

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PULMONER TROMBOEMBOLİ OLGULARINDA
SERUM “İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN” (IMA) DÜZEYİNİN
TANIYA KATKISI VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

DR. FUNDA ULUORMAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR -2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PULMONER TROMBOEMBOLİ OLGULARINDA
SERUM “İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN” (IMA) DÜZEYİNİN
TANIYA KATKISI VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. CAN SEVİNÇ

DR. FUNDA ULUORMAN

İÇİNDEKİLER

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ.....	1
KISALTMALAR.....	2
TEŞEKKÜR.....	3
ÖZET	4
ABSTRACT	5
GİRİŞ ve AMAÇ	7
1. GENEL BİLGİLER	8
1.1 Pulmoner Tromboemboli	8
1.1.1.Tanım	8
1.1.2 Epidemiyoloji	8
1.1.3. Patogenez	9
1.1.4. Risk Faktörleri	10
1.1.5. Klinik Bulgular.....	11
1.1.6. Tanı	13
1.1.7. Pulmoner Tromboembolinin Şiddeti	18
1.1.8. Tedavi	18
1.1.9. Prognoz.....	20
1.2. İskemi Modifiye Albumin	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3. BULGULAR	29
4. TARTIŞMA	42
5. SONUÇLAR.....	50
6. ÖLÇÜMLER.....	51
7. KAYNAKLAR.....	54
8. EKLER	60

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : VTE Risk Faktörleri

Tablo 2 : PTE’de Semptom ve Klinik Bulgular

Tablo-3 : Wells Klinik Skorlaması

Tablo-4 : Modifiye Geneva Skorlaması

Tablo-5 : Kontrol ve Olgu Gruplarına Göre Ek Hastalıklar

Tablo-6 : Toraks Spiral BT Anjiyografide Saptanan Trombüs Düzeylerinin Dağılımı

Tablo-7 : Wells Klinik Skorunun Gruplara Göre Dağılımı

Tablo-8 : Modifiye Geneva Skorunun Gruplara Göre Dağılımı

Tablo-9 : EKG Bulgularının Gruplara Göre Dağılımı

Tablo-10: Tanı Gruplarına Göre IMA ve IMA/Albumin Düzeyleri

GRAFİK LİSTESİ

Grafik-1 : Çalışmaya Alınan Olguların Vital Bulguları (ateş, solunum sayısı, tansiyon arteriyel ve nabız).

Grafik-2 : Olgu ve Kontrol Gruplarında PCO₂ Değerleri

Grafik-3 : IMA ve IMA/Albumin Değerlerinin Olgu Kontrol Grubunda Dağılımı

Grafik-4 : Hastaların Aldıkları Tanıların Dağılımı

Grafik-5 : . DVT Olan ve Olmayan Grupların IMA ve IMA/Albumin Değerleri Dağılımı

Grafik-6 : PTE Şiddetine Göre Grupların Sınıflandırılması

Grafik-7 : PTE Şiddeti İle IMA ve IMA/Albumin Arasındaki İlişki

Grafik-8 : IMA ve IMA/Albumin İçin ROC Eğrisi

Grafik-9 : Kaplan Meier Sağkalım Analizi

Grafik-10: Kontrol ve Olgu Grubunda Mortalite Gerçekleşen ve Sağ Kalanlarda IMA Düzeyleri

Grafik-11: Kontrol ve Olgu Grubunda Mortalite Gerçekleşen ve Sağ Kalanlarda IMA/Albumin Oranları

SEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Pulmoner Tromboembolizm Kuşkusunda Tanısal Yaklaşım

Şekil-2: İskemide Reaktif Oksijen Radikallerinin Oluşumu

Şekil-3: Reaktif Oksijen Radikallerinin IMA Oluşturması

KISALTMALAR

ACB: Albumin Cobalt Binding	KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
AEVDUSG: Alt Extremité Venöz Dopler Ultrasonografi	KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
AKG: Arteriyel Kan Gazı	NSTEMİ: ST: Yükselmez Myokard İnfarktüsü
AKS: Akut Koroner Sendrom	PA: Pulmoner Arter
APTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Time	PAAC: Posterior-Anterior Akciğer Grafisi
BNP: Brain Natriüretik Peptid	PAB: Pulmoner Arter Basıncı
CK: Kreatin Kinaz	PCI: Percutaneous Coronary Intervention
CK-MB: Kreatin Kinaz Myokard Bandı	PTCA: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
cTnT: Kardiyak Troponin-T	PTE: Pulmoner Tromboemboli
DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	ROC : Receiver Operating Curves
DTT: Ditiyotritol	TTE: Transtorasik Ekokardiyografi
DVT: Derin Ven Trombozu	UFH : Fraksiyone Olmamış Heparin
EF: Ejeksiyon Fraksiyonu	VCI: Vena Kava İnferior
EKG: Elektrokardiyografi	VCS: Vena Kava Süperior
EKO: Ekokardiyografi	V/P Sintigrafisi: Ventilasyon-Perfüzyon Sintigrafisi
IMA: İskemi Modifiye Albümin	VTE: Venöz Tromboemboli
IMA/Albumin: İskemi Modifiye Albümin/Albümin Oranı	

TEŞEKKÜR

Beş yıllık asistanlık eğitimim boyunca desteğini hep yanımda hissettiğim, özellikle tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen danışman hocam **Prof. Dr. Can SEVİNÇ'e**,

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkanı bulduğum, örnek aldığım, hekimlik mesleğini büyük bir onur ve zevkle gerçekleştiren saygıdeğer hocalarım; **Prof. Dr. Atila AKKOÇLU' ya, Prof. Dr. Eyüp Sabri UÇAN'a, Prof. Dr. Arif Hikmet ÇIMRIN'a, Prof. Dr. Oya İTİL'e, Prof. Dr. Oğuz KILINÇ'a** ve geç tanımama rağmen kendisinden çok fazla şey öğrendiğim çok iyi bir abla ve dost olan Öğr. Görevlisi **Uzm. Dr. Aylin Özgen ALPAYDIN'a**,

Tezime teknik destek ve yardımlarından dolayı; Biyokimya Anabilim Dalı Öğr. Üyesi **Prof. Dr. Halil RESMİ'ye**, Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğr. Üyesi **Prof. Dr. Belgin ÜNAL'a** ve Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğr. Görevlisi **Uzm. Dr. Ebru ÖZPELİT'e**,

Uzun, zorlu ve bir o kadar da keyifli geçen uzmanlık eğitimim süresince, iyi ve kötü anlarımı paylaştığım ve kendilerinden çok şey öğrendiğim **asistan arkadaşlarıma, servis ve yoğun bakımımızın hemşire ve personellerine, polikliniğimizin personeline ve sekreterlerine**,

Tüm yaşamım boyunca olduğu gibi asistanlığım süresince de karşılıksız desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen **sevgili aileme**, gösterdiği sonsuz özveri, şefkat ve desteği nedeniyle, hayat arkadaşım **Yüzbaşı Mehmet ULUORMAN'a** en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Funda ULUORMAN

ÖZET
PULMONER TROMBOEMBOLİ OLGULARINDA
SERUM “İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN” (IMA) DÜZEYİ ÖLÇÜMÜNÜN
TANIYA KATKISI VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Dr.Funda ULUORMAN, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, fuluorman@hotmail.com

Amaç: Çalışmamızda; pulmoner tromboemboli (PTE) olgularında serum IMA ve IMA/albumin oranının tanısallık katkısı ile PTE şiddeti, klinik ve radyolojik bulgular ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran ve pulmoner tromboemboli ön tanısı ile tetkik edilen 99 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalar için ilk 24 saat içerisinde alınan kan örneğinin serumu ayrılıp, serum IMA ve albumin düzeyleri çalışılmak üzere saklandı. Hastaların demografik bilgileri, laboratuvar ve radyolojik bulguları, klinik skorları hesaplanarak olgu kayıt formuna kaydedildi. Hastalar prognoz takibi için bir yıllık izleme alındı.

Bulgular: Çalışmamızda; toraks BT anjiyografide trombüs varlığı gösterilen ve PTE olarak kabul edilen olgu grubunda 43 hasta ve trombüs saptanmayan kontrol grubunda ise 56 hasta yer aldı. Kontrol grubunda serum IMA düzeyi 0.93 ± 0.31 , olgu grubunda 1.05 ± 0.35 ($p=0.03$); IMA/albumin oranı ise kontrol grubunda 0.27 ± 0.10 , PTE grubunda 0.31 ± 0.09 olarak saptandı ($p=0.01$). Olgu grubunun PTE şiddetine göre dağılımı; nonmasif PTE 32 hasta (%74), submasif PTE 7 hasta (%16.3) ve masif PTE 4 hasta (%9.3) olarak saptanmıştır. Masif PTE grubunda nonmasif ve submasif gruba göre IMA ve IMA/albumin oranları daha yüksek bulundu (IMA; nonmasif grupta 1.02 ± 0.3 , submasif grupta 1.04 ± 0.2 , masif grupta 1.33 ± 0.4 , IMA/albumin; nonmasif grupta 0.30 ± 0.07 , submasif grupta 0.291 ± 0.04 ve masif grup için 0.426 ± 0.16) PTE saptanan hastalarda toplam mortalite oranı %33, nüks oranı ise %7 olarak saptandı. Prognoz tayininde IMA ve IMA/albumin değerinin önemi olmadığı gözlemlendi.

Sonuç: PTE tanısı ve şiddetinin belirlenmesinde; serum IMA ve IMA/albumin değerlerinin yararlı olabileceği gösterildi. Ancak bu parametrelerin, tek başlarına değil, D-Dimer gibi yararlılığı kabul edilmiş parametrelerin de dahil edileceği algoritmaların içerisinde ya da kombine testlerin bir parçası olarak kullanıldıklarında, tanısal süreçte katkılarının daha fazla olabileceği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Pulmoner tromboemboli, iskemi modifiye albumin, iskemi modifiye albumin/albumin oranı, tanı, prognoz

ABSTRACT

THE VALUE OF SERUM “ISCHAEMIA-MODIFIED ALBUMIN” (IMA) FOR DIAGNOSIS AND RELATION TO PROGNOSIS IN PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Funda ULUORMAN, MD, Dokuz Eylul University School of Medicine, Pulmonary Diseases Department, Izmir, Turkey , fuluorman@hotmail.com

Aim: In our study, we aimed to find out the diagnostic value, the relationship between the severity of PTE or clinical and radiological findings and IMA and IMA/albumin ratio in pulmonary thromboembolism (PTE) patients.

Method: 99 volunteer patients who applied to Dokuz Eylul University School of Medicine, Pulmonary Diseases Department or who were examined by our clinic, investigated for PTE included in the study. In the first 24-hours, serum from blood sample was separated and saved to analyze IMA and albumin. Patients' demographic datae, laboratory and radiological findings, clinical prediction scores were noted on patient recording forms. Patients were followed up at one-year, for the prognosis.

Results: In our study, PTE group, in which the thrombi detected at CT pulmonary angiography, is 43-patients and control group which thrombi is not detected is 53 patients. The mean plasma IMA levels were 0.93 ± 0.31 in control group, 1.05 ± 0.35 in PTE group. (IMA; p value: 003) For the IMA/albumin, mean plasma levels were 0.27 ± 0.10 in control group and 0.31 ± 0.09 in PTE group. (IMA/albumin; p value: 0.01). According to PTE

severity; nonmassive PTE 32 patients (74%), submassive 7 patients (16%) and massive 4 patients (9%) were defined. Massive PTE groups have higher IMA and IMA/albumin results than submassive and nonmassive groups. (IMA; in nonmassive group 1.02 ± 0.3 , in submassive group 1.04 ± 0.2 , in massive group 1.33 ± 0.4 , IMA/albumin; in nonmassive group 0.30 ± 0.07 , in submassive group 0.291 ± 0.04 and massive group 0.426 ± 0.16). PTE group has 33% mortality and 7% recurrence ratios. We observed IMA and IMA/albumin measurements are not significant for the prognostic value.

Conclusion: IMA and IMA/albumin, as a new biomarker, may be used in diagnosis and severity of PTE. Rather than alone use of this marker, like D-Dimer, such parameters which are accepted useful, can be included in algorithms and the use of this marker in these algorithms or as a part of combined test may be more helpful for diagnostic value.

Key Words: Pulmonary thromboembolism, ischaemia modified albumin, ischaemia modified albumin/albumin ratio, diagnosis, prognosis

GİRİŞ VE AMAC

Pulmoner tromboembolizm genellikle derin ven trombozunun bir komplikasyonudur. Çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması ile gelişir [1]. PTE; mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenebilir bir hastalıktır.

Pulmoner tromboembolizm, yaklaşık olarak her 1000 kişiden 1-2'sinde görülür [2] ve mortalitesinin tanı aldıktan sonraki 3 aylık dönemde yaklaşık %15 oranında olduğu saptanmıştır [3].

PTE geçiren ve yaşayan hastaların yaklaşık 2/3'ünde PTE tanısına ulaşamadığı bildirilmektedir. Postmortem çalışmalarda, PTE tanısı alan hastaların tüm ölümler içerisinde sıklığının daha fazla olması, bunun bir göstergesidir [4]. Tanı sürecinde bu sıkıntılar mevcut iken, doğru tanı konulup tedavi edildiğinde, öncesinde tanı konulamayanlarda %30 civarında olan mortalitenin %3'e kadar düşebildiği gösterilmiştir [5].

PTE'nin semptom ve bulguları nonspesifiktir [4]. Pulmoner emboliye tanısız yaklaşım; semptomların ve sık kullanılan elektrokardiografi, göğüs radyografisi, D-dimer ve kan gazı analizi gibi tetkiklerin, duyarlılık ve özgüllüklerinin düşük olması nedeniyle zorluklar arz etmektedir. Tanı sürecinde kullanılan toraks BT anjiyografi ise kolay ulaşılabilir ve güvenilir bir tanı yöntemi olarak kullanıma girmiştir. Kolay ulaşılabilir olarak kabul edilmesine rağmen, işlem sırasında alınan radyasyon, çekim ve yorumlama aşamasında deneyim gerektiren personel ihtiyacı, verilen kontrast maddeye bağlı nefrotoksisite riski nedeni ile kullanımında sıkıntılar mevcuttur.

Tanı sürecinin güç ve mortalitesinin yüksek olmasına karşın, doğru tanı konulup uygun tedavi edildiğinde mortalitede belirgin azalma sağlanması gözönüne alındığında; bu hastalığın tanısında kullanılacak yeni belirteçlerin önemi ortaya çıkmaktadır. Günümüze kadar VTE'de, D-Dimer tek tanısız belirteç olarak gelmesine karşılık, daha fazla yararlı olabilecek bir kan testinin varlığı da olasıdır [6].

İskemi durumunda, serum albumin'in yapısında değişikliklerin oluştuğunun belirlenmesi, yeni bir serum iske mi belirteçinin bulunmasına olanak sağlanmıştır. İske mi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bütünlüğünün bozulması gibi hücre sel stres faktörleri, albumin molekülünün yapısında değişiklik meydana getirir. Yeni oluşan bu hasarlı albumine, "iske mi modifiye albumin" (IMA) adı verilir.

PTE tanısında, IMA kullanımı ile ilişkili çalışmalar incelendiğinde, sınırlı sayıda yayın olduğu görülmektedir [6-9]. Bu klinik çalışmalar pek çok kısıtlılıklar içermesine rağmen, PTE tanısında IMA'nin kullanılabileceği yönünde bir fikir oluşturmaktadır.

Biz çalışmamızda temel olarak; IMA ve IMA/albumin düzeylerinin PTE tanısına katkısını araştırmayı amaçladık. Ek olarak; IMA ve IMA/albumin düzeylerinin PTE klinik tablosunun şiddeti ile (masif, nonmasif, submasif) arasındaki ilişkiyi, PTE olgularındaki radyolojik, hemodinamik ve laboratuvar bulguları ile olan ilişkisini ve prognozu tahmin etmedeki değerini araştırmayı amaçladık

GENEL BİLGİLER

1.1. PULMONER TROMBOEMBOLİ (PTE)

1.1.1 TANIM:

Pulmoner tromboemboli; pulmoner arter veya dallarının sistemik derin venlerde meydana gelen trombüslerden kopan parçaları tarafından tıkanması sonucu gelişen bir hastalıktır. Genelde derin ven trombozunun bir komplikasyonu olup, çoğunlukla kaynak bacak derin venleridir. PTE ve DVT'nin genellikle birlikte görülmesi nedeniyle, tanımlarken iki olayı birden ifade eden venöz tromboembolizm (VTE) terimi de kullanılmaktadır [1].

PTE; mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve sık atlanılabilen bir hastalık olup, erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcı olmaktadır [10].

1.1.2 EPİDEMİYOLOJİ:

Pulmoner emboliye sebep olan pıhtılar en çok, iliofemoral ve pelvik venöz yataklarda oluşur. Üst ekstremité ve distal alt ekstremité venlerinden pulmoner embolizasyon nadirdir. VTE'nin ortalama yıllık insidansı endüstrileşmiş ülkelerde 1-2 / 1000 olarak gösterilmiştir [11]. Türkiye'de sınırlı epidemiyolojik veriler bulunmaktadır.

1.1.3 PATOGENEZ:

PTE en sık alt ekstremitelerin derin venlerinden kaynaklanır. Sistemik venlerden gelen trombüsler, sağ kalpten geçip pulmoner arterleri embolize ederek, hemodinamik ve gaz değişim anomalilerine neden olurlar [5]. Sık gözlenmeyen fakat önemli olan diğer bir kaynak, özellikle kadınlarda pelvik venlerdir. Bazen sağ kalp, renal veya üst ekstremit venleri de emboli kaynağı olabilir [12].

Damar yatağının % 50'sinden fazlasının aniden tıklandığı masif embolizm sonucu, pulmoner arter basıncının (PAB) kısa sürede 40 mmHg'nın üzerine çıkması ile akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyon ve kardiyovasküler kollaps (sistemik hipotansiyon, şok) gelişir. Önceden kardiyovasküler hastalığı olanlarda yatağın az bir bölümünün obstrüksiyonu bile PAB'da ciddi yükselmelere yol açabilir. PTE'ye hemodinamik yanıtı belirleyenler; embolinin büyüklüğü, hastanın kardiyovasküler performansı ve kompensatuvar oluşan nörohumoral adaptasyondur [13].

PTE'deki gaz değişim bozukluğu, sadece vasküler yatağın mekanik obstrüksiyonuyla açıklanamaz. İnflamatuvar mediyatörlerin salınımı, surfaktan disfonksiyonu, atelektazi ve fonksiyonel intrapulmoner şant ile de ilişkilidir. Damar yatağının tıkanmasıyla birlikte, çeşitli nörohumoral maddelerin (serotonin, histamin gibi) salınımı ve buna bağlı olarak vazokonstriksiyon gelişir. Bu durum hem pulmoner vasküler dirençte (PVD) artışa yol açar, hem de pulmoner dolaşımı kısıtlayarak perfüzyonun kesildiği, ventilasyonun sürdüğü bölgelerde ventilasyon / perfüzyon dengesizliğine, ölü boşluk ventilasyonuna neden olur. Ayrıca damar duvar reseptörlerinin etkilenmesi sonucu refleks yolla bronkospazm da meydana gelir [13].

PTE'de sağdan sola şantın oluşması hipoksemiye bir diğer katkı sağlayan mekanizmadır. Şant, venöz kanın ventile olmuş gaz değişim ünitesine uğramadan sistemik dolaşıma katılmasıdır. Bu hastalarda bronkopulmoner arteriyel anastomozların açılması, pulmoner arteriyo-venöz şantların gelişmesi ve patent foramen ovale gibi kalp-akciğer içindeki şantların oluşması gözlenmektedir [13].

