.9     | 11.1    | 8.6     | 10.125  |          |
| PLT      | PTE     | 248  | 0     | 209 500 | 13 000  | 576 000 | 166 500 | 278 000 | 0.1410   |
|          | KONTROL | 32   | 0     | 245 500 | 114 000 | 323 000 | 209 250 | 273 250 |          |
| PDW      | PTE     | 248  | 0     | 16.2    | 15.1    | 17.8    | 15.9    | 16.5    | 0.1137   |
|          | KONTROL | 32   | 0     | 16.1    | 15.3    | 16.8    | 15.9    | 16.4    |          |
| WBC      | PTE     | 248  | 0     | 9.825   | 2.19    | 31.84   | 7.93    | 12.5625 | <0.0001  |
|          | KONTROL | 32   | 0     | 7.41    | 3.69    | 14.01   | 6.51    | 8.4375  |          |
| HGB      | PTE     | 248  | 0     | 12.4    | 7.5     | 18.6    | 11      | 13.8    | <0.0001  |
|          | KONTROL | 32   | 0     | 14      | 9.1     | 16.6    | 13.08   | 15.6    |          |
| RBC      | PTE     | 248  | 0     | 4.215   | 2.47    | 6.17    | 3.6875  | 4.625   | <0.0001  |
|          | KONTROL | 32   | 0     | 4.715   | 3.18    | 5.49    | 4.39    | 5.03    |          |
| HTC      | PTE     | 248  | 0     | 37.8    | 23.2    | 57.3    | 33.450  | 41.925  | <0.0001  |
|          | KONTROL | 32   | 0     | 41.1    | 28.6    | 49.2    | 38.875  | 45.875  |          |
| Troponin | PTE     | 210  | 38    | 0.245   | 0.01    | 4 136.9 | 0.02825 | 27.15   | <0.0001  |
|          | KONTROL | 32   | 0     | 0.01    | 0.01    | 3.2     | 0.01    | 0.01    |          |

İskemik SVO grubu, kontrol grubuna göre belirgin derece yaşlıdır ( $p<0.0001$ , Ki-kare test). SVO grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması yapıldığında hemoglobin, RBC, hematokrit ve troponin değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (sırasıyla;  $p=0.0068$ ,  $p=0.0047$ ,  $p=0.0209$ ,  $p=0.0007$ , Mann-Whitney U testi). MPV, platelet, PDW ve beyaz küre değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Sırasıyla;  $p=0.5486$ ,  $p=0.3663$ ,  $p=0.7704$ ,  $p=0.0956$ , Mann-Whitney U test). İskemik SVO ve kontrol grubunun parametrelerinin karşılaştırması **Tablo 21**'de gösterilmiştir.

**Tablo 21.** SVO eşleştirmeli grup ile kontrol grubunun karşılaştırma sonuçları

|          | Grup    | Sayı | Kayıp | Medyan  | Min     | Max     | 25th    | 75th    | p değeri |
|----------|---------|------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| YAŞ      | SVO     | 246  | 2     | 75      | 37      | 102     | 65      | 85      | <0.0001  |
|          | KONTROL | 32   | 0     | 39      | 28      | 90      | 33.5    | 49.25   |          |
| MPV      | SVO     | 246  | 2     | 9.5     | 7.5     | 12.8    | 8.8     | 10.2    | 0.5486   |
|          | KONTROL | 32   | 0     | 9.4     | 6.9     | 11.1    | 8.6     | 10.125  |          |
| PLT      | SVO     | 246  | 2     | 225 500 | 37 000  | 651 000 | 180 500 | 276 750 | 0.3663   |
|          | KONTROL | 32   | 0     | 245 500 | 114 000 | 323 000 | 209 250 | 273 250 |          |
| PDW      | SVO     | 246  | 2     | 16.1    | 15      | 17.3    | 15.8    | 16.4    | 0.7704   |
|          | KONTROL | 32   | 0     | 16.1    | 15.3    | 16.8    | 15.9    | 16.4    |          |
| WBC      | SVO     | 246  | 2     | 8.2     | 2.11    | 40.3    | 6.4     | 10.42   | 0.0956   |
|          | KONTROL | 32   | 0     | 7.41    | 3.69    | 14.01   | 6.51    | 8.4375  |          |
| HGB      | SVO     | 246  | 2     | 13.3    | 7.4     | 17.6    | 11.73   | 14.5    | 0.0068   |
|          | KONTROL | 32   | 0     | 14      | 9.1     | 16.6    | 13.08   | 15.6    |          |
| RBC      | SVO     | 246  | 2     | 4.47    | 2.15    | 6.24    | 4.09    | 4.84    | 0.0047   |
|          | KONTROL | 32   | 0     | 4.715   | 3.18    | 5.49    | 4.39    | 5.03    |          |
| HTC      | SVO     | 246  | 2     | 39.75   | 23.8    | 52.1    | 36.075  | 43.075  | 0.0209   |
|          | KONTROL | 32   | 0     | 41.1    | 28.6    | 49.2    | 38.875  | 45.875  |          |
| Troponin | SVO     | 173  | 75    | 0.01    | 0.01    | 50 000  | 0.01    | 0.027   | 0.0007   |
|          | KONTROL | 32   | 0     | 0.01    | 0.01    | 3.2     | 0.01    | 0.01    |          |

STEMI ve kontrol grubu arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p<0.0424$  Ki-kare test). STEMI ile kontrol grubunun karşılaştırması yapıldığında beyaz küre, hemoglobin ve RBC değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p değerleri sırasıyla  $p<0.0001$ ,  $p=0.0324$ ,  $p=0.0262$  Mann-Whitney U test). Karşılaştırmada MPV, platelet, PDW ve hematokrit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla  $p=0.1897$ ,  $p=0.7796$ ,  $p=0.2926$ ,  $p=0.0570$  Mann-Whitney U test). STEMI ve kontrol grubu parametrelerinin karşılaştırması **Tablo 22**'de gösterilmiştir.

**Tablo 22. STEMI eşleştirmeli grup ile kontrol grubunun karşılaştırma sonuçları**

|     | Grup    | Sayı | Kayıp | Medyan  | Min     | Max     | 25th    | 75th    | p değeri |
|-----|---------|------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| YAŞ | STEMI   | 227  | 3     | 75      | 40      | 98      | 64      | 84      | <0.0001  |
|     | KONTROL | 32   | 0     | 39      | 28      | 90      | 33.5    | 49.25   |          |
| MPV | STEMI   | 227  | 3     | 9.6     | 6.8     | 13.2    | 9       | 10.2    | 0.1897   |
|     | KONTROL | 32   | 0     | 9.4     | 6.9     | 11.1    | 8.6     | 10.125  |          |
| PLT | STEMI   | 227  | 3     | 232 000 | 105 000 | 647 000 | 201 000 | 275 500 | 0.7796   |
|     | KONTROL | 32   | 0     | 245 500 | 114 000 | 323 000 | 209 250 | 273 250 |          |
| PDW | STEMI   | 227  | 3     | 16.2    | 15      | 17.6    | 15.9    | 16.4    | 0.2926   |
|     | KONTROL | 32   | 0     | 16.1    | 15.3    | 16.8    | 15.9    | 16.4    |          |
| WBC | STEMI   | 227  | 3     | 10.2    | 3.71    | 22.25   | 8.34    | 13.275  | <0.0001  |
|     | KONTROL | 32   | 0     | 7.41    | 3.69    | 14.01   | 6.51    | 8.4375  |          |
| HGB | STEMI   | 227  | 3     | 13.4    | 5.3     | 17.6    | 12      | 14.6    | 0.0324   |
|     | KONTROL | 32   | 0     | 14      | 9.1     | 16.6    | 13.08   | 15.6    |          |
| RBC | STEMI   | 227  | 3     | 4.54    | 1.84    | 5.86    | 4.15    | 4.87    | 0.0262   |
|     | KONTROL | 32   | 0     | 4.715   | 3.18    | 5.49    | 4.39    | 5.03    |          |
| HTC | STEMI   | 227  | 3     | 40      | 15.9    | 52.8    | 36.85   | 43.7    | 0.0570   |
|     | KONTROL | 32   | 0     | 41.1    | 28.6    | 49.2    | 38.875  | 45.875  |          |

## 5. TARTIŞMA

Akut miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay ve pulmoner tromboemboli mortalite nedenleri arasında ilk sıralarda yer almakta, son yıllarda tanı imkânı artmasıyla teşhis edilme sıklığı artmaktadır. Bu hastalıkların tanısında yardımcı olacak tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Kolay elde edilen ve hızlı sonuç veren hemogram parametrelerinin bu amaçla kullanılabilirliği son yıllarda değerlendirilmektedir. Özellikle MPV değerleri üzerinde durulmakta ve bu hastalık gruplarında çalışılmaktadır. Yapılan çalışmalar genelde tek hastalık grubu veya iki hastalık grubu üzerine olup, her üç hastalık grubunun birlikte olduğu çalışma gözlenmemiştir. Çalışmamızdaki amaç bu üç hastalık grubunu birlikte değerlendirerek, MPV değerinin kullanılabilirliğini ve hangi hastalığı daha çok etkilediğini belirlemektir.