Ventilasyon-perfüzyon oranında uyumsuzluk, ölü boşluk alanında artış ve sağdan sola şant oluşması, gaz değişimindeki yetmezliğin temel mekanizmalarıdır. Arteriyel hipoksemi ve alveolar-arteriyel oksijen gradientinde artış, çok yaygın görülen gaz değişim anormallikleridir. Hipokapni ve respiratuvar alkaloz görülebilen diğer anormal bulgulardır. Ölü boşlukta meydana gelen artış, karbondioksitin eliminasyonunu azaltır. Fakat medulladaki kemoreseptörler arteriyel PCO₂ değişimlerini algılar ve dakika volümünü arttırarak PCO₂

değerini normale hatta daha düşük değerlere getirirler. Bu yüzden çoğu PTE hastasında düşük ya da normal arteriyel PCO₂ ve respiratuvar alkaloz görülür. Massif PTE’de hiperkapni ortaya çıkabilir, bunun nedeni de anatomik ve fizyolojik ölü boşluğun ikisinin birden artması ve dakika ventilasyonunun bozulmasıdır [13].

PTE’de meydana gelen gaz değişim anomalileri (ventilasyon perfüzyon oranında azalma, arteriyel hipoksemi) sonucunda alveolar surfaktan azalır, bunun sonucunda atelektazi gelişebilir [13].

Akciğer infarktları, küçük çaptaki periferik damarların tıkanması ve bronşial dolaşımın, anastomozlarla trombüsten etkilenen bölgeyi besleyemediği durumlarda, yaklaşık % 10 hastada gelişir [12].

1.1.4 RİSK FAKTÖRLERİ:

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler;

- a. Damar endotel hasarı,**
- b. Hiperkoagülabilité,**
- c. Staz’dır.**

Bu üçlü 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. VTE olgularının %75’inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır [3]. Tablo 1’de PTE’nin edinsel ve kalıtsal risk faktörleri gösterilmektedir [1].

Venoz tromboemboli kazanılmış risk faktörleri ve kompleks etkileşim gösteren genetik yapıyı içeren multifaktöriyel bir hastalıktır. Genetik ve kazanılmış risk faktörlerinin birlikte nasıl etkileşim gösterip, hastalığı oluşturdıkları kesin olarak anlaşılmış değildir. Aynı genetik predispozisyona sahip olan hastaların bazılarında VTE oluşup bazılarında oluşmaması başka risk faktörlerinin varlığı ile ilişkili olabilir [2].

Tablo 1: VTE Risk Faktörleri [1]

<u>Genetik Risk Faktörleri</u>	<u>Kazanılmış Risk Faktörleri</u>
Antitrombin III eksikliği	İleri yaş
Protein C eksikliği	Nefrotik sendrom
Protein S eksikliği	Şişmanlık
Aktive protein C rezistansı	Uzun süreli seyahat
(Faktör V Leiden)	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Protrombin G20210A mutasyonu	İmmobilizasyon
Hiperhomosisteinemi	Kanser
Faktör VIII artışı	Konjestif Kalp Yetmezliği
Konjenital disfibrinojenemi	Miyokard İnfarktüsü
Antikardiyolipin antikorları	İnme
Plazminojen Eksikliği	Oral kontraseptif kullanımı
Faktör VII eksikliği	Hormon replasman tedavisi
Faktör IX artışı	Kemoterapi
	Santral venöz kateter
	Spinal kord yaralanması
	Polisitemia Vera
	Gebelik/ Lohusalık
	Travma

1.1.5 KLİNİK BULGULAR:

Akut PTE’de klinisyenin şüphesi tanıya ulaşmada en temel noktadır. Erken ve doğru tanı birçok acil hastalıkta olduğu gibi pulmoner embolide de hayat kurtarıcıdır. Pulmoner embolide klinik tablo hastadan hastaya geniş bir yelpazede değişiklik gösterir.

PTE’de en sık rastlanan semptomlar; nefes darlığı, plöritik göğüs ağrısı ve hemopizidir. Dispne en sık görülenidir. İlk bulgu hastanın ani ölümü de olabilir. Semptomlar embolinin büyüklüğüne, lokalizasyonuna, yaygınlığına ve hastanın kardiyopulmoner rezervine göre değişebilmektedir [13].

Masif PTE saptanan hastalar hipotansiyon, kardiojenik şok veya kardiyak arrest ile başvurabilirler. Submasif emboli olgularında ise sistolik kan basıncı korunmuş ancak sağ ventrikül yetmezliği bulguları gelişmiştir. Taşikardi, boyunda venöz dolgunluk, triküspit yetmezliği ve belirgin P₂ sesi gibi bulgular olabilir [5].

Ciddi dispne, siyanoz ve senkop daha çok masif pulmoner emboli tanısını akla getirirken, plöretik göğüs ağrısı, öksürük veya hemoptizi ise küçük ve periferik lokalizasyondaki PTE'yi düşündürebilir [5].

Takipne ise en sık görülen fizik muayene bulgusudur. Başlıca diğer bulgular ise siyanoz, boyunda venöz dolgunluk, bacaklarda unilateral şişlik, ral ve ronküstür [4].

Pulmoner emboli tanısında genel olarak semptomların ve klinik bulguların duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür [5]. Tablo-2'de semptom ve klinik bulgular özetlenmiştir [1].

Tablo 2 : PTE'de Semptom ve Klinik Bulgular [1]

<u>Semptomlar</u>	<u>Bulgular</u>
• Dispne • Batıcı göğüs ağrısı • Hemoptizi • Çarpıntı • Retrosternal göğüs ağrısı • Senkop / presenkop	• Takipne (>20/dk) • Taşikardi (>100/dk) • Raller • DVT bulguları • Ateş (>38 °C) • Gallop ritmi

PTE klinik olasılığının belirlenmesi, doğru ve çabuk tanıyı kolaylaştırır ve hangi olgulara D-Dimer veya spiral tomografi tetkiklerinin yapılması gerektiği konusunda yol gösterici olur [13]. PTE kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflandırılmaları hem ileri tanısal tetkiklerin seçimi hem de empirik tedavide yol göstericidir. Tablo 3'de Wells skorlaması, Tablo 4'de ise Modifiye Geneva skorlaması yer almaktadır.

Tablo 3: Wells Klinik Skorlaması

Bulgu	Puan
DVT klinik belirti ve bulgularının varlığı	3
Alternatif tanı olasılığının düşük olması	3
Taşikardi (Kalp hızı > 100/dk)	1.5
İmmobilizasyon ya da 4 hafta içinde cerrahi operasyon öyküsü	1.5
Daha önce PTE veya DVT tanısı konmuş olması	1.5
Hemoptizi	1
Kanser varlığı	1

< 2 Puan : Düşük klinik olasılık
2-6 Puan : Orta klinik olasılık
> 6 Puan : Yüksek klinik olasılık

Tablo 4: Modifiye Geneva Skorlaması

Bulgu	Puan
Yaş > 65	1
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı	
75-94/ dakika	3
>95/ dakika	5
Bacanın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4

0-3 puan : Düşük klinik olasılık
4-10 puan : Orta klinik olasılık
>11 puan : Yüksek klinik olasılık

1.1.6 TANI:

İyi bir hasta özgeçmişi ve fizik muayene ile kombine edilmiş klinik bulgular, çoğu zaman tanıya ulaşmada değerli bilgiler sağlar [13]. Ancak yine de PTE tanısı zor bir süreçtir. Hastanın anamnezi, fizik muayene bulguları ile başlanan süreçte bazı laboratuvar testleri, radyolojik incelemeler gerekli olur

1.1.6.1 Laboratuvar: PTE’ de rutin laboratuvar incelemeleri tanı koydurmaktan çok, ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Lökosit sayısında artış, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve karaciğer enzimleri bu anlamda kullanılabilir [4].

1.1.6.1.1 D-Dimer: PTE kuşkusu olan hastalarda; laboratuvar değerlendirmesinde, D-Dimer testi uygun olan seçilmiş hastalarda güvenlidir [13]. Fibrinolizisin non-spesifik bir belirleyicisi olan, ELİSA ile ölçülen, D-Dimer yüksek sensitivite ve yüksek negatif prediktif değere sahiptir [9].

D-Dimer, ayaktan başvuran hastalarda klinik skoru düşük ve orta olan grup için, daha pahalı testlere ihtiyaç duymadan PTE tanısını dışlamada kullanılabilir [5].

D-Dimer testinin spesifitesi ve pozitif prediktif değeri düşüktür [9]. PTE öntanısı ile D-Dimer kullanımında en önemli sıkıntı; bu test ko-morbid hastalıklara bağlı da yükselebileceğinden, hastaların tanısı için ileri görüntüleme yöntemlerine gerek duyulmasıdır [9]. Bu nedenle de testin tanısal katkısı sınırlıdır.

1.1.6.1.2 Brain Natriüretik Peptid (BNP) ve Troponin: Artmış BNP düzeyleri, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren prognostik öneme sahiptir [4].

“Kardiyak Troponin T”, kardiyak kaslara spesifik bir enzimdir. Masif pulmoner emboliye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini arttırır. Sağ koroner dolaşım azalır ve sonuçta sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan troponin salınımı artar. Troponin ve BNP ölçümleri prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PTE olguların nonmasif olgulardan ayırt edilmesinde yararlı olabilir [1].

1.1.6.2 Elektrokardiyogram: Alternatif tanıları (miyokard infarktüsü gibi) ortaya çıkarmada faydalı olabilir. Genç ve öncesinde sağlıklı olan hastalarda genellikle normaldir [5].

EKG’nin özellikle faydası; PTE olgularındaki sağ ventrikül yüklenme bulgularını, imkomplet veya komplet sağ dal bloğu şeklinde ortaya çıkarabilmesidir [5]. Ekokardiyografi yapılamayan hastalarda; masif/submasif/nonmasif PTE klinik sınıflaması yapılmasına yardımcı gösterici olabilir.

1.1.6.3 Arteriyel Kan Gazı: Arteriyel hipoksemi, hipokapni ve respiratuar alkaloz sık olarak gözlenir. Alveolo-arteriyel oksijen gradienti artabilir. Masif PTE’de ise; hiperkapni, kombine respiratuar ve metabolik asidoz gözlenebilir [13].

Bunların dışında AKG değerleri tamamen normal de olabilir, bu durum PTE tanısını ekarte ettirmez [14].

1.1.6.4 Radyoloji :

1.1.6.4.1 Akciğer Grafisi: Akciğer grafisi bulguları da EKG’de olduğu gibi ayırıcı tanıları ekarte etmede yardımcı olmaktadır. Ayrıca, PTE için anlamlı olabilen fokal oligemi (Westermarck işareti), periferel kama şeklinde opasite (Hampton hörgücü) veya sağ inen pulmoner arterin genişlemesi gibi bulgular bazen saptanabilir [5].

En sık saptanan radyolojik anormallikler ise; plevral effüzyon, atelektazi, parankimal konsolidasyon ve diafragma elevasyonudur [4].

1.1.6.4.2 Spiral BT Anjiyografi: Şüpheli PTE’nin değerlendirilmesinde intravenöz kontrastlı göğüs tomografisi temel tanısal görüntüleme yöntemi haline gelmiştir [15]. Yeni multi-dedektör tarayıcılar tek dedektörlü tarayıcıların yerine geçmiş olup, bunların subsegmental PTE’yi bulma oranı ve genel tanısal katkıları çok yüksektir. Çok dedektörlü spiral toraks BT anjiyografinin akut pulmoner tromboembolinin değerlendirilmesinde negatif prediktif değeri % 99.1 oranındadır. Bu verilerin en az invaziv pulmoner anjiyografi kadar doğru olduğu göz önüne alınmalıdır [11].

1.1.6.4.3 MR Anjiyografi: MR anjiyografi PTE’de proksimal pulmoner arterin taranmasında ve kontrast madde ile iyonize radyasyonun riskinden kaçınmada umut vermektedir [5].

1.1.6.4.4 Alt Ekstremitte Venöz Dopler Ultrasonografisi: DVT araştırmak için en sık kullanılan yöntemdir. Klinik olarak PTE düşünülen hastada alt ekstremitte ultrasonografisinde DVT saptanmasıyla, ileri incelemeye gerek kalmadan antikoagulan tedaviye başlanılabilir. AEVDUSG’sinde DVT varlığı, diğer görüntülemelerin non-diagnostik saptandığı hastalarda PTE klinik tanısını destekler [5].

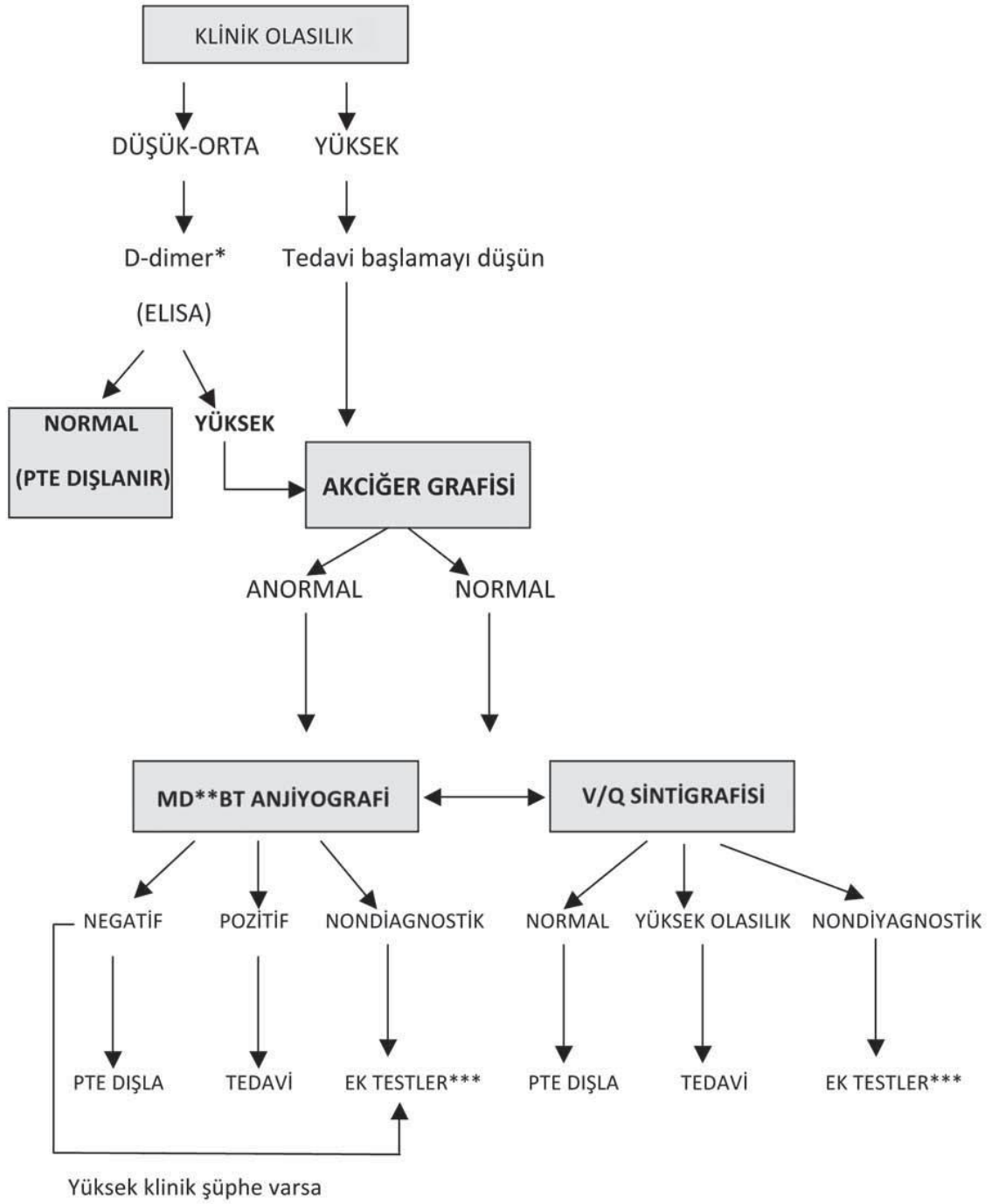
1.1.6.4.5 Pulmoner Anjiyografi: İnvaziv pulmoner anjiyografi, PTE tanısı için altın standarttır. Diğer görüntüleme yöntemleriyle tanı konulamayan ve yüksek klinik şüphenin söz konusu olduğu nadir durumlarda uygulanır [5].

1.1.6.5 Akciğer Sintigrafisi: Toraks BT anjiyografisinin yaygın kullanıma girmesi sonrasında PTE tanısında daha az kullanılmaya başlanmıştır. BT anjiyografi olanağı bulunmayan veya BT anjiyografinin kontrendike olduğu durumlarda PTE tanısında yardımcı olmaktadır. V/P sintigrafisi; ayrıca böbrek yetmezliği olan, intravenöz kontrast maddeye karşı alerjisi olan ve gebe hastalarda kullanım alanı bulmaktadır [5].

1.1.6.6 Ekokardiyografi: PTE’de TTE hızlıca yapılabilir ve sağ ventrikül yetmezliğini ortaya çıkarabilir. Bu sayede masif/submasif/nonmasif emboli ayırımı açısından bize yol gösterici olmaktadır. Ayrıca miyokard infarktüsü, aort diseksiyonu ve perikardiyal tamponatı gibi durumların ayırıcı tanısında faydalıdır. TTE ile proksimal pulmoner arterlerin içindeki trombüsün direkt görüntülenebilmesi de olasıdır [12].

PTE’li hastalarda ekokardiyografi bulguları; sağ ventrikül dilatasyonu, hipokinezi, interventriküler septumun sol ventriküle doğru paradoksal hareketi, triküspit regürjitasyonu ve pulmoner hipertansiyon sayılabilir. Bölgesel sağ ventrikül disfonksiyonu ile apekten ayrılan ciddi serbest duvar hipokinezisi (Mc Connell bulgusu) PTE için spesifiktir. Sağ ventrikül hipokinezisi, mortaliteyi öngören bağımsız bir risk faktörüdür [5].

Şekil-1 Pulmoner Tromboembolizm Kuşkusunda Tanısal Yaklaşım[1]



* Klinik olasılık düşük ise orta duyarlılıklı testler (Latex, simpli-RED) kullanılabilir.

** Multidetektörlü

*** Alt ekstremité kompresyon ultrasonografisi, seri ultrasonografi, pulmoner anjiyografi

1.1.7. PULMONER EMBOLİNİN ŞİDDETİ

PTE tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli(masif), orta riskli(submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak ayıredilmesi tedavi seçeneklerini ve prognozu belirler.[1]

PTE şiddetine göre 3'e ayrılır [1]:

- a) Masif PTE:** Hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrest'in eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur.
- b) Submasif PTE:** Normal sistemik kan basıncına karşı ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları söz konusudur.
- c) Non-masif PTE'de:** Normal sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları vardır.

Masif pulmoner embolinin yol açtığı kardiyovasküler kollapsın en önemli klinik bulgusu hipotansiyondur. Diğer klinik bulgular juguler venöz dolgunluk, triküspit odakta işitilen sistolik üfürüm, takipne (>30/dk) ya da EKG bulguları [$S_1Q_3T_3$, $V_{1-4} T(-)$ 'liği, sağ dal bloğu], arteriyel oksijen desatürasyonu ve pulmoner hipertansiyona ilişkin radyolojik anormallikler mortalite, riskinin yüksek olduğunun yani masif PTE olduğunun göstergeleridir.

Ekokardiyografi PTE şiddetinin belirlenmesi, sağ ventrikül disfonksiyonu bulgularının ya da intrakardiyak trombüs varlığının gösterilmesinde önem taşır [16].