Çalışmamız Rize ilinde bulunan Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapıldı. İki yıllık bir periyod taranarak çalışmamız kriterlerine uygun 2 143 hasta belirlendi. Hastaların 797 (%37.2) tanesi kadın, 1 346 (%62.8) tanesi erkektir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortanca değeri 70.13 saptanmıştır. Hastalık gruplarına göre ortanca hesaplandığında iskemik SVO için değer 77, STEMI için 64, PTE için 76 saptanmıştır. Zheng M. ve arkadaşları tarafından yapılan MPV'nin iskemik inmede prediktif değerini inceleyen ve 370 hastanın alındığı çalışmada yaş ortalaması  $68 \pm 8.75$  bulunmuştur (141). Yine inmede MPV prediktif değerini araştırmak için Ha SI ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 200 hasta alınmış, yaş ortalaması 69 bulunmuştur(142). Özkan B. ve arkadaşları tarafından yapılan, MPV ile iskemik inme ilişkisini inceleyen çalışmada 74 hasta alınmış ve yaş ortalaması  $68.7 \pm 10.9$  saptanmıştır(143). MPV ve inme ilişkili çalışmalarda yaş ortalaması bizim çalışmamıza göre daha düşük tespit edilmiştir. Bu aradaki farkın bölgemizdeki yaşlı nüfus oranının yüksek olması ve çalışmaya alınan hasta sayısının fazla olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. MPV ve inme arasındaki ilişkiyi incelemek için Sadeghi F. ve arkadaşları tarafından yapılan 6 107 hastanın dahil edildiği meta analizde yaş ortalaması 61 ile 79.5 arasında saptanmış, bizim çalışmamızla benzer yaş ortalaması görülmüştür (2).

Ranjith MP ve arkadaşları tarafından yapılan MPV ve MI arasındaki ilişkiyi inceleyen 1 206 hastanın alındığı çalışmada ortalama yaş 56 saptanmıştır (144). Tian C. ve arkadaşları tarafından yapılan akut MI'da MPV prediktif değerini inceleyen 1 080 hastanın alındığı çalışmada yaş ortalaması 60.3 ve 63.8 saptanmıştır (145). Akut MI'da MPV değerlerinin değişimini belirlemek için Amraotkar AR. ve arkadaşları tarafından yapılan

61 hastanın dahil edildiği çalışmada yaş ortalaması 58.6 saptanmıştır (146). Chu ve arkadaşları tarafından yapılan, MPV'nin akut MI'da prediktif değerini incelemeyi amaçlayan 3 814 kişinin dahil edildiği meta analizde yaş ortalamaları 47 ile 68 arasında değişmekte olduğu görülmüştür (25). Bizim çalışmamızda bulunan yaş ortalaması ile literatürde belirtilen yaş ortalamalarının benzer olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda PTE grubuna giren 248 hastadaki yaş ortancası 76 olarak tespit edilmiştir. Araz O. ve arkadaşları tarafından yapılan PTE'de MPV prediktif değerinin araştırıldığı çalışmaya 440 hasta alınmış ve yaş ortalaması 61 bulunmuştur (147). PTE'de MPV önemini inceleyen, Hilal E. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya 371 hasta alınmış ve yaş ortalaması 62.4 saptanmıştır (148). PTE'de risk sınıflamasında MPV kullanılabilirliğini saptamak için Yardan T. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 152 hastanın yaş ortalaması 65 saptanmıştır (149). Lipinska A. ve arkadaşları tarafından yapılan PTE'de MPV prediktif değerini incelemeyi amaçlayan çalışmaya 136 hasta alınmış, yaş ortalaması 66 saptanmıştır (150). PTE'de platelet parametrelerini incelemeyi amaçlayan Huang J. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya 145 hasta alınmış, yaş ortalaması 56.8 saptanmıştır (151). MPV ve PTE arasındaki ilişkiyi incelemek için Lin W. ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analize 3866 hasta dahil edilmiş ve yaş ortalamaları 40 ile 74 arasında bulunmuştur (152). Bizim çalışmamızda yaş ortancası daha yüksek saptanmıştır. Bu fark bölgemizde yaşlı nüfusun fazla olması, ileri yaştaki hastaların immobilitesi ve buna bağlı oluşan PTE ile açıklanabilir.

Hastalık gruplarına göre incelendiğinde iskemik SVO'nun en sık kadınlarda (%56.2), STEMI'nin en sık erkeklerde (%63.5) görüldüğü gözlemlendi. AMI ile ilgili çalışmalarda cinsiyet dağılımı incelendi. Ranjith MP. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 1 206 hastanın %77.6'sı erkektir (144). Tian C. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise 1 080 hastanın %74.1'i erkektir (145). Amraotkar AR. ve arkadaşları tarafından yapılan 61 hastanın dahil edildiği çalışmada ise popülasyonun %59.3'ü erkektir (146). Chu ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizde ise AMI oranlarının erkeklerde yüksek olduğu gözlenmiştir (25). Çalışmamızda STEMI hastalarının cinsiyet dağılımları dünya ve ülkemizdekine benzer görülmüştür.

Zheng M. ve arkadaşları tarafından 370 SVO hastasında yapılan çalışmada popülasyonun %55.7'si erkektir (141). Ha SI. ve arkadaşları tarafından yapılan 200 hastalık çalışmada erkek oranı %56 bulunmuştur (142). Özkan B. ve arkadaşları tarafından

yapılan 74 hastanın olduğu çalışmada erkek oranı %47.3'tür (31). Balcik ÖS. ve arkadaşlarının inmede MPV değerlerini incelediği 50 hasta içeren çalışmada kadın oranı %56 bulunmuştur (153). Gokdemir MT. ve arkadaşlarının yaptığı SVO hastalarında MPV'nin prognostik önemini inceleyen çalışmada, SVO oranlarının kadınlarda fazla olduğu gözlenmiştir (154). Dünya genelindeki çalışmalarda SVO'daki erkek oranı fazla olsa da ülkemizde yapılan çalışmalarda kadınlarda daha fazla görüldüğü gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda, ülkemizde yapılan çalışmalara benzer şekilde SVO oranı kadınlarda yüksek görülmüştür.

Çalışmamızda PTE tanısı alan hastaların %63.71'i kadındır. Araz O. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya 440 hasta alınmış olup, kadın hasta oranı %53.6 olarak bulunmuştur (147). Yardan T. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 152 hastanın %54'ü kadındır (149). Lipinska A. ve arkadaşları tarafından yapılan PTE ilgili çalışmada 136 hastanın %56'sı kadın olarak belirlenmiştir (150). Huang J. ve arkadaşları tarafından yapılan PTE ile ilgili çalışmada, 145 hastanın kadın oranı %54.3 saptanmıştır (151). Lin W. ve arkadaşları tarafından yapılan PTE ile ilgili meta analizde 3866 hastanın kadın oranı %52'dir (152). Bizim çalışmamızda bulunan PTE'nin kadınlarda görülme oranı fazlalığı, ülkemiz ve dünya geneli ile benzerdir.

Çalışmamıza dahil edilen 2 143 hastanın verileri incelendiğinde MPV için medyan değer 9.5 fL (İKA: 8.9-10.3 fL) saptanmıştır. Hastalık gruplarının kendi aralarında karşılaştırılması yapıldığında MPV değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Kontrol grubu ile hastalık grupları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Ranjith MP. ve arkadaşları tarafından yapılan, MPV ve MI arasındaki ilişkiyi inceleyen 1 206 MI hastasının alındığı çalışmada MPV medyan değeri 9.1 fL saptanmıştır. Gruplar arasında ise anlamlı fark saptanamamışlardır (144). Amraotkar AR. ve arkadaşları tarafından yapılan akut MI çalışmasında, MI ile stabil koroner arter hastalığı olanlar karşılaştırılmış ve MPV medyan değeri 9.18 fL saptanmıştır. Karşılaştırma yapılan grupla anlamlı fark bulunmadığını belirtmişlerdir (146). Yukarıda bahsedilen çalışmalarda sağlam popülasyon alınmamıştır. Chu ve arkadaşları tarafından yapılan AMI'da MPV değerini inceleyen meta analize 16 çalışma dahil edilmiştir. Ortalama MPV değeri 8.95 fL saptanmıştır. Her çalışma farklı kontrol grubu kullandığı için farkı anlamak için alt grup ve sensitivite analizi yapılmış, sağlıklı grup ile AMI gruplarının karşılaştırmasında MPV değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (25). Bizim çalışmamızda ise karşılaştırma yapılan ST

elevasyonlu MI grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bunun nedenini kontrol grubunun hasta grubuna göre daha az popülasyon içermesine bağlamaktayız.

Zheng M. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, SVO hastaları ve sağlıklı bireyler karşılaştırılmış, MPV değerleri ortalaması sırasıyla 12.08 fL ve 11.42 fL saptanmıştır. Aradaki fark anlamlı bulunmuştur (141). Özkan B. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sağlıklı bireylerden kontrol grubu oluşturulmuştur. MPV değeri hastalık grubunda 8.85 fL, kontrol grubunda 8.09 fL saptanmış olup aradaki farkı anlamlı bulmuşlardır (143). Balcık ÖS. ve arkadaşlarının inmede MPV değerlerini incelediği 50 hasta içeren çalışmada, 37 kişilik kontrol grubu alınmış olup MPV değerleri 8.6 fL ve 7.7 fL bulunmuştur. Aradaki farkı anlamlı saptamışlardır (153). Gokdemir MT. ve arkadaşlarının SVO hastalarında yaptığı çalışmada, hasta ve kontrol grubu arasında MPV değerlerinde fark saptamamışlardır (154). Sadeghi F. ve arkadaşları tarafından yapılan meta analize 27 çalışma dahil edilmiş, 17 çalışma SVO ile kontrol grubu arasındaki MPV farkını anlamlı bulurken, 10 çalışma ise iki grup arasında anlamlı fark saptamamıştır. Tüm çalışmalarda SVO için ortalama MPV değeri 9.8 fL, kontrol grubu için 9.2 fL saptanmıştır (2). Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile hastalık grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum kontrol grubu sayısının azlığına bağlı olabilir.

PTE ile MPV arasındaki çalışmalar incelendiğinde, Araz O. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PTE tanısı alan 440 hasta kendi içinde üç gruba ayrılmış, erken ölüm saptanan grubun MPV değerini 8.8 fL ölçülmüştür. Gruplar arasındaki farkı anlamlı saptamışlardır (147). Hilal E. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastalık grubunda MPV değeri 8.0 fL, kontrol grubunda 7.9 fL saptanmıştır. Hastalık grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadığını belirtmişlerdir (148).

Bizim çalışmamızda MPV değeri PTE grubunda 9.4 fL, kontrol grubunda 9.4 fL saptanmıştır. Yardan T. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PTE tanısı alan 152 hasta incelenmiş, MPV değeri 8.1 fL bulunmuştur. Hastaları sağ ventrikül disfonksiyonu olan ve olmayan diye ayırmış, disfonksiyon saptanan grupta MPV değerini daha yüksek bulmuşlardır (149). Huang J. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PTE grubunda MPV değeri 9.91 fL, kontrol grubunda ise 8.84 fL saptanmıştır. Aradaki fark anlamlı bulunmuştur (151). Lin W. ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizde PTE hastaları ile kontrol grubunun olduğu 14 çalışma incelenmiştir. Hastalık grubu ile kontrol grubu

arasındaki MPV farkını anlamlı bulmuşlardır (152). Kovács ve arkadaşları tarafından yapılan MPV ile ilgili 18 çalışmanın incelendiği meta analize, toplam 2 187 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada PTE grupları ile kontrol gruplarının MPV değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tüm çalışmalarda MPV ortalama değeri 9.11 fL, kontrol grubu 8.55 fL saptanmıştır (155). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz MPV değerleri yüksek olmasına rağmen karşılaştırılan gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır. MPV ve PTE ilişkisini daha iyi anlamak için yeni çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Noris ve arkadaşlarının MPV ile ilgili yaptıkları derleme çalışmasında, non trombotik hastalıklarda da MPV'nin yüksek saptanabildiği belirtilmiştir. Kontrol grubu ve hasta grubu MPV değerleri arasındaki farkın az olmasına rağmen anlamlı saptanmasını hasta sayısının fazla olmasına bağlamaktadır. Klinik pratikte ise MPV ölçümünde standart metodolojik yöntemin olmayışından bahsetmiştir. Ölçüm sonucunun yaş, cinsiyet, etnik kökenden etkileneceğini de belirtmiştir. Bu sebeplerden dolayı MPV'nin normal mi yüksek mi kararının tam verilemeyeceğini, tanı ve prognozda kullanım yeri olmadığını belirtmiştir (156).

Çalışmamızda platelet medyan değeri  $229 \times 10^3/\mu\text{L}$  saptanmıştır. İskemik SVO ile PTE grupları arasında fark saptanmazken, STEMI grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Kontrol grubu ile hastalık gruplarının karşılaştırılmasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. STEMI grubunda platelet medyan değeri  $235 \times 10^3/\mu\text{L}$ , iskemik SVO grubunda medyan değer  $222 \times 10^3/\mu\text{L}$ , PTE grubunda medyan değer  $209.5 \times 10^3/\mu\text{L}$  saptanmıştır. Kontrol grubunda ise platelet medyan değeri  $245.5 \times 10^3/\mu\text{L}$  bulunmuştur.

Budzianowski J. ve arkadaşları tarafından yapılan AMI hastalarında hemogram değerlerini inceleyen çalışmada, risk skorlaması ve mortalite oranı yüksek olan hastalarda platelet seviyesi daha fazla saptanmıştır (157). Bizim çalışmamızda da STEMI grubundaki platelet seviyeleri diğer hastalık gruplarına göre yüksek saptanmış, literatürdeki çalışmalarla benzer bulunmuştur. STEMI grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamasını, kontrol grubu popülasyonunun az sayıda olmasına bağlı düşünmekteyiz.

Sadeghi F. ve arkadaşlarının inme üzerine yaptığı meta analize alınan 3 çalışmada inme hastalarının platelet sayısı kontrol grubundan fazla saptanmıştır. Çalışmaların on birinde inme hastalarındaki platelet sayısı kontrol grubuna göre az saptanmıştır. Dahil edilen 11 çalışmada ise anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bütün yayınların ortalaması

alındığında platelet sayısı inme hastalarında sağlıklı bireylere göre az saptanmıştır (2). Bizim çalışmamızda iskemik SVO grubu ile sağlıklı bireyler arası fark tespit edilmemiştir. Bu durum kontrol grubu popülasyonunun az sayıda olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Kovacs ve arkadaşları tarafından PTE'nin incelendiği meta analize 16 çalışma dahil edilmiş olup, 6 çalışmada PTE'de saptanan platelet sayısı kontrol grubundan az, iki çalışmada ise fazla saptanmıştır. Çalışmaların sekizinde ise fark bulunamamıştır. Bütün yayınların ortalaması alındığında ise hasta grubundaki platelet sayısı kontrol grubuna göre az saptanmıştır (155). Bizim çalışmamızda ise PTE hastaları ile sağlıklı bireyler arasında fark tespit edilmemiştir. Bu durumun kontrol grubu popülasyonunun az sayıda olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda PDW için medyan değer 16.2 fL saptanmıştır. Her üç hastalık grubunda da PDW değeri 16.2 fL saptanmıştır. Kontrol grubunda 16.1 fL ölçülmüştür. Hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalık grupları ve kontrol grubunun karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Zhang E. ve arkadaşları tarafından yapılan AMI ile ilgili meta analizde PDW prediktif değeri anlamlı bulunmamıştır (158). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer sonuç elde edilmiştir. Chen Y. ve arkadaşlarının yaptığı SVO'da platelet parametrelerini inceleyen çalışmada PDW değerlerinde anlamlı fark saptamamışlardır (159). Ghaffari S. ve arkadaşları, PTE grubunda yaptığı çalışmada PDW prediktif değerinin anlamlı olmadığını saptamıştır (160). Elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki çalışmalarla benzerdir.