1.1.8. TEDAVİ

PTE'de tanı konur konulmaz, parenteral antikoagulan düşük molekül ağırlıklı heparin, pentasakkarid fondaparinux veya standard unfraksiyone heparin kontraendikasyon yoksa hemen başlanmalıdır. Bu ilaçlar trombolitik olmamalarına rağmen fibrinolitik sisteme karşı konmasına izin vermezler ve nihai olarak trombembolik olayın azalmasına neden olurlar. Empirik antikoagulan tedaviye, PTE ön tanılı hastada yüksek klinik kuşku varsa ve yüksek kanama riski yoksa başlanmalıdır [12].

2.1.8.1 Fraksiyone Olmamış Heparin (UFH): Fraksiyone olmamış heparin, antikoagulan aktivitesini antitrombin üzerinden gösterir. İntravenöz yükleme dozunun ardından sürekli infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Heparinin, yarı ömrünün kısa olması,

APTT ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protomin sülfat ile tamamen nötrale edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lere göre daha avantajlıdır [1].

Standart heparin tedavisinde APTT terapötik aralığa gelene kadar (kontrolün 1.5-2.5 katı) 6 saat ara ile ölçülmelidir. APTT terapötik aralığa geldikten 24 saat sonra rekürrens riski azalmaktadır [12].

1.1.8.2 Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH): UFH ile karşılaştırıldığında, daha uzun yarı ömrü, daha iyi biyoyararlanımı, daha az yan etkisi olan bir tedavi şeklidir [12]. Düşük molekül ağırlıklı heparinin aktivitesini ölçmek için kullanılan anti-faktör Xa; morbid obezlerde $kg > 150$ kg veya çok zayıf < 40 kg, gebe hastalarda ve ciddi renal yetmezliği veya böbrek fonksiyonları hızlı değişim gösterenlerde kullanılabilir [12].

Günde bir veya iki kez subkütan olarak uygulanır. Böbrek yolu ile atılırlar. Plasentaya geçmediği için, UFH gibi, gebelerde güvenle kullanılabilir [1].

1.1.8.3 Fondaparinux: Fondaparinux aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitördür. Antitrombin III'e selektif olarak bağlanan fondaparinux, Faktör Xa' nın antitrombin III ile nötralizasyonunu yaklaşık 300 kat arttırarak koagulasyon kaskadını bloke ederek hem trombin oluşumunu hem de trombüs gelişimini önler [1].

1.1.8.4 Oral Antikoagölan (Warfarin): K vitamini antagonistleri arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç '*sodyum warfarin*' dir. K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] sentezini inhibe ederek etki gösterir [1].

Bu tedavinin ayrıca antikoagölan etkili protein C ve S'i de düşürme etkisi olduğu için, etkili heparin düzeyi sağlandıktan sonra warfarin tedavisine başlanmalıdır. Direkt olarak tedaviye oral antikoagölan ile başlanması uygun değildir. Heparinize edilen hastaya tedavinin ilk 24 saatinde warfarinin başlanması uygundur [1]. Düşük molekül ağırlıklı heparin, fondaparinux veya intravenöz uygulanan unfraksiyone heparin başlandıktan sonra en az 5 gün ve yine APTT terapötik aralığa (2.0-3.0) ulaştıktan sonra da 2 gün daha tercihen almakta olduğu heparin tedavisine devam edilmelidir [12].

1.1.8.5 Diğer Antikoagölanlar: En çok; hirudin, bivalirudin ve argatroban kullanılır (direkt trombin inhibitörleri) [1].

1.1.8.6. Trombolitik Tedavi: Trombüsün parçalara ayrılıp eritilmesini sağlayarak, hemodinami, sağ ventrikül fonksiyonları ve perfüzyonda hızlı bir düzelme sağlayabilir. Trombolitik tedavi ile sağ ventrikül disfonksiyonu hızla düzelmesine karşın, sonuçta PTE nüks oranının bu tedavi ile azaltılabildiği gösterilememiştir [17].

Trombolitik ilaçlar erken dönemde hemodinamik düzelme sağlasalar da uzun dönemde prognoza ve mortalite üzerine olan etkileri tartışmalıdır [17].

Masif embolizmin tedavisinde kullanılan trombolitik ilaçlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür.(rt-PA) [1].

1.1.8.7. Pulmoner Embolektomi: Massif veya submassif PTE’de fibrinolitik tedavi, kontrendike olduğu veya başarısız olduğu durumlarda cerrahi embolektomi göz önüne alınabilir. Ayrıca paradoksal emboli, dirençli sağ kalp trombüsü, kardiyopulmoner resüsitasyonda hemodinamik veya respiratuar ihtiyacın sağlanmasında cerrahi embolektomi düşünülmelidir [12].

Kateter yoluyla veya cerrahi yöntemle embolektomi uygulanması mümkündür [1].

1.1.8.8. Vena Kava İnferior Filtreleri: Antikoagülan tedavinin mutlak kontrendike olduğu veya antikoagülan tedavi ile majör kanama, trombositopeni gibi ciddi komplikasyonların geliştiği durumlarda düşünülmelidir. Antikoagülan tedavi altında tekrarlayan PTE veya masif PTE’de ölümcül yeni bir atağın önlenmesi amacıyla uygulanması konusunda görüş birliği yoktur, ancak masif PTE’de erken nüks ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [16].

1.1.9 .PROGNOZ:

PTE ciddi mortalite ve morbidite nedeni olan önemli bir hastalıktır [4]. PTE’de 3 aylık kaba mortalitenin %15-18 aralığında olduğu belirtilmiştir [12]. Mortaliteyi etkileyen birçok faktör olmasına karşın masif emboli mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak atfedilmiştir [4]. Yine başka bir çalışmada; sistolik arteriyel hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği, taşipne, ekokardiyografide görülen sağ ventriküler hipokinezisi, KOAH varlığı, >70 yaş artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur [3].

VTE mortalitesi için bir diğer önemli sorun ise nüks gelişmesidir. VTE olgularında %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülür. Kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksektir [3].

1.2. İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN

İnsan serum albumini 585 aminoasit içeren, 66.5 kilodalton (kDa) ağırlığında, yapısında karbonhidrat olmayan ve fizyolojik pH'da negatif yüklü globüler yapıda bir proteindir [18]. Kanda en fazla miktarda bulunan protein olan albuminin başlıca işlevi plazma kolloid basıncını korumaktır. Albumin aynı zamanda serbest yağ asitleri, fosfolipidler, metal iyonları, ilaçlar, hormonlar ve bilirubin gibi birçok bileşiğin taşınmasında da rol alır [19].

Albuminin yapısal bilgileriyle ilişkili hala eksik kalan bilgiler olmasına rağmen dört ayrı metal bağlama bölgesi tanımlanmıştır. Bunlardan bir tanesi ATCUN olarak isimlendirilen ve albuminin N-terminal bölgesinde Cu^{+2} ve Ni^{+2} için ana bağlanma bölgesidir [20]. Albuminin N- terminal bölgesinin aminoasit dizilimi N-Asp-Ala-His-Lys şeklinde olup, bu bölgeye Cu^{+2} ve Ni^{+2} dışında kobalt gibi geçiş elementleri ile de bağlanabilir.

Miyokard iskemisi sırasında albuminin N-terminal bölgesinde meydana gelen değişikliklerle albuminin kobalt bağlama yeteneğinin azaldığı gösterilmiştir [20, 21]. Bu değişikliğe uğramış albumine; iske mi modifiye albumin (IMA) adı verilir.

Patolojik olmayan koşullarda IMA, total serum albuminin yaklaşık %1-2'sini oluşturur, iske mi varlığında bu oran %6-8'e ulaşır. IMA ölçümleri için uygun örnek serumdur.

Serum elde etmek için örnekler katkısız jelli tüplere alınmalıdır. IMA için serum stabilitesi oda sıcaklığında ve 4 °C'de 2 saat olarak belirtilmiştir. Dört saat bekleme süresinden sonra saklama sıcaklığından bağımsız olarak IMA düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Bu artışın in vitro pH değişikliği sonucu olabileceği düşünülmektedir. Jel ayırıcı bulunan tüplerde ise santrifüj sonrası bu değişikliğin daha az olduğu da belirtilmektedir [22]. -20 °C'de saklanan örneklerde ise taze analiz edilen örneklerle göre hafif bir yükselme saptanmasına rağmen örneklerin bu koşulda saklanıp analiz edilmesi uygundur [22]. 2 g/dL altında ve 5.5 g/dL üzerinde albumini olan hastalarda ölçülen IMA değerlerinin hatalı yoruma neden olabileceği belirtilmiştir [22].

IMA seviyeleri Bar-Or ve arkadaşlarının tariflediği ve Food and Drug Administration (FDA) tarafından da onaylanan kolorimetrik bir test ile ölçülmektedir [20, 21]. Albumin kobalt bağlama testi (ACB: Albumin Cobalt Binding) kantitatif olarak IMA'yı insan

serumunda ölçen bir testtir [22]. Seruma eklenen kobalt IMA'nın NH₂ terminali tarafından bağlanmaz, geride kalan serbest kobalt ise seruma eklenmiş olan dithiothreitol (DDT) ile reaksiyona girer ve iskemisi olan hastaların serumunda koyu bir renk alır. Kolorimetrik bir ölçüm yöntemidir [22].

IMA'ya ait bu gelişmelerin ardından belirteç olarak klinik kullanımı hız kazanmıştır. Temel bilgiler ışığında, albuminin düzeyindeki azalma artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir [23-24]. Bu ilişki albumininin farklı ligandlara bağlanabilme özelliğine atfedilmiştir. Dolaşımdaki endojen veya eksojen toksik molekülleri tamponlama rolünü bu sayede gerçekleştirir.

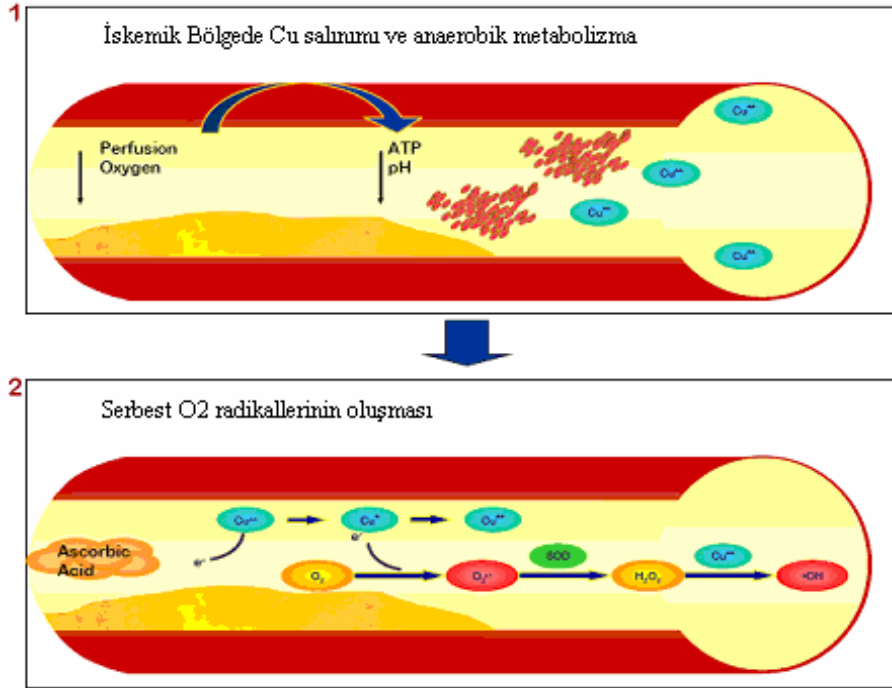
Serum albuminin IMA'ya dönüşümünde öngörülen mekanizmalar; hipoksi, asidoz, superoksit radikal hasarlanması, membran bozulması, serbest demir ve bakıra maruz kalma gibi durumları kapsamaktadır [24].

Bakır ve demir kanda normalde fizyolojik olarak oldukça bol bulunan moleküllerdir ve dolaşımda transferrin, albumin, seruloplasmin gibi taşıyıcılarına bağlı olarak ya da intrasellüler ortamda serbest olarak bulunurlar [25]. Vücudun herhangi bir bölgesinde iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra intrasellüler ortamdaki veya taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirler bağlandıkları proteinlerden veya intrasellüler ortamdan dolaşıma salınarak serbest konsantrasyonlarında artma meydana gelir. Bu redoks aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkileri sonucunda reaktif oksijen zararlı ürünleri meydana gelir [25].

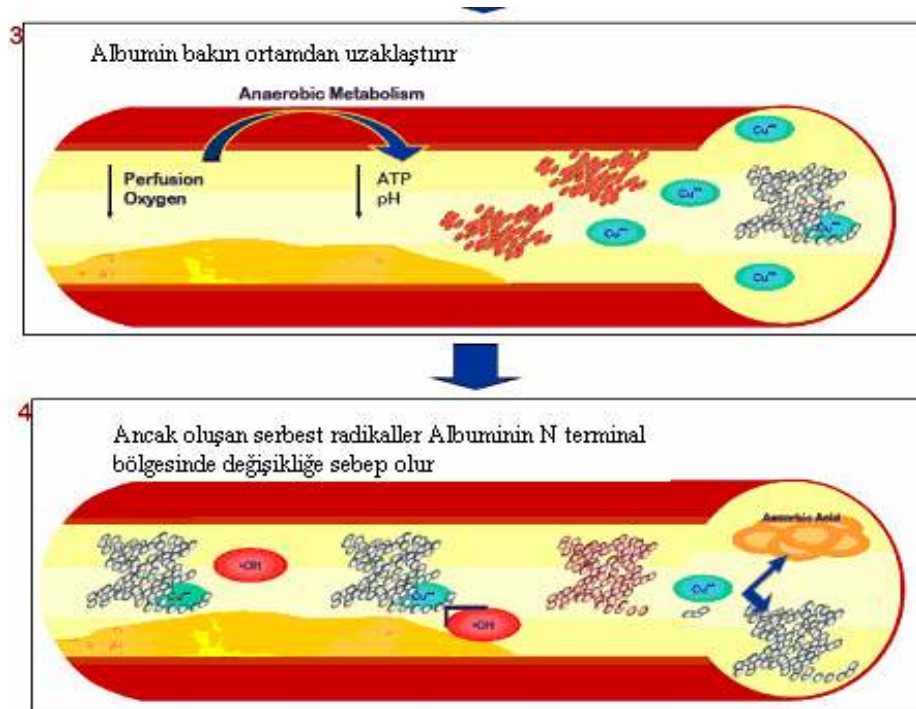
IMA'nın oluşum mekanizmalardan biri; lokalize iskeminin oluşturduğu asidozdur. Asidik ortam dolaşımdaki protein ve peptidlerin zayıf bağlanma bölgelerinden Cu⁺² salınımı ile sonuçlanır. Askorbik asit gibi indirgeyici bir ajan varlığında serbest Cu⁺², Cu⁺¹'e dönüşür. Cu⁺¹ daha sonra Cu⁺² oluşturmak üzere oksijen ile tepkimeye girer ve süperoksit serbest radikalleri oluşur (Şekil-2). Ortamda bulunan süperoksit dismutaz süperoksit radikalini H₂O₂'ye dönüştürür. Bu ürün de daha sonra katalaz ile yıkılır. Salınan Cu⁺² iyonları albuminin N-terminal bölgesine sıkıca bağlanır. Cu⁺² bağlı albümin, serbest OH⁻ radikalleri tarafından hasara uğratılır ve IMA oluşur (Şekil-3) [19].

Bu şekilde IMA oluşumu teorik olarak kabul edilse bile deneysel olarak gösterilememiştir. Kobaltın albumine bağlanması ile ilgili yapılan fizikokimyasal çalışmalar sonucu kobalt için iki tanesi N-terminal bağlanma bölgesinden daha yüksek aviditeye sahip üç bağlanma bölgesi tanımlamıştır. Başka bir öngörüye göre albumine yağ asidi bağlanması kobalt bağlama bölgesi üzerinden negatif allosterik etkileşimle olmaktadır [19]. Miyokard iskemisi sonucu olarak yağ asitlerinin salınımındaki artış ile birlikte albumine bağlanan yağ asidi miktarı artmakta ve albuminin kobalt bağlama yeteneği azalmaktadır.

ŞEKİL 2: İskemide Reaktif Oksijen Radikallerinin Oluşumu [19]



ŞEKİL 3: Reaktif Oksijen Radikallerinin IMA Oluşturması [19]



Çok merkezli bir çalışmada, acil servise akut koroner sendrom semptomları ile gelen hastaların IMA düzeylerinin, optimum cut-off değerinde %70 duyarlılık ve %80 özgüllük gösterdiği saptanmıştır [19]. Aynı çalışmada, IMA için negatif prediktif değer %96, pozitif prediktif değer ise %33 olarak bulunmuştur. Yani spesifitesi düşük, ancak sensitivitesi oldukça yüksektir [19, 26].

Bar-Or ve arkadaşlarının PTCA'yı (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) geçici miyokardiyal iskemi modeli olarak kullanarak yaptıkları çalışmada PTCA yapılan 41 hastada girişim öncesi, girişimin hemen sonrası, girişimden 6 saat ve 24 saat sonrasında elde edilen serum örneklerinde IMA düzeylerine bakılmıştır. 34 hastanın işlem sonrası IMA değerleri artarken 6 ve 24 saat sonunda bakılan IMA değerleri başlangıç seviyelerinde bulunmuştur [20]. Benzer olarak Sinha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elektif PTCA yapılan 19 hastanın girişim öncesi, girişim sonrası, girişimden 30 dakika sonrası ve 12. saatte alınan kan örneklerinde 18 hastanın girişimin hemen sonrasında ve 30. dakikada IMA düzeylerinin arttığı ve 12. saatte normale döndüğü tespit edilmiştir [18]. Bu çalışmada dikkat çeken bir husus da, IMA için erken yükselen bir belirteç olması, bunun sonucu olarak da iskemiye belirlemede kullanılan birçok belirteç gibi saatlerce beklemeyi gerektirmemesidir. 6-10 dakika gibi bir sürede yükseldiği gözlenmiş olup, erken süreçte başvuran hastaların tanısal süreci için katkı sağlayabileceği öngörülmüştür [18, 20].

IMA'nın normal değerlere gelmesi ile ilgili 6 saatin yeterli olduğunu belirten çalışmalar olmasına rağmen [18, 20], başka bir çalışmada ise PCI sonrası ST elevasyonlu miyokard infarktüsü gelişen hasta grubunda 2,5 saatte normale geldiği gösterilmiştir [27]. IMA'nın klirensi ile ilgili olarak, albumin yapısındaki değişimler reversibl olabilir. Albumin eski yapısına dönebilir (serbest radikallerin temizlenmesi ile iskemi öncesi döneme) ya da dolaşımdan değişikliğe uğramış albumin temizlenebilir. Sonuçta ortalama 12-24 saat gibi bir sürede normale dönebilir [24, 28, 29].

Pacemaker ve defibrilatör implantasyonu sırasında ortaya çıkan miyokard iskemisi ya da nekrozunu göstermek için de IMA'nın kullanılmasını öneren çalışmalar mevcuttur [30].

IMA'nın çıkış noktası ve ilk klinik çalışmaları iskemi ve özellikle miyokard iskemisine odaklanmış olsa da, IMA iskemisinin spesifik bir belirteci değildir. IMA'nın oluşumu çoğunlukla sadece miyokardiyumu etkileyen değil, diğer organları da etkileyen oksidatif strese bağlıdır. Bu nedenle IMA, karaciğer sirozu, akut infeksiyonlar ve maligniteler gibi serbest radikallerin olduğu diğer durumlarda da artar [24].

İskemiden hemen sonra artması yanında, yüksek bir negatif prediktif değer ve duyarlılığa sahip olduğunun bildirilmesi, bu testi miyokard hasarının tanı ve tedavisinde

oldukça yararlı bir biyokimyasal paremetre durumuna getirmektedir [19]. Literatür incelendiğinde IMA ile ilgili çalışmaların bu yönde bir eğilim gösterdiği görülmektedir. Ancak mezenter iskemisi [31-32], iskemik inme [33], ekstremité iskemisi [34], sistemik sklerozis [35], derin ven trombozu [36] gibi durumlarda da IMA'nın tanısai süreçte katkı sağlayabileceği gösterilmiştir. Hatta, maraton koşucularında ağır egzersizden 24-48 saat sonra bile yükselebileceğini gösteren çalışmalar vardır [37]. IMA'nın kullanımını kısıtlayan en önemli özelliği; spesifitesinin düşük olmasıdır. Birçok klinik durum, hatta normal vücut metabolizma süreci sırasında (örneğin maraton koşucularında) bile yükseklik gözlenebilmektedir. Kısıtlılık yaratan bir diğer durum ise; NH₂ terminal ucundaki iki aminoasit için genetik delesyonu olan bazı hastalarda yanlış pozitifliklerin görülmesidir. Genel toplumda bu delesyonun sıklığı bilinmemektedir. Tüm bu kısıtlılıklara rağmen, IMA heyecan verici bir belirteç olma potansiyeli sergilemektedir. Miyokard iskemisini nekrozdan önce saptayabilir [38]. Bir çalışmada koroner vazospazmın oluşturduğu geçici miyokard iskemisini saptamada bile role sahip olduğu gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak tanı süreci zor olabilen varyant anjinayı tanımadaki performansının mükemmel olduğu vurgulanmıştır [39].

PTE de tanısai süreçte IMA'nın katkı sağlayabileceği bir hastalık grubu olarak yer almaktadır. PTE olgularıyla sağlıklı gönüllülerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, IMA'nın negatif prediktif değeri yüksek saptanmış olup PTE tanısını dışlamada faydalı bir belirteç olabileceği belirtilmiştir [8]. Turedi ve arkadaşlarının çalışmasında ise; IMA'nın PTE tanısının dışlanmasında D-Dimer'a iyi bir alternatif olduğu saptanmıştır. Hatta D-Dimer'den daha ucuz ve faydalı olduğu da diğer vurgulanan bir noktadır [9]. Özellikle vurgulanan başka bir nokta da, IMA'nın primer belirleyicisinin serum matriksindeki albumin konsantrasyonu olduğudur [18]. Bu yüzden, IMA'nın yalnız kullanımından ziyade IMA/albumin oranının kullanımı daha faydalıdır. Yüksek albumin konsantrasyonlarındaki örnekler daha fazla serbest kobaltı bağlayarak, solüsyonun içeriğinde daha az serbest kobalt bırakmaktadır. Bu da bizim ölçümümüzü olumsuz yönde etkilemektedir. İskemik albumin oranının, total serum albumin konsantrasyonunun ne kadarı olduğunu ölçmenin en kolay yolu olarak IMA/albumin oranının hesaplanması olduğu belirtilmektedir [6].

GEREC VE YÖNTEM

2.1 ÇALIŞMA EVRENİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine 2010 Ocak ile 2010 Ağustos arasındaki süreçte başvuran ya da başka kliniklerde (poliklinikler, acil servis, göğüs hastalıkları servisi, dış servisler) PTE öntanısı ile değerlendirilen ve ileri görüntüleme tetkiki yapılan (toraks BT anjiyografi) gönüllü hastalar çalışmaya alındı.

BT anjiyografi sonucunda PTE varlığı saptananlar ya da tanısı konanlar çalışma grubunu, PTE tanısı konamayanlar ya da dışlananlar ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmada PTE varlığını göstermek için altın standart test olarak; toraks spiral BT anjiyografi kullanıldı.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi yerel etik kurulundan klinik çalışma uygunluk onayı alındı. Hastalar, çalışma hakkında aydınlatıldıktan ve gönüllü bilgilendirilmiş onam formunu imzaladıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınma için temel ve yegane kriter PTE ön tanısı ile spiral BT anjiyografi tetkikinin yapılmış olması iken, aşağıda belirtilen dışlama kriterleri söz konusu olan olgular çalışmaya alınmadı.

2.2 ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ

a) Serum albumin düzeyinin 2 g/dL altında ve 5,5 g/dL üzerinde olması (İMA ölçümlerinde interferans oluşturabileceği için),

b) İMA serum düzeyini etkileyebilecek akut iskemik durumların varlığı;

- İnme,
- Transient iskemik atak,
- Periferik vasküler hastalık,
- Miyokard infarktüsü,
- Kas hastalıkları,
- Travma,
- Malnütrisyon,
- Hamilelik,
- Karaciğer hastalıkları ve

- Son dönem böbrek yetmezliği
- c) 18 yaş altı hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan tüm olgular için önceden hazırlanmış, olgu kayıt formu doldurularak, demografik verileri, yakınma ve semptomları, klinik-laboratuvar-radyolojik bulguları kayıt edildi. Çalışmaya alınan tüm olgular için, PTE klinik skorlaması yapıldı. (Wells ve Genova skorlamaları) [10]

Çalışma grubu olgularına rutin uygulama içerisinde yapılan diğer testler;

- Serum D-dimer, CK-MB, albumin, troponin, Pro-BNP düzeyleri
- Arter kan gazı analizi
- EKG
- Ekokardiyografi
- Alt ekstremitte venöz doppler USG
- P-A akciğer grafisi

PTE grubundaki hastalar Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaş Raporu'nda önerildiği gibi şiddetine göre 3'e ayrıldı [1]:

- Masif PTE:** Hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrest'in eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur.
- Submasif PTE:** Normal sistemik kan basıncına karşı ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları söz konusudur.
- Non-masif PTE'de:** Normal sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları vardır.

Olgu grubunda çeşitli nedenlerle Ekokardiyografi yapılamayan 5 hastanın hemodinamisinin stabil olduğu gözlemlendi. Bu hastalarda fizik muayene, laboratuvar veya EKG bulgusu olarak sağ ventrikül yüklenmesi saptanmadığı için nonmasif PTE grubuna dahil edildi. Hastalarda hipotansiyon sınırı sistolik <90 mmHg, diastolik <60 mmHg olarak kabul edildi.

Tüm çalışma ve kontrol grubu olgularının ilk 24 saat içinde alınan kan örnekleri santrifüj edilerek (3000 rpm, 15 dakika) serumu ayrıldı, iki ayrı porsiyon serum örneği eppendorf tüplere konarak (-80 °C'de) derin dondurucuda ileride çalışmak üzere saklandı. Hasta alımı bittikten sonra serum örnekleri; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuvarında (ARLAB) analiz edildi. Çalışmanın maliyeti DEÜTF Bilimsel Aktiviteleri

Destekleme Biriminden karşılandı. Serum albumin düzeyi DEÜTF Merkez Laboratuvarında hizmet satın alımı gerçekleştirilerek ölçüldü. Albumin analizi Architect c16000 (Abbott Diagnostics, ABD) otoanalizöründe orijinal ticari kitler kullanılarak “bromkrezol yeşili” yöntemi ile gerçekleştirildi. Bu yöntemde albuminin bromkrezol yeşili ile oluşturduğu renkli kompleksin absorpsiyonu 628 nm’de ölçüldü.

Diğer rutin tetkikler (troponin, D-Dimer, BNP, vb) DEÜTF Hastanesi Merkez Laboratuvarında yapıldı. Eğer yapılmışsa, bu testlerin sonucu kayıt formuna işlendi.

Çalışmaya alınan hastaların eğer takip eden klinisyeni uygun bulmuşsa toraks spiral BT anjiyografi, alt ekstremité venöz doppler USG ve akciğer grafisi tetkikleri Radyodiagnostik Anabilim Dalında yapıldı. Bu tetkiklerin yapılma aşamasına müdahalede bulunulmadı. BT anjiyografi tetkiklerinde; 64 detektörlü BT anjiyografi olanağı sağlayan, Philips Brillians 64 ve Philips MX 8000 cihazları kullandı.

Alt extremité venöz doppler ultrasonografi tetkikleri için, HDI 5000 ve II IATL (Bothell, ABD) cihazı kullanıldı.

Hastaların ekokardiyografik incelemeleri; Philips HD 11 XE ekokardiyografi cihazı ile gerçekleştirildi.

Tüm hastalar, klinik vizit ya da telefon görüşmesi ile bir yıllık izleme alındı. Olgular başvurudan sonraki birinci ay ve birinci yılın sonunda; klinik vizit ya da telefonla ulaşılarak aranarak hayatta olup olmadıkları ve PTE grubunda nüks gelişip gelişmediği öğrenildi.

2.3 İMA ÖLÇÜM TEKNİĞİ

İMA ölçümleri Sinha ve arkadaşlarının [19] kullandığı yöntemin 96 kuyucuklu plaklara uyarlanmasıyla gerçekleştirildi. Yöntem basitçe albumin kobalt bağlama özelliğine dayanmaktadır.

Antikoagulan içermeyen kan örnekleri (5 mL) alınıp pıhtılaşması için 30 dakika beklendikten sonra 3000 rpm’de 15 dakika santrifüj edildi.

Ölçüm 96 kuyucuklu mikropatlarda gerçekleştirildi. Serumun 190 mikrolitresi analiz kuyucuklarına pipetlendikten sonra üzerine 10 mikrolitre CoCl_2 (son derişim; 0.58 mmol/L) eklendi. Oda sıcaklığında on dakika inkübasyondan sonra, kuyucuklara 50 mikrolitre ditiyotritol (DTT; son derişim; 1.67 mmol/L) eklendi. Ardından, 500 nm’de köre karşı absorpsiyonlar ölçüldü. Ölçüm için SynergyHT (BioTek, ABD) plak okuyucu kullanıldı. Renk, bağlanmamış kobalt ile DTT’nin oluşturduğu bileşikten kaynaklanmaktadır.

2.4 VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİK

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 15.0 programında oluşturulan veritabanına girildi ve verinin istatistiksel analizleri yine aynı program ile yapıldı.

Araştırmada sürekli değişkenlerin tüm alt gruplarına ait ortalama, standart sapması, medyan, minimum ve maximum değerleri sunuldu. Olgu ve kontrol grubu ayrıca olgu grubunun alt gruplarına ait sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu test edildi. Normal dağılıma uygun olan değişkenlerin karşılaştırmaları student t testi, normal dağılıma uygun olmayanların ise MannWhitney U testi ile yapıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Kruskall Wallis H testinden yararlanıldı. Sınıflanmış değişkenlerin karşılaştırmaları Ki-kare test yöntemleri ile yapıldı.

ROC (Receiver Operating Curves) eğrileri, ölçüm değeri olan iki testin hastalığı tahmin etmedeki etkinliklerini karşılaştırmaya yarayan bir yöntemdir. ROC eğrisinin altında kalan alan ne kadar fazla ise testin hasta ve sağlıklıları ayırt etme gücü o kadar fazladır. Bu çalışmada, IMA ve IMA/albumin'in PTE'yi öngörme güçleri; ROC eğrileri ile değerlendirilmiş ve test edilmiştir.

Başvuru IMA düzeyi ile prognoz arasındaki ilişki hastaların ileriye yönelik olarak bir yıl boyunca ölüm ve nüks açısından izlenmeleriyle takip altına alındı. Ölen hastalarla sağ kalanlar arasında IMA ve IMA/albumin düzeyleri açısından istatistiksel karşılaştırmalar yapıldı. Ayrıca kontrol ve olgu grubu hastalar arasında bir yıllık izlem sonucunda Kaplan Meier sağ-kalım analizi yapıldı.

Tüm testler %95 güven düzeyinde çift taraflı olarak yapıldı, alfa hata payı 0,05 olarak belirlenip, p değeri 0,05 değerinden küçük olduğu durumlarda gruplar arası fark anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğine, 2010 Ocak ile 2010 Ağustos arasındaki süreçte başvuran ya da başka kliniklerde (poliklinikler, acil servis, göğüs hastalıkları servisi, dış servisler) PTE öntanısı ile değerlendirilen ve ileri görüntüleme tetkiki yapılan (spiral toraks BT anjiyografi) gönüllü 102 hasta çalışmaya alındı. Hastalardan 1 tanesinin serum albumin düzeyi <2 olduğu için, 2 hastamızın ise alınan serum örnekleri

hemolizli olduğu ve biyokimyasal olarak işlem görmeye uygun olmadığından çalışma dışı bırakıldı. . 56 hasta (%57) kontrol, 43 hasta (%43) olgu grubu olarak yer aldı.

Tüm hastaların yaş ortalaması 63.05 ± 15.02 idi. Olgu grubunun yaş ortalaması 62.02 ± 15.01 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 63.8 ± 15.04 olarak saptandı. İki grup arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0.55$) Tüm hastaların 47'si kadın (%47), 52'si erkek (%53) idi Kontrol grubunda 23 kadın (%41), 33 erkek (%59); olgu grubunda 24 kadın (%56), 19 erkek (%44) vardı. ($p=0.210$)

Her iki grupta da en fazla başvuru yeri acil servis idi (kontrol grubunda %89, çalışma grubunda %74). Ek hastalıkları yönünden her iki grup için de kardiyak ek hastalık ve malignite varlığı en çok göze çarpanlar oldu. Tablo-1 de kontrol ve olgu gruplarında ek hastalıkların dağılımı verilmiştir.

Tablo-5 Kontrol ve Olgu Gruplarına Göre Ek Hastalıklar

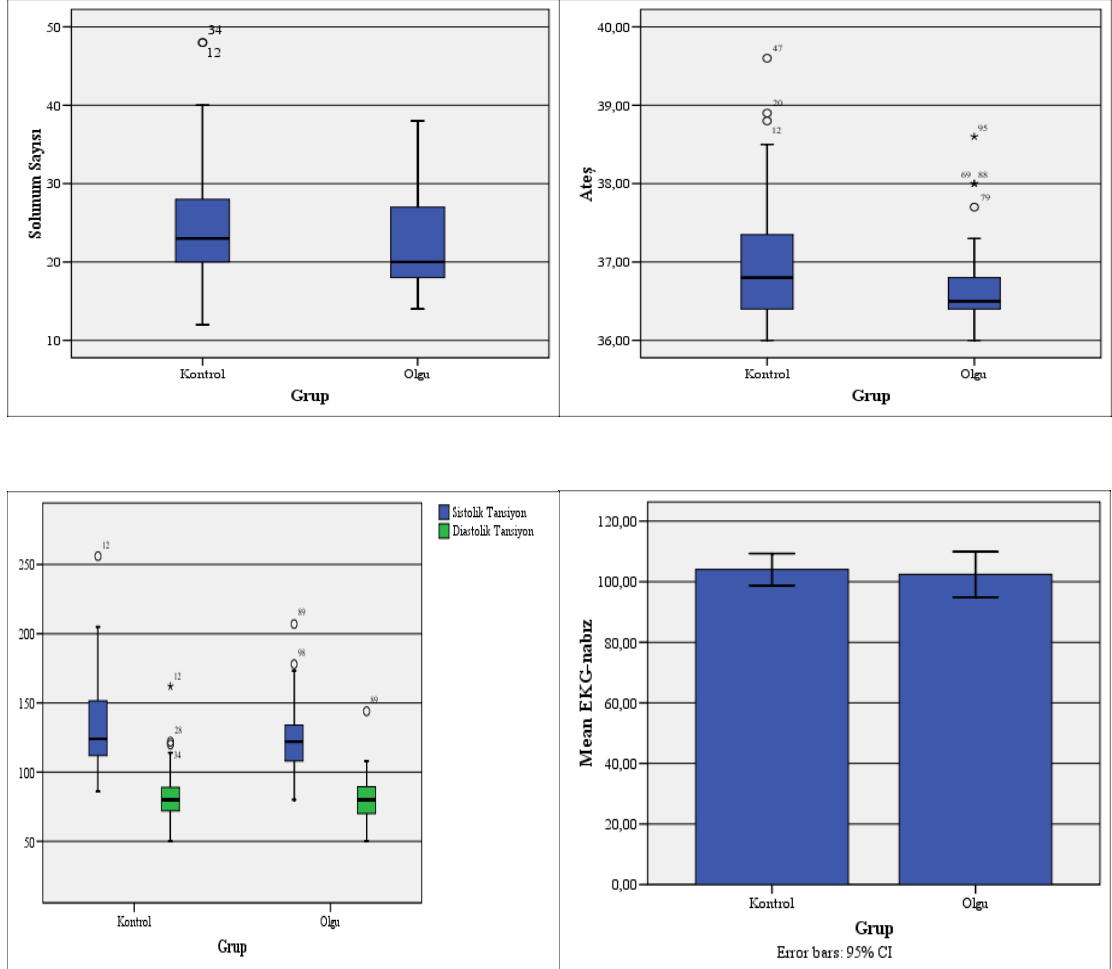
<i>Ek Hastalık</i>	<i>Kontrol</i>		<i>Olgu</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Kardiyak	17	30	11	26
Malignite	15	27	13	30
Pulmoner	13	23	6	14
Nörolojik	4	7	3	7
Diğer	4	7	3	7

Beş hastamızın eş zamanlı iki ko-morbid hastalığı mevcuttu; bunlar 4 olguda hem pulmoner hem kardiyak 1 olguda ise malignite ve kardiyak ek hastalık eş zamanlı olarak görüldü. Özellikle kardiyak ve nörolojik ek hastalıkları olanlarda başta dışlama kriterlerinde belirttiği gibi IMA düzeyini etkileyebilecek akut iskemik durumu mevcut olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların başvuru anındaki semptomlarına bakıldığında; iki grup için de en sık semptomun nefes darlığı olduğu görüldü. Nefes darlığı görülme oranları; kontrol grubunda 43 hastada (%76), olgu grubunda ise 24 hastada (%58) idi.

Başvuru değerlendirmesinde, kontrol grubunun sistolik kan basıncı ortalama değeri 134.00 ± 32.0 mmHg, diastolik 82.00 ± 18.8 mmHg iken olgu grubunda sistolik 123.00 ± 26.4 mmHg, diastolik 80.00 ± 17.7 mmHg olarak bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı

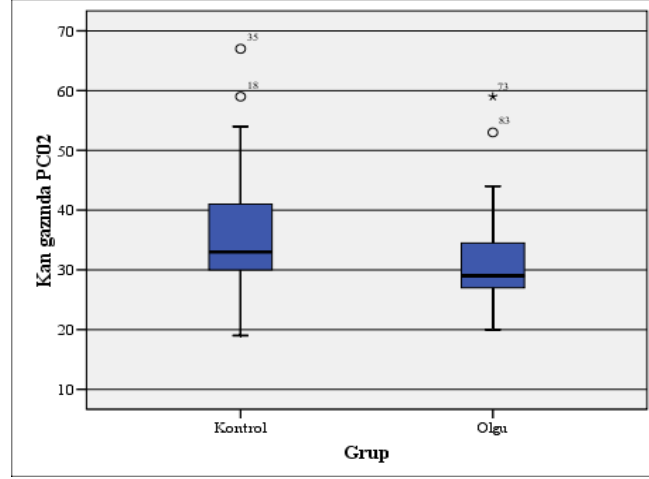
farklılık gözlenmedi. (sistolik tansiyon değerleri açısından $p=0.11$, diastolik tansiyon değerleri açısından $p=0.70$) Ateş, solunum sayısı ve nabız açısından da olgu ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı. (sırası ile $p=0.08$, $p=0.16$ ve $p=0.71$) Çalışmaya alınan olguların fizik bakıda saptanan vital bulguları Grafik-1’de verilmiştir.