Çalıştığımız hastalık gruplarında beyaz küre medyan değeri  $9.60 \times 10^3/\mu\text{L}$  saptanmıştır. Hastalık gruplarına göre bakıldığında en yüksek medyan değer  $10.81 \times 10^3/\mu\text{L}$  ile STEMI grubunda, en düşük değer ise  $8.21 \times 10^3/\mu\text{L}$  ile iskemik SVO'da saptanmıştır. PTE'de  $9.83 \times 10^3/\mu\text{L}$ , sağlıklı bireylerde  $7.41 \times 10^3/\mu\text{L}$  bulunmuştur. Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırma sonucunda iskemik SVO grubu ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Koren-Morag N. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 5 435 hasta takip edilmiş, SVO geçiren 295 hastada BK sayısını yüksek bulmuşlardır (161). Çalışmamızda iskemik SVO grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Gruplar arası yaş ve sayı farkının bu duruma sebep olduğunu düşünmekteyiz.

Afzal A. ve arkadaşları yaptığı 386 kişilik çalışmada, PTE hastalarının BK değerlerinin hafif arttığı sonucuna varmışlardır (162). Yardan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada BK değerleri masif PTE grubunda daha yüksek saptanmıştır (149). Çalışmamızda PTE hastalarındaki BK sayısı sağlıklı bireylere göre yüksek saptanmış olup literatürdeki çalışmalara benzerdir.

Sabatine MS. ve arkadaşlarının yaptığı AKS çalışmasında, BK sayısındaki artış ile mortalite ilişkisini anlamlı bulmuşlardır. Ayrıca BK sayısındaki yükseklik ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (163). Cannon CP. ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise BK > 10 000 olmasının AMI hastalarında mortaliteyi arttırdığını saptamıştır (164). Çalışmamızda BK sayısı STEMI grubunda sağlıklı bireylere göre yüksek saptanmıştır. Literatürde AMI hastalarında yapılan ve BK yüksekliği saptanan çalışmalara benzer sonuç elde edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda BK sayısı STEMI grubunda en yüksek saptanmış olup, BK sayısının STEMI’de daha fazla etkilendiğini düşünmekteyiz. Bu konuyla ilgili daha fazla çalışma yapılmasını önermekteyiz.

Çalışmamızda hemoglobin için medyan değer 13.8 gr/dL saptanmıştır. Hastalık grupları arasında anlamlı derecede fark mevcuttur. PTE’de 12.4 gr/dL olarak en düşük, STEMI’de 14.5 gr/dL ile en yüksek saptanmıştır. İskemik SVO grubunda 13.3 gr/dL, kontrol grubunda 14 gr/dL saptanmıştır. Yaş ve cinsiyet baz alınarak seçilen hastalık gruplarında STEMI hastalarının hemoglobin medyan değeri 13.4 gr/dL saptanmıştır. İskemik SVO ve PTE grubunda aynı değer saptanmıştır. Kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada hastalık gruplarındaki değer sağlıklı bireylere göre daha düşük saptanmıştır.

Anoop D. Shah ve arkadaşları tarafından yapılan ve AMI hastalarını inceleyen meta analizde hemoglobin değeri kadınlarda 13 gr/dL, erkeklerde 14.2 gr/dL saptanmıştır. Hemoglobin değerlerindeki yükseklik ve düşüklüğün prognozu kötü etkilediğini belirtmişlerdir (165). Bizim çalışmamızda elde edilen hemoglobin ortancaları ile meta analizde elde edilen hemoglobin ortancaları benzerdir.

Harringa ve arkadaşlarının PTE ile ilgili yaptığı çalışmaya 921 hasta dahil edilmiştir. Hastaların hemoglobin değerlerinin ortancaları 12.4 gr/dL saptanmıştır (166). Can C. ve arkadaşları tarafından yapılan 201 kişilik PTE grubu ile 201 kişilik kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada, PTE grubunun hemoglobin değerini 11.6 gr/dL,

kontrol grubunun ise 13 gr/dL saptamışlardır (167). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç literatürdeki çalışmalarla benzerdir.

Hao Z. ve arkadaşları tarafından SVO hastalarında yapılan 1 176 kişinin alındığı bir çalışmada hemoglobin ortalama değeri 13.2 gr/dL saptanmıştır (168). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz hemoglobin sonucu bu çalışmayla benzerdir. Bizim çalışmamızda iskemik SVO ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır. Literatürde bu konuyla ilgili çok fazla çalışma yoktur. Bu konu üzerine daha fazla çalışma yapılmasını önermekteyiz.

Çalışmamızda RBC için medyan değer  $4.6 \times 10^6/\mu\text{L}$  saptanmıştır. En yüksek değer  $4.76 \times 10^6/\mu\text{L}$  ile STEMI grubunda, en düşük değer  $4.22 \times 10^6/\mu\text{L}$  ile PTE grubunda saptanmıştır. İskemik SVO grubunda  $4.47 \times 10^6/\mu\text{L}$  saptanmıştır. Hastalık grupları arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda 3 grubunda RBC değerinin birbirinden farklı olduğu görülmüştür. Yaş ve cinsiyet baz alınarak eşleştirilen hastalık gruplarında, STEMI hastalarının RBC medyan değeri  $4.54 \times 10^6/\mu\text{L}$  saptanmıştır. İskemik SVO ve PTE grubundaki RBC medyanlarının değişmediği görülmüştür. Bu değişime bağlı olarak eşleştirilmiş gruplar arasındaki varyans analizinde gruplar arasında anlamlı fark saptanırken; ikili karşılaştırmalarda STEMI ve SVO gruplarının RBC medyanları benzer saptanmıştır. Bu değişimin sebebi STEMI grubundaki hastaların yaş ortalamalarının artması ve buna bağlı olarak daha düşük RBC ( $4.76$ ' dan  $4.54$ 'e düşüş) görülmesi olduğu düşünülmüştür. Kontrol grubunda RBC değeri  $4.72 \times 10^6/\mu\text{L}$  tespit edilmiştir. Kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada hastalık gruplarındaki değer daha düşük ve anlamlı bulunmuştur.

Huang J. ve arkadaşları tarafından yapılan PTE ile ilgili çalışmada, RBC değeri 70 kişilik hasta grubunda  $4.03 \times 10^6/\mu\text{L}$ , 75 kişilik kontrol grubunda  $4.17 \times 10^6/\mu\text{L}$  bulunmuş, aradaki fark anlamlı saptanmamıştır (151). Çalışmamızda elde edilen RBC değerleri de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Bu durumun sebebi örneklem büyüklüğü arasındaki farktan kaynaklanmaktadır.

Hatamian H. ve arkadaşları tarafından yapılan, iskemik inmede RBC değerini inceleyen çalışmada RBC değerleri  $4.2 \times 10^6/\mu\text{L}$  ve  $4.5 \times 10^6/\mu\text{L}$  saptanmış, arada anlamlı fark bulunmamıştır (169). Elde ettiğimiz RBC değeri literatürdeki medyan değerler ile benzerdir. SVO ve RBC değeri ilişkisini açıklamak için daha fazla çalışma gerektiğini düşünmekteyiz.

Kul AN. ve arkadaşları yaptığı çalışmada, AMI hastalarında RBC değerini  $4.6 \times 10^6/\mu\text{L}$ , kontrol grubunda  $5.2 \times 10^6/\mu\text{L}$  saptamışlardır. AMI grubunda daha düşük görülmesini anlamlı değerlendirmişlerdir (170). Her ne kadar çalışmamızdaki STEMI grubu hastalarının RBC medyanı kontrol grubuyla benzer olsa da yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş grupların analizinde Kul AN. ve arkadaşlarının çalışmasına benzer sonuçlar çıkmıştır. Bu değişimin sebebi hastaların demografik özelliklerinin farklılığıdır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç literatürdeki çalışmalarla benzerdir. Sağlıklı grup ile RBC karşılaştırması yapan çalışmalar azdır. Hasta sayısının az olması, hasta ve kontrol grubu arasındaki farkın az olması kısıtlamaları mevcuttur. Bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hematokrit için medyan değer %39.3 saptanmıştır. Hastalık grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulunmuştur. En yüksek medyan değer %42.7 ile STEMI grubunda, en düşük medyan değer ise %37.8 PTE grubunda saptanmıştır. İskemik SVO için medyan değer %39.70, kontrol grubunda ise medyan değer %41.1 bulunmuştur. Yaş ve cinsiyet baz alınarak seçilen hastalık gruplarında STEMI hastalarının hematokrit medyan değeri %40 saptanmıştır. İskemik SVO ve PTE grubunda aynı değer saptanmıştır. Kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada STEMI ile fark saptanmazken, PTE ve iskemik SVO grubunda hematokrit değeri kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır.

He YM. ve arkadaşları tarafından yapılan, 1 552 AMI hastası ile 6 680 kişilik kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada hematokrit seviyeleri arasında fark bulunmamıştır (171). Çalışmamızda elde edilen sonuç literatürdeki çalışmalarla benzerdir.