Grafik-1 Çalışmaya Alınan Olguların Vital Bulguları. (ateş, solunum sayısı, tansiyon arteriyel ve nabız)

Arter kan gazı incelemesi bulgularına bakıldığında hipokarbi varlığı açısından anlamlı farklılık söz konusu idi. Arter kan gazında PCO_2 değeri 30 mmHg’nın altı ve üstünde olarak gruplandırıldığında, iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark gözlemlendi. ($p=0.01$) Olgu grubunda hipokarbi varlığı daha fazla idi. Olgu ve kontrol gruplarının PCO_2 değerleri Grafik 2’de verilmektedir.

Hipoksemi ve pH değeri yönünden iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi. (pH için $p=0.30$, PO_2 için $p=0.80$)



Grafik-2 Olgu ve Kontrol Gruplarında pCO₂ Değerleri

Olgu grubunda, 11 hastada (%25) P-A akciğer grafisinde herhangi bir anormallik saptanmadı. (PTE olgu grubunda normal akciğer grafisi oranı %25)

Olgu ve kontrol grupları arasında akciğer grafisinde anormal bulgular yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan tek radyolojik bulgu “hiluslarda dolgunluk olması” idi ($p=0.014$). Akciğer grafisinde atelektazi varlığı, plevral sıvı varlığı, vasküler işaretlerde belirginleşme, diyafragma elevasyonu, lineer atelektazi gibi diğer anormal bulgular açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (tümü için $p>0.05$). Olgu grubunda en sık görülen radyolojik anormallikler; plevral sıvı (11 olguda, %25) ve hiluslarda dolgunluk (12 olguda, %27) olarak izlendi.

Olgu grubunda P-A akciğer grafisinde iki hastada (%4) infarktüs ile uyumlu bulgular gözlemlendi. Buna karşılık, BT anjiyografide PTE olgularının beşinde (%11) infarktüs ile uyumlu olabilecek tomografik bulgular gözlemlendi.

Toraks BT anjiyografi bulguları değerlendirildiğinde; 9 hastada (%20) tek bir düzeyde (ana pulmoner arter, ya da lobar pulmoner arter dalı gibi) trombüs olduğu saptanırken, 34 hastada (%80) multipl düzeylerde trombüs olduğu belirlendi. Tablo-6’de BT anjiyografideki trombüs düzeylerinin ayrıntılı dağılımı verilmiştir.

Tablo-6. Toraks Spiral BT Anjiyografide Saptanan Trombüs Düzeylerinin Dağılımı

Trombüs Düzeyi	n	%
Sadece ana PA	4	9
Sadece lobar PA	1	2
Sadece subsegmenter PA	2	5
Sadece segmenter PA	2	5
Ana pulmoner + lobar PA	1	2
Lobar + segmenter PA	1	2
Segmenter + subsegmenter PA	8	19
Lobar + segmenter +subsegmenter PA	4	9
Ana pulmoner+lobar+segmenter+ subsegmenter PA	20	47

Olgu grubundan 18 hastada (%42) AEVDUSG ile DVT varlığı saptandı. 7'sinde (%16) akut DVT, 5'inde (%12) kronik DVT, 6'sında (%14) subakut DVT mevcut idi. Kontrol grubunda ise sadece bir olguda kronik DVT varlığı belirlendi.

Başvuruda değerlendirilen Wells ve Geneva klinik skorları yönünden, olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı istatistiksel farklılık söz konusuydu.[Wells ve Geneva, herikisi için (p=0,00)] Wells klinik skoru, olgu grubunda; iki hastada (%5) düşük, 25 hastada (%58) orta, 16 hastada ise (%37) yüksek klinik olasılık olarak hesaplandı. (Tablo-7) Modifiye Geneva skorlamasında ise 1 hasta (%2) düşük klinik olasılık, 28 hasta (%65) orta, 14 hasta (%33) yüksek klinik olasılık olarak hesaplandı. (Tablo-8)

Tablo-7 Wells Klinik Skorunun Gruplara Göre Dağılımı

Klinik Olasılık	Kontrol (n=56)		Olgu (n=43)	
	n	%	n	%
Düşük	45	80	2	5
Orta	11	20	25	58
Yüksek	0	0.0	16	37

Tablo-8 Modifiye Geneva Skorunun Gruplara Göre Dağılımı

<i>Klinik Olasılık</i>	<i>Kontrol grubu (n=56)</i>		<i>Olgu grubu (n=43)</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Düşük	17	30	1	2
Orta	39	70	28	65
Yüksek	0	0.0	14	33

D-Dimer düzeyi ölçümü toplam 44 hastada yapıldı. Ölçüm yapılan hastalardan düzeyi normal saptanan 8 olgunun hepsi kontrol grubuna, yükseklik saptanan 36 hastanın 27'si olgu grubu (%75), 9'u (%25) ise kontrol grubuna aitti. D-Dimer için; PTE tanısında, sensitivitesi %100, spesifitesi %50 olarak bulundu.

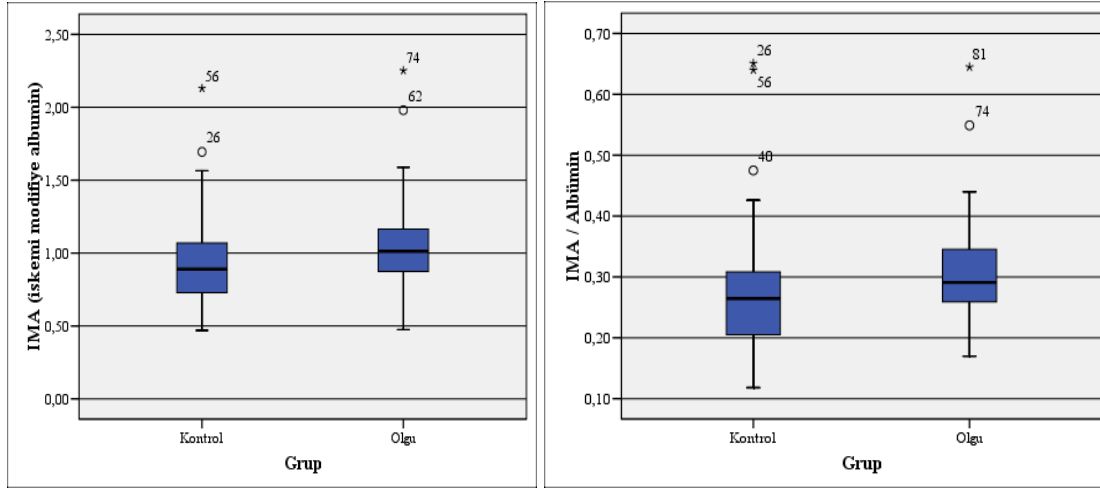
EKG'de anormal bulgu varlığına göre değerlendirildiğinde, olgu grubunda belirgin olarak anormal EKG bulgusu oranı daha fazla idi. (p=0.03) EKG bulgularından sağ dal bloğu ve V₁₋₄'de T negatifliği olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha sık gözlemlendi. (p=0.00) Tablo-9'da EKG bulgularının gruplara göre dağılımı verilmiştir.

Tablo-9. EKG Bulgularının Gruplara Göre Dağılımı

EKG Bulguları	Kontrol Grubu (n=56)		Olgu Grubu (n=43)		P
	Var	Yok	Var	Yok	
V ₁₋₄ 'de T negatifliği	1 (%2)	55 (%98)	13 (%30)	30 (%70)	0.000
Sağ dal bloğu	1 (%2)	55 (%98)	7 (%16)	36 (% 84)	0.009
Atriyal fibrilasyon	8 (%14)	48 (%86)	1 (%2)	42 (% 98)	0.070
V ₄₋₆ ST çökmesi	0 (%0)	56 (%100)	1 (%2)	42 (% 98)	0.254
Sol dal bloğu	1 (%2)	55 (%98)	3 (%7)	40 (%93)	0.196
D ₃ AVF T negatifliği	0 (%0)	56 (%100)	1 (%2)	42 (%98)	0.254
V ₁₋₄ ST elevasyonu	0 (%0)	56 (%100)	1 (%2)	42 (%98)	0.254
Taşikardi (>100/dk)	31 (%55)	25 (%45)	22 (%51)	21 (%49)	0.680

Hastaların albumin düzeyleri açısından kontrol ve olgu grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. (p=0.580).

Çalışmamızın sonucunda olgu ve kontrol grubunun IMA ve IMA/albumin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Kontrol grubunda IMA için ortalama değer 0.93 ± 0.31 ABSU iken olgu grubu için ise 1.05 ± 0.35 ABSU olarak bulundu. ($p=0.030$) IMA/albumin oranı ise kontrol grubunda ortalama 0.27 ± 0.10 iken, olgu grubunda 0.31 ± 0.09 olarak saptandı. ($p=0.010$) Grafik 3'te olguların IMA ve IMA/albumin değerlerinin gruplara göre dağılımı gösterilmiştir.



$p=0.030$

$p=0.010$

Grafik-3 IMA ve IMA/Albumin Değerlerinin Olgu Kontrol Grubunda Dağılımı

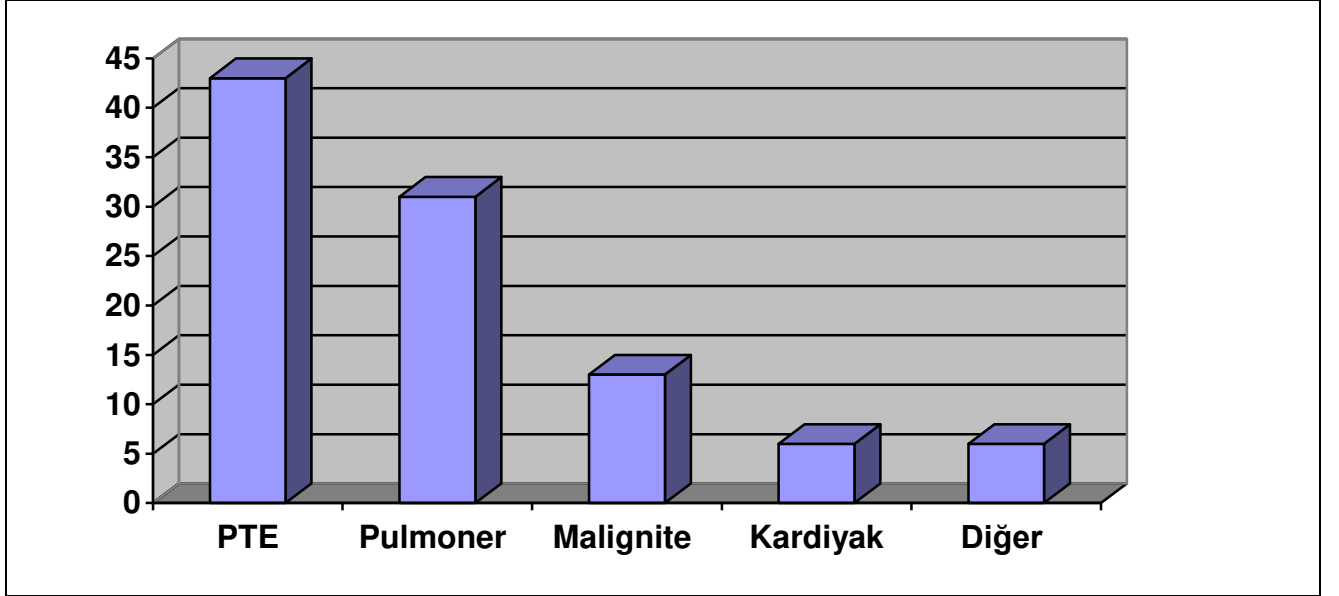
Çalışmamızda kontrol grubundan 7, olgu grubundan ise 38 hastanın ekokardiyografik incelemesi yapılabildiği görülmüştür. Koşulların uygun olmaması, zaman zaman ekokardiyografi cihazında ortaya çıkan teknik sorunlar nedeniyle her olguya ekokardiyografi yapılamamıştır. Kontrol grubunda yapılan 7 ekokardiyografiden 4'ünde, olgu grubunda yapılan ekokardiyografilerden 29'unda olmak üzere toplamda 33 hastada PAB ölçümü yapılabildiği görülmüştür. Taşikardi, pozisyonel durumun izin vermemesi ve teknik sorunlar nedeni ile her hastaya PAB ölçümü yapılamamıştır.

Olgu grubundaki hastaların PAB değerleri ortalaması 42 ± 14 mmHg, kontrol grubunda 50 ± 27 mmHg olarak bulundu. ($p=0.81$) Ejeksiyon fraksiyonu; olgu grubunda ortalama 50 ± 10.1 iken, kontrol grubunda ise 46 ± 9.5 olarak ölçüldü. ($p=0.25$)

Ekokardiyografik incelemede, olgu grubunda 11, kontrol grubunda 2 hastada D-shape görünümü izlendi. Sağ yapılarda dilatasyon varlığı ise kontrol grubunda 2 hastada, olgu grubundan 12 hastada saptandı.

Hastaların, yapılan incelemeler sonrası aldıkları kesin tanı 5 grupta incelenmiştir (Grafik 4). Kontrol grubunda 13 hasta (%23) malignite (ilk tanı malignite ya da var olan

malignitesinde progresyon olarak değerlendirilen), 31 hasta (%55) pulmoner sorunlar (KOA, pnömoni, bronşektazi), 6 hastada (%11) kardiyak sorunlar (KKY, taşiaritmi), 6 hasta ise diğer başlığı altında gruplandırılmıştır. Diğer alt başlığında topladığımız hastalar; 1 olgu skleroderma akciğer tutulumu, 2 olgu Behçet hastalığı ve pulmoner anevrizma, 2 olgu intratorasik guatr, 1 hastada ise kesin bir tanı konulamadı, ancak PTE değildi.



Grafik-4. Hastaların Aldıkları Tanıların Dağılımı

Olguların tanıların alt grupları içinde;

- PTE grubunda IMA'nın ortalama değeri 1.05 ± 0.35 ABSU, IMA/albumin ise 0.31 ± 0.08 ,
- Pulmoner hastalık grubunda IMA 0.92 ± 0.32 ABSU, IMA/albumin 0.27 ± 0.09 ,
- Malignite grubunda IMA 0.87 ± 0.25 ABSU, IMA/albumin 0.27 ± 0.08 olarak saptandı (Tablo-10).

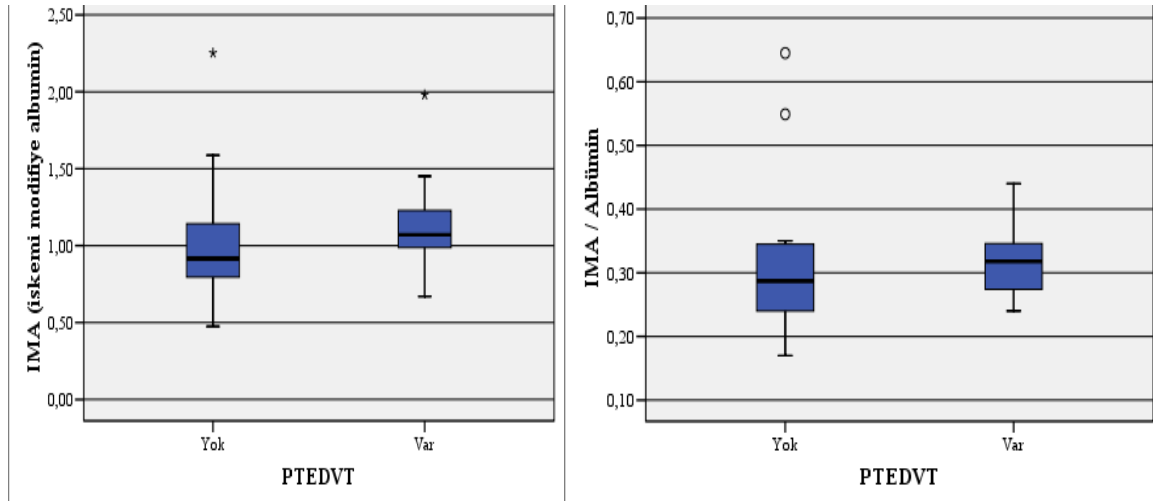
Bu gruplar içinde “diğer” grubu ile “kardiyak hastalık” gruplarında yer alan hasta sayıları az olduğu için istatistiksel değerlendirmeye dahil edilmemişlerdir.

PTE, malignite ve pulmoner hastalık grupları IMA ve IMA/albumin değerleri açısından karşılaştırıldı. En yüksek değerler PTE grubunda yer alıyordu ancak bu üç grubun aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (IMA için $p=0.056$, IMA/albumin için $p=0.11$).

Tablo-10. Tanı Gruplarına Göre IMA ve IMA/albumin Düzeyleri

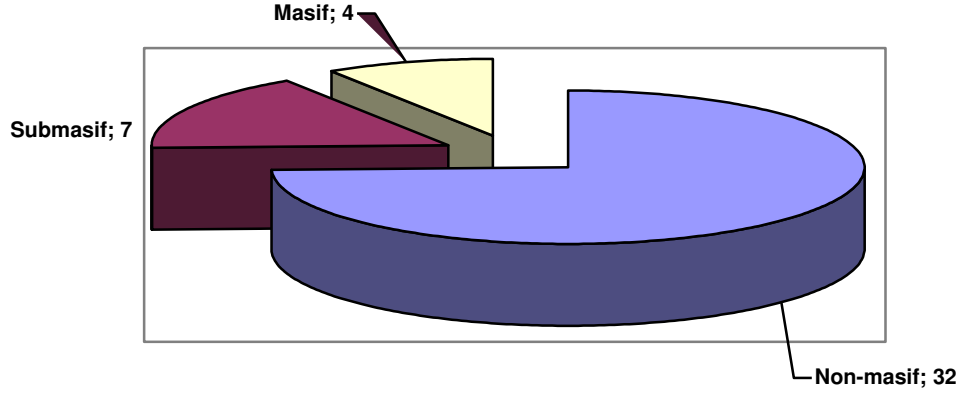
Tanı Grubu	IMA (ABSU)	IMA/albumin
PTE	1.05±0.35	0.31±0.09
Pulmoner Hastalık	0.92±0.32	0.27±0.09
Malignite	0.87±0.25	0.27±0.08
<i>P değeri</i>	<i>0,056</i>	<i>0,11</i>

PTE grubunda DVT olan ile olmayanlar arasında IMA ve IMA/albumin değerleri karşılaştırıldığında, DVT olmayan grupta ortalama IMA değeri 0.91±0.38 ABSU iken DVT olan grupta ise 1.07±0.27 ABSU (p=0.03), IMA/albumin oranı; DVT olmayan grupta ortalama 0.28± 0.10, DVT olan grupta ise 0.31± 0.06 idi (p=0.26) (Grafik-5).



Grafik-5. DVT Olan ve Olmayan Grupların IMA ve IMA/Albumin Değerleri Dağılımı

PTE tanılı olguların emboli şiddetine ya da klinik tipine göre dağılımı Grafik-6'da verilmektedir. Olgu grubundaki hastaların 32'si (%75) non-masif PTE, 7'si (%16) submasif PTE, 4 hasta (%9) ise masif PTE olarak sınıflanmıştır.