Williams S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTE hastalarının hematokrit seviyeleri düşük saptanmıştır (172). Bizim çalışmamızda da benzer sonuç elde edilmiştir. Literatürde kontrol grubuyla karşılaştırma yapılan çalışmalar az sayıdadır. PTE ile hematokrit arasındaki ilişkiyi anlamak için daha fazla çalışmaya gerek olduğunu düşünmekteyiz.

Ponari O. ve arkadaşlarının yaptığı, SVO hastalarının ve sağlıklı bireylerin hematokrit değerlerinin karşılaştırıldığı çalışmada, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (173). Stavropoulos K. ve arkadaşlarının yaptığı SVO'da hematokrit seviyelerini inceleyen çalışmada, yüksek seviyelerde SVO riskinin arttığı belirtilmiştir (174). Literatürdeki çalışmalar hasta sayısı azlığını, hematokrit ölçüm yöntemlerinin

farklılığını kısıtlılık olarak belirtmişlerdir. SVO ve hematokrit ilişkisini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu söylemişlerdir. Bizim çalışmamızda hematokrit değeri sağlıklı bireylere göre düşük saptanmıştır. Çalışmamız kontrol grubunun genç ve orta yaşlı sağlıklı erişkinlerden oluşması bu zıtlığın sebebi olarak görülmüştür.

Troponin değerlerinin hastalık grupları arasındaki karşılaştırmasında iskemik SVO ve PTE grubu arasında fark saptanmazken, STEMI grubunda daha yüksek bulunmuştur. Hastalık gruplarıyla kontrol grubunun karşılaştırması yapıldığında, hastalık gruplarında daha yüksek saptanmıştır.

Chauin A. ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada troponin değerinin AKS dışı hastalıklardaki seviyelerini incelemiştir. Aynı çalışmada AMI ve PTE ayrımında troponin kinetiğindeki değişimden bahsetmektedir (175). Troponin değerinin PTE tanı ve prognozunda kullanımı kılavuzlarda yer almaktadır. Anders B. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, SVO hastalarında troponin yüksekliği görülebileceği belirtilmiştir. SVO'ya eşlik eden AMI ayrımı için troponin takibi gerektiğinden de bahsedilmektedir (176). Çalışmamızda incelenen hastalık gruplarında, sağlıklı bireylere göre yüksek değer elde edilmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuç beklenen bir durum olup literatür ile uyumludur.

## 6. SONUÇLAR

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisinde yaptığımız MPV üzerine olan çalışmada aşağıdaki sonuçlara varmak mümkündür:

1-MPV değerleri STEMI, iskemik SVO, PTE hastalıklarında benzer bulunmuştur. Yaş ve cinsiyete göre eşleştirilen gruplar ve sağlıklı bireyler arasında fark saptanmamıştır. Bu üç hastalıktan hangisini daha çok etkilediği üzerine yeni çalışmalar gerekmektedir.

2- Hastalık gruplarında SVO ve PTE yaş ortancası bölgemizde daha yüksek oranda görüldüğü saptanmış olup bölgemizdeki yaşlı nüfusun ve immobil hastaların fazlalığına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

3- Platelet sayısının STEMI hastalarında artmış olduğu saptanmıştır. STEMI’de klinik olarak kullanılabiliirliği için yeni çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

4- Üç hastalık grubu arasında PDW değerinde fark saptanmamıştır.

5- Beyaz küre sayısının en fazla STEMI hastalarında artmış olduğu görülmüştür.

6- Hemoglobin değerleri üç hastalık grubunda sağlıklı bireylere göre düşük saptanmıştır. PTE hastaları en düşük saptanan gruptur.

7- Üç hastalık grubunda sağlıklı bireylere göre RBC değerleri daha düşük saptanmıştır. En düşük değer PTE’de hastalarında tespit edilmiştir.

8- Hematokrit değeri SVO ve PTE hastalarında düşük olarak saptanmıştır. PTE hastalarında en düşük değere sahiptir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Lok U, Gulacti U, Ekmekci B, Bulut T, Celik M. Predictive and prognostic role of mean platelet volume in patients with first-ever acute ischemic stroke. *Neurosciences* [Internet]. 2017 [cited 2021 Aug 21];22(2):119–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28416783/>
2. Sadeghi F, Kovács S, Zsóri KS, Csiki Z, Bereczky Z, Shemirani AH. Platelet count and mean volume in acute stroke: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 31, *Platelets*. Platelets; 2020 [cited 2021 Aug 21]. p. 731–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31657263/>
3. Wang X, Xu XL, Li XM, Zhao R, Yang X, Cong HL. Diagnostic Value of Mean Platelet Volume Combined With Troponin I for Acute Coronary Syndrome. *Am J Med Sci* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2021 Aug 21];352(2):159–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27524214/>
4. Farah R, Nseir W, Kagansky D, Khamisy-farah R. The role of neutrophil-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in detecting patients with acute venous thromboembolism. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Aug 21];34(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31508844/>
5. Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull*. 1992 Apr;39(2):110–27.
6. Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, Kandogan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2004 May [cited 2021 Aug 21];18(3):173–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15145330/>
7. Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* [Internet]. 2002 [cited 2021 Aug 21];25(2):103–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12077492/>
8. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: Methodological issues. *Platelets* [Internet]. 2002 [cited 2021 Aug 21];13(5–6):301–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12189016/>
9. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis [Internet]. Vol. 115, *Journal of Clinical Investigation*. J Clin Invest; 2005 [cited 2021 Aug 21]. p. 3339–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16322778/>
10. Birhan Yilmaz M, Saricam E, Biyikoglu SF, Guray Y, Guray U, Sasmaz H, et al. Mean platelet volume and exercise stress test. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2004 Apr [cited 2021 Aug 21];17(2):115–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15306746/>
11. Bakovic D, Pivac N, Eterovic D, Palada I, Valic Z, Paukovic-Sekulic B, et al. Changes in platelet size and spleen volume in response to selective and non-selective  $\beta$ -adrenoceptor blockade in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2021 Aug 21];36(4):441–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19702597/>

12. Macey M, Azam U, McCarthy D, Webb L, Chapman ES, Okrongly D, et al. Evaluation of the anticoagulants EDTA and citrate, theophylline, adenosine, and dipyridamole (CTAD) for assessing platelet activation on the ADVIA 120 hematology system. *Clin Chem*. 2002 Jun;48(6 Pt 1):891–9.
13. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume [Internet]. Vol. 13, *Clinics in Laboratory Medicine*. Clin Lab Med; 1993 [cited 2021 Aug 21]. p. 937–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8313690/>
14. Nishioka T, Yokota M, Tsuda I, Tatsumi N. Flow cytometric analysis of platelet activation under calcium ion-chelating conditions. *Clin Lab Haematol* [Internet]. 2002 [cited 2021 Aug 21];24(2):115–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11985558/>
15. Davis WP, Graham P. The effect of hypotonicity on the mean platelet volume of patients with thrombo-embolism. *Clin Lab Haematol* [Internet]. 1992 [cited 2021 Aug 21];14(4):307–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1478010/>
16. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* [Internet]. 1992 [cited 2021 Aug 21];14(4):281–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1478007/>
17. Briggs C, Harrison P, Machin SJ. Continuing developments with the automated platelet count [Internet]. Vol. 29, *International Journal of Laboratory Hematology*. Int J Lab Hematol; 2007 [cited 2021 Aug 21]. p. 77–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17474881/>
18. Debili N, Massé JM, Katz A, Guichard J, Breton-Gorius J, Vainchenker W. Effects of the recombinant hematopoietic growth factors interleukin-3, interleukin-6, stem cell factor, and leukemia inhibitory factor on the megakaryocytic differentiation of CD34+ cells. *Blood*. 1993 Jul;82(1):84–95.
19. Giles C. The Platelet Count and Mean Platelet Volume. *Br J Haematol* [Internet]. 1981 [cited 2021 Aug 21];48(1):31–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7248189/>
20. Bath PM. The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost*. 1993 Oct;70(4):687–90.
21. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KAA, Elton RA. Measurement of platelet volume using a variety of different anticoagulant and antiplatelet mixtures. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 1996 [cited 2021 Aug 21];7(4):431–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8839994/>
22. Evans GO, Smith DE. Further observations concerning MPV measurements. [Internet]. Vol. 86, *American journal of clinical pathology*. Am J Clin Pathol; 1986 [cited 2021 Aug 21]. p. 126–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3088979/>
23. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul fibrinolysis an Int J Haemost Thromb*. 1996 Mar;7(2):157–61.

24. Threutte GA, Adrados C, Ebbe S, Brecher G. Mean platelet volume: The need for a reference method. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1984 [cited 2021 Aug 21];81(6):769–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6731354/>
25. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 Jan [cited 2021 Aug 21];8(1):148–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19691485/>
26. Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Ozhan H, et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: Mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* [Internet]. 2010 [cited 2021 Aug 21];21(2):122–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20050760/>
27. Inanc T, Kaya MG, Yarlioglues M, Ardic I, Ozdogru I, Dogan A, et al. The mean platelet volume in patients with non-dipper hypertension compared to dippers and normotensives. *Blood Press* [Internet]. 2010 [cited 2021 Aug 21];19(2):81–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20367545/>
28. Schafer A, Bauersachs J. Endothelial Dysfunction, Impaired Endogenous Platelet Inhibition and Platelet Activation in Diabetes and Atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol* [Internet]. 2008 Jan 2 [cited 2021 Aug 21];6(1):52–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18220940/>
29. Zarmehri B, Shahi B, Rahmani S, Tafti FD, Foroughian M. Association of platelet count and mean platelet volume (MPV) index with types of stroke. *Casp J Intern Med* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 21];11(4):398–402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33680381/>
30. Mohamed AAB, Elnady HM, Alhewaig HK, Hefny HM, Khodery A. The mean platelet volume and plateletcrit as predictors of short-term outcome of acute ischemic stroke. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 21];55(1):1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30686914/>
31. Özkan B, Arik OZ, Gözükar MY, Şahin DY, Topal S, Uysal OK, et al. Mean platelet volume is related with ischemic stroke in patients with sinus rhythm. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Aug 21];27(5):490–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24686100/>
32. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* [Internet]. 2002 [cited 2021 Aug 21];117(2):399–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11972524/>
33. Şenaran H, Ileri M, Altinbaş A, Koşar A, Yetkin E, ÖZTÜRK M, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2021 Aug 21];24(5):405–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11346249/>
34. Erne P, Wardle J, Sanders K, Lewis SM, Maseri A. Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *Thromb Haemost*. 1988 Apr;59(2):259–63.

35. Trip MD, Cats VM, van Capelle FJL, Vreeken J. Platelet Hyperreactivity and Prognosis in Survivors of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 1990 May 31 [cited 2021 Aug 21];322(22):1549–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2336086/>
36. Martin JF, Bath PMW, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* [Internet]. 1991 Dec 7 [cited 2021 Aug 21];338(8780):1409–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1683417/>
37. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, Kakrani AL, Katdare AD, Inamdar AK. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: An Indian scenario. *J Clin Pathol* [Internet]. 2006 Feb [cited 2021 Aug 21];59(2):146–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16443728/>
38. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community [Internet]. Vol. 28, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 2008 [cited 2021 Aug 22]. p. 370–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18296591/>
39. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [Internet]. Vol. 29, *European Heart Journal. Eur Heart J*; 2008 [cited 2021 Aug 22]. p. 2276–315. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757870/>
40. Konstantinides S V., Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [Internet]. Vol. 35, *European Heart Journal. Eur Heart J*; 2014 [cited 2021 Aug 22]. p. 3033–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25173341/>
41. Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, Zeng WT, Zheng DD, Dong YG, et al. Current and Former Smoking and Risk for Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2013 Sep [cited 2021 Aug 22];10(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24068896/>
42. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: Epidemiology and magnitude of the problem [Internet]. Vol. 25, *Best Practice and Research: Clinical Haematology. Best Pract Res Clin Haematol*; 2012 [cited 2021 Aug 22]. p. 235–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22959540/>
43. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* [Internet]. 2006 Feb 27 [cited 2021 Aug 22];166(4):458–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16505267/>
44. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis [Internet]. Vol. 122, *Blood. Blood*; 2013 [cited 2021 Aug 22]. p. 1712–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23908465/>
45. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: Risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2008 Apr [cited 2021 Aug 22];6(4):632–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18248600/>

46. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: An integrated approach [Internet]. Vol. 121, *Circulation*. *Circulation*; 2010 [cited 2021 Aug 22]. p. 2146–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20479165/>
47. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: A meta-analysis. *Circulation* [Internet]. 2008 Jan [cited 2021 Aug 22];117(1):93–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18086925/>
48. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation* [Internet]. 2011 Sep 27 [cited 2021 Aug 22];124(13):1435–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21900083/>
49. Sørensen 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* [Internet]. 2007 Nov 24 [cited 2021 Aug 22];370(9601):1773–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18037081/>
50. Cronenwett JL, Anderson FA. Physician practices in the management of venous thromboembolism: A community-wide survey. *J Vasc Surg* [Internet]. 1992 Nov [cited 2021 Aug 22];16(5):0707–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1433658/>
51. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995 Mar;85(6):1504–8.
52. Agnelli G, Becattini C. Anticoagulant treatment for acute pulmonary embolism: A pathophysiology-based clinical approach. *Eur Respir J* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2021 Aug 22];45(4):1142–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25700388/>
53. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute Pulmonary Embolism: Part I: Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis [Internet]. Vol. 108, *Circulation*. *Circulation*; 2003 [cited 2021 Aug 22]. p. 2726–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14656907/>
54. Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G, Kamphuisen PW, Masotti L, Pruszczyk P, et al. Multidetector CT scan for acute pulmonary embolism: Embolic burden and clinical outcome. *Chest* [Internet]. 2012 [cited 2021 Aug 22];142(6):1417–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22628491/>
55. Nijkeuter M, Hovens MMC, Davidson BL, Huisman M V. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: A systematic review. *Chest* [Internet]. 2006 [cited 2021 Aug 22];129(1):192–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16424432/>
56. Value of the Ventilation/Perfusion Scan in Acute Pulmonary Embolism: Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1990 May 23 [cited 2021 Aug 22];263(20):2753–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2332918/>

57. Ceriani E, Combescure C, Le gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 [cited 2021 Aug 22];8(5):957–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20149072/>
58. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* [Internet]. 2017 Jul 15 [cited 2021 Aug 22];390(10091):289–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28549662/>
59. Sinclair A, Peprah K, Quay T, Mulla S, Weeks L. P142: Diagnosis of pulmonary embolism in the Canadian context: clinical review findings from a health technology assessment. *CJEM* [Internet]. 2018 May [cited 2021 Aug 22];20(S1):S107–S107. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-emergency-medicine/article/p142-diagnosis-of-pulmonary-embolism-in-the-canadian-context-clinical-review-findings-from-a-health-technology-assessment/3D3BCE6EF639C0AE75BD8A643D751C1C>
60. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides S V. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* [Internet]. 2005 May [cited 2021 Aug 22];25(5):843–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15863641/>
61. Thomson D, Kourounis G, Trenear R, Messow CM, Hrobar P, MacKay A, et al. ECG in suspected pulmonary embolism. *Postgrad Med J* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Aug 22];95(1119):12–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30665906/>
62. Tanaka R, Tani T, Nitta N, Tabata T, Matsutani N, Muraoka S, et al. Detection of Pulmonary Embolism Based on Reduced Changes in Radiographic Lung Density During Cardiac Beating Using Dynamic Flat-panel Detector: An Animal-based Study. *Acad Radiol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 Aug 22];26(10):1301–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30683613/>
63. Weinberger SE, Cockrill BA, Mandel J. Principles of pulmonary medicine. *Principles of Pulmonary Medicine*. Elsevier Inc.; 2018. 1–410 p.
64. Arseven O, Ekim N, Müsellim B, Oğuzülgen IK, Okumuş NG, Öngen G, Özsu S, Sevinç C, Topçu F, Uzun O YB. Pulmoner embolizm tanı ve tedavi uzlaşı raporu. *Türk toraks Derg*. 2015;
65. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* [Internet]. 2000 Oct 1 [cited 2021 Aug 22];109(5):357–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11020391/>
66. Linkins LA, Bates SM, Lang E, Kahn SR, Douketis JD, Julian J, et al. Selective d-dimer testing for diagnosis of a first suspected episode of deep venous thrombosis: A randomized trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 2013 [cited 2021 Aug 22];158(2):93–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23318311/>

67. Nagel SN, Steffen IG, Schwartz S, Hamm B, Elgeti T. Age-dependent diagnostic accuracy of clinical scoring systems and D-dimer levels in the diagnosis of pulmonary embolism with computed tomography pulmonary angiography (CTPA). *Eur Radiol* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Aug 22];29(9):4563–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30783786/>
68. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism [Internet]. Vol. 162, *Archives of Internal Medicine*. Arch Intern Med; 2002 [cited 2021 Aug 22]. p. 747–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11926847/>
69. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, et al. Diagnostic Pathways in Acute Pulmonary Embolism: Recommendations of The PIOPED II Investigators. *Am J Med* [Internet]. 2006 Dec [cited 2021 Aug 22];119(12):1048–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17145249/>
70. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, De Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: Results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest* [Internet]. 2008 [cited 2021 Aug 22];133(2):358–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17951624/>
71. Le Roux PY, Robin P, Tromeur C, Davis A, Robert-Ebadi H, Carrier M, et al. SPECT V/Q for the diagnosis of pulmonary embolism: Protocol for a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy and clinical outcome [Internet]. Vol. 8, *BMJ Open*. BMJ Open; 2018 [cited 2021 Aug 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29680814/>
72. Huisman M V. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2006 Jan 11 [cited 2021 Aug 22];295(2):172–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16403929/>
73. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Feb 7 [cited 2021 Aug 22];144(3):157–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16461959/>
74. Arseven O, Sevinç C AF ve ark. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Derg*. 2009;10(September).
75. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jun [cited 2021 Aug 22];354(22):2317–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16738268/>
76. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: Optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2021 Aug 22];227(2):455–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12732699/>
77. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuß G, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* [Internet]. 2014 [cited 2021 Aug 22];43(6):1669–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24627529/>

78. Ramjug S, Adão R, Lewis R, Coste F, De Man F, Jimenez D, et al. Highlights from the ERS international congress 2018: Assembly 13 - pulmonary vascular diseases. *ERJ Open Res* [Internet]. 2019 Feb [cited 2021 Aug 22];5(1):00202–2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895188/>
79. Kostrubiec M, Pływaczewska M, Jiménez D, Lankeit M, Ciurzynski M, Konstantinides S, et al. The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism - A Multi-Centre Cohort Study. *Thromb Haemost* [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 22];119(1):140–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30597508/>
80. Firoozehi E, Faraji N, Abtahi H, Peiman S. The value of on-admission serum Sodium level on 30-day outcome in acute pulmonary embolism. In: *European Respiratory Journal* [Internet]. European Respiratory Society; 2018 [cited 2021 Aug 22]. p. PA3120. Available from: [https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl\\_62/PA3120](https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/PA3120)
81. Freitas P, Santos AR, Ferreira AM, Oliveira A, Gonçalves M, Corte-Real A, et al. Derivation and external validation of the SHIELD score for predicting outcome in normotensive pulmonary embolism. *Int J Cardiol* [Internet]. 2019 Apr 15 [cited 2021 Aug 22];281:119–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30638984/>
82. Kjærgaard B, Rasmussen BS, De Neergaard S, Rasmussen LH, Kristensen SR. Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study. *Thromb Res* [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Aug 22];129(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22316657/>
83. Büller 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. In: *Chest* [Internet]. Chest; 2004 [cited 2021 Aug 22]. p. 401S-428S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15383479/>
84. Hao Q, Dong BR, Yue J, Wu T, Liu GJ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism [Internet]. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. *Cochrane Database Syst Rev*; 2018 [cited 2021 Aug 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30560579/>
85. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2000 Dec;51(4):505–21.
86. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol*. 2002 May;117(2):399–404.
87. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994 Aug;90(2):775–8.

88. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995 Jun;91(11):2844–50.
89. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* (London, England). 1994 Nov;344(8934):1383–9.
90. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* (London, England). 1996 Nov;348(9038):1339–42.
91. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991 Jan;83(1):356–62.
92. Falk E F V. Atherogenesis and its Determinants. Hurst's Hear Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds), 10th Ed USA Int Ed McGraw-Hill Med Publ Div. 2001;1065–93.
93. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*. 1989 Apr;320(14):915–24.
94. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis*. 1989;9(6):908–18.
95. Libby P. Atheroma: more than mush. *Lancet* (London, England). 1996 Nov;348 Suppl:s4-7.
96. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996 Jul;16(7):831–42.
97. Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochem Soc Trans*. 2001 May;29(Pt 2):358–62.
98. Ndrepepa G, Braun S, von Beckerath N, Mehilli J, Gorchakova O, Vogt W, et al. Oxidized low density lipoproteins, statin therapy and severity of coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2005 Oct;360(1–2):178–86.
99. Davies MJ. Pathology of Coronary Atherosclerosis. Hurst's Hear 10th ed USA Int Ed McGraw-Hill Med Publ Div. 2001;Ch36:1095–105.
100. Maseri A, Lanza GA, Sana T RS. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. Hurst's Hear ed USA Int Ed McGraw-Hill Med Publ Div. 2001;Ch37:p.1123-1125.
101. Kristensen SD, Ravn HB, Falk E. Insights into the pathophysiology of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1997 Sep;80(5A):5E-9E.
102. Davies MJ. Acute coronary thrombosis--the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J*. 1995 Nov;16 Suppl L:3–7.
103. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Jul;12(1):56–62.

104. Vallance P. In: Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. Weather DJ LJ, Warrell DA (eds) Oxford Text B Med 3 Ed Oxford, UK. 1996;Oxford Med:295–300.
105. Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease - from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis*. 1999 Sep;147 Suppl:S3-10.
106. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *Br Heart J*. 1993 Jan;69(1 Suppl):S30-7.
107. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation*. 1979 Mar;59(3):607–9.
108. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med*. 1992 Jan;326(5):310–8.
109. Gregoratos G. Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients. *Am J Geriatr Cardiol*. 2001;10(6):345–7.
110. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Davies G. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovasc Dis*. 1992;35(1):1–18.
111. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation*. 1989 Aug;80(2):410–4.
112. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. [Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes]. *Rev Port Cardiol orgao Of da Soc Port Cardiol = Port J Cardiol an Off J Port Soc Cardiol*. 2008 Sep;27(9):1063–143.
113. Khan MG. Heart Disease Diagnosis and Therapy. A Practical Approach. Williams & Wilkins. 1996;p.3-4 and 133.
114. Cox J, Naylor CD. The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris: is it time for refinements? *Ann Intern Med*. 1992 Oct;117(8):677–83.
115. Connolly DC, Elveback LR, Oxman HA. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota. IV. Prognostic value of the resting electrocardiogram at the time of initial diagnosis of angina pectoris. *Mayo Clin Proc*. 1984 Apr;59(4):247–50.
116. Freedman SB, Wong CK. Triggers of daily life ischaemia. *Heart*. 1998 Nov;80(5):489–92.
117. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions. A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis*. 1983;3(3):187–98.
118. Stenhouse NS, McCall MG. Differential mortality from cardiovascular disease in migrants from England and Wales, Scotland and Italy, and native-born Australians. *J Chronic Dis*. 1970 Nov;23(5):423–31.
119. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*. 2002 Jun;105(22):2595–9.

120. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, Després JP, Lamarche B, Lupien PJ, et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Mar;31(3):519–25.
121. Mann JJ, Vessey MP, Thorogood M, Doll SR. Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive practice. *Br Med J*. 1975 May;2(5965):241–5.
122. Stroke--1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. *Stroke*. 1989 Oct;20(10):1407–31.
123. Brown AW, Brierley JB. The earliest alterations in rat neurones and astrocytes after anoxia-ischaemia. *Acta Neuropathol* [Internet]. 1973 Mar [cited 2021 Aug 8];23(1):9–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4698527/>
124. Linnik MD, Miller JA, Sprinkle-Cavallo J, Mason PJ, Thompson FY, Montgomery LR, et al. Apoptotic DNA fragmentation in the rat cerebral cortex induced by permanent middle cerebral artery occlusion. *Mol Brain Res* [Internet]. 1995 [cited 2021 Aug 8];32(1):116–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7494449/>
125. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*. *Stroke*. 1995 Mar;26(3):361–7.
126. Kutluk K. İskemik inme. In: *Klinik yaklaşım ve sınıflama*. Nobel Tıp Kitapevi; 2004. p. 61–73.
127. Utku U, Çelik Y. Strokta Etiyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. In: S B, editor. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Güneş Kitapevi; 2005. p. 57–71.
128. Dora B, Balkan S. Laküner infarktılar. In: S B, editor. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Güneş Kitapevi; 2005. p. 103–15.
129. Steinke W, Ley SC. Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits. *Stroke*. 2002 Jun;33(6):1510–6.
130. Yew KS, Cheng E. Acute stroke diagnosis. *Am Fam Physician*. 2009 Jul;80(1):33–40.
131. Kumral E, Bayulkem G, Evyapan D, Yuntun N. Spectrum of anterior cerebral artery territory infarction: clinical and MRI findings. *Eur J Neurol*. 2002 Nov;9(6):615–24.
132. Cals N, Devuyst G, Afsar N, Karapanayiotides T, Bogousslavsky J. Pure superficial posterior cerebral artery territory infarction in The Lausanne Stroke Registry. *J Neurol*. 2002 Jul;249(7):855–61.
133. Jauch EC, Saver JL, Adams HPJ, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870–947.
134. Vilela P. Acute stroke differential diagnosis: Stroke mimics. *Eur J Radiol*. 2017 Nov;96:133–44.

135. Bansal S, Sangha KS, Khatri P. Drug treatment of acute ischemic stroke. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013 Feb;13(1):57–69.
136. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160–236.
137. Adams HPJ, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Athero. *Stroke*. 2007 May;38(5):1655–711.
138. Shahpouri MM, Mousavi S, Khorvash F, Mousavi SM, Hoseini T. Anticoagulant therapy for ischemic stroke: A review of literature. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2012 Apr;17(4):396–401.
139. Sahni R, Weinberger J. Management of intracerebral hemorrhage. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(5):701–9.
140. Raya AK, Diringer MN. Treatment of subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Clin*. 2014 Oct;30(4):719–33.
141. Zheng M, Chen S, Zhu Y, Gu X. Mean platelet volume: a new predictor of ischaemic stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 May;20(1):241.
142. Ha S-I, Choi D-H, Ki Y-J, Yang J-S, Park G, Chung J-W, et al. Stroke prediction using mean platelet volume in patients with atrial fibrillation. *Platelets*. 2011;22(6):408–14.
143. Özkan B, Arik OZ, Gözükar MY, Şahin DY, Topal S, Uysal OK, et al. Mean platelet volume is related with ischemic stroke in patients with sinus rhythm. *Blood Coagul fibrinolysis an Int J Haemost Thromb*. 2016 Jul;27(5):490–3.
144. Ranjith MP, DivyaRaj R, Mathew D, George B, Krishnan MN. Mean platelet volume and cardiovascular outcomes in acute myocardial infarction. *Heart Asia*. 2016;8(1):16–20.
145. Tian C, Song J, He D, Wu J, Sun Z, Sun Z. Predictive Value of Mean Platelet Volume/Platelet Count for Prognosis in Acute Myocardial Infarction. *Int Heart J*. 2018 Mar;59(2):286–92.
146. Amraotkar AR, Song DD, Otero D, Trainor PJ, Ismail I, Kothari V, et al. Platelet Count and Mean Platelet Volume at the Time of and After Acute Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2017 Nov;23(8):1052–9.
147. Araz O, Albez FS, Ucar EY, Kerget B, Yılmaz N, Akgun M. Predictive Value of Mean Platelet Volume for Pulmonary Embolism Recurrence. *Lung*. 2017 Aug;195(4):497–502.
148. Hilal E, Neslihan Y, Gazi G, Sinan T, Zeynep Ayfer A. Does the mean platelet volume have any importance in patients with acute pulmonary embolism? *Wien Klin Wochenschr*. 2013 Jul;125(13–14):381–5.

149. Yardan T, Meric M, Kati C, Celenk Y, Atici AG. Mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio in risk stratification of pulmonary embolism. *Medicina (Kaunas)*. 2016;52(2):110–5.
150. Lipinska A, Ledakowicz-Polak A, Krauza G, Przybylak K, Zielinska M. Complex calculation or quick glance? Mean platelet volume - new predictive marker for pulmonary embolism. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:2221–8.
151. Huang J, Chen Y, Cai Z, Chen P. Diagnostic value of platelet indexes for pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2015 Jun;33(6):760–3.
152. Lin W, Wu Y, Lu X, Hu Y. Association between mean platelet volume and pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2021 Jul;13(13):17253–73.
153. Balcik ÖS, Bilen S, Ulusoy EK, Akdeniz D, Uysal S, Ikizek M, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in patients with ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2013;19(1):92–5.
154. Gokdemir MT, Karakilcik AZ, Gokdemir GS. Prognostic importance of paraoxonase, arylesterase and mean platelet volume efficiency in acute ischaemic stroke. *J Pak Med Assoc*. 2017 Nov;67(11):1679–83.
155. Kovács S, Csiki Z, Zsóri KS, Bereczky Z, Shemirani AH. Characteristics of platelet count and size and diagnostic accuracy of mean platelet volume in patients with venous thromboembolism. A systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2019;30(2):139–47.
156. Noris P, Melazzini F, Balduini CL. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? *Platelets*. 2016 Nov;27(7):607–12.
157. Budzianowski J, Pieszko K, Burchardt P, Rzeźniczak J, Hiczekiewicz J. The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Dis Markers*. 2017;2017:3041565.
158. Zhang E, Gao M, Gao J, Xiao J, Li X, Zhao H, et al. Inflammatory and Hematological Indices as Simple, Practical Severity Predictors of Microdysfunction Following Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2020 Apr;71(4):349–59.
159. Chen Y, Xiao Y, Lin Z, Xiao X, He C, Bihl JC, et al. The Role of Circulating Platelets Microparticles and Platelet Parameters in Acute Ischemic Stroke Patients. *J stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2015 Oct;24(10):2313–20.
160. Ghaffari S, Parvizian N, Pourafkari L, Separham A, Hajizadeh R, Nader ND, et al. Prognostic value of platelet indices in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2020;12(1):56–62.
161. Koren-Morag N, Tanne D, Goldbourt U. White blood cell count and the incidence of ischemic stroke in coronary heart disease patients. *Am J Med*. 2005 Sep;118(9):1004–9.
162. Afzal A, Noor HA, Gill SA, Brawner C, Stein PD. Leukocytosis in acute pulmonary embolism. *Chest*. 1999 May;115(5):1329–32.

163. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservat. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Nov;40(10):1761–8.
164. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. OPUS-TIMI 16 Investigators. *Am J Cardiol.* 2001 Mar;87(5):636–9, A10.
165. Shah AD, Nicholas O, Timmis AD, Feder G, Abrams KR, Chen R, et al. Threshold haemoglobin levels and the prognosis of stable coronary disease: two new cohorts and a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2011 May;8(5):e1000439.
166. Harringa JB, Bracken RL, Nagle SK, Schiebler ML, Patterson BW, Svenson JE, et al. Anemia is not a risk factor for developing pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2016/09/30. 2017 Jan;35(1):146–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27836322>
167. Can Ç, Topacoglu H, Uçku R. Investigation of relationship between blood hemoglobin level and acute pulmonary embolism in emergency setting. *Int Med J.* 2013 Oct 1;20:584–6.
168. Hao Z, Wu B, Wang D, Lin S, Tao W, Liu M. A cohort study of patients with anemia on admission and fatality after acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2013 Jan;20(1):37–42.
169. Hatamian H, Saberi A, Pourghasem M. The relationship between stroke mortality and red blood cell parameters. *Iran J Neurol.* 2014 Oct;13(4):237–40.
170. Kul AN, Ozdemir S, Helvaci A, Bulut C, Dursun S. The relationship of acute myocardial infarction with or without ST-segment elevation and viscosity. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* 2014 Nov;20(8):779–82.
171. He Y-M, Yang Q, Yang X-J, Zhao X, Xu H-F, Qian Y-X. Serum albumin concentrations, effect modifiers and first incident acute myocardial infarction: A cross-sectional study of 1552 cases and 6680 controls. *Clin Chim Acta.* 2016 Feb;454:49–56.
172. Williams S, Goldstein S. 107: Platelet, Hemoglobin and Hematocrit Levels Used as a Risk Modifier for Venous Thromboembolic Disease In the Emergency Department. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2010 Sep 1;56(3):S36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.06.150>
173. Ponari O, Squeri M, Mombelloni A, Catamo A, Tardio S, Moretti G. Hematocrit and stroke. A case-control study. *Ital J Neurol Sci.* 1984 Dec;5(4):409–11.
174. Stavropoulos K, Imprialos KP, Bouloukou S, Boutari C, Doumas M. Hematocrit and Stroke: A Forgotten and Neglected Link? *Semin Thromb Hemost.* 2017 Sep;43(6):591–8.
175. Chauin A. The Main Causes and Mechanisms of Increase in Cardiac Troponin Concentrations Other Than Acute Myocardial Infarction (Part 1): Physical Exertion, Inflammatory Heart Disease, Pulmonary Embolism, Renal Failure, Sepsis. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:601–17.

176. Anders B, Alonso A, Artemis D, Schäfer A, Ebert A, Kablau M, et al. What does elevated high-sensitive troponin I in stroke patients mean: concomitant acute myocardial infarction or a marker for high-risk patients? *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(3):211–7.