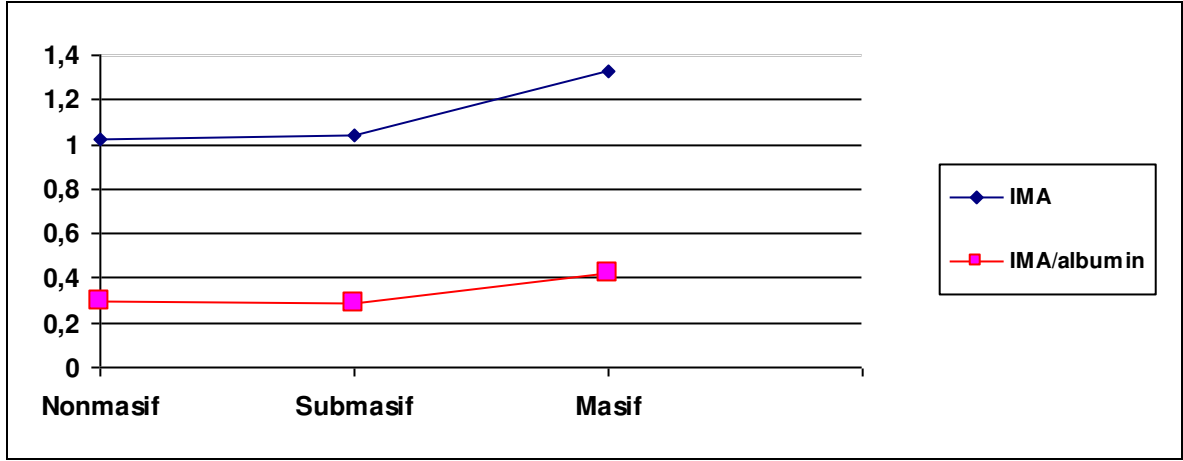


Grafik-6 PTE Şiddetine Göre Grupların Sınıflandırılması

PTE şiddetine göre hastalar bu şekilde gruplandırıldığında gruplar arasında az sayıda hasta kalmasına rağmen masif gruptaki hastaların sahip olduğu yüksek değerler dikkatimizi çekmektedir.

- IMA değerlerinin ortalaması; nonmasif grupta 1.02 ± 0.35 ABSU, submasif grupta 1.04 ± 0.21 ABSU, masif grupta 1.33 ± 0.45 ABSU
- IMA/albumin oranı ise; nonmasif grupta 0.30 ± 0.01 , submasif grupta 0.29 ± 0.04 ve masif grup için 0.42 ± 0.16 olarak saptandı.

Masif PTE grubundaki hastalarda yüksek IMA düzeyleri ve özellikle yüksek IMA/albumin oranı ilgi çekici bulunmakla beraber, gruplar içindeki hasta sayıları yeterli olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır. Grafik-7’de mevcut bulgular özetlenmiş ve gösterilmiştir. Grafikte nonmasif PTE’den masif PTE’ye doğru gidildikçe değerlerde artış olduğu izlenmektedir. Submasif PTE grubunun ise IMA ve IMA/albumin değerlerinin nonmasif PTE grubu ile benzer olduğu görülmektedir.

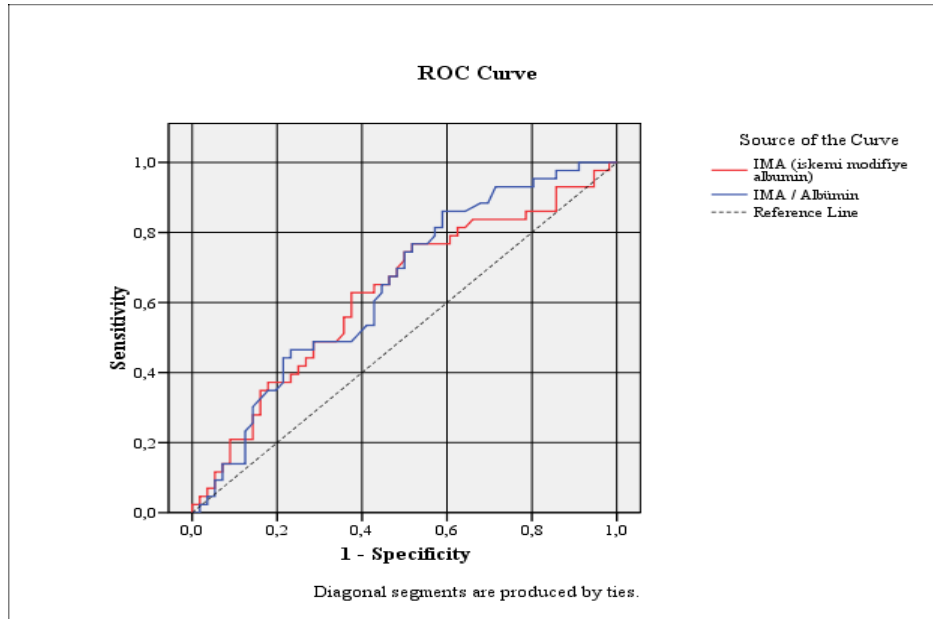


Grafik-7 PTE Şiddeti ile IMA ve IMA/Albumin Arasındaki İlişki

IMA ve IMA/albumin için cut-off (sınır) değeri olarak, birçok çalışmada farklı değerler alınmış ve net bir değer belirlemenin zorluğu vurgulanmıştır. Belirli bir cut-off değeri belirlenirken, tanısallık katkısını ortaya çıkarmak için daha çok ROC eğrisi kullanılmıştır.

ROC eğrisinin altında kalan alan ne kadar fazla olursa hastalıklı ve sağlıklıları ayırt etmede testin gücü o kadar fazla olmaktadır. Çalışmamızda da IMA için eğri altında kalan alan 0.62; IMA/albumin için ise bu değer 0.68 olarak ölçüldü.

ROC eğrisi üzerinde bir cut-off değeri elde edilmeye çalışıldı. IMA için cut-off değeri olarak 0.98 ABSU alındığında; sensitivite %55, spesifitesi %65 olarak saptandı. IMA/albumin için ise cut-off değeri 0.28 olarak alındığında sensitivite %62, spesifitesi %59 olarak bulundu. (ROC eğrisi: Grafik-9).



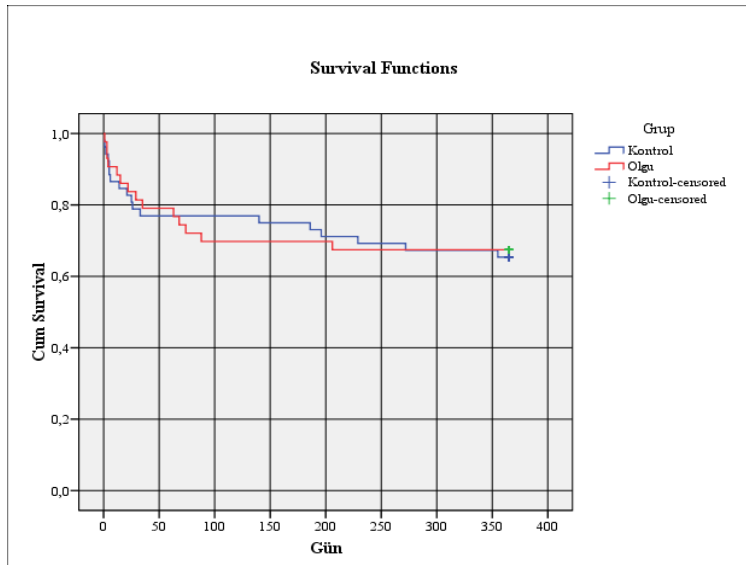
Grafik-8. IMA ve IMA/Albumin İçin ROC Eğrisi

PTE tanısı alan 43 hastanın; 20'sinde (%47) DMAH kullanılmış, 14'ünün (%33) tedavisinde kumadin yer almış, 4'üne (%9) trombolitik tedavi uygulanmış (1 hasta tedavi sırasında eksitus ile sonuçlandı), 2'sine (%5) PTE'ye yönelik cerrahi tedavi uygulanmış (embolektomi), 1 (%2) hastaya VCI filtresi takılmış, 2'si (%5) ise herhangi bir tedavi almamışlardır. Tedavi başlanan toplam 41 hastanın 18'ine (%44) risk faktörleri gözönüne alınarak ömürboyu tedavi, 23 hastada (%56) ise sekonder profilaksi ve nüksü önlemek amacı ile 6 aylık tedavi önerilmiştir.

Tedavisiz kalan 2 hastadan birinci olguda; acil servisten kendi isteği ile sonuçlarını beklemeden taburcu olduğu için tedavi verilememiştir. Diğeri ise başka bir klinikte izlenen bir hasta olup bu hasta için antikoagulan tedavi önerilmesine rağmen primer hekimi tarafından septik emboli olduğu düşünülerek antikoagulan tedavi başlanmamıştır.

Olgu ve kontrol grubu hastalar 1 yıllık izleme alındı. Hastaların rutin hastane vizitleri veya telefon görüşmeleri ile prognozları hakkında bilgi sağlandı. Dört hastaya (%4.0) herhangi bir şekilde ulaşılamadı. Diğer ulaşılan hastalardan kontrol grubundan 18 hastada (%32), olgu grubunda 14 hastada (%33) mortalite ile sonuçlandı. PTE grubunda ilk 30 günde 8 (%18) hastada mortalite gelişmiştir. Üç hastada ise (%7) nüks geliştiği gözlemlendi. Mortalite gerçekleşen 32 hastanın 17'sinde (%53), sağ kalan 63 hastanın ise 10'unda (%15) malignite varlığı göze çarpıyordu (p:0,001)

Olgu ve kontrol grubu hastalarda “Kaplan Meier” sağkalım analizi yapıldı. Kontrol grubunda tahmini sağkalım süresi 267 ± 20.58 gün, olgu grubunda ise 260 ± 23.36 gün olarak saptandı (p=0.85) İki grup arasında, bir yıllık izlem sonunda sağkalım açısından farklılık bulunmadı (Grafik-10).



Grafik-9. Kaplan Meier Sağkalım Anali

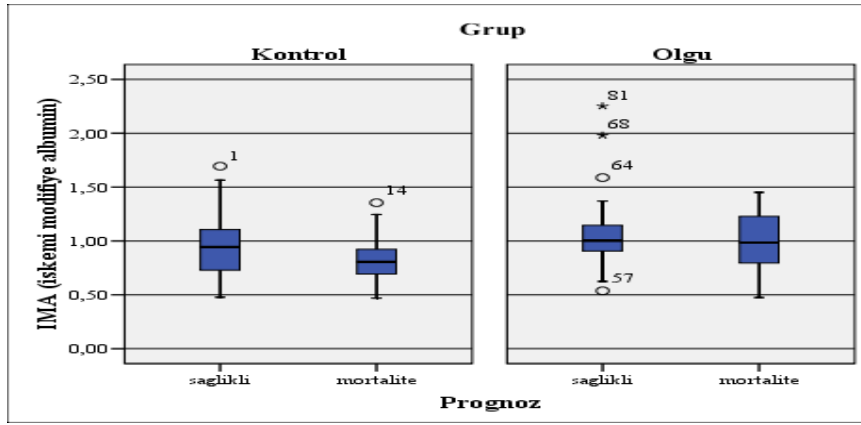
IMA ve IMA/albumin oranının prognoz ile ilişkisini belirlemek için kontrol ve olgu grubunda mortalite gerçekleşen hastalar ile sağ kalan hastalar karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Grafik 11-12).

IMA değeri için;

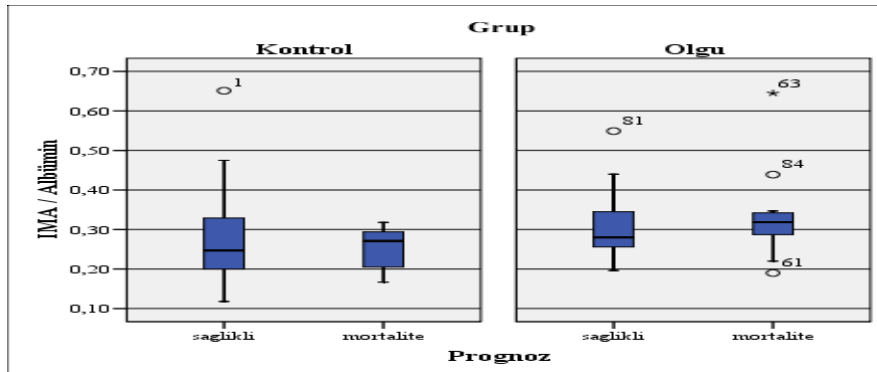
- Kontrol grubu hastalarda mortalite ile sonuçlananlarda ortalama 0.80 ± 0.22 ABSU, sağ kalanlarda 0.93 ± 0.28 ABSU ($p=0.19$).
- Olgu grubunda ise mortalite ile sonuçlananlarda 0.98 ± 0.29 ABSU, sağ kalanlarda 1.09 ± 0.37 ABSU ($p=0.51$) olarak bulundu.

IMA/albumin için;

- Kontrol grubunda mortalite gerçekleşenlerde 0.25 ± 0.04 , sağ kalanlarda 0.26 ± 0.10 ($p=0.93$),
- Olgu grubunun mortalite gerçekleşenlerinde 0.32 ± 0.10 iken sağ kalanlarda 0.30 ± 0.07 olarak saptandı. ($p=0.41$)



Grafik-10. Kontrol ve Olgu Grubunda Mortalite Gerçekleşen ve Sağ Kalanlarda IMA Düzeyleri



Grafik-11. Kontrol ve Olgu Grubunda Mortalite Gerçekleşen ve Sağ Kalanlarda IMA/albumin Oranları

TARTIŞMA

Günümüzde PTE tanısında kullanılan tanı yöntemlerinin giderek çoğalması ve bu yöntemlerin kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte PTE tanısı alan hasta sayısı gittikçe artmaktadır [6]. Ancak bu olumlu gelişmeye rağmen PTE vakalarının birçoğuna tanı konulamadığı düşünülmektedir [3]. PTE acil bir tıbbi durum olduğu için hızlı hareket edip çabuk karar vermek gerekmektedir. Erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır [10]. Tanıya götürücü hızlı, güvenilir ve ucuz bir kan testinin olması klinisyenin işini kolaylaştırır. Bu noktada, tanısall süreçte yol gösterecek olan yeni bir belirtecin önemi ortaya çıkmaktadır. Biz de yeni bir belirteç olan IMA ve özellikle IMA/albumin oranının gelecekte PTE tanısında ve yönetiminde sağlayabileceği katkıyı araştırmayı amaçladık.

IMA'nın daha çok akut koroner sendrom tanısında özellikle de göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastaların, yönetiminde kullanımı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur [40, 41, 42, 43]. IMA'nın çıkış noktası ve ilk klinik çalışmaları iskemi ve özellikle miyokard iskemisine odaklanmış olsa da, IMA iskemi için özgün bir belirteç değildir. Buradan yola çıkarak yapılmış bazı çalışmalarda, akut koroner sendrom dışındaki diğer hastalıklarda IMA'nın tanısall katkısı değerlendirilmiştir. Bu hastalıklardan biri de PTE'dir. Çalışmamızda PTE tanısında IMA ve IMA/albumin'in tanısall değerini araştırmanın yanısıra, yapılmış çalışmalardan farklı olarak PTE şiddeti ile ilişkisini (nonmasif, submasif, masif PTE'de) bu klinik ayırımı yapmada yol gösterici ya da yararlı bir belirteç olup olmadığını ve prognoz ile ilişkisini araştırmayı da amaçladık.

Çalışmamızda, PTE hastalarının tanısında IMA/albumin oranının, IMA'dan daha fazla yol gösterici olduğunu gözlemledik. Hogg ve arkadaşlarının da yeni bir çalışmasında, PTE şüphesi olan hastalarda IMA/albumin'in tanısall katkısının IMA'ya göre daha fazla olduğu gösterilmiştir [6]. Sadece IMA'nın kullanımı albumin konsantrasyonundan etkilendiği için yanıltıcı sonuçlara neden olabilmektedir. Bu nedenle son çalışmalarda IMA/albumin'in kullanılmasının daha faydalı olduğu vurgulanmaktadır.

PTE saptanan olgu grubu hastalarımızın ortalama yaşı 62 ± 15.01 olarak saptandı. VTE insidansının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. VTE sıklığı, yaşamın 4. dekatında 1/1000 iken, 45 yaşından sonra hızla artarak 80 yaş civarında 5-6/1000'e ulaşır. Bu durumun, yaş ilerledikçe konjestif kalp yetmezliği, kalça kırıkları, inme gibi tromboza eğilimi arttıran başka hastalıkların ortaya çıkması, koagülasyon potansiyalindeki artış ve mobilitedeki azalma ile

ilişkili olabileceği bildirilmiştir [3]. Bizim de hastalarımızın daha çok 45 yaşın üstünde olması bunun bir göstergesidir.

Olgu grubu hastalarımızın başvuru anında en çok görülen semptomu; nefes darlığı idi. Literatür bilgilerine göre de PTE hastalarında en sık başvuru yakınması olarak dispne bildirilmektedir [5]. Ancak çalışmamızda, kontrol grubu olgularının da en sık başvuru semptomu nefes darlığı idi.

Hastalarımızın bulguları yönünden bakıldığında olgu ve kontrol grubu arasında ateş, solunum sayısı, tansiyon değerleri açısından fark mevcut değildi. Olgu ve kontrol grubu hastalarımızın başvuru semptomları ve başvuruda saptanan vital bulguları açısından aralarında anlamlı fark izlenmedi. PTE ön tanısında en çok sıkıntıya düşülen durumlardan biri semptom ve bulguların nonspesifik olmasıdır. Klinik değerlendirme ayırıcı tanıda yol gösterici olamamaktadır. Hastalığın kendine özgü semptom veya fizik muayene bulgusu yoktur [4].

Çalışmamızda olgu grubundaki hastaların ek hastalıkları olarak: pulmoner ek hastalıklar, malignite ve kardiyak ko-morbidite en çok saptananlar oldu. Malignite ve PTE arasındaki bağlantının saptanması 1865’li yıllara dayanır. Venöz tromboz, maligniteli hastalarda sık rastlanan bir komplikasyon olarak bilinmektedir [10]. KKY gibi kardiyolojik ve KOAH gibi pulmoner ko-morbiditeler de, tromboza ve immobiliteye eğilim yaratmaları nedeni ile PTE insidansının artmasına katkıda bulunurlar [44].

PTE olgularında arteriyel kan gazında anormallik saptanması şart değildir. PIOPED çalışmasında normal arteriyel kan gazı bulgularının PTE tanısını ekarte edemeyeceği gösterilmiştir [14]. Bizim çalışmamızda; PTE saptanan hastaların %5’inde AKG normal saptanmıştır. PTE olgu grubumuzun %30’unda AKG analizi sonucunda hipoksemilerinin olmadığı görüldü. PTE’de en sık görülen AKG anormalliği hipokarbi ve alkaloz varlığıdır. Biz de çalışmamızda olgu grubunda hipokarbi varlığının anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptadık AKG’da PH değeri ve hipoksemi yönünden iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Bu duruma kontrol grubumuzun tamamen sağlıklı gönüllülerden oluşmaması, bu grubun da PTE ön tanısı ile değerlendirilip nihai tanı olarak da genelde pnömoni, konjestif kalp yetmezliği gibi tanılar alan hastalar olmaları, neden olmuş olabilir.

Hastalarımızın EKG bulgularına bakıldığında özellikle PTE grubunda; sağ dal bloğu ve V1-4 T(-) varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu bulgular özellikle akut kor pulmonale gelişen ve masif emboli subgrubu için daha fazla anlam taşımaktadır. Ancak bu gruba ait hasta sayısı az olduğu için (masif PTE 4 olgumuz vardı) sağlıklı değerlendirme yapılamamıştır. Çalışmamızın sonucunda; PTE tanısında çok önemsenmeyen ve de çoğu zaman atlanan bir basamak olan EKG’nin, tanı sürecinde üstlendiği rolü arttırmak gerektiğini

düşünmekteyiz. Çünkü EKG dikkatli değerlendirildiğinde, PTE tanısında ve şiddetinin belirlenmesinde çok önemli ipuçları vermektedir.

PTE şüphesi olan bir hastada P-A akciğer grafisi de deneyimli bir hekim tarafından değerlendirildiğinde birçok ipucu verebilir Çalışmamızda olgu grubunda en sık görülen radyolojik anormallikler; 12 olguda hiluslarda dolgunluk (%27) ve 11 olguda plevral sıvı (%25) olarak bulundu. Özellikle hiluslarda dolgunluk bulgusunun varlığı; olgu grubu ile kontrol grubu arasında belirgin olarak farklılık göstermekteydi. Bu bulgu, PTE hastaları için beklenen bir durum olup, özellikle sağ inen pulmoner arterin genişlemiş bulunması “Palla bulgusu” olarak bilinmektedir. Ayrıca, çalışmamızda PTE tanısı almış hastaların %25’inde PA akciğer grafisi normal olarak saptandı. Literatürde PTE hastalarında akciğer grafisinin %10-30 oranında normal saptanabileceği vurgulanmaktadır [14].

Olgu grubumuzdaki 2 hastada P-A akciğer grafisinde infarkt alanı ile uyumlu bulgu gözlemlendi. Ancak olgu sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı. Hastaların toraks BT anjiyografileri incelendiğinde ise 5 hastanın parankiminde infarkt ile uyumlu bulgu gözlemlendi. PTE olgularımızda akciğer grafileri ile BT anjiyoda infarkt ile uyumlu olabilecek bulgu sıklığının farklı olması; akciğer grafilerinin optimal olmayan koşul ve pozisyonlarda elde edilmesi yanında, BT’nin tanısallık yararlılığının ve görüntü kalitesinin daha fazla olmasına bağlanabilir. Genel infarkt alanı varlığı %10 oranında saptandı. Bu da literatür bilgileri ile uyumlu idi.

PTE tanısında süreci kolaylaştırmak ve objektif bir bakış açısı getirebilmek adına çeşitli algoritmalar oluşturulmuştur [1]. Bu algoritmaların oluşturulması ve uygulanmasında klinik olasılık skorlamaları çok faydalı olmaktadır. Günümüzde en çok kabul gören klinik olasılık sınıflamaları ise Wells ile Geneva klinik skorlamalarıdır. Bu tarz klinik skorlamaların olduğu algoritmaları kullanmak tanı sürecinde fayda sağlamaktadır. Bizim çalışmamızda da Wells ve Geneva klinik skorlamalarının tanı sürecinde yol gösterici olduğu görülmüştür.

PTE olgularımızın %42’sinde DVT varlığı saptanmıştır. Literatürde bu oran %50-70 arasında bildirilmektedir [14].

PTE şiddetinin belirlenmesi prognozu tayin etme ve tedaviyi yönlendirmede önemli bir basamaktır. Çalışmamızda nonmasif grup %74, submasif grup %16, masif grup %9 olarak görüldü. Masif gruptaki hastaların başvuru anındaki sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri belirgin olarak düşük saptandı. Hipotansif seyreden bu 4 hasta ekokardiyografi ile değerlendirildiğinde 4 hastanın tümünde sağ yapılarının dilate olduğu ve D-shape görünümü gözlemlendi. Bu bulgudan yola çıkarak masif PTE’de hipotansiyonun çok önemli bir klinik bulgu olduğunu bir kez daha vurgulamak istedik.

Ekokardiyografik bulgular yönünden kontrol ve olgu grubu arasında belirgin farklılık gözlenmemesi de kontrol grubunun sağlıklı gönüllülerden oluşmaması ile ilişkilendirilebilir.

Submasif PTE olguları, mortalitesi masif PTE kadar kötü olmasa da dikkatli olunması gereken bir hasta grubudur. Bu hastalarda tansiyon arteriyel değerleri normal sınırlarda saptanmasına rağmen sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları vardır. Bizim çalışmamızda da tansiyon değerleri normal olan hasta grubundan ekokardiyografide D-shape görünümü olan ve sağ yapıları dilate görünümde 7 hastamız (%26) vardı. Grifoni ve arkadaşlarının çalışmasında ise PTE hastalarının %31'inde submasif PTE görülmüş olup bu hastaların %10'unda kardiyojenik şok gelişerek %5'i ölümle sonuçlanmıştır [45]. Bu bilgiler ışığında; bu gruptaki hastaların da mortalitesinin yüksek olabileceği gözönüne alınarak yakın takibi önem kazanmaktadır. Bu gruptaki hasta sayımızın az olması nedeni ile bu grup içerisinde istatistiksel analiz yapamadık.

Oksidatif stres, aralarında PTE, akut myokard infarktüsü, geçici iskemik atak, inme ve akut mezenterik iskemi gibi tromboembolik hadiselerin de bulunduğu organizmadaki birçok patolojik süreçte rol almaktadır. Pulmoner emboli nedeniyle ortaya çıkan pulmoner dolaşım yetmezliğinin sonucunda dolaşımda instabilite, hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi meydana gelir. Tüm bu durumlar organizmada oksidatif stres yaratır. Oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanan oksidatif stres, protein oksidasyonu ve lipid peroksidasyonu gibi mekanizmalarla doku hasarına neden olmaktadır [46]. Bu bilgiler ışığında biz de çalışmamızda PTE hastalarında vücutta oksidatif stres ürünlerinden biri olan IMA'nın yüksek olduğunu saptadık. IMA değerlerini albümin ile düzeltilmiş olarak IMA/albumin değeri olarak aldığımızda ise kontrol ve olgu grupları arasında belirgin istatistiksel anlamlı fark saptadık. Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz ROC eğrisinde IMA için eğri altında kalan alan 0.62; IMA/albumin için ise bu değer 0.68 olarak ölçüldü. IMA/albumin eğrisinin altında kalan alanın daha fazla olması nedeniyle bu testin PTE tanısına katkısının daha fazla olduğu sonucuna varılabilir.

Bir diğer önemli nokta ise, masif grupta hem IMA hem de IMA/albumin değerlerinin belirgin yüksek olduğu gördük. Dolaşım instabilitesi ve hipotansiyon gibi nedenler yanında klinik tablonun ağırlığı, masif PTE'de bu belirtecin düzeylerinde yükseklik görülmesine neden olmuş olabilir. IMA düzeyi ile PTE şiddeti arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir çalışma literatürde mevcut değil. Ancak literatürde koroner iskemi şiddeti ve de IMA düzeyi arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak için yapılmış çalışmalar var. Tabii ki bu iki süreç fizyopatolojik olarak birbirinin aynısı olmasa bile trombotik ve iskemik süreci temsil etmesi nedeniyle literatürdeki bu çalışmalar dikkate alındığında, IMA düzeyi ile iskemi şiddetini

belirlemek amacıyla planlanmış bir çalışmada Garrido ve arkadaşları PCI uygulanmış 90 hastada koroner kolleteral olan ve olmayan gruplar arasında IMA konsantrasyonlarını karşılaştırmıştır. Koroner angiografi bulguları ile kolleteralleri olan grupta IMA düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda IMA'nın sadece iskemik süreci gösteren bir belirteç olması dışında, iskeminin şiddetini belirlemede de kullanılabileceği vurgulanmıştır [47]. Ancak Cingözbay ve arkadaşlarının da çalışmalarında bunun tersine IMA düzeyi ile iskemik alanın büyüklüğü ve aterosklerozun şiddetinin ilişkili olmadığını saptamışlardır. Çalışmacılar, stable angina pectoris grubu ile bu çalışmayı planlamalarının IMA için bu sonuçlara neden olduğunu belirterek kısıtlılıklarını dile getirmişlerdir [48]. Genel olarak koroner iskemi şiddetini belirleme açısından IMA veya IMA/albumin'in katkısı tartışmalıdır. Çalışmamızda PTE şiddetini belirlemede IMA düzeyi veya IMA/albumin oranının katkısı olabileceğini gördük. Rutin uygulamada PTE tanısı alan hastaların IMA ve IMA/albumin düzeylerine bakılarak emboli şiddeti ile ilgili fikir sahibi olabileceğimizi düşünmekteyiz.

Bir çarpıcı nokta da PTE hastalarından DVT saptanan grup içinde, IMA ve IMA/albumin düzeylerinin yüksek olduğunu gözlemledik. Burada ilginç bulgumuz, DVT saptanan olgularda IMA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek olmasına karşılık, IMA/albumin değerlerinin yüksek ancak istatistiksel olarak farklılık göstermemesidir. Çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı genel olarak toplam ve alt grup olgu sayılarımızın az olmasıdır. Sonuçta PTE tanısı alan hastalarda yüksek IMA ve IMA/albumin düzeylerinin DVT varlığının bir işareti olabileceği düşünülebilir. IMA'nın rutin klinik uygulamalara girebilmesi için daha geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kontrol grubu hastaları da PTE şüphesi ile değerlendirmeye alınan hastalar olup, bu kişiler sağlıklı gönüllüler değillerdi. Diğer grupların hasta sayıları az olması nedeniyle PTE grubu, pulmoner hastalık grubu ve malignite grubu arasında IMA ve IMA/albumin oranı açısından karşılaştırma yapılabildi. Bu gruplar arasında en yüksek değerlerin PTE grubunda olduğu görüldü. Ancak bu üç grup arasında istatistiksel fark saptanmadı. Pulmoner hastalık ve malignite gruplarında da bu belirteci yüksek saptamış olmamız, bu grupların, oksidatif stres ürünleri oluşumuna neden olan hastalıklar olmaları ile ilişkili olabilir. Pulmoner hastalık grubunda yer alan pnömoni ve KOAH alevlenme gibi hastalıkların da hipoksiye neden olmaları veya çeşitli mekanizmalar ile oksidatif stres ürünü oluşturmaları, bu grup hastaların serum örneklerinde bu belirtecin yüksekliğini açıklayabilir. Burada şaşırtıcı olmayan ise IMA ve IMA/albumin değerlerinin malignite grubunda da yüksek saptanmış olmasıdır. Bilindiği gibi malignite hastalarında oksidatif stres ürünleri artmış saptanabilmektedir. Malign hastalıkların patogeneğinde, süperoksid radikalleri ve

bunların biyomoleküllerinin oluşturduğu oksidatif hasarın önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir [49]. Oksidatif stresin bir ürünü olarak değerlendirilen bu belirtecin bu grup hastalarda yüksek bulunması beklenebilecek bir sonuçtur.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri de bu belirtecin spesivitesinin düşük olması nedeniyle; PTE dışında birçok faktör ve doğal süreçte ortaya çıkabilecek durumların bile (örneğin maraton koşucularında egzersiz sonrası) IMA'yı yükseltebilmesidir. Bu sıkıntılar nedeniyle tanı amacıyla kullanımı D-Dimer ile eşdeğer olarak görülmektedir. Hatta D-Dimer'a alternatif bir test olarak kullanımı vurgulanmaktadır. IMA'nın da D-Dimer gibi bu algoritmalarda klinik olasılık skorlarının kombinasyonu şeklinde kullanımını vurgulayan çalışmalar vardır [9]. Ancak kullanımında D-Dimer'a göre öne çıkan özellikleri hızlı ve ucuz olmasıdır. Hızlı bir test olması, tanı sürecinde zamanın çok önemli olduğu bu hastalık grubunda önemlidir. Diğer testlere, özellikle D-Dimer'a göre belirgin daha ucuz bir test olması da değerini arttıran bir diğer durumdur.

PTE hayatı tehdit eden önemli ve acil bir sağlık sorunu olup, tanı koyulur koyulmaz hemen tedavi başlanmalıdır [4]. Çalışmamızda standart heparin tedavisinin hiç kullanılmadığını gözlemledik. DMAH tedavisi çok güncel bir tedavi şekli olup, literatür bilgilerinde submasif PTE'de bile DMAH, standart heparin kadar etkin bulunmuştur. Bu nedenle standart heparin yerini DMAH'ne bırakmaktadır [17]. Masif PTE grubunda 4 hastanın 1 tanesi trombolitik tedavi aldığı sırada kaybedildi, diğer 3 hastadan 2'si trombolitik tedavi sonrası kumadin ile izlendi, 1 hastaya trombolitik tedavi kontrendike olduğu için (yakın zaman önce geçirilmiş beyin cerrahisi operasyonu) verilemedi ve VCI filtresi uygulandı. İdamede yakın monitörizasyon ile kumadin tedavisine başlandı.

DMAH idamede ensık tercih edilen tedavi şeklimiz oldu. Genelde en çok kullanılan idame tedavi şekli oral warfarindir. Hasta grubumuzun özellikleri gereği; eşlik eden malignite oranının fazla olması ve düşkün, bakım hastalarımızın fazlalığı nedeniyle bu oran değişmiş olabilir. Çünkü özellikle düşkün bakım hastalarında warfarin kullanımı, monitörizasyon nedeniyle sık hastane başvurusu gerektirmesi, bu grupta DMAH tedavisini tercih edilen tedavi şekli haline getirmiştir. Malignitenin eşlik ettiği PTE olgularında kaynaklar DMAH tedavisini önermektedir [17]. İki hastamız için cerrahi tedavi uygulandı, ancak 2 hastamız da mortalite ile sonuçlandı. Submasif PTE olgularında tedavi sürecinin yönetimi sıkıntılı olabilmektedir. Bu grupta trombolitik tedavi kullanımı konusunda henüz net bir görüş birliği yoktur [17]. Bu gruptan sadece 1 hastada çalışmamızda trombolitik tedavi uygulanmış olup, 1 yıllık izleminde nüks ya da mortalite gelişmemiştir. Submasif PTE grubunda tedavi konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

PTE’de 3 aylık kaba mortalite %15-18 arasında bildirilmektedir [3]. Bizim çalışmamızda ise bir yıllık izlemde bu oranı %30 olarak saptadık. Böylesine yüksek bir oran bulmamızın nedenini ise, PTE tanısı alan hasta grubumuzda malignite varlığının fazla olması ile ilişkili olabileceğini düşündük. Birçok çalışmada PTE hastalarında malignite varlığı %5-10 arasında [4] iken bizim çalışmamızda %30 olarak saptadık. Aynı bulgular ışığında kontrol grubumuzda da mortalitenin yüksek saptanmasının nedeni olarak bu grubun içinde de malignite varlığının yüksek olması düşünülebilir. Zaten malignite varlığı mortalite için başlı başına bir risk faktörüdür. Bizde çalışmamızda mortalite gerçekleşen grupta malignite varlığını anlamlı yüksek saptadık.

PTE hastalarında mortalite kadar diğer önemli bir sorun da nüks gelişmesidir. Bizim hastalarımız için takiplerinin 1 yıl sürmesi nedeniyle nüks açısından çok kısıtlı veri elde edilmiştir. Buna rağmen 3 hastada (%7) nüks saptanmıştır. Yine literatüre bakıldığında çok değişken oranlar mevcut olup, daha çok takip süresi ile ilişkili olarak nüks oranlarında farklılıklar gözlenmektedir. Hansson ve arkadaşları VTE’de bir yıllık nüks oranını %7, beş yıllık takipte ise bu oranı %22 olarak saptamışlardır [50]. Bizim çalışmamızın verileri ile de bu oran benzerdir.

PTE mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Bu hastalıkta doğru karar vermek, uygun tedavi yönetimini belirlemek ve riskli hasta grubunu seçip izlem sürecini yönetmek çok önemlidir. Bu yönde bilgi sağlayabilecek belirteçlerin elde edilmesi çok önem taşımaktadır. Sağ ventrikül disfonksiyonunu göstermesi ve artmış mortalite ile ilişkili bulunması nedeniyle “Kardiyak Troponin T” ve “BNP” düzeylerinin kullanımı vurgulanmıştır [4]. Biz de çalışmamızda IMA ve IMA/albumin oranının özellikle PTE hastalarında prognozu belirlemede yol gösterici olup olamayacağını belirlemeye çalıştık. Ancak prognoz hakkında karar verme yönünde bu belirtecin ve albumin ile elde edilen oranının katkı sağlamadığını saptadık. Kontrol grubu olgularını da değerlendirmeye aldığımızda, genel mortaliteyi belirlemede de katkı sağlamadığını saptadık. AKS’da mortaliteyi belirlemedeki katkısının araştırıldığı bir çalışmada ise belirli bir cut-off değerinde, AKS tanısı almış hasta grubunda mortalite riskini belirlemede anlamlı bulunmuştur [51]. Ancak AKS gibi acil ve ani gelişen, genelde başvuru süresi birkaç saati geçmeyen bir hastalık ile PTE grubu hastaları kıyaslamak pek doğru değildir. Biz çalışmamızda genel mortalite riskini belirlemede ve de özellikle de PTE hastalarındaki mortalitede gerek IMA gerekse IMA/albumin oranlarını anlamlı bulmadık. Literatürde bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlamadık.

IMA’nın klinik pratikte kullanımında; özellikle de AKS’ da düşük ya da orta klinik olasılıklı grupta EKG negatif, diğer nekroz belirteçleri negatif olan grup için ekartasyon

amacıyla kullanımı en çok fayda sağlayabileceği umut edilen süreç olmaktadır [22]. Özellikle troponin negatif olan henüz nekroz oluşmamış ancak iskeminin başlamış olduğu hasta grubu için IMA pozitif saptanabilir. Bu bulgular ışığında oluşturulacak algoritmalar sayesinde AKS'da hastaların takip ve tedavi sürecinin yönlendirmesi faydalı olacaktır [52].

Acil servise akut göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda özellikle EKG bulguları tanısal olmayan ve troponin negatif grup içinde AKS tanısı her zaman zorluklar arz etmektedir [42, 43]. Roy ve arkadaşlarının çalışmasında EKG bulguları non-diagnostik, troponin negatif olan akut göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda IMA; AKS ile non-iskemik göğüs ağrısı ayırıcı tanısında anlamlı fayda sağlanmıştır [42]. Bir diğer çalışmada ise yine IMA'nın acil servise, akut koroner sendrom semptomları ile başvuran hastalarda tanıya katkısını belirlemek için bu hasta grubunda EKG, troponin ve IMA düzeyleri; nihai tanı ile birlikte değerlendirilmeye alınmış. Göğüs ağrısı ile başvuran hastaların IMA, EKG, cTnT bulgularının üçünün kombine edilmesi ile iskemik kalp hastalığı tanısı alanların %95'ini aydınlatmıştır [19].

Başka bir çalışmada ise IMA ile cTn birlikte kullanılması ile göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda AKS tanısı koymada; spesifitesinin %100 olduğu görülmüştür. [53]. Bu çalışmalarda IMA'nın yalnız kullanımından ziyade oluşturulacak çeşitli algoritmalar doğrultusunda çeşitli kombinasyonlarda tanısal sürece daha fazla katkı sağlayabileceği belirtilmiştir [41].

Buradan yola çıkarak biz de mevcut bu çalışmalarda AKS tanısında IMA'nın kullanımı ile ilgili vurgulanan uygulamaların PTE tanısında IMA'nın kullanımı için de geçerli olduğunu düşünmekteyiz. IMA'nın tanı sürecinde kullanımı ile ilgili olarak PTE tanısında kullandığımız tanı algoritmalarının içinde ya da kullanılan tanısal testlerle kombinasyonu şeklinde olabilir. Ancak IMA'nın bu şekilde kullanımının klinik pratiğe girebilmesi için yapılacak geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız sonucunda, PTE tanısında ve şiddetinin belirlenmesinde; yeni bir belirteç olan IMA ve özellikle de IMA/albumin oranının kullanımının klinik pratikte katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Tek başına kullanımından ziyade D-Dimer gibi, oluşturulacak algoritmaların içerisinde yer alarak ya da kombine uygulanan testlerin bir parçası olarak kullanımı ile bu sürece katkısının daha fazla olabileceği öngörülebilir.

SONUÇLAR

- ✓ Serum IMA düzeyi ve IMA/albumin oranı; PTE tanısına katkı sağlayabilir.
- ✓ PTE şiddetini ve PTE'ye eşlik eden DVT varlığını saptamada; IMA düzeyindeki yüksekliğin gösterilmesi yararlı olabilir.
- ✓ PTE'de mortalite yüksek olup, hastalığın prognozunda mortalite yanında nüks gelişmesi de önem taşımaktadır.
- ✓ PTE'de; kaba mortaliteyi tahmin etmede IMA düzeyi ve IMA/albumin oranının, faydası olmadığını gözlemledik.
- ✓ PTE olgularında, malignite sıklıkla eşlik etmektedir.

ÖLCÜMLER

Hasta	Yaş	Cinsiyet	IMA (ABSU)	Albumin (g/dL)	IMA/albumin	Grup
1	26	Erkek	1.69	2.60	0.65	Kontrol
2	62	Erkek	0.74	3.90	0.19	PTE
3	52	Erkek	0.54	2.60	0.21	PTE
4	62	Kadın	0.84	4.40	0.19	Kontrol
5	33	Erkek	0.97	3.50	0.21	PTE
6	62	Kadın	0.85	3.70	0.23	Kontrol
7	35	Erkek	1.142	4.2	0.27	PTE
8	72	Erkek	1.134	2.4	0.48	Kontrol
9	30	Erkek	1.142	4.1	0.35	PTE
10	83	Kadın	1.168	2.5	0.19	PTE
11	56	Erkek	1.069	2.8	0.38	PTE
12	78	Erkek	0.847	2.8	0.30	Kontrol
13	58	Kadın	1.296	2.0	0.65	PTE
14	46	Kadın	1.588	4.6	0.35	PTE
15	58	Erkek	1.165	2.9	0.40	PTE
16	43	Erkek	1.329	3.8	0.35	PTE
17	83	Erkek	1.14	3.5	0.33	PTE
18	83	Kadın	0.729	3.5	0.21	Kontrol
19	74	Kadın	0.582	4.0	0.14	Kontrol
20	58	Kadın	0.843	4.1	0.21	Kontrol
21	76	Erkek	1.02	3.1	0.33	Kontrol
22	78	Kadın	1.258	3.8	0.33	Kontrol
23	38	Erkek	1.98	4.5	0.44	PTE
24	75	Erkek	1.14	4.0	0.29	PTE
25	66	Erkek	1.15	3.5	0.33	Kontrol
26	51	Kadın	1.41	4.0	0.35	Kontrol
27	62	Kadın	1.132	3.9	0.29	PTE
28	71	Erkek	0.89	3.5	0.26	PTE
29	58	Erkek	1.35	4.7	0.29	Kontrol
30	74	Erkek	0.74	2.7	0.28	Kontrol
31	56	Erkek	1.10	4.4	0.25	Kontrol
32	65	Kadın	1.027	3.3	0.31	PTE
33	56	Kadın	1.115	3.5	0.32	Kontrol
34	62	Kadın	0.554	2.7	0.21	Kontrol
35	65	Kadın	0.865	3.1	0.28	PTE
36	51	Kadın	1.228	3.7	0.33	Kontrol
37	78	Kadın	0.729	3.4	0.21	Kontrol
38	70	Erkek	0.825	4.2	0.20	PTE
39	46	Erkek	0.567	2.1	0.27	Kontrol
40	37	Kadın	1.074	3.2	0.34	PTE
41	64	Kadın	0.683	3.8	0.18	Kontrol
42	84	Kadın	1.022	3.4	0.30	PTE

43	67	Erkek	0.95	3.4	0.28	Kontrol
44	55	Erkek	0.97	3.9	0.25	PTE
45	55	Erkek	1.065	2.5	0.43	Kontrol
46	58	Kadın	0.88	2.7	0.33	PTE
47	36	Erkek	0.89	3.0	0.30	Kontrol
48	74	Erkek	1.28	3.5	0.37	Kontrol
49	77	Kadın	0.625	3.0	0.21	PTE
50	54	Kadın	2.25	4.1	0.55	PTE
51	55	Erkek	1.04	4.2	0.25	Kontrol
52	40	Erkek	0.99	4.0	0.24	PTE
53	57	Erkek	0.94	3.3	0.29	PTE
54	63	Erkek	1.45	3.3	0.44	PTE
55	60	Erkek	0.68	3.5	0.19	Kontrol
56	79	Kadın	1.02	3.5	0.29	Kontrol
57	60	Kadın	1.37	4.2	0.33	PTE
58	79	Erkek	0.86	4.3	0.20	Kontrol
59	84	Erkek	0.96	3.8	0.25	Kontrol
60	60	Erkek	0.93	3.8	0.25	Kontrol
61	79	Erkek	1.11	3.2	0.35	Kontrol
62	83	Erkek	0.97	2.8	0.35	PTE
63	67	Kadın	0.51	3.0	0.17	PTE
64	73	Kadın	0.77	3.4	0.23	Kontrol
65	72	Erkek	0.80	2.7	0.29	Kontrol
66	85	Kadın	0.90	3.3	0.27	PTE
67	75	Kadın	0.98	3.7	0.27	PTE
68	85	Erkek	0.88	3.4	0.26	Kontrol
69	59	Erkek	0.908	3.1	0.29	Kontrol
70	61	Kadın	0.698	3.0	0.25	PTE
71	82	Erkek	0.823	2.4	0.34	PTE
72	28	Erkek	0.73	4.3	0.17	Kontrol
73	65	Kadın	1.164	4.0	0.29	PTE
74	64	Erkek	1.57	4.4	0.36	Kontrol
75	48	Kadın	0.67	3.3	0.20	Kontrol
76	64	Erkek	0.47	2.8	0.17	Kontrol
77	75	Erkek	1.01	3.4	0.30	Kontrol
78	68	Erkek	1.04	4.0	0.26	PTE
79	60	Kadın	1.07	3.2	0.34	Kontrol
80	46	Kadın	2.13	3.3	0.64	Kontrol
81	69	Kadın	1.35	3.9	0.35	PTE
82	63	Kadın	0.916	3.0	0.35	PTE
83	77	Kadın	0.67	2.8	0.23	PTE
84	70	Kadın	0.983	4.3	0.22	Kontrol
85	76	Kadın	0.652	2.0	0.33	PTE
86	74	Erkek	0.922	3.0	0.31	Kontrol
87	73	Erkek	0.693	3.3	0.21	Kontrol
88	72	Erkek	1.24	4.0	0.31	Kontrol
89	77	Kadın	0.817	3.0	0.27	Kontrol
90	79	Kadın	0.478	3.8	0.13	Kontrol

91	72	Kadın	0.795	3.6	0.22	PTE
92	21	Kadın	0.50	4.3	0.12	Kontrol
93	64	Erkek	0.622	3.2	0.19	Kontrol
94	76	Kadın	0.568	3.4	0.17	Kontrol
95	52	Kadın	1.016	3.5	0.29	Kontrol
96	84	Kadın	0.957	4.3	0.22	Kontrol
97	67	Erkek	0.716	2.4	0.30	Kontrol
98	32	Erkek	0.795	3.6	0.22	Kontrol
99	65	Kadın	1.013	3.6	0.28	PTE

KAYNAKLAR

1. Arseven O., Sevinç C., Alataş F., Ekim N., Erkan L. ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi 2009; Cilt 10, Ek 11
2. Robetoyre RS, Rodgers GM. Update on selected inherited venous thrombotic disorders. Am J Hematol 2001; 68: 256-68
3. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107: I4-I8.
4. Özsu S, Özlü T, Bülbül Y, Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2009; 57-4: 466-82
5. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. Circulation, 2006; 114: 28-32.
6. Hogg K, Hinchliffe E, Halsam S. Is ischaemia-modified albumin a test for venous thromboembolism. Emerg Med J, 2011:ahead of print
7. Turedi S, Patan T, Gunduz A, Mentese A, Tekinbas C et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism: an experimental study. Am J Emerg Med, 2009; 27: 635-40.
8. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Karahan SC, Yilmaz SE et al. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Emerg Med, 2007; 25: 770-3.
9. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Topbas M, Karahan SC et al. The value of ischemia-modified albumin compared with d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. Respir Res, 2008; 9: 49.
10. Dalen JE., Pulmonary Embolism: What Have We Learned Since Virchow? : Treatment and Prevention. Chest, 2002; 122: 1801-17.

11. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, Kipfmueller F, Costello P et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *Jama*, 2005; 293: 2012-7.
12. Tapson VF. Review: Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-52.
13. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*, 2003; 108: 2726-9.
14. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
15. Warsler DF, Alavi A, Aranchick JM, Chen JT, Greenspan RH et al. Chest radiographic findings in patient with acute pulmonary embolism observations from the PIOPED study. *Radiology*, 1993; 189: 130-36
16. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006; 113: 577-82.
- 17 Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers. TM, Prins MH et al Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004; 126: 401-28.
18. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2003; 107: 2403-405
19. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J*, Jany 2004; 21: 29-34

- 20 .Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuysen K, Harris L, Lau E et al. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J*, 2001; 141: 985-91.
21. Collinson PO, Gaze DC. Biomarkers of cardiovascular damage and dysfunction--an overview. *Heart Lung Circ*, 2007; 16 :71-82.
22. Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem*, 2005; 51: 810-24.
23. Zee PM, Verberne HJ, van Straalen JP, Sanders GT, Van Eck-Smit BL et al. Ischemia-modified albumin measurements in symptom-limited exercise myocardial perfusion scintigraphy reflect serum albumin concentrations but not myocardial ischemia. *Clin Chem*, 2005; 51: 1744-6.
24. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med.*, 2011; 49: 177-84.
25. Marx G, Chevion M. Site-specific modification of albumin by free radicals. Reaction with copper(II) and ascorbate. *Biochem J*, 1986; 236: 397-400.
26. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Potential value for new diagnostic markers in the early recognition of acute coronary syndromes. *CJEM*, 2006; 8: 27-31.
27. Sbarouni E, Georgiadou P, Theodorakis GN. Ischemia-modified albumin in relation to exercise stress testing. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006; 48: 2482-4
28. Hjortshøj S, Dethlefsen C, Kristensen SR, Ravkilde J. Kinetics of ischaemia modified albumin during ongoing severe myocardial ischaemia. *Clin Chim Acta*, 2009; 40: 114-20.

29. Sinha MK, Vazquez JM, Calvino R, Gaze DC, Collinson PO et al. Effects of balloon occlusion during percutaneous coronary intervention on circulating Ischemia Modified Albumin and transmyocardial lactate extraction. *Heart*, 2006. 92: 1852-3.
30. Sbarouni E, Georgiadou P, Panagiotakos D, Livanis E, Theodorakis GN et al. The ischemia-modified albumin in relation to pacemaker and defibrillator implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2008; 31:83-7.
31. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med*, 2008; 2: 202-5.
32. Gunduz A, Turkmen S, Turedi S, Mentese A, Yulug E. Time-dependent variations in ischemia modified albumin levels in mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med.*, 2009; 16: 539-43.
33. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Altunayoglu V, Turan I et al. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *Am J Emerg Med*, 2008; 26: 874-8
34. Gunduz A, Mentese A, Turedi S, Karahan SC, Mentese U et al. Serum ischaemia-modified albumin increases in critical lower limb ischaemia. *Emerg Med J*, 2008; 25: 351-3.
35. Borderie D, Allanore Y, Meune C, Devaux JY, Ekindjian OG et al. High ischemia-modified albumin concentration reflects oxidative stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis. *Clin Chem.*, 2004; 50: 2190-3
36. Mentese A, Mentese U, Turedi S, Gunduz A, Karahan SC et al. Effect of deep vein thrombosis on ischaemia-modified albumin levels. *Emerg Med J*, 2008. 25: 811-4.
37. Apple FS, Quist HE, Otto AP, Mathews WE, Murakami MM. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. *Clin Chem*, 2002. 48: 1097-100.

38. Chan MY, Pronovost PJ. Clinical utility of biomarkers in myocardial injury. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2004; **17**(1): 49-55.
39. Cho DK, Choi JO, Kim SH, Choi J, Rhee I et al. Ischemia-modified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm. *Coron Artery Dis*, 2007. **18**(2): 83-7.
40. Özdem S, Çete Y, Dönmez L, Başarıcı İ, Bakır A. ve ark. Sağlıklı Yetişkinlerde ve Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Serum İskemi Modifiye Albumin (IMA) Düzeyleri, Türkiye Acil Tıp Dergisi, 2005;4: 169-174
41. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, Christenson RH, Collinson PO et al. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J*, 2006; **152**: 253-62.
42. Roy D, Quiles J, Aldama G, Sinha M, Avanzas P et al. Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol*, 2004; **97**: 297-301.
43. Keating L, Bengier JR, Beetham R, Bateman S, Veysey S, et al. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emerg Med J*, 2006.; **23**: 764-8.
44. Moua T, Wood K. COPD and PE: a clinical dilemma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2008; **3**: 277-84.
45. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*, 2000; **101**: 2817-22.
46. Mühl D, Füredi R, Cristofari J, Ghosh S, Bogár L et al. Evaluation of oxidative stress in the thrombolysis of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*, 2006; **22**: 221-8.

47. Garrido IP, Roy D, Calviño R, Vazquez-Rodriguez JM, Aldama G et al. Comparison of ischemia-modified albumin levels in patients undergoing percutaneous coronary intervention for unstable angina pectoris with versus without coronary collaterals. *Am J Cardiol*, 2004; 93: 88-90.
48. Cingozbay BY, Ozmen N, Canbolat N, Aparci M, Kardeşoğlu E et al. Diagnostic value of ischaemia-modified albumin for predicting myocardial ischaemia during myocardial perfusion scintigraphy. *J Int Med Res*, 2008; 36: 147-51.
49. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem*, 1993 ; 26: 351-7.
50. Hansson PO, Sorbö J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism: incidence and risk faktors. *Arch Intern Med*. 2000;160: 769-74
51. Aparci M, Kardesoglu E, Ozmen N, Ozcan O, Cebeci BS et al. Prognostic significance of ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndrome., *Coron Artery Dis*, 2007; 18: 367-73.
52. Melanson SF, Tanasijevic MJ. Laboratory diagnosis of acute myocardial injury. *Cardiovasc Pathol*, 2005; 14(3): 156-61.
53. Collinson PO, Gaze DC, Bainbridge K, Morris F, Morris B et al. Utility of admission cardiac troponin and "Ischemia Modified Albumin" measurements for rapid evaluation and rule out of suspected acute myocardial infarction in the emergency department. *Emerg Med J*, 2006; 23: 256-61.

EKLER

EK-1: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında çalışan hekimler olarak, Pulmoner Tromboemboli olarak adlandırılan akciğer damarlarına pıhtı atması hastalığında, kanda bakılan “iskemi modifiye albumin” isimli tahlilin, tanıya ve tedavi sürecine katkısını araştırmayı hedefliyoruz.

Araştırmamızın adı: Pulmoner Tromboemboli Olgularında İskemi Modifiye Albumin Düzeyinin Tanıya Katkısı ve Prognoz ile İlişkisi

Sizin de bu araştırma için uygun bir hasta olduğunuzu düşünüyoruz ve katılmayı kabul etmenizi diliyoruz.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni, mevcut bulgularınızla pulmoner emboli hastalığı olarak bilinen, akciğer damarlarına pıhtı atması durumu olarak ifade edebileceğimiz hastalık için riskli grupta bulunmaktasınız. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta tamamen serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Aşağıdaki bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Pulmoner Tromboemboli adlı hastalıkta kanda bazı belirteçlerin yükselmesi hastalığın tanısında katkı sağlamaktadır.

Pulmoner tromboemboli, genellikle tanı aşaması zor olan ve sonucu bazen ölüme kadar gidebilen çok önemli bir hastalıktır. Tedavisinde de birçok seçenek mevcut olup, çok ağır hastalarda hem etkili olma hem de yan etki açısından daha önemli ilaçların kullanılması gerekebilir. Araştırmamızın sonuçlarına göre, zor olan bu tedavi seçimi sürecinde, bazı ek yararlar sağlanabilmesi, ya da yeni seçeneklerin oluşması olasılığı vardır. Ayrıca, bu belirtecin bundan sonraki süreçlerde hastalığın tanı ve tedavisine katkısı, hastalığın ciddiyeti ile ilişkisi konuları aydınlatılmaya çalışılacaktır. İşte böylesine önemli bir hastalığın tanısı ve tedavisinin yönetimi konusunda araştırma yapmak durumundayız. Bu çalışmaya katılmanız bizim için çok önemlidir.

Araştırma sırasında yapılacaklar:

Öncelikle sizinle yüz yüze görüşerek yaşınız, cinsiyetiniz, mevcut diğer hastalıklarınız, sigara öykünüz sorgulanacaktır.

Sizden veya yakınınızdan kuşkuyla bilinen bu hastalığın tanı aşaması için normalde yapılması gereken testler olarak kan testleriniz, kalp grafiğiniz, akciğer filminiz ve akciğer tomografiniz, bacak damarlarının ultrasonu, kalbinizin ultrasonu yapılacaktır. Bu aşamaya kadar olan işlemler sizin mevcut bulgularınızla ön tanı olarak düşünülen hastalık için zaten yapılması

gerekli olan testlerdir. Biz bu aşamada sizden kanda bakacağımız bir belirteç (tahlil) için sadece kan örneği alacağız ve daha sonra sizi 1 yıllık bir izlem sürecinde takip edeceğiz. Yaklaşık 200 ile 300 arasında hastanın bu araştırmaya alınması planlanmaktadır.

Yapılacak testin getirebileceği olası riskler:

Size bizim ek olarak yapacağımız tek şey bir kan örneği almak olup (yaklaşık 2 çorba kasığı kadar) bunun dışında ek bir işleminiz yoktur, diğer saydığımız tetkikler zaten size tanı aşamasında yapılması gereken işlemlerdir.

Yapılacak değerlendirmenin getireceği olası yararlar:

Böyle bir klinik değerlendirme sonunda, belki de bu hastalığın tanı ve tedavisine büyük bir katkı sağlanacak bir sürü testler yapılması yerine sadece kanda bu belirteç bakılarak tanı ve tedavi hakkında fikir sahibi olunacak ve hem bilime katkı, hem de bundan sonraki hastalar için yararlı bir katkı sağlamış olacaksınız.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavi ve tetkiklerde herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Bu çalışmada yer aldığımız süre içerisinde ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle bizde gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumumuzun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

(Katılımcının / Hastanın Beyanı)

Prof. Dr. Can SEVİNÇ ve Dr. Funda ULUORMAN tarafından Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda yeterli güven duygusu oluşmuştur.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana bir ödeme de yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Funda ULUORMAN'ı 05059504317 numarasından, Prof. Dr. Can SEVİNÇ' i 02324123801 numarasından arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla

karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

“Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda, bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.”

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

EK-2: OLGU RAPOR FORMU (ORF)

Pulmoner Tromboemboli (PTE) Olgularında “İskemi Modifiye Albumin” (İMA) Düzeyinin Tanısal Katkısı ve Prognoz ile İlişkisi

Tarih:

Adı ve soyadı:

Yaş:

Protokol no:

Adresi:

Telefon Numarası:

Grubu: 1() ÇALIŞMA GRUBU

2() KONTROL GRUBU

Başvuru yeri:

() Poliklinik

() Acil servis

() Göğüs yatan hasta

() Diğer servisler yatan hasta: Kliniği:

Başvuru Yakınmaları:

Ek Hastalıkları:

Radyolojik Bulgular:

Torax BT AnjiYografi Bulguları:

AEVDUSG Bulguları:

Akciğer grafisi bulguları:

Laboratuar Bulguları:

AKG SONUCU:

pH: pCO₂: pO₂: HCO₃ : Sat:

Troponin:

CK-MB:

D-dimer:

Pro-BNP:

Klinik Skorlar:

WELLS skoru:

Geneva skoru:

EKO bulguları:

EKG bulguları:

İMA düzeyi:

Albumin düzeyi:

İMA/albumin düzeyi:

Aldığı Tedavi:

Tedavi Süresi:.....

Prognoz: ()İyileşme ()Nüks ()Mortalite

Mortalite: ()Var ()Yok

Ölüm söz konusu ise tanıdan ne kadar süre sonra gerçekleşti?: