

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİMDALI

İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİNİN AKUT PULMONER EMBOLİ  
VE  
DERİN VEN TROMBOZU TANISINDAKİ YERİ

Uzmanlık Tezi

**Dr.Tevfik PATAN**

**Trabzon-2009**

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİMDALI

İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİNİN AKUT PULMONER EMBOLİ  
VE  
DERİN VEN TROMBOZU TANISINDAKİ YERİ

Uzmanlık Tezi

**Dr. Tevfik PATAN**

Tez Danışman

**Yrd. Doç. Dr. Süleyman TÜREDİ**

**Trabzon-2009**

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitiminin zorluklarını aşmamda katkıda bulunan dekanımız Prof.Dr.Süleyman Baykal'a

Uzmanlık eğitimi süresince yanında çalışmaktan mutluluk duyduğum, her zaman bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Yrd.Doç.Dr. Abdülkadir Gündüz'e

Tez çalışmalarımı beraber yürüttüğüm her zaman bana arkadaş olan desteğini ve dostluğunu hissettiren tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. Süleyman Türedi'ye

Tezin deneysel çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr. Celal Tekinbaş, Yrd.Doç.Dr. Esin Yuluğ, Doç.Dr. S. Caner Karahan ve Araş.Gör. Ahmet Menteşe'ye

Her zaman yanımda olan eşim Arife Patan'a ve hekim olmamda maddi, manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen annem Fatma Patan ve rahmetli babam Yılmaz Patan'a

Teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR.....	ii
I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
IV. BULGULAR.....	34
V. TARTIŞMA.....	41
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
VII. TÜRKÇE ÖZET.....	47
VIII. SUMMARY.....	48
IX. KAYNAKLAR.....	49

## KISALTMALAR

<b>ABSU</b>	<b>: Absobans Ünitesi</b>
<b>aPTT</b>	<b>: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı</b>
<b>BNP</b>	<b>: B-tip Natriüretik Peptit</b>
<b>DTT</b>	<b>: Dithiothreitol</b>
<b>EKG</b>	<b>: Elektrokardiografi</b>
<b>H&amp;E</b>	<b>: Hematoksilen-Eozin</b>
<b>IMA</b>	<b>: İskemi Modifiye Albümin</b>
<b>INR</b>	<b>: Uluslararası Normalizasyon Oranı</b>
<b>LMWH</b>	<b>: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin</b>
<b>PE</b>	<b>: Pulmoner Emboli</b>
<b>PAI-1</b>	<b>: Plasminojen Aktivatör İnhibitörü-1</b>
<b>sCT</b>	<b>: Spiral Bilgisayarlı Tomografi</b>
<b>TEE</b>	<b>: Transözefageal Ekokardiografi</b>
<b>TNF</b>	<b>: Tümör Nekrozan Faktör</b>
<b>tPA</b>	<b>: Doku Plasminojen Aktivatörü</b>
<b>TTE</b>	<b>: Transtorasik Ekokardiyografi</b>
<b>UFH</b>	<b>: Anfraksiyone Heparin</b>
<b>VTE</b>	<b>: Venöz Tromboembolizm</b>

## I. GİRİŞ

Pulmoner embolizm (PE) oldukça sık görülen ve ölümcül olabilen bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletlerinde her 100.000 hastanın 23'ünde PE saptanmış ve her yıl 200.000'den fazla kişinin PE'den öldüğü belirlenmiştir. Bu insidans özellikle spiral tomografi gibi nispeten kolay ulaşılabilir ve güvenilir tanı yöntemlerinin kullanıma girmesiyle giderek artmaktadır (1).

Klinik olarak pulmoner emboli tanısı yaklaşımı, semptomların ve rutin olarak kullanılan elektrokardiografi, göğüs radyografisi, D-dimer ve kan gazı analizlerinin sensitivite ve spesitelerinin düşük olması nedeniyle zorluklar arz etmektedir. Her ne kadar diğer bazı tanısı yöntemler kombine edildiğinde PE olasılığının hesaplanmasında yardımcı olarak kullanılmasına rağmen klinik semptom ve bulgular PE tanısında hala çok güvenilir olarak görülmemektedir (2,3).

İskemi, albuminin serbest metal atomlarını bağlama yeteneğinde değişikliklere yol açar. Bu biyokimyasal değişiklikler temel alınarak geliştirilmiş olan iskemi modifiye albumin (IMA) ölçümü, günümüzde özellikle koroner iskemi ve akut koroner sendromların tanısında kullanılmaya başlamıştır (4,5).

PE tanısında, IMA kullanımını hakkında literatürler incelendiğinde çok sınırlı sayıda yayın olduğu görülmektedir (4,5). Bu klinik çalışmalar pekçok sınırlamalar içermesine rağmen, IMA'nin PE tanısında kullanılabileceği yönünde bir fikir oluşturmaktadır. Ancak bu klinik çalışmaları destekleyecek deneysel çalışmalar henüz olmayıp bu tür araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Pulmoner embolizm, pulmoner arter ve dallarının değişik nitelikteki maddelerle tıkanması olarak tanımlanır. Tıkanmaya en sık neden olan madde, venlerde oluşan ve daha sonra koparak venöz kan akımıyla akciğer dolaşımına ulaşan trombuslardır. Çok daha ender olarak yağ damlacıkları, neoplastik hücreler, hava, amnion sıvısı yada yabancı maddeler (iv ilaç bağımlılarında talk, çeşitli iv girişim uygulanan olgularda katater parçaları vb.) emboliyi oluşturabilir (6).

Bu vakaların önemli bir bölümü tanı konulmadan ve hiç tedavi edilmeden kaybedilmektedir. Tedavi edilmemiş pulmoner embolinin mortalitesi %20-30 dur. Eğer tanı konulur ve uygun tedavi başlanırsa mortalite %10'un altına iner (7).

Klinik olarak ortaya çıkan pulmoner embolilerin %90'nın alt ekstremitte proksimal derin venlerinden kaynaklandığı bilinmektedir. Fakat derin ven trombüslerinin 2/3'ü sessiz kalmakta ve gözden kaçmaktadır. Yapılan bir çalışmada, pulmoner sintigrafi ile derin ven trombozu (DVT) seyirinde %40 oranında klinik olarak sessiz seyreden PE gösterilmiştir. Ayrıca akut PE olgularının çoğunda ultrasonografik olarak derin venlerde trombüs gösterilememektedir (7,8).

Pulmoner emboliyi önlemede optimal strateji, DVT bakımından yüksek riskli hastaları tanımak ve derhal uygun profilaktik tedaviyi başlamaktır. Pulmoner emboli insidansını azaltmak için DVT önlenmeli veya en azından tanınıp tedavi edilmelidir (8).

Tanımından da anlaşılacağı gibi, pulmoner emboli aslında hastalıktan ziyade, venöz trombozun bir komplikasyonudur. Bu nedenle akciğere yerleşen pıhtının yol açtığı klinik sonuçlarla değerlendirilmemeli, aynı tromboz odağından kopabilecek ve daha ciddi sorunlara yol açabilecek bir pıhtının habercisi olarak kabul edilmelidir. Diğer yandan pulmoner embolizme bağlı ölümlerin %90 ilk iki saat içinde gerçekleşmektedir. Dolayısıyla, ilişkili durumlarda öncelik derin ven trombozu gelişiminin önlenmesine verilmeli, gelişen olgular derhal sağaltılmalıdır (6,7).

Biz bu çalışma ile daha önce kullanılmış bir metod (9) ile deneysel olarak oluşturacağımız VTE modelinde serum IMA düzeyinin, PE ve DVT tanısındaki değerini belirlemeyi aynı zamanda serum IMA düzeylerinin tanısal değerini gösterip, PE ve DVT tanısında kullanılabilir bir markır olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

## II. GENEL BİLGİLER

### A.VENÖZ TROMBOEMBOLİZM

VTE venöz dolaşımında bir pıhtı bulunması sonucunda oluşur. Hastalığın bulgu ve belirtilerine, kendi bulunduğu vendeki obtrüksiyon veya pulmoner dolaşım içinde oluşan embolizasyon sebep olur. Bu tanım sadece alt ve üst extremitte venleri için kullanılır. Serebral ve visseral venlerin trombozu bu bölümün dışındadır. Pulmoner embolizm nadir bir komplikasyon değildir ve derin ven trombozlu hastalarda sık olarak meydana gelir. DVT ve PE'nin doğal hikayesi, tanı ve tedavisine bakış açısının paylaşılması uygun olacaktır (10).

### VTE Epidemiyolojisi:

VTE hakkındaki geniş popülasyonu temel alan çalışmalardaki epidemiyolojik bilgiler, daha çok asemptomatik hastalıklardan ziyade semptomatik olanları yansıtmaktadır. Bu nedenle, VTE'de insidans, prevalans ve mortalite oranları beklenen değerlerin altında bulunmaktadır (11).

Çalışmalarda semptomatik VTE yaş ve cinsiyete göre standardize edildiğinde insidans 71-117/100.000 bulunmuştur. Klinik çalışmalarda DVT tanısı yaklaşık PE'nin iki katıdır. ILITE (In the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology study) çalışmasında VTE'in %28'ni PE oluşturmaktadır. Ancak otopsilerde PE oranı DVT'dan yüksek oranda rapor edilmektedir. Otopsi bilgilerine göre, asemptomatik vakalarda PE insidansının daha yüksek olduğu, oysa klinik tanıya güvenildiğinde insidansın daha az olduğu görülmektedir (11,12).

Yayınlanan çalışmalarda VTE yaş ile giderek artmaktadır. 15 yaşın altındaki çocuklarda önemsenmeyecek oranda (yılda <5/100.000), 85 yaşın üzerinde yılda 450-600/100.000 oranındadır. 60 yaşından sonra insidans dramatik olarak artmaktadır. VTE'de kadın ve erkek cinsiyet ayrımı için yapılan çalışmalarda, insidans yaklaşık olarak eşit bulunmuştur (11,12). İdiyopatik ve sekonder VTE karşılaştırıldığında, idiyopatik olan VTE %26-47 oranında olup sekonder VTE'den daha düşüktür. Cushman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda VTE rekürrens %7.7 oranında olup, idiyopatik VTE'de bu oran %7.8

üzerinde bulunmuştur. Kanserli hastalarda ise rekürrens oranı %14 olup daha yüksektir (13). Pradoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda VTE'de rekürrens oranları ilk iki yıl içinde %17, beş yıl sonrasında %24, sekiz yıl sonrasında %30 olarak rapor edilmiştir (11).

ICOPER (Uluslararası PE kayıt birliği) tarafından PE'de ölümle ilişkili temel faktörler belirlenmiştir. Sistolik hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kanser, takipne, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ekokardiyografide sağ ventrikül hipokinezisi, 70 yaşın üzeri mortalite artışıyla ilişkili bulunmuştur (13).

### **VTE patogenezi:**

Venöz trombüs formasyonu lokal veya sistemik prokoagülan-antikoagülan ve profibrinolitik-antifibrinolitik aktivite arasındaki dengesizlik sonucunda oluşmaktadır. Rudolf Virchow 1846'da staz, damar hasarı ve hiperkoagülabilité triadını ve bunun venöz trombüs gelişimiyle ilişkisini tanımladı. Bu ilişki belkide tıbbın en kalıcı konularından birisidir. Günümüze kadar kabul edilen ve bu hastalık için bir risk faktörü olabileceği düşünülen tüm senaryolar bu triaddan türetilmiştir (Tablo 1). Risk faktörlerinin varlığı uygun profilaksinin belirlenmesinde kritik rol oynamaktadır (14).

Kan stazı, hiperkoagülabilité ve damar duvarı hasarını içeren Virchow triadı VTE patolojisini oluşturur. Kan stazı ve hiperkoagülabilité VTE patolojisinde majör bir role sahiptir. Damar duvarı hasarı daha çok arteriyel tromboembolik hastalıklarda etkili olmaktadır. Venöz trombüs özellikle fibrin ve kırmızı kan hücrelerini içerir, nispeten plateletleri ve lökositleri de içermektedir. Kan stazı başlıca venöz sistemde mekanik kompresyon veya uzamış immobilizasyonla oluşur, buna karşın düşük kardiyak output az bir role sahiptir. VTE'de rol oynayan hiperkoagülabilitéde, özellikle genetik trombofilik anomaliler ve kanser predispozan faktörlerdir. Yeni yayınlarda VTE'e predispozan faktörler arasında inflamasyonun prokoagülan bir durum oluşturduğu gözlenmiştir (15).

Tablo 1. Virchow triadına uygun, VTE'nin altındaki patofizyolojik mekanizmalar.

<p>A- Kan akımında bozulma (Venöz staz)</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Proksimal venin external kompresyonu Solid tümörler Arteriyel anevrizma Turnike Lenfosit Beker's kisti</li><li>• Gebelik</li><li>• İnternal obstrüksiyon Önceki DVT'dan kalan rezidüel trombüs Katater</li><li>• İmmobilizasyon</li><li>• Respiatuar hareketlerde yetersizlik</li><li>• Obezite</li><li>• Konjestif kalp yetmezliği</li><li>• Variköz venler</li></ul>
<p>B- Venöz duvarda bozulma (Endotel hasarı)</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Malign infiltrasyon</li><li>• İnflamatuvar infiltrasyon</li><li>• Cerrahi</li><li>• Venöz ponksiyon</li><li>• Diğer travmalar</li><li>• Hiperhomosisteinemi</li><li>• Antifosfolipid antikorlar / Lupus benzeri antikor</li><li>• Heparinin indüklediği trombositopeni</li><li>• Önceki DVT'dan kalan rezidüel trombüs</li></ul>
<p>C- Kan bileşenlerindeki bozukluklar (Koagülasyon bozukluğu)</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dehidratasyon</li><li>• Poliglobulinemi</li><li>• Polisitosis</li><li>• Hiperfibrinojenemi</li><li>• Herediter trombofilia</li><li>• Antifosfolipid antikorlar / Lupus benzeri antikor</li><li>• Heparinin indüklediği trombositopeni</li><li>• Tümör prokoagülanları</li><li>• Gebelik, puerperium</li><li>• İlaçlar</li><li>• Hipofibrinolizis</li><li>• Yabancı cisimler (katater, pace maker kablosu, kaval filtre)</li></ul>

**Kan stazı:** Kan stazı genellikle bacak intramusküler venlerinde, ven kapaklarındaki ceplerde kan akımı stazı veya türbülans ile başlar. Kan stazı lokal olarak ven sisteminde mekanik kompresyon, sistemik olarak uzamış immobilizasyon sonucunda oluşur ve kan vizkozitesi artar. Kan vizkozitesini kan hücreleriyle beraber serum globülinleri, lipoproteinler, fibrinojen ve von Willebrant faktör belirler. Ancak bunların VTE patolojisinde nasıl bir role sahip oldukları hala belirsizdir. Venöz staz ve lokal endotel hasarı VTE gelişiminde birer kofaktördür bu iki faktör platelet aktivasyonu ve kan koagülasyonuna neden olur. Venöz stazda protrombotik etkili selektinler gösterilmiştir. Selektinler endotel hücreleri ve plateletlere etkili olan, beyaz kan hücrelerinden salınan mediatörlerdir (15). CD-15 selektin lökositlerden plateletlere iletilen bir doku transfer faktörü içerir, bu faktörün plateletlerde bulunması trombozu başlatır ve çoğaltır (16,17).

**Hiperkoagülabilité:** Hemostasis doğal antikoagülan aktivite ve prokoagülan faktörler arasındaki dengedir (Tablo 2). Koagülasyon faktörlerinin plasma düzeyini yükselmesi venöz tromboz için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (18,19).

Tablo 2. Doğal prokoagülanlar ve antikoagülan faktörler.

Prokoagülan faktörler	Antikoagülan faktörler
Faktor II G20210A	Antitrombin III
APC resistansı / Faktör V Leiden	Protein C
Faktör XI	Protein S
Faktör VIII	Displasminojenemi
Hiperhomosisteinemi	
Faktör IX	
PAI (Plasminojen aktivatör inhibitörü)	
Displasminojenemi	
Faktör XIII	

Koagülasyon kaskadı dolaşımdaki doğal antikoagülanlar ve fibrinolitik sistem tarafından kontrol edilir. Prokoagülanlar ve fibrinolitik moleküllerde meydana gelen, edinsel veya konjenital anomaliler hemostatik dengenin bozulmasında etkili olmaktadır. Doğal koagülasyon inhibitörlerinin konsantrasyonunda azalma veya anormal fonksiyonu VTE hastalıklar için risk faktörü oluşturan hiperkoagülabilité durumlarıdır. Bunlar trombofilik durumlar olarak belirtilmektedir (15).

Geleneksel olarak koagülasyon sistemi iki ayrı yol üzerinden çalışır. Dolaşan kanın içindeki faktörlere bağlı (intrensek) veya diğer elemanlara bağlı (extrensek) olmak üzere değişir. İntrensek ve ekstrensek yolun kesişiminde aktive Faktör X bulunur ve bu Tenase

kompleksi (FIXa, Ca, FVIIIa, fosfolipidler), doku faktörü, FVIIa kompleksi tarafından aktive olur. Trombin koagülasyon kaskadının son kısmında yer alır ve fibrinojeni fibrine çevirerek pıhtı oluşumuna yol açar (8).

VTE’de pıhtı oluşumu trombinin doku faktörü ile etkileşimiyle başlar. Koagülasyon kaskadı, endotel hücreleri veya endotel altından ortaya çıkan doku faktörü ile başlar. Doku faktörü, FVII’e bağlanarak kompleks oluşturur. Bu kompleks FX’u aktive eder FX, FV, Ca, trombosit ve fosfolipidler ile birlikte protrombinaz kompleksini oluşturur. Bu kompleks protrombini trombine çevirir, trombin fibrinojenden, fibrin oluşumunu sağlayarak pıhtı oluşumunu gerçekleştirir. Koagülasyon kaskadındaki merkezi basamak protrombinden, trombin oluşumu ve protrombinaz kompleksidir (20,21).

Trombin, Ca ile birlikte FXIII’ü aktive ederek fibrin polimerleri arasındaki çapraz bağların oluşmasını sağlar böylece trombüs yapışkan ve solid hale gelir. Bu aşamalar esnasında endotelden salgılanan doku plasminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz fibrinolitik sistemi aktive ederek trombüs oluşumunu önler (15,21,22).

Hereditör trombofilik durumlar anormal trombin aktivitesi veya nötralizasyonuna bağlı oluşur. Antitrombin, Protein C, Protein S, trombin oluşumunu düzenleyen koagülasyonun doğal inhibitörleridir ve bunlarda meydana gelen genetik yetmezlikler ve mutasyonlar trombofilik durumlara neden olur. Protein C, Protein S ve Antitrombinin plasma düzeyindeki azalmaların farklı genetik mutasyonlardan oluştuğu tanımlanmıştır. Düşük antikoagülan aktivite ve düşük plasma düzeyi Tip I defektle karakterizedir. Düşük aktivite ve normal plazma düzeyleri Tip II defektlerle ilişkilidir. Klinik durumların ayrılması homozigot ve heterozigot genetik defektler ile ilişkilidir. Her iki durumda VTE’de bir risk faktörü olmakla beraber homozigot Antitrombin, Protein C, Protein S defekleri nadiren ölümle ilişkilidir (15).

Protrombin genindeki G20210A genetik mutasyon, protrombin seviyesinde artışa yol açar ve buna bağlı olarak trombin oluşumu artar buda trombüs oluşumuna katkıda bulunur (15).

FV R506Q genetik mutasyonu (Faktör V Leiden olarak adlandırılır) kapsamlı olarak tanımlanmıştır. FVa, trombin oluşumu için önemli bir kofaktördür; FVa proteolitik aktiviteyle parçalanarak Protein C’yi azaltır. Bu genetik mutasyon FV R506Q, FVa bölünmesinde etkilidir, bu defekt Protein C kontrolünde şift yaparak trombin oluşumunu artırır (18,19).

Birkaç çalışmada Faktör V Leidenli hastalarda ve yeni yayınlarda kombine Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A mutasyonunda tromboemboli riskinde artış tanımlanmıştır. FVIII, FIX, Fibrinojen ve FXI seviyesindeki artış potansiyel olarak VTE riskinde artışla ilişkilidir. Ancak, bunların tromboemboli riskinin artışındaki sorumlu olan moleküler mekanizması açık değildir (15)

Hiperhomosisteinemi arterial ve venöz tromboembolik hastalıklarda risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hiperhomosisteinemi edinsel veya herediter olabilir. Metilentetrahidrofolat redüktaz mutasyonu (G77T) veya sistationin- $\beta$ -sentaz geninde mutasyon herediter defekti oluşturur. Folik asit veya vitamin B12 ve B6 yetersizliği, renal yetmezlik, ileri yaş, gibi durumlar edinsel defekten sorumludur. Tüm bu durumlar homosistein metabolizmasını özellikle sülfürasyon reaksiyonunu bozar. Buna karşın edinsel ve herediter durumların her ikisinde VTE patogenezindeki etkisi belirsizdir (22). Protein C, Protein S ve Antitrombin eksikliğinin diğer trombofilik anomaliler ile karşılaştırıldığında klinik önemi kayda değerdir (15).

Homozigot mutasyonlar veya multipl heterozigot mutasyonlu hastalar ile multipl anomalili hastalarda tromboembolik olaylar için yüksek klinik risk mevcuttur. Özellikle Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A arasındaki ilişki yeni yayınlarda VTE için tek mutasyonlardan daha çok risk faktörü oluşturmaktadır. Herediter trombofiliye benzeyen yüksek riskli durumlar, hastalardaki diğer risk faktörlerini meydana getirir. Özellikle Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, Protein C, Protein S eksikliği ve oral kontraseptif kullanan hastalarda tromboemboli riskinde artış gösterilmiştir (15).

Dolaşımda bulunan antikardiolipin antikorları trombotik riskle ilişkili bulunmuştur. Fibrin D-dimer, fibrin turnover ve/veya pıhtı erimesini temsil eder, pıhtı erimesinde plasmin/plasminojen düzeyi, doku plasminojen aktivatörü (t-PA) ve plasminojen aktivator inhibitörü-1 (PAI-1) etkilidir. Sonuç olarak D-dimer seviyesindeki artış, pıhtı erime aktivitesinin göstergesidir ve kardiyovasküler hastalıklarda değişkenlik gösterir (15).

**Endotel hasarı:** Endotelial hasar kan dolaşımındaki doku faktörüyle izah edilir. Damar duvarı trombüs oluşumuna karşı koruyucu bir role sahiptir. Vasküler doku ile kan arasındaki yüzeyde, endotel sağlamsa normalde kan içeriği birbirinden etkilenmez. Endotel trombinin inaktive eder, oluşumunu azaltır ve antitrombotik, vazodilatör maddeler üretir. Aktif (intrasellüler proteinlerin salınımı), pasif (hücre yüzeyi değişiklikleri) mekanizmalar, hasar veya protrombotik uyarı trombin oluşumunu aktive eder. Kan dolaşımının doku

faktörüne maruz kalması sonucunda, kan koagülasyonu aktive olur ve trombin oluşumu hızlı bir şekilde artar (15). Heparin benzeri glizaminoglikanların endotele yapışması Trombinden, Antitrombin III oluşumunu inhibe eder. Adventisyal hücrelerin doku faktörüne maruz kalmasıyla, kan akımında hızla, plazmada FVII/FVIIa öncülüğünde FIX ve FX aktive olur ve trombin oluşur. Endotel hücrelerde trombogenezini inhibe eden kollagen ve subendotelial fosfolipidler bulunur. Subendotelial komponentler ve kan akımı trombüs oluşumuna katkıda bulunur; ciddi endotel hasarında derin fibriller kollagen yapışkan yerinden ayrılmayan trombüs oluşur, hafif hasarda kolayca yerinden ayrılan ince trombüs meydana gelir (15).

**İnflamasyon:** Yeni çalışmalarda Klamidya infeksiyonunun endotelial hasarda potansiyel bir rol oynadığı gösterilmiştir. Yüksek titredeki antiklamidyal antikolar tromboz için yeni bir risk faktörü olarak gösterilmektedir. Endotoksin seviyesi ve doku nekroz faktörünün (TNF- $\alpha$ ) plazma düzeyinin yükselmesi inflamasyonla ilişkilidir, buda trombotik olayların oluşumu için doku faktörünü ve monositleri, endotel yüzeyine teşvik eder. İnflamasyon süresince kompleman aktivasyonu gözlenir, bunun sonucunda membran yüzeyi doku faktörünün etkisine maruz kalır. Ancak kanserli hastalarda TNF- $\alpha$ 'nın tedavi amaçlı uygulanması klinik trombotik komplikasyonları artırmamaktadır. İnflamatuvar mediatörler pıhtı oluşumunu teşvik eder, ancak aktüel tromboz gelişimi için ilave olarak protrombotik faktörlere ihtiyaç vardır. Fosfolipidlerin damar içine verilmesi trombin oluşumunu üç kat artırmaktadır, buda inflamasyonun trombüs oluşturma ihtimalini kuvvetlendirmektedir (15).

### **Risk faktörleri**

VTE'in patogenezi Virchow tarafından ileri sürülen staz, damar duvarı hasarı ve hiperkoagülopati gibi güçlü başlatıcı olayları içermektedir. VTE riski birden fazla patojenik faktör içerebilir. Bu faktörlerin etkisi yaş, kanser ve cerrahi durumunda daha çok artar (15). Bu proselere dayanılarak VTE'in risk faktörlerine bakacak olursak; kişisel risk faktörleri ve herediter risk faktörleri olmak üzere iki kısımda inceleyebiliriz (11).

Kişisel risk faktörleri olarak; yaş (>40), önceden geçirilmiş VTE hikayesi, geçirilmiş major cerrahi veya travma öyküsü, kalça kırığı, immobilizasyon veya paralizisi, variköz venler, konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, obezite, gebelik veya postpartum dönem, oral kontraseptif tedavi, serebrovasküler olay, kanser, paroksizmal

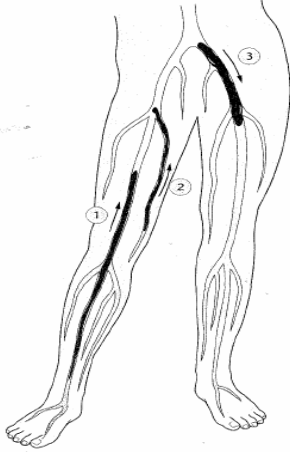
noktürnal hemoglobinüri, antifosfolipid antikor sendromu (lupus antikoagülanı dahil) sayılabilir (15).

Genetik veya moleküler risk faktörleri (Hereditör); Antitrombin III eksikliği, Faktör V Leiden mutasyonu, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Protrombin G20210A gen mutasyonu, disfibrinojenemi, plasminojen bozuklukları, FVIII yüksekliği, FIX yüksekliği ve hiperhomosisteinemi (15). Erken yaşta oluşan ve nedeni açıklanamayan tromboembolilerde, embolinin ataklar halinde seyrettiği durumlarda, alışlagelen bölgelerin dışında tromboz gelişenlerde, ailesinde erken yaşta tromboemboli hikayesi olanlar, neonatal tromboz durumlarında ve warfarin kullanımında deri nekrozu gelişen hastalarda kalıtsal risk faktörlerinin varlığı mutlaka araştırılmalıdır (23).

## **B. DERİN VEN TROMBOZU**

Tipik derin ven trombozu en sık olarak bacak assendan DVT'dur. Baldır kas venlerinden veya eşlik eden baldır venlerinden köken alır (Şekil 1). Şiddetli trombojenik uyarı ve trombüs oluşumunun prespitasyonu ile trombotik materyal oluşur ve pıhtı distalden proksimale doğru büyür. Bu sürecin her evresinde yayılan trombüs, trombojenik ve antitrombotik mekanizmalar arasındaki dengenin değişmesiyle başarısızlığa uğrayabilir. Aksi takdirde, pıhtı baldır kaslarında iliak venlere günler hatta saatler içerisinde ilerleyebilir, femoral ve iliak venlere yayılım haftalar alabilir. Proksimal bölümdeki trombüsün yayılma aktivitesi esnasında pıhtı koparak sağ kalp yoluyla akciğerlere hareket eder (10). Trombüs baldır venlerinde sınırlandığı sürece, embolizasyon riski düşüktür. Popliteal venler içersinden baldır venlerine veya yukarıya uzanan trombüs ve özellikle hızlı büyüyen trombüs oluşumu pulmoner emboli için yüksek risk oluşturur (10).

Şekil 1. DVT tipleri



- 1). Assendan DVT
- 2). Transfasyal DVT
- 3). Dessendan İlliofemoral DVT

Dessendan tipte DVT'nun etkili bir klinik durum oluşturması düşüktür. İliak venlerden köken alır, %90 vakada sol iliak veni içerir. Bu bölümdeki eğri kısım, damar duvarını trombüs oluşumuna teşvik eder (11). Bu bölgedeki venöz segmentte sağ common iliak arter, sol iliak venin üzerinden (çaprazlayarak) geçer bundan dolayı bu bölümde kronik mikrotravmatizasyona cevap olarak sol common iliak arter içersinde fibröz obstrüktif lezyonlar oluşur. Gebelik ve yeni başlanmış oral kontraseptif kullanımı sol iliak ven trombozunu tetikleyen faktörlerdir. İliak vendeki trombüs saatler içerisinde gelişebilir hızlı massif bacak şişliği, ağrı ve renk değişikliği yol göstericidir (10).

Bacakta venöz dönüşün tamamen durması nadirdir ve venöz sirkülasyonda tam bir trombotik obstrüksiyon gerekir. Ödem doku basıncını artırır, arteriyel akımını tehlikeye atabilir ve mikrosirkülasyonda tam obstrüksiyona sebep olabilir. İliak venler en ufak bir revaskülarizasyonu sağlayamadığı sürece bacağın yaşayabilirliği tehlikeye girer (24).

Üçüncü tip bacak DVT transfasyal trombozistir. Büyük veya daha küçük safen venlerden köken alır. Süperfisyal flebit ile trombüs, variköz venler kadar non-variköz venlerle proksimale yayılma potansiyelindedir. Faysal, inguinal ve popliteal seviyeden derin venöz sisteme geçer böylece trombüs yüzeyden, derin venöz sisteme döner (10).

Üst extremité DVT genellikle segmental subklavian veya aksiler vende oluşur. Başlıca tetikleyen faktörler santral venöz kateterizasyon, ağır üst extremité egzersizleridir. Klavikula, birinci kot veya boyun kotu (torasik giriş sendromu) gibi anatomik bozukluklar

ve darlıklar trombozu prespite edebilir. Mediastinal maligniteler, çoğunlukla lenfoma ve bronşiyal karsinomanın ilk bulgusu DVT'ü olabilir. Üst extremitte DVT'dan pulmoner emboli bildirilmiştir . Pulmoner emboli dışında DVT tek başına mortal değildir. Ancak %10-20 hastada alta yatan hastalıklara, çoğunlukla kansere bağlı olarak ölüm görülebilmektedir (10).

### **Klinik:**

DVT'nun klasik semptomları etkilenen extremitede şişlik, ağrı ve renk değişikliğidir. Fizik muayenede tromboze olan ven palpe edilebilir, sıcaklık artışı ve süperfisyal venlerde dilatasyon olabilir. DVT'nun klasik bulguları Homans belirtisi (ayağın pasif dorsofleksiyonunda ağrı), ödem, hassasiyet, ısı artışı, düşük prediktif değere sahiptir. Muskuloskeletal ağrı, sellülit ve venöz yetmezlik gibi durumlarda oluşabilir. DVT için Well's klinik sınıflaması (Tablo 3) ön test olarak uygulanabilir (25).

Tablo 3. DVT'lu hastada Well's skorlaması.

Semptom ve bulgular	Puan
Aktif kanser (6 ay içinde tedavi veya palyatif tedavi)	1
Alt extremitede paralizi, parezi veya immobilizasyon	1
Üç günden çok yatak istirahati / 4 ay içinde cerrahi	1
Etkilenen derin ven boyunca lokalize hassasiyet	1
Komple bacak şişliği	1
3 cm den büyük tek taraflı baldır şişliği (tuberositas tibianın altında)	1
Tek taraflı gode bırakan ödem	1
Kollateral süperfisyal venler	1
Alternatif tanı olasılığı	-2

3 puan ve üzeri yüksek (%75), 1-2 puan orta (%17), 1> düşük (%3) risk olasılığı olarak yorumlanır (25).

### **Tanı yöntemleri:**

**D-dimer testi:** D-dimer testinin sensitivitesi ve spesivitesi geniş oranda değişkenlik gösterir. Yeni çalışmalarda düşük riskli klinik belirteçler bulunan hastalarda ikinci jenerasyon negatif lateks testi DVT'nin dışlanmasında etkili bulunmuştur. Pozitif D-dimer testi DVT tanısı hakkında kesin bir bilgi vermez klinikte negatif prediktif değeri önemlidir (26).

**Doppler Ultrasonografi (USG):** USG, şüpheli DVT'lu hastalarda en çok uygulanan yöntemdir. Klinik kanıtlarla kombine edilerek kullanıldığında pozitif USG çalışmasıyla antikogülan ihtiyacına kesin karar verilir. Ancak normal USG çalışmasıyla yüksek olasılıklı hastalarda DVT'nu dışlanmadan önce ilave çalışmalara ihtiyaç duyulabilir. USG uygulamasını sınırlandıran durumlar operatöre bağımlılık, eski yeni pıhtı ayrımı, pelvik ve küçük baldır venlerindeki trombus, obez veya ödemli hastaların doğru değerlendirilememesidir. Süperfisyal flebit, popliteal kist ve abse durumlarında yalancı pozitif değerlendirme olabilir (25).

**Spiral tomografi:** Pulmoner CT anjiyografi ile eş zamanlı olarak yapılan alt pelvik venografi protokolünde, göğüs ve alt ekstremitte uygun bir şekilde değerlendirilebilir. PIOPED II çalışmasında spiral tomografiyle DVT'lu hastalar hata yapmadan değerlendirilmiştir (27). Spiral tomografi kompresyon ultrasonografiye oranla %50 daha pahalıdır. İlave olarak kontrast madde yan etkisi mevcuttur ancak şu anda alt ekstremitte DVT tanısında kompitörize tomografi, doppler ultrasonografiye göre daha üstün gözükmektedir (27).

**Kontrast venografi:** Kontrast venografi DVT tanısında kullanılan noninvaziv testlerle karşılaştırıldığında altın standarttır, ancak sık olarak gerçekleştirilemez. Kontrast venografinin; flebit ve kontrast ajana hipersensitivite veya kontrast toksisitesinden dolayı kullanımı sınırlıdır. Obezite, ödem, venöz yetmezlik durumlarında test zor veya imkansızdır (25).

**Manyetik rezonans görüntüleme (MRI):** MRI, DVT tanısında giderek artan oranlarda kullanılmaktadır. Bu tekniğin ana avantajı inferior vena kava ve pelvik venlerin mükemmel rezolüsyonudur. Erken tecrübeler tanısal doğruluğuyla kontrast venografi ve ultrasonografik görüntülemeye rakip olduğunu, pelvik venlerdeki trombusun tesbitinde ayrıca akut, kronik DVT'nun ayrımında daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Yüksek oranda operatöre bağımlıdır ve çok daha pahalıdır (14,25).

### **DVT Tedavi:**

DVT tedavisinde hedef, pıhtının çoğalmasını durdurmak ve yeni pıhtı oluşumunu, PE ve pulmoner hipertansiyonu önlemektir. Bu hedeflere genellikle heparin takibinde warfarinle uygulanan antikoagülasyonla varılır. Şu anki kanıta dayalı kılavuzlarda antitrombotik tedavinin 6 ile 12 hafta sonrasına kadar devamı tavsiye edilmektedir. Nonfarmakolojik tedavi olarak; bacak elevasyonu, lokal ısı uygulaması, ilk günlerde minimal aktivite (oda ve mutfak yürüyüşleri) önerilmektedir. Dereceli elastik kompresyon ile postflebotik sendrom insidansının %50 oranında azaldığı gösterilmiştir (28).

Anfraksiyone heparin (UFH); vücut ağırlığına göre 80 U/kg/iv bolus dozundan sonra, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) normalin 1.5-2.3 katı olacak şekilde 18U/kg/saat/iv infüzyon titre edilerek verilir. Bu yaklaşımla antikoagülasyonu yeterli ve güvenli bir şekilde başarılacağı gösterilmiştir. Heparin tedavisiyle ilişkili yan etkiler; kanama ve trombositopenidir. Yan etki riski 65 yaşın üzeri, yeni cerrahi, peptik ülser hastalığı, karaciğer hastalığı, gizli neoplazi ve kanama diyatezi olan hastalarda yüksektir. Warfarin ile kombine tedavide INR veya protrombin zamanı 2 katını aştığında 4-5'ci günlerde heparin tedavisi sonlandırılabilir (28).

LMWH (Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin); UFH ile karşılaştırıldığında avantajları; biyolojik yarı ömrü daha uzundur, subkütan günde bir veya iki kez uygulanabilir, dozu sabittir ve laboratuvar monitörizasyonuna ihtiyaç duyulmaz. İlave olarak trombositopeni yan etkisi UFH'den daha azdır. Hastane dışında tedavi edilen hastalarda LMWH, kısa dönem antikoagülasyonda Warfarin kadar etkili ve güvenli bulunmuştur. UFH karaciğerden ve LMWH böbreklerden atılır. Kronik böbrek hastalığı, gebelik, masif obezite, gizli kalmış kanama durumlarında LMWH'nin laboratuvar monitörizasyonu faydalı olabilir. Anti-Xa testi yardımcı olabilir, ancak anti-Xa düzeyi antitrombolitik etki ve kanama riski açısından tartışmalıdır. Enoksaparin 1mg/kg/gün 2 kez, Deltaparin 200IU/kg/gün tek doz veya ikiye bölünerek, Tinzaparin 175 anti-Xa IU/kg/gün tek doz DVT'ü tedavisinde kullanılabilir (28).

Warfarin; pıhtının tekrarlamasını önlemek için uzun dönem tedavisinde seçilecek ajandır. Oral olarak 5 mg dozunda başlanır ve INR 2-3 katı olacak şekilde 3-7 günde titre edilerek verilir. Antikoagülasyon; geri dönüşümlü olay veya zamanla sınırlı risk faktörlerine bağlı venöz tromboembolik hastalıklarda (travma, cerrahi) 3 ay süreyle, idiyomatik venöz tromboembolik hastalıkların ilk epizodunda 6 ay, tekrarlayan idiyomatik

VTE veya devam eden risk faktörlerinde (trombofilia) 12 ay, semptomatik izole baldır ven trombozunda 6-12 ay süresince uygulanması tavsiye edilmektedir (28).

### **C. PULMONER EMBOLİ**

PE, pumoner arter ve dallarının değişik maddeler ile tıkanması sonucu ortaya çıkar. Tıkanmanın en sık nedeni, proksimal derin venlerde oluşan ve daha sonra koparak venöz kan akımıyla akciğer dolaşımına ulaşan trombüslerdir (6).

#### **Epidemiyoloji :**

Pulmoner emboliye sebep olan pıhtılar en çok iliofemoral ve pelvik venöz yataklarda oluşur. Üst extremitte ve distal alt extremitte venlerinden pulmoner embolizasyon nadirdir (6). PE ve DVT'nu içeren venöz tromboemboli insidansı yaş ve cinsiyet göreceli olarak düzeltildiğinde heryıl 71- 117/100.000 oranında bulunmuştur (29). VTE insidansı 60 yaşından sonra erkek ve kadınlarda keskin bir şekilde artış göstermektedir ve bu artışın çoğunluğunu PE oluşturmaktadır (30).

Pulmoner emboliyle ilişkili mortalitede hesaba katılmayan; PE ile ilişkili hastaların yaklaşık %25'de ilk klinik bulgunun ani ölüm olması ve tanın ancak otopsiyle konulabilmesidir (29,30).

#### **Patafizyoloji :**

PE en sık alt ekstremide ve pelvis derin venlerinden kaynaklanır. Pulmoner arteri venlerden gelen trombüsler embolize ederek hemodinamik ve gaz değişim anomalilerine neden olurlar (30).

Pulmoner embolide hemodinamik cevap, embolinin büyüklüğü, altta yatan kardiyopulmoner durum ve nörohumoral mekanizmalara bağlıdır. Hemodinamik dekompanseasyon sadece kan akımının fiziksel olarak tıkanmasına bağlı değildir, nörohumoral mekanizmalarda etkilidir (trombositlerden salınan serotonin, plasmada trombin ve dokularda histamin salınımı gibi) (31).

İlave olarak fiziksel tıkanma akut pulmoner embolide pulmoner arter vazokonstriksiyonu ve hipoksemiye yol açar, bunu pulmoner vasküler resistans ve sağ ventrikül ardyük (afterload) artışı takip eder. Sağ ventrikül ardyükünde ani artış, sağ

ventrikül dilatasyonu, hipokinezi, triküspit kapağın annüler dilatasyonu sonucu triküspit yetmezliği ve sağ ventrikül yetmezliği ile sonuçlanabilir (30,31).

Sağ ventrikül yetmezlikli hastalarda hızlı progresyonla sistemik arteriyel hipotansiyon ve kardiyak arrest görülebilir. Sağ ventrikül basıncı çok arttığında, sağ ventriküldeki genişleme interventriküler septumda sola doğru şift yapar, bunun sonucunda sol ventrikülün normal kavitesi bozulur. Diastol süresince sol ventrikülün dolumu azalır ve kardiyak output düşer (30,31).

Sağ ventrikül basıncı aşırı yükseldiğinde duvarda stres ve esnekliğin sınırlanmasıyla miyokardiyal oksijen isteği artar ve sağ ventrikül disfonksiyonu meydana gelir (30). Sağ ventrikül duvarındaki stres (basınç) artışı, kardiyak iskemiye sebep olabilir. Çünkü sağ ventrikül sağ koroner arteri sıkıştırır subendokardiyal perfüzyon azalır ve miyokardın oksijen ihtiyacı artar. Sağ ventrikül mikroinfarktı sonucunda troponinler yükselir, sağ ventrikülün yüklenmesiyle B-tip Natriüretik Peptit (BNP) ve pro-BNP'nin her ikisinde kan düzeyleri yükselir (31).

Bu patolojik süreç zamanla gerilediğinde masif emboli olgularında bile ilk 12-48 saat içinde normal sistemik basınç gözlemlenebilir ve hemodinamik kararlılığın sürdüğü izlenimi doğabilir fakat masif embolilerde genelde ani gelişen, vazopressör ajanlara dirençli sistemik hipotansiyon ve kardiyak arrest görülür. Tanıda aritmi, hipovolemi ve sepsis gibi nedenler dışlandığında 90 mmHg'nın altında seyreden kan basıncında masif emboli düşünülmelidir. Masif embolinin aksine, alta yatan kardiyovasküler hastalığı olmayan submassif embolili hastalarda kalp debisinde beklenmedik artış olabilir. Hipoksi sempatik tonusu arttırarak sistemik vazokonstrüksiyona neden olur, venöz dönüşün ve atım volumünün artışı ve taşikardinin varlığı ile kardiyak debi artar (32).

Alta yatan kardiyovasküler hastalık durumunda küçük bir emboli bile hastanın kliniğini aniden bozarken sağlıklı bireylerde pulmoner arterlerin esnek yapısı nedeniyle pulmoner vasküler alanın ancak %50'den fazlasının tıkanması klinik açıdan ciddi pulmoner hipertansiyon gelişimine yol açar, küçük bir alanda oluşan PE'nin hemodinamik ve klinik belirtileri ise genelde saptanamaz. Pulmoner infarktüs ise PE'li olguların ancak %10'unda görülür, bunun nedeni bronşiyal kanlanma ve hava yolları ile oksijenizasyonun sürmesidir (32).

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. Hiperventilasyon; hipokapni ve respiratuar alkaloz katkıda bulunabilir. Massif PE'de hiperkapni ortaya çıkar, anatomik ve fizyolojik ölü boşluk artar dakika ventilasyonu bozulur. Normal tidal volüm respiratuar bronşiyol, alveolar duktus, alveolar kese ve anatomik ölü boşluğu kapsar. Normal akciğerlerde ventilasyon perfüzyon uyumludur ve oran 1.0 dır. Pulmoner kapillerde kan akımı azaldığında ventilasyon perfüzyon oranı düşer ( $<1.0$ ), ventilasyon perfüzyon uyumsuzlugunda, sağdan sola şant gelişir ve venöz kan akciğerlere bypass eder (31). Oksijen transferi yüksek basınçlı (atmosfer) kaynaktan, alçak basınçlı (mitokondri) hedefe doğrudur. Karbondioksit kapillerden alveollere oksijen basıncının düşmesiyle diffüze olur. PE'de meydana gelen gaz değişim anomalileri (ventilasyon perfüzyon oranında azalma, arterial hipoksemi) sonucunda alveolar surfaktan azalır bunun sonucunda hemoraji ve atelektazi gelişebilir (31).

Akut pulmoner emboli oksijen ve karbondioksitin akciğerlere etkin şekilde transferini bozar. Bunun tek nedeni akciğer vaskülaritesinin azalması değildir. Bronkopulmoner arteriyel anastomozların açılması, pulmoner arteriyo-venöz şantların gelişmesi ve patent foramen ovale gibi kalp-akciğer içindeki şantlar, pulmoner basıncı azaltsa da hipoksiyi artırır. Azalmış arteriyel oksijen basıncı (hipoksemi) ve artmış alveolar-arteriyel oksijen basınç farkı PE'de en temel değişikliklerdir. Her ne kadar artmış ölü boşluk solunum  $CO_2$ 'in eliminasyonunu azaltsada medulladaki kemoreseptörler,  $PaCO_2$ 'daki artışları algılayarak dakikadaki ventilasyon sayısını artırır ve  $PaCO_2$  sıklıkla normalden düşük seyreder (32).

### **Klinik:**

Akut PE tanısında dikkatli bir hikaye, fiziksel testler, labaratuvar testleri ve uygun görüntüleme yöntemlerinin birleştirilmesine ihtiyaç duyulur. PE'de klinik görünüm bir hastadan diğerine çok farklı olabilir. Dispne en sık görülen semptomdur. Ciddi dispne, siyanoz veya senkopta massif bir pulmoner emboli akla gelmekle beraber plöretik ağrı, öksürük yada hemoptizi küçük periferik lokalize PE'yi gösterebilir. Fiziksel testlerde en sık takipne görülür. Altta yatan kardiyopulmoner bir hastalığı olmayan hastalar endişeli ve huzursuz görünmekle beraber anatomik olarak geniş bir PE'yi kompanse edebilirler. Buna karşılık massif PE'li hastada hipotansiyon, kardiyojenik şok veya kardiyak arrest görülebilir. Submassif PE'li hastalar bu iki uç durum arasına uymaktadır. Bunlarda sistolik

kan basıncı korunmuştur, ancak sağ ventrikül yetmezlik bulguları taşikardi, boyun venöz dolgunluğu, triküspit yetmezliği, pulmoner kapanma sesinde artış görülür (30).

Akut PE'de klinisyenin şüphesi tanıya varmada en temel noktadır. Erken ve doğru tanı birçok acil hastalıkta olduğu gibi pulmoner embolide hayat kurtarıcıdır. Hastalara zamanında ve doğru tanı konulduğunda mortalite %10'un altına düşmektedir. Pulmoner embolide görülen başlıca semptomlar; nefes darlığı, göğüs ağrısı, senkop, hemoptizi, öksürük, çarpıntıdır. Başlıca bulgular ise taşikardi, siyanoz, boyun venöz dolgunluğu, bacaklarda unilateral şişlik, ral ve ronküstür. Altta yatan başka bir kardiyopulmoner hastalığı olmayanlarda nefes darlığı, takipne veya göğüs ağrısının varlığı pulmoner emboliyi düşündürmekle beraber bu semptomların görüldüğü hastaların yaklaşık yarısında, yapılan testlerde akut PE dışlanmıştır. Pulmoner emboli tanısında genel olarak semptomların ve klinik bulguların duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür (32).

#### **Labaratuvar ve fizik testler:**

**D-dimer:** PE'den şüphe edilen hastalarda labaratuvar değerlendirmesinde, seçilmiş uygun hastalarda D-dimer testi güvenle uygulanabilir. Trombüs formasyonu sonrasında endojen fibrinolizis meydana gelir ve hastaların neredeyse tümünde D-dimer düzeyi yüksek tesbit edilir. ELISA yöntemiyle D-dimer testinin sensitivitesi ve negatif prediktif değeri yüksek görünmektedir ve bundan dolayı özellikle acil servislerde PE'yi dışlamada yardımcıdır (30,33).

D-dimer ELISA testi ayaktan tedavi edilen ve düşükten orta derceye kadar şüphe duyulan hastalarda PE'nin dışlanmasında daha başka pahalı testlere ihtiyaç duymadan uygulanabilir. Hastanede yatan hastalarda PE için başlangıçta görüntüleme testleri yapılmalıdır, çünkü komorbid durumlara sekonder olarak D-dimer düzeyi zaten yüksek bulunacaktır (30).

**BNP (B-tip natriüretik peptit) :** Kalpte ventriküllerde sentez ve sekrete edilen 17 aminoasitli bir kardiyak peptitir. BNP kardiyak miyositlerin gerilimine cevap olarak salınır ve hormonal olarak vazodilatasyon, diürez ve natriürezi uyarır (34). BNP kanjestif kalp yetmezlikli hastada ventrikül disfonksiyonunu belirlemede sensitif ve spesifik bir markırdır. Submassif PE hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonu varlığında yükselmektedir (35).

**Troponinler:** Troponin T ve I, miyokard hücre hasarını gösteren sensitif ve spesifik markırlardır. Sağ ventrikül iskemisi ve miyokard hücre hasarı olan pulmoner emboli hastalarında kardiyak troponinler yüksek bulunmuştur. Miyokard infarktüsü ile karşılaştırıldığında kardiyak troponinler pulmoner embolide daha az ve daha kısa süreyle yüksek seyretmektedir. Akut pulmoner embolide sağ ventrikül disfonksiyonu ile troponin yüksekliği arasında korelasyon bulunmuştur (35).

**Elektrokardiyogram (EKG):** EKG miyokard infarktüsü gibi alternatif tanıları ekarte edebilir. EKG’de inkomplet veya komplet sağ dal bloğu, anterior perikardiyumda T dalgası inversiyonu, DI’de S dalgası, DIII’te T dalgası inversiyonu ve DIII’te Q dalgası (S1Q3T3 paterni) gibi sağ ventrikül gerilme bulguları PE hastalarında görülebilir. Öncesinde sağlıklı olan ve genç hastalarda EKG tamamen normal olabilir. Pulmoner emboli seyrinde görülen sinüs taşikardisi ve EKG anormallikleri nonspesifik bulgulardır ve tanıdan ziyade ayırıcı tanıda daha faydalıdır. EKG’de V<sub>1</sub> derivasyonunda QR paterni PE hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonun önemli bir göstergesidir ve kötü prognozu gösterir (30,32).

**Göğüs grafisi:** Göğüs grafisi sıklıkla normaldir. Fokal oligemi (Westermak bulgusu), periferik kama biçiminde opasite (Hampton bulgusu) yada sağ desendan pulmoner arterin genişlemesi (Palla bulgusu) gibi bulgular nadirdir (30). Lineer atelektazi, plevral effüzyon, hemidiafragmanın elevasyonu, Hampton hörgücü (pulmoner infarkt gösterir), Westermak bulgusu (massif emboliyi gösterir), Fleischer işareti (ana pulmoner arterin genişlemesi) PE’de görülebilen göğüs grafisi bulgularıdır. Bu bulguların hiçbiri PE için özgün değildir (32).

**Ventilasyon-Perfüzyon sintigrafisi:** Şüpheli PE’de birkaç dekat öncesinde ilk çalışma ventilasyon-perfüzyon sintigrafisiydi. Radyoaktif tarayıcı makinenin kusuru, akciğer alanlarının ventilasyon ve perfüzyonda tutma yeteneğinin rapor edilmesi buna bağlı olarak normal, normale yakın, düşük, orta veya yüksek PE olasılığını vermesiydi. Yüksek ihtimalli ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi PE tedavisinin başlanması için kanıt sayılıyordu. Keza normal taramalarda PE dışlanmaktaydı. Ne yazık ki taramaların %50-70’i orta ihtimalli çıkmaktaydı. PIOPED çalışmasında teyit edilmiş PE hastalarında yüksek olasılık %40, orta olasılık %40, düşük olasılık %14 bulunmuş ve düşük olasılıklı taramanın PE’yi dışlamadığı not edilmiştir (25). Günümüzde V/Q sintigrafisi genellikle renal

yetmezlik, intravenöz kontrast madeye karşı anafilaksi ve gebe hastalara uygulanmaktadır (30).

**Göğüs tomografisi:** Şüpheli PE'nin değerlendirilmesinde intravenöz kontrastlı göğüs tomografisi temel tanısal görüntüleme cihazı haline gelmiştir. Yeni multi-dedektör tarayıcılar tek dedektörlü tarayıcıların yerine geçmiş olup, bunların subsegmental PE'yi bulma oranı yüksektir ve nerdeyse tanısal olmayan çalışmalarını elemine eder. Göğüs tomografisinin şüpheli akut pulmoner embolini değerlendirilmesindeki negatif prediktif değeri %99.1 oranındadır. Bu verilerin en az invaziv pulmoner anjiyografi kadar doğru olduğu göz önüne alınmalıdır (36).

Diğer görüntüleme yöntemleri gibi sadece vasküler görüntüleme yapmaması, parenkim değişikliklerini saptayabilmesi ve ulaşılabilirliği avantajları olarak gözükmektedir. Aynı seansta pelvik damarların görüntülenebilmesi, ventrikül boşluklarının değerlendirilmesine olanak tanınması da tomografiyi üstün kılmaktadır (32).

**Alternatif görüntüleme yöntemleri:** Sırasıyla manyetik rezonans (MR), torasik ve transözefageal ekokardiyografi (TTE ve TEE) ve invaziv pulmoner anjiyografidir.

MR anjiyografi PE'de proksimal pulmoner arterin taramasında ve kontrast iodyat ve iyonize radyasyonun riskinden kaçınmada umut vermektedir (30).

TTE duyarlılığı az bir testtir, ancak ispatlanmış akut PE'de risk sınıflamasında önemli bir role sahiptir. TTE sağ ventrikül disfonksiyonu ve sağ ventrikül basıncının aşırı yükselmesini ortaya çıkarır. PE'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 (McConnell bulgusu) PE için spesifiktir. Sağ ventrikül hipokinezisi, erken ölümü önceden haber veren bağımsız bir risk faktörüdür (37). PE'de TTE hızlıca yapılabilir ve sağ ventrikül yetmezliğini ortaya çıkarabilir. Ayrıca miyokard infarktüsü, aort disseksiyonu ve perikardiyal tamponatı kapsayan durumları ayırtmede faydalıdır. TTE ile proksimal pulmoner arterlerin direkt görüntülenmesi sağlanabilir (30).

İnvaziv pulmoner anjiyografi, PE için altın standarttır. Diğer görüntüleme yöntemleriyle tanı konulamayan ve pulmoner emboli için ısrar eden yüksek klinik şüphenin olduğu nadir durumlarda uygulanır (30).

Pulmoner emboli için hastanın hikayesi, fizik muayene bulgularından faydalanılarak Well's klinik sınıflaması (Tablo 4) olasılık belirlemede uygulanabilir (25).

Tablo 4. PE için Modifiye edilmiş Well's skorlaması.

Semptom ve bulgular	Puan
DVT'nun klinik bulgu ve semptomlarının olması	3
Diğer tanıların muhtemel PE'den düşük olması	3
Kalp hızının 100/dakikadan fazla olması	1.5
Yeni immobilizasyon ya da 4 haftayı geçmeyen cerrahi	1.5
Önceden DVT veya PE öyküsü	1.5
Hemoptizi	1
Malinite tedavisi almak ya da son 6 ayda palyatif tedavi almak	1

6< puan yüksek (%78.4), 2-6 puan orta (%27.8), 2> düşük (%3.4) olasılığı gösterir.

#### **Risk sınıflaması:**

PE plöretik ağrı içeren küçük periferik emboli ve kardiyojenik şok veya kardiyak arrest ile sonuçlanan massif emboliyi içeren değişik sendromlar spektrumu şeklinde görülebilir. PE hastalarının çoğunda kan basıncı normaldir, ancak bazen hızla kötüleşerek sistemik hipotansiyon, kardiyojenik şok ve terapötik seviyede antikoagülan kullanımına rağmen ani ölüm görülebilir. Risk sınıflamasında hastaların önceden bilinmeyen kritik komponentleri tesbit edilmelidir. Hikaye ve fizik muayene risk sınıflamasının başlangıç noktasıdır (38).

Uluslararası PE kayıt birliği (ICOPER) 70 yaşın üzeri, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve sistolik kan basıncının 90 mmHg'dan düşük olan hastaların daha mortal seyrettiğini belirtmektedir (13).

Ekokardiyografi PE'nin risk sınıflamasında kullanılan seçilmiş görüntüleme testidir. Normotansif PE hastalarından RV disfonksiyonu olmayanlar benign seyirlidir, ekokardiyografide RV disfonksiyonu olan hastalarda hipotansiyon, kardiyojenik şok ve erken ölüm riski artmıştır (30).

Akut başlangıçlı PE'li hastaların değerlendirilmesinde göğüs tomografisinde RV genişlemesi bulunmuştur. Tomografide 4 odacığın görüntüleri rekonstrükte edilerek

ölçümler uygulanır, RV'ün LV boyutundan 0.9 oranından büyük olması, 30 günlük mortalitede kayda değer artış ile ilişkili bulunmuştur (39). Ayrıca bilgisayarlı tomografide pulmoner arter obstrüktif indeksi (PAOI) ve RV/LV oranlarının ölçümüyle PE ciddiyeti arasında ilişki kurulabilir. PAOI >%40-60 ve RV/LV oranının 1.0-1.4 üzerinde olması ciddi PE'yi gösterir (40).

### **Yönetim:**

**Hastalık spektrumu:** Normal kan basıncına sahip ve RV disfonksiyonu olmayan PE hastaları sadece antikoagülan ile tedavi edildiği zaman stabil bir klinik seyir izlerler. Normotansif hastalarda RV disfonksiyonu mevcutsa submassif PE olarak sınıflandırılır ve bu hasta popülasyonunda olumsuz kötü gidişat ve erken mortalite riski yüksektir. Sonuç olarak massif PE kardiyojenik şok ile tarif edilir ve hem RV disfonksiyonu hemde hipotansiyon vardır. Bu hastalarda mortalite yüksektir (38).

### **Primer tedavi:**

Fibrinolitik ve embolektomi ile primer tedavi genellikle massif veya submassif PE'de göz önüne alınmalıdır. FDA (The Food and Drug Administration) massif pulmoner embolide t-PA (Alteplase) 10 mg iv bolus ardından 90mg/2saat sürekli infüzyon şeklindeki fibrinolitik tedaviyi onaylamıştır (38). Hemodinamik olarak stabil, BNP veya kardiyak troponinleri yüksek bulunan ve ekokardiyografide RV disfonksiyonu tesbit edilen hastalar submassif PE olarak tanımlanır. Kanıta dayalı tedavi algoritmalarında (Şekil 2) bu hastalara trombolitik uygulamanın faydalı olduğu gösterilmiştir (35).

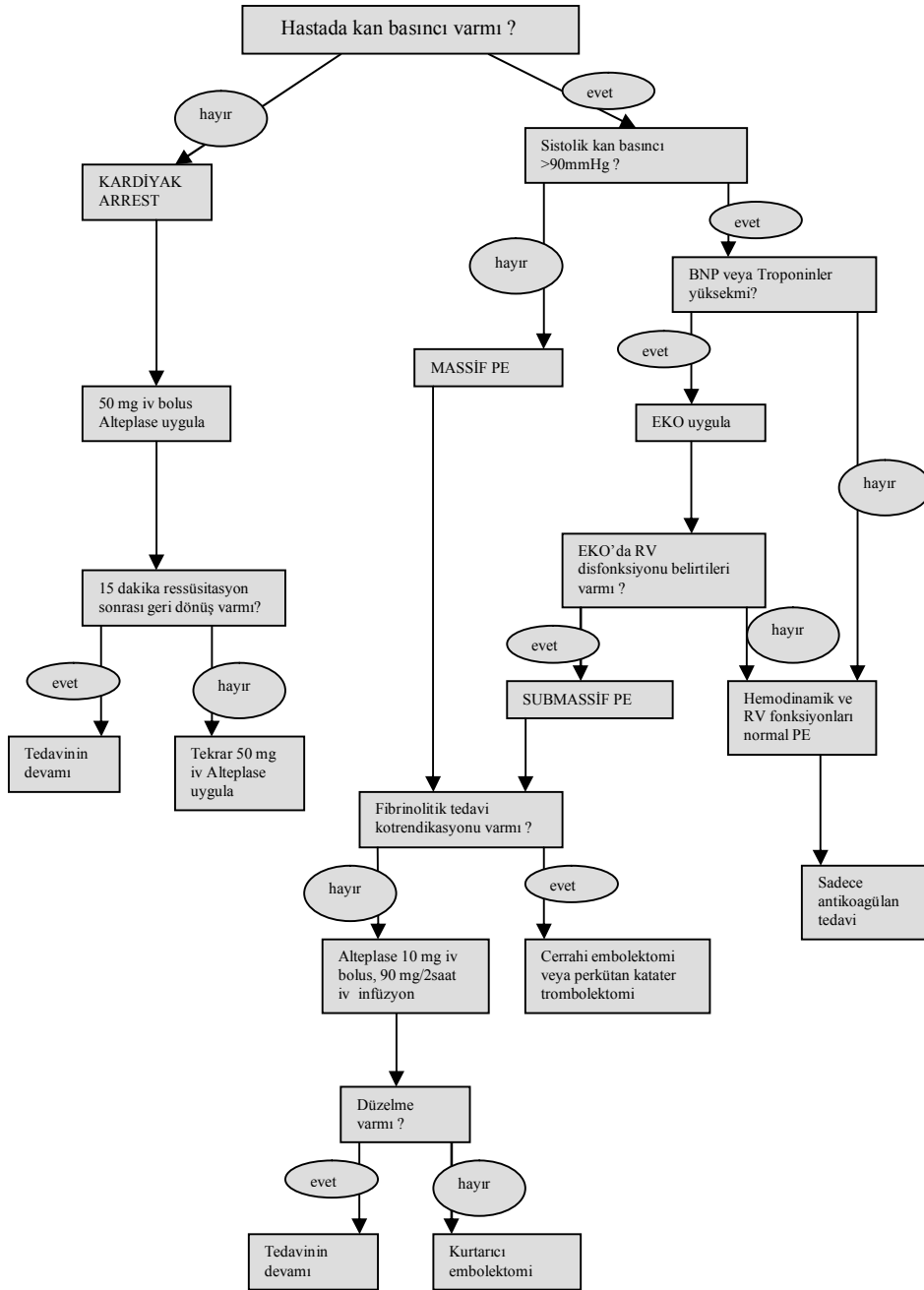
Her hastada fibrinolitik ihtiyacı titiz bir şekilde değerlendirilmelidir. Çünkü intrakraniyal kanama riski % 0,3 gibi yüksektir. Fibrinolizis hayatta kalım açısından klinik olarak faydalıdır. En son ICOPER verilerinde, fibrinolizisin 90 günlük mortalite ve rekürens oranlarını azaltmadığı görülmüştür. Submassif PE'de MAPPET-3 (The Management and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial) çalışmasında, Alteplase alan hastaların tedavi süresinin kısaldığı görülmüştür (41).

Massif veya submassif PE'de fibrinolitik tedavi kontrendike olduğu veya başarısız olduğu durumlarda cerrahi embolektomi göz önüne alınabilir. İlave olarak paradoksal emboli, dirençli sağ kalp trombusu, kardiyopulmoner resüsitasyonda hemodinamik veya respiratuar ihtiyacın sağlanmasında cerrahi embolektomi düşünülmelidir. Cerrahi

embolektomi massif PE'de uzmanlaşmış merkezlerde etkili ve güvenli bir şekilde uygulanabilir (42).

Katater temelli pulmoner embolektomi daha çok akut PE'de primer tedavide uygulanan bir yöntemdir. Katater temelli strateji, fibrinolizis ve açık cerrahinin kontrendike olduğu hastalarda göz önüne alınmalıdır. Katater temelli embolektomi PE semptomlarını ortaya çıktığı ilk 5 günde, yani taze trombüs olduğu zaman uygulanırsa oldukça başarılıdır (38).

Şekil 2. Pulmoner embolide tedavi algoritması (35).



### **Antikoagülan tedavi:**

PE yönetiminde hastalar primer tedaviye gidemediğinde antikoagülasyon kritik bir rol oynar. Çoğunlukla UFH 80 U/kg bolus ve ardından aktive parsiyel tromboplastin zamanını (aPTT) 1.5-2.3 katına (60-80sn) çıkacak şekilde titre edilerek 18 U/kg/saat sürekli infüzyon uygulanır (30). Kilogram temel alınan nomogramlarda terapötik antikoagülan seviyesi çok hızlı bir şekilde sağlanabilir. Fibrinolizide miyokard infarktüsündeki uygulamadan farklı olarak, PE'de t-PA uygulanırken heparin sonlandırılır ve aPTT normal sınır değerinin iki katından daha az oluncaya kadar tekrar başlanmaz (32,38).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (LMWH)'den Enoksoparinin, intravenöz anfraksiyone heparin kadar etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. LMWH'le monoterapi, oral antikoagülan alamayanlarda ümit verici olarak görünmektedir. İlave olarak subkütan uygulanır ve laboratuvar monitörizasyonuna ihtiyaç duyulmaz. Anfraksiyone heparin büyük oranda karaciğerden, LMWH ise böbreklerden atılır (38). Kronik böbrek hastalığı, gebelik, massif obezite, gizli kalmış kanama durumlarında laboratuvar monitörizasyonu faydalı olabilir. Anti-Xa testi yardımcı olabilir ancak anti-Xa düzeyi antitrombolitik etki ve kanama riski açısından tartışmalıdır (43,44,45).

Warfarin gibi oral vitamin K antagonistleri hastane dışında tedavi edilen VTE'de uygulanan bir antikoagülandır. Oral antikoagülan genellikle heparin, LMWH ile eş zamalı olarak başlanır ve en az 5 gün uygulanmalıdır. PE hastasında hedef INR (International normalized ratio) değeri 2 ile 3 arasında olmalıdır. Warfarin ile antikoagülan tedavide ilaç-besin, ilaç-alkol, ilaç-ilâç etkileşimleri hesaba katılmalıdır (46,47).

VTE'de rekürrens riskinden dolayı antikoagülasyon optimal sürede uygulanmalıdır. Hastalarda DVT ve PE'nin nedenleri geridönüşümsüz değildir yüksek riskli kronik hastalıklarda standart antikoagülasyon tamamlandıktan sonra rekürren VTE gösterilmiştir (38). ACCP (Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Koleji); zamanla sınırlı risk faktörleri (travma, cerrahi) gibi durumlarda veya reversibl ilk VTE'de 3 ay, idiopatik VTE'nin ilk epizodunda 6 ay, tekrarlayan idiopatik VTE'de veya devamlı risk faktörlerinde (trombofilia) 12 ay, semptomatik izole baldır ven trombozunda 6 ile 12 hafta süresince antikoagülan tedavi önermektedir (28).

**İnferior Vena Cava (IVC) Filtresi** : IVC filtresi antikoagülasyonun kontrendike olduğu hastalarda endikedir. Ayrıca yeterli antikoagülasyona rağmen tekrarlayan PE ve açık cerrahi embolektomi yapılan hastalarda kullanılabilir (48). En son ICOPER analizlerinde IVC filtreleriyle ilişkili olarak 90 günlük mortalitenin azaldığı kayda alınmıştır, buna rağmen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Antikoagülasyonun geçici olarak kontrendike olduğu hastalar için IVC filtresinin uygulanabilirliği ve geri alınabilirliği dikkate alınmalıdır (49).

### **Önleme:**

VTE profilaksisi mekanik ve farmakolojik olarak uygulanmakla beraber hastaneler arasında uygulamalar farklıdır. Özellikle postoperatif hastalarda taburculuk sonrasında VTE riski vardır. Onkolojik veya ortopedik operasyonlarda profilaksi 4-6 haftaya kadar uzar. Mekanik profilakside dereceli kompresyon çorapları ve aralıklı pnömatik kompresyon venöz kan akımını artırır ve endojen fibrinolizisi artırabilir (38,50). Farmakolojik profilakside UFH (5000U SC günde 3 defa), LMWH (Enoxaparin 30-40mg SC günde 2 kez, Fondaparinux 2.5mg SC günlük olarak), Warfarin (hedef INR 2-3 olacak şekilde) oral kullanılmaktadır (50). LMWH, Warfarin ve Fondaparinux nörocerrahi hastası gibi yüksek riskli popülasyonda, mekanik ve farmakolojik kombinasyonda faydalı olabilir. Günlük subkütan Enoksaparin uygulamasının, akut medikal hastalık nedeniyle hastanede yatan hastalarda VTE riskini azalttığı gösterilmiştir (38). Ortopedik hastalarda taburculuk sonrası VTE riski yüksektir, Fondaparinux (2.5mg/gün/sc) kalça protezi, major diz cerrahisi, kalça fraktürü tamiri geçiren hastalarda VTE riskini, etkili ve güvenli bir şekilde azaltmaktadır. Abdominal ve pelvik cerrahi sonrası postoperative VTE riski yüksektir. ENOCAN II (The Enoxaparin and Cancer) çalışmasında enoksaparin profilaksi süresinin uzatılmasıyla VTE riski azalmıştır (51,52).

### **D. İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (IMA)**

İnsan serum albumini kanda en fazla bulunan proteindir ve serum albumin konsantrasyonu 3.5-5.3 g/dL dir. Karaciğerde sentezlenir ve plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur. 585 aminoasitlik primer zincirden meydana gelen insan serum albumini 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden meydana gelmiştir (53).

Plazma onkotik basıncının ayarlanmasında önemli olan albumin, kan pH'sının ayarlanmasında da tampon görevi görür. Aminoasit deposu gibi görev yaparak karaciğerin protein sentezi aktivitesini destekler. Tiroksin, bilirübin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi bir çok ilacın, kalsiyum, magnezyum, hemin gibi metabolizma için önemli ya da toksik olan organik veya inorganik bir çok maddenin taşınmasında görev alır (54).

Akut iskemik durumlarda, Albuminin N-terminus bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir varyant metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve IMA olarak bilinir (55).

David Bar ve Bhagavan gibi araştırmacılar tarafından 90'lı yılların sonunda miyokard iskemisinin değerlendirilmesi amacıyla albuminin kobalt bağlama kapasitesindeki değişme prensibine dayanan çalışmalar yapılmıştır. Bu test insan serum albumininin N terminal bölgesinin myokard iskemisi sırasında kobalta bağlanmasında azalma olduğunun tespitine dayanmaktaydı (56,57).

David Bar ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada Perkütan Koroner Anjioplasti ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında IMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan angioplasti ile de reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat kadar bir süre sonrasında IMA kan konsantrasyonlarının beklenen iskemisi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edildi (58).

Koroner iskemi sırasında albuminin IMA modifikasyonuna neden olan mekanizma tam olarak açıklanamamışsa da David Bar ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmayla bu modifikasyonun albuminin N terminal bölgesindeki N-Asp-Ala-His-lys dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığı gösterilmiştir. İskemi veya reperfüzyon esnasındaki serbest radikallerin oluşması, asidoz sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücrel değişimler N terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlar olarak suçlanmıştır (57,59).

Asidozla ilişkili iskemide yeterli oksijen desteği dokulara sağlanamadığından anaerobik hücrel metabolizma meydana gelir, laktik asit ortamda artarken Na-K ATPaz pompası da çalışmayarak ortamdaki ATP azalır. Zweier ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında kardiyak fonksiyon bozuklukları sonucunda meydana gelen iskemi durumunda kan dolaşımında serbest radikallerin arttığını göstermişlerdir (60).

Bakır ve demir kanda normalde fizyolojik olarak oldukça bol bulunan moleküllerdir ve dolaşımda transferrin, albumin, seruloplasmin gibi taşıyıcılarına bağlı olarak ya da

intraseküller ortamda bulunurlar. Vücudun herhangi bir bölgesinde iskemiyin başlamasından kısa bir süre sonra intraseküller ortamdaki veya taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirler bağlandıkları proteinlerden veya intraseküller ortamdan dolaşıma salınarak serbest konsantrasyonlarında artma meydana gelir (61).

Bu redoks aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkileri sonucunda reaktif oksijen zararlı ürünleri meydana gelir. Dolaşımda bulunan askorbik asit gibi indirgeyici maddelerin varlığında  $Cu^{2+}$  bir elektron alarak  $Cu^+$  ya indirgenir. Oluşan indirgenmiş bakırlar ortamdaki oksijenlerin süperoksit radikallerine dönüşmesine neden olur. Süperoksit dismutaz enzimi dokularda oldukça fazla bulunan ve süperoksitleri hidrojen peroksit  $H_2O_2$  ve oksijene çeviren bir enzimdir. Normalde bu oluşan  $H_2O_2$  ikinci bir enzim olan katalaz enzimi ile su ve oksijene çevrilerek zararsızlaştırılır. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller varlığında süperoksit/ metal/  $H_2O_2$  arasında meydana gelen Fenton reaksiyonları sonucunda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel olarak zararlı serbest OH radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar ( 62).

Oluşan bu serbest OH radikalleri protein, nükleik asitler ve lipidlerin hasara uğramasında önemli rol oynar. Albumin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları spesifik fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel bir zarara uğrar. Açığa çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomları bu zincir reaksiyonun oluşmasını sürekli tetiklerken albumin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albumin de bir taraftan IMA oluşturmaya devam eder (62,63).

Yapılan bir çok çalışmada albuminin N terminal bölgesinin geçiş metalleri için bağlanmaya spesifik aminoasit dizisi gösterilmeye çalışılmıştır. Özellikle kobalt, nikel ve bakır gibi geçiş metallerinin bağlanmasında önemli olan N terminal bölgenin ilk 3 aminoasidi aspartik asit, alanin ve histidindir (64).

David Bar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu bölgenin 4. aminoasidinin Lizin olduğunu göstermişlerdir. Özellikle 3. pozisyondaki Histidinin bakırın bağlanmasında en önemli aminoasit oldukları gösterilmiştir (64). Sokolowska ve arkadaşları tarafından yapılan başka çalışmalarda albuminin başka kısımlarında ikinci ve zayıf bağlanma bölgeleri de bulunmuş fakat bu bölgelerin fizyolojik fonksiyonları ve önemi tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Kobaltın bu bölgelere zayıf bağlanması deneysel olarak da gösterilmiştir (65,66).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 17.01.2008 tarihinde etik kurul onayı alındıktan sonra Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalında planlandı. Biokimya, Histoloji ve Embriyoloji, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dallarını ile birlikte Deney Hayvanı Yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarında yürütüldü.

#### A)-Deney Protokolü:

Bu çalışmada 24 adet erişkin, dişi Yeni Zelanda cinsi tavşan kullanıldı. Tavşanların ağırlıkları 2-2.5 kg arasında olup hepsi aynı ortam ve beslenme koşullarında muhafaza edildi. Tüm tavşanlar deneyden 12 saat önce aç bırakıldı, bu süre içinde sadece su içmelerine izin verildi. Oniki saat açlığı takiben tavşanlara 50mg/kg Ketamin Hidroklörür ve 5mg/kg Xylazin intramusküler olarak baldır kasına uygulandı ve deneydeki tüm tavşanların ilk olarak dorsal kulak venleri 24 nolu intraket ile kataterize edildi.

Deneyde her biri 6 adet tavşandan oluşan Grup I, Grup II, Grup III, Grup IV olmak üzere, 4 grup randomize olarak oluşturuldu.

- Grup I : Kontrol grubu
- Grup II : İzole DVT oluşturulacak grup
- Grup III : DVT ve PE oluşturulacak grup
- Grup IV : İzole PE oluşturulacak grup

Benzer koşullar ve ortamda tüm tavşanlardan kulak veninden 5 ml kan alındı. Tüm tavşanların kasık bölgeleri traş edilerek Povidon İyod ile saha temizliği yapıldıktan sonra inguinal bölgeden yaklaşık 1.5 cm'lik insizyon yapılarak iliak ven ortaya çıkarıldı. Sadece Grup III ve Grup IV'teki tavşanlarda iliak ven kateterizasyonu ile alınan kan bekletilerek 1 saat içinde otolog pıhtı oluşturuldu (jelatin kıvamı oluşuncaya kadar).

Grup I, kontrol grubundaki tüm tavşanlara inguinal insizyon yapılarak iliak ven ortaya çıkarıldı (Resim 1).

Grup II, İzole DVT grubunda ortaya çıkarılan iliak ven literatür verilerine uygun olarak staza bağlı DVT oluşturmak amacıyla 3/0 ipek ile ligate edildi.

Grup III, DVT ve PE beraber oluşturulduğu grupta iliak ven ortaya çıkarılıp 12G intraket ile kataterize edildi (Resim2). DVT oluşturmak için kataterin distalinden 3/0 ipek ile ligasyon uygulandı ve cilt kapatıldı (Resim 3). PE oluşturmak için kataterden iki adet 4 mm çapında 5 mm uzunluğunda pıhtı, 2 cc SF içinde verildi.

Grup IV, izole PE grubunda iliak ven ortaya çıkarılıp 12G intraket ile kataterize edilip sadece PE oluşturmak için ligasyon uygulanmadan kataterden iki adet 4 mm çapında, 5mm uzunluğunda pıhtı, 2 cc SF içinde verildi (Resim 4).

Grup I ve Grup II, tavşanlara sonuçlara etki etmemesi ve şartları standardize etmek için 2 cc SF kulak veninden ayrıca verildi.

Deney süresince tüm tavşanlara 4 ml/dakika olmak üzere maske ile O<sub>2</sub> verildi, solunum hızı ve O<sub>2</sub> satürasyonu monitörize edildi.

Stazın sebep olduğu DVT modelleri ve PE için kullanılacak pıhtının ortalama çapı planlanırken, PE ve DVT ile ilgili deneysel çalışmalardaki literatürlerden örnek alındı (9).

Deneyde kullanılan tüm tavşanlardan 0, 1, 3 ve 6'cı saatlerde D-Dimer ve IMA ölçümleri için kan alındı. Altıncı saat kan alımı sonrasında spiral tomografik inceleme yapıldı. Tüm işlemlerin tamamlanması sonrasında tavşanlara 200 mg Sodyum Pentotal verilerek ötenazi uygulandı. Ötenazi sonrasında torakotomi uygulanarak (Resim 5) histopatolojik inceleme için akciğer dokusu çıkarılıp (Resim 6), %10'luk formaldehit solusyonu içersine konuldu.

## **B) Laboratuvar analizleri:**

### **1. IMA ve D-Dimer analizi:**

Tüm gruplardan 0, 1, 3 ve 6'cı saatlerde 2cc kan alındı santrifüj edilerek -80 derecede muhafaza edildi.

IMA kan konsantrasyonlarını ölçmek için kullanılacak numuneler endorf tüplere pipetlenerek -80°C'de saklandı. Serum elde etmek için antikoagülansız vakuteinerli tüpler kullanıldı. Serum örnekleri 3000 rpm'de 15 dk'lık santrifüjü takiben elde edildi. IMA seviyelerini belirlemek için albumin kobalt bağlama testinden faydalanıldı, albumine kobaltın azalan bağlanma kapasitesini Bar ve arkadaşları tarafından geliştirilen hızlı ve kolometrik tayin metoduyla değerlendirildi (52). 200 µL tavşan serumları cam tüplere eklendi ve üzerlerine % 0.1'lik 50 µL CoCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O ( Sigma ) yavaşça karıştırıldıktan sonra yeterli kobalt albumin bağlanması sağlanması amacıyla 10 dakika beklendi. Renklendirici

ajan olarak 50 µL 1.5 mg/mL'lik Dithiothreitol (DTT) eklendi. İki dakika beklendikten sonra 1 mL % 0.9'luk NaCl, kobalt ve albumin arasında meydana gelen bağlanmayı durdurmak amacıyla eklenerek reaksiyon durduruldu. Her bir numune için numune körü yapıldı. DTT eklenen aşamada, 50 µL 1.5 mg/mL'lik Dithiothreitol (DTT) yerine 50 µL distile su konarak DTT'siz serum kobalt körü hazırlandı. Numune absorbansları spektrofotometrede (Shimadzu, UV1601) 470 nm ölçüldü. DTT'li örneklerdeki renk oluşumu kör tüplerindeki renk oluşumuyla karşılaştırılarak sonuçlar absorbans ünitesi (ABSU) cinsinden rapor edildi.

D-dimer analizi için ELISA testi kullanıldı, D-dimer seviyeleri vakuteinerli %3.2 sodyum sitrat içeren tüplerde STAR (Diagnostica stago, Albio) otoanalizöründe çalışılarak, mg/ml cinsinden kaydedildi.

## **2. Tomografik analiz:**

Spiral kompitörize tomografik (sCT) pulmoner anjiyografi, 6. saat kan alımını takiben, 2 ml/kg kontrast madde Iemeron (Bracco, Milano, Italy 300mg iodine/ml) intravenöz olarak 4 ml/saniye injekte edilerek uygulandı. sCT (Siemens Somatom Sensation, Germany) 16 kesitte tarama yapıldı. sCT'de PE tanısında kriter olarak, non-oklüzif endolüminal embolus veya tam oklüzif embolusun izlenmesi esas alındı. sCT, çalışma protokolü ve sonuçlardan habersiz olarak deneyimli radyologlar tarafından analiz edildi.

## **3.Histolojik analiz ve boyama:**

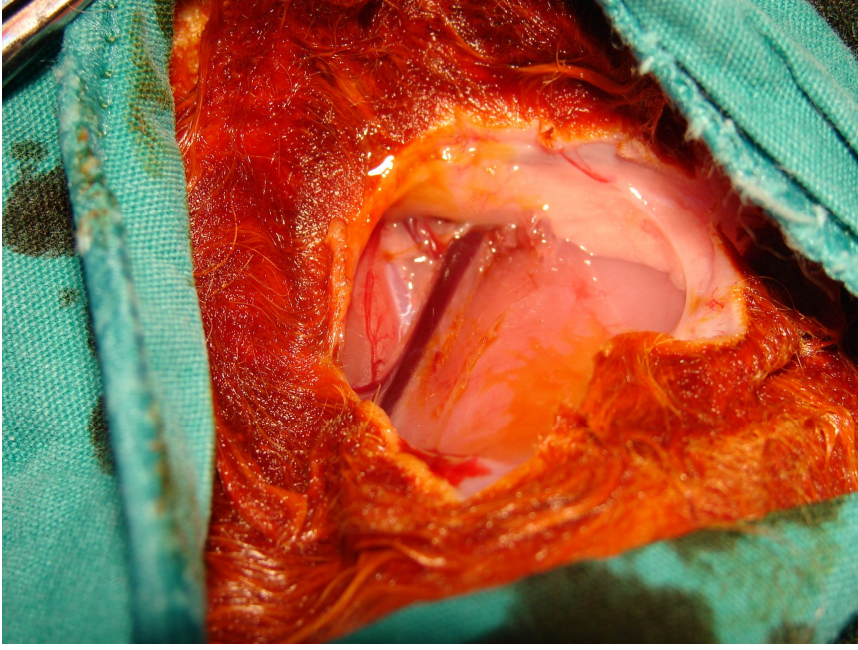
Tüm tavşanların akciğer dokusu deneyin başlangıcından 7 saat sonra torakotomi ile çıkarıldı. Dokular ışık mikroskopunda incelenmek için %10'luk formaldehit solusyonu içerisine konuldu. Rutin ksilol-alkol serilerinden sonra parafin bloklara gömülerek mikrotomla 5 mikron kalınlığında kesildi ve Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandı. Tavşanların akciğer dokuları, çalışma protokolü ve sonuçlardan habersiz bir histolog tarafından değerlendirildi.

## **4.İstatiksel analizler:**

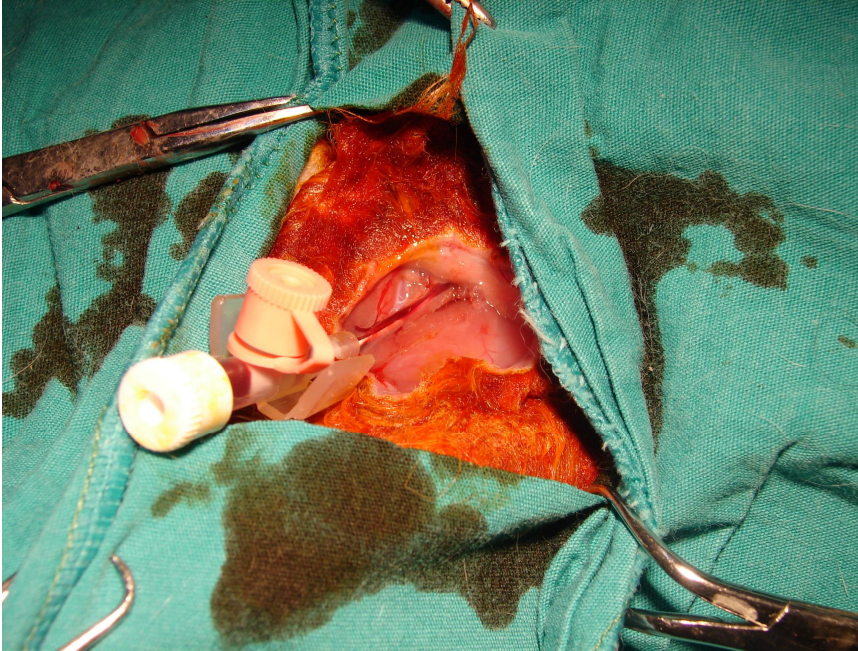
İstatiksel analizler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 13.0 (Chicago, USA) uygulanarak gerçekleştirildi. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal

Wallians variance analizi (The Mann Whitney U testi ile düzeltilmiş Bonferroni testi) ve IMA seviyesindeki değişikliklerin analizinde Fridman's testi (Wilconox testi ile düzeltilmiş Bonferroni testi) kullanıldı. İstatiksel olarak  $P<0.05$  değerler anlamlı kabul edildi.

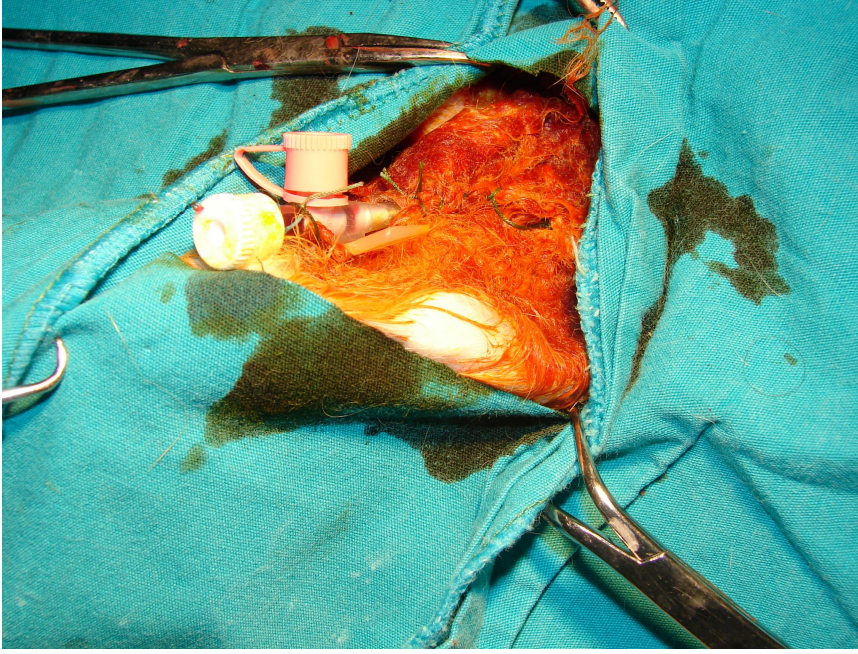
Resim1. İnguinal insizyon ve iliak venin ortaya çıkarılması.



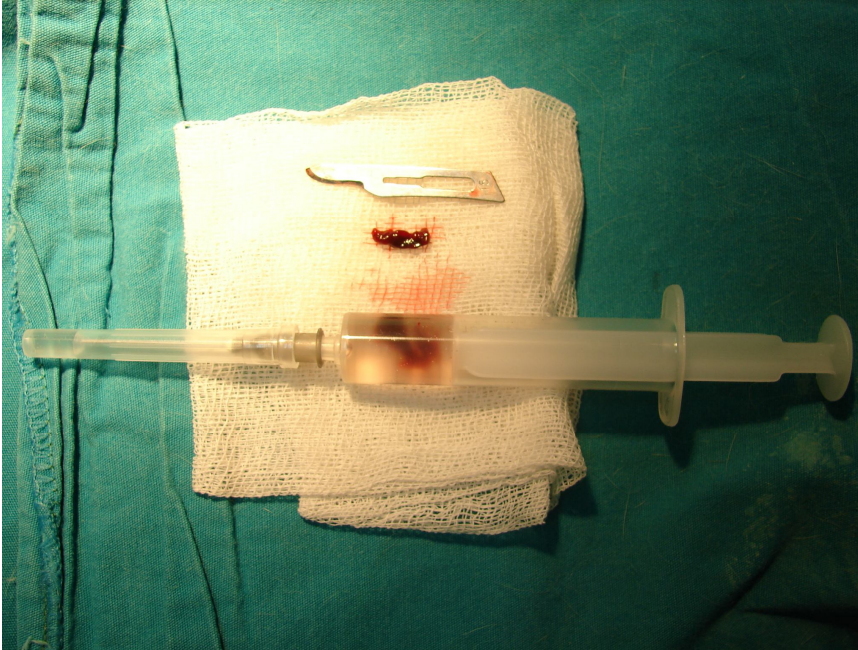
Resim2. İliak ven kateterizasyonu.



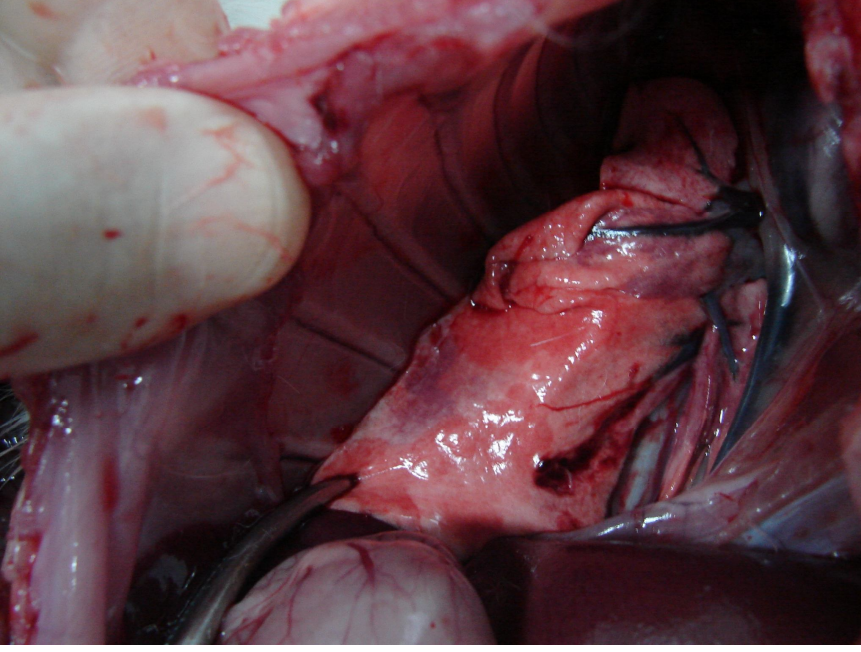
Resim 3. Ligasyon ve kateterizasyon.



Resim 4. III ve IV gruba verilen pıhtı.



Resim 5. Torakotomi ile akciğer dokusunun eksizyonu.



Resim 6. Eksize edilen akciğer dokusu.



#### IV. BULGULAR

Tüm tavşanlarda (n=24) 6 saatlik sağkalım sonrasında 0, 1, 3 ve 6'cı saatlerde IMA ve D-dimer kan düzeylerine bakıldı; ortalama IMA ve D-dimer seviyeleri Tablo 5, Grafik 1 ve Tablo 6, Grafik 2'de gösterildi.

Sonuçlar değerlendirildiğinde Grup III ve Grup IV'te bulunan tavşanlarda IMA seviyeleri Grup I ve Grup II'den istatistiksel olarak yüksek ve anlamlı bulundu (1.saat için  $p<0.00005$ , 3.saat için  $p<0.0005$  ve 6.saat için  $p=0.001$ ). Grup I ve Grup II'deki ortalama IMA seviyeleri arasında, ayrıca Grup III ve Grup IV'teki ortalama IMA seviyeleri arasında fark yoktu (tüm zamanlar için  $p>0.05$ ).

Tüm gruplar için; IMA seviyesinin zamanla değişimi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olarak yükseldiği (Grafik 3) görülmektedir (Grup I için  $p=0.013$ , Grup II için  $p=0.002$ , Grup III için  $p=0.004$  ve Grup IV için  $p=0.001$ ).

D-dimer seviyeleri analiz edildiğinde; Grup III ve Grup IV, Grup I'le karşılaştırıldığında, 1'ci ve 6'cı saatlerde fark yüksek ve anlamlı, 3'cü saatte ise fark bulunmadı (1.saat  $p<0.0005$ , 3.saat  $p=0.105$  ve 6.saat  $p=0.003$ ). Grup III ve Grup IV, Grup II ile karşılaştırıldığında 1'ci saatte fark yüksek ve anlamlı, 6'cı saatte fark yoktu (1.saatte  $p<0.05$ , 6.saatte  $p>0.05$ ). Üçüncü saatte tüm gruplar arasında fark yoktu ( $p=0.105$ ).

Tüm gruplar için, D-dimer'ın zamanla değişimi incelendiğinde anlamlı olarak yüksek bulundu (Grafik 4, tüm gruplar için  $p<0.05$ ).

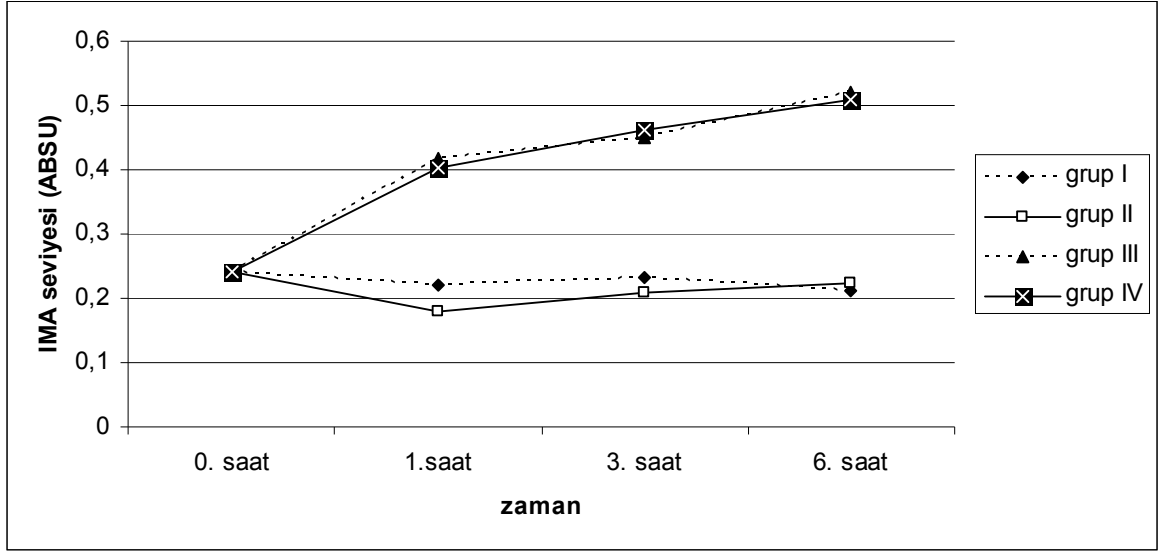
Tablo 5. Ortalama IMA seviyeleri.

Zaman	0.Saat IMA seviyesi (ABSU)		1.Saat IMA seviyesi (ABSU)		3.saat IMA seviyesi (ABSU)		6. saat IMA seviyesi (ABSU)	
	<i>Ort</i>	$\pm SD$	<i>Ort</i>	$\pm SD$	<i>Ort</i>	$\pm SD$	<i>Ort</i>	$\pm SD$
Grup I	0.240	0.0047	0.222	0.0201	0.231	0.0101	0.213	0.0140
Grup II	0.240	0.0047	0.178	0.0328	0.208	0.0254	0.224	0.0152
Grup III	0.240	0.0047	0.417	0.0795	0.451	0.0300	0.520	0.0629
Grup IV	0.240	0.0047	0.402	0.1193	0.461	0.0323	0.510	0.0555

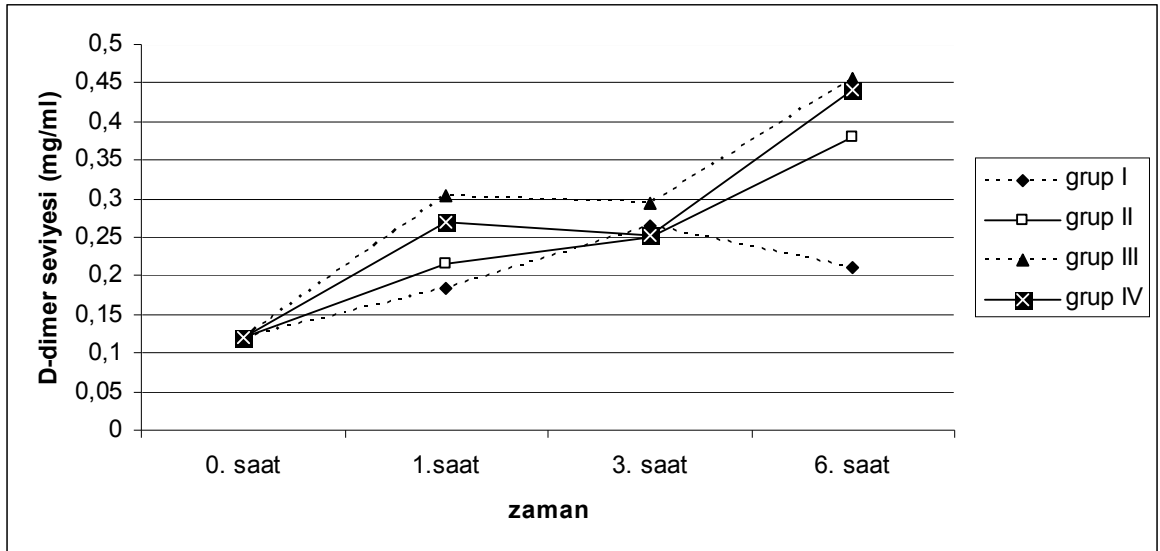
Tablo 6. Tüm tavşanlarda ortalama D-dimer seviyeleri.

Zaman	0. saat D-Dimer seviyesi (mg/ml)		1.saat D-Dimer seviyesi (mg/ml)		3.saat D-Dimer seviyesi (mg/ml)		6.saat D-Dimer Seviyesi (mg/ml)	
	<i>Ort</i>	$\pm SD$	<i>Ort</i>	$\pm SD$	<i>Ort</i>	$\pm SD$	<i>Ort</i>	$\pm SD$
Grup I	0.120	0.0400	0.185	0.0356	0.265	0.0350	0.210	0.0400
Grup II	0.120	0.0400	0.215	0.0242	0.251	0.0440	0.380	0.1029
Grup III	0.120	0.0400	0.303	0.0163	0.295	0.0207	0.455	0.0750
Grup IV	0.120	0.0400	0.270	0.0236	0.253	0.0242	0.441	0.0708

Grafik 3. IMA seviyesinin zamanla değişimi.



Grafik 4. D-dimer seviyesinin zamanla değişimi.

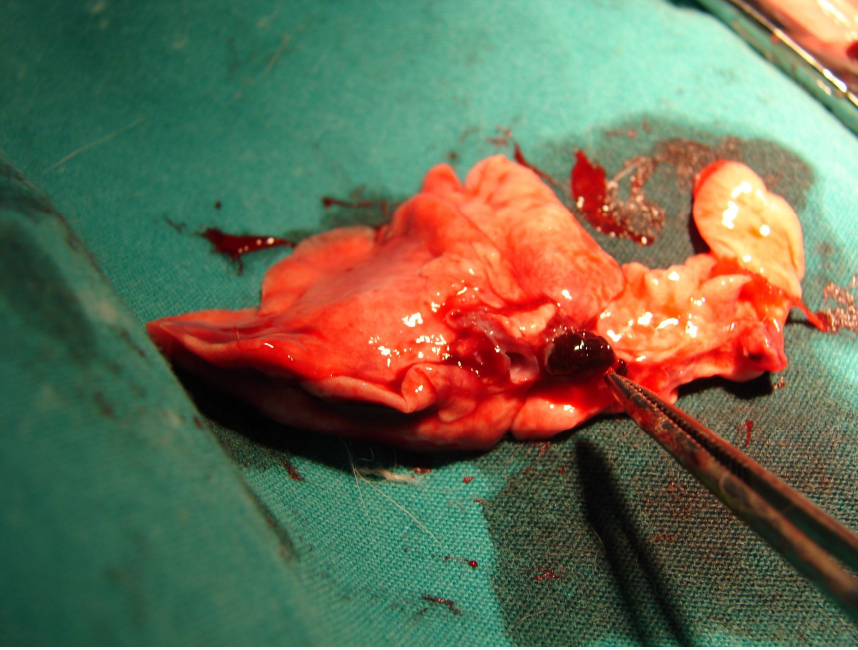


Histolojik olarak Hematoksilen-Eosin ile boyanan dokuların ışık mikroskobu ile yapılan incelemelerinde, PE ile uyumlu görünümeler elde edildi. İzole pulmoner emboli uygulanan grupta akciğer dokusunun ışık mikroskopik incelenmesinde alveolar epitelyumda değişiklikler, yaygın hemoraji, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve yer yer intraalveolar ödem izlendi (Resim 8).

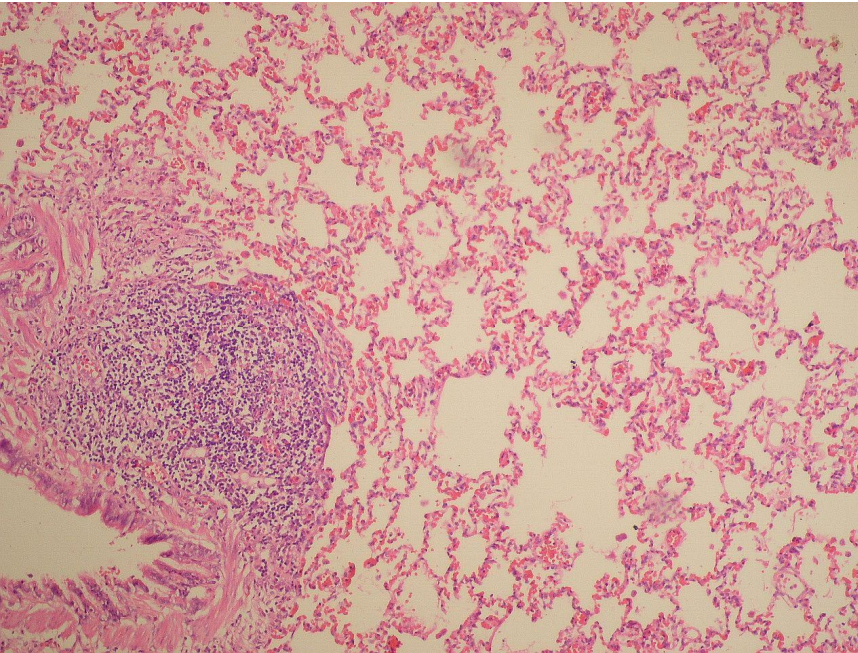
Derin ven trombozu ve pulmoner emboli uygulanan grupta histolojik olarak alveolar yapıdaki değişiklikler daha belirgin idi. Alveol yapısında düzensizlikler ve yer yer alveolar epitelyumda dejenerasyon izlendi. Ayrıca yaygın hemoraji, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, intraalveolar ve periarteriolar ödem izlendi (Resim 9).

Çekilen sCT'ler radyologlar tarafından değerlendirildiğinde PE oluşturulan gruplarda (grup III ve grup IV), Pulmoner arter ve/veya pulmoner arter dallarında PE ile uyumlu dolum defekti görüldü (Resim 10). Grup I ve Grup II'de ise PE ait bulgulara rastlanmadı.

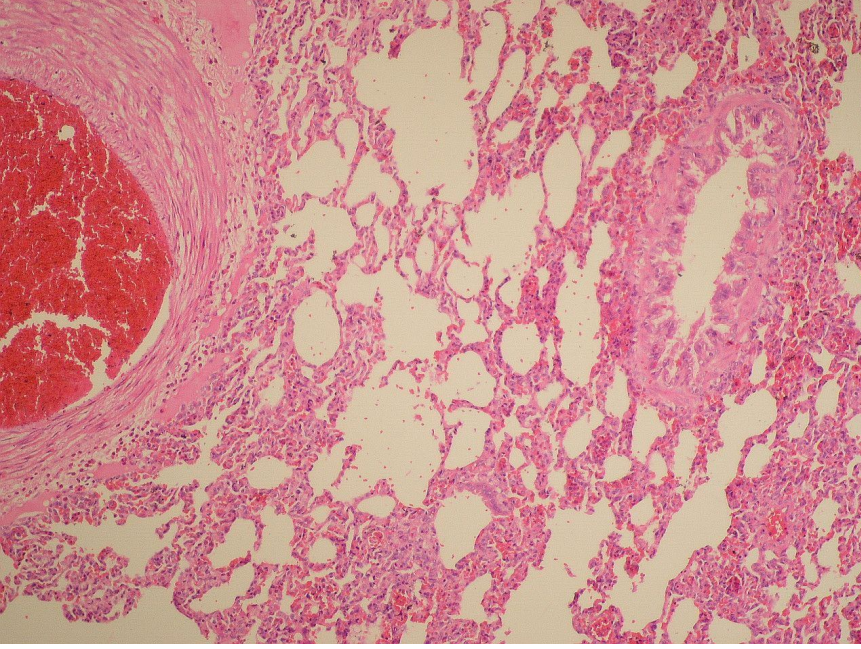
Resim7. Akciğer dokusunda emboli.



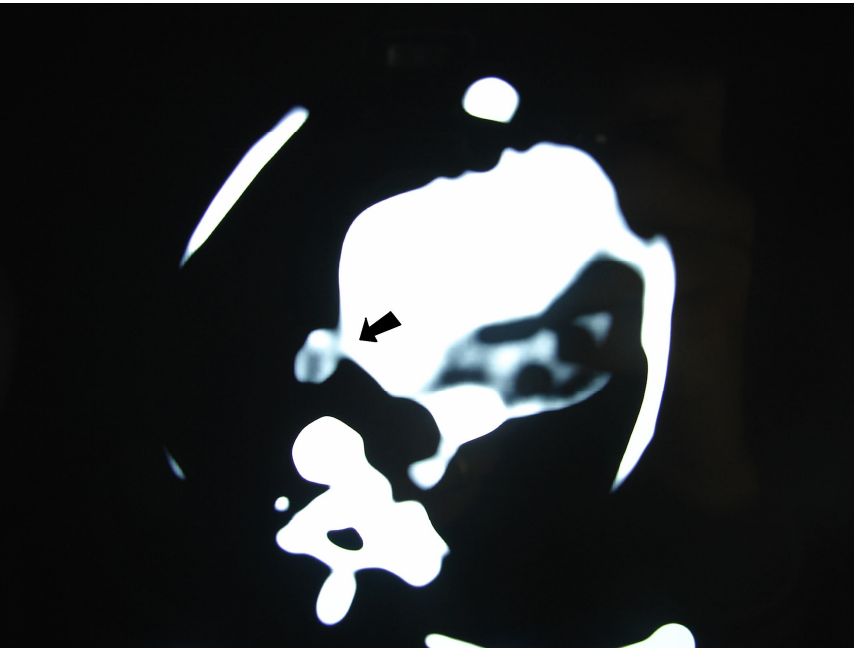
Resim 8. İzole PE oluşturulan preparatlarda histolojik olarak yaygın hemoraji, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve alveolar epitelyumda dejenerasyon izlenmekte (H&E x100).



Resim 9. DVT ve PE'nin beraber oluşturulduğu gruplarda histolojik olarak yaygın hemoraji, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, periarterioalar ödem ve alveolar epitelyumda yaygın dejenerasyon izlenmekte (H&E x100).



Resim 10. izole PE grubuna çekilen sCT'de ana pulmoner arterde dolum defekti.



## V. TARTIŞMA

Venöz tromboembolik hastalıkların (PE ve DVT) yıllık ortalama insidansı 71-171/100.000 olup. Venöz tromboembolizmin 2/3'nü DVT, 1/3'nü PE oluşturmaktadır (12,32). DVT'lu hastaların %30'u semptomatik, %40'ında asemptomatiktir PE geliştiği radyolojik uygulamalarla gösterilmiştir (30,33).

VTE tanısında çeşitli biokimyasal markırlar kullanılmıştır. Bunların en iyi bilineni ve bugün hala kullanılmakta olan D-dimer testidir. D-dimer testi fibrinoliziste, nonspesifik bir markırdır. VTE'de plasminin, fibrin pıhtılarını eritmesi nedeniyle endojen fibrinolizis meydana gelir ve hastaların nerdeyse tümünde D-dimer düzeyi yüksek tesbit edilir (31,33).

Literatürlerde var olan birkaç metaanalizde D-dimer testi, VTE tanısı ve dışlanması değerlendirilmiştir. Brown ve arkadaşlarını yapmış olduğu değerlendirme analizlerinde; D-dimer testi PE tanısı ve dışlanması kullanılmıştır. Analizlerin birinde, 11 çalışmada ELISA testi ile 2.126 hasta, diğer analizde ise 9 çalışmada latex turbidimetrik testi ile 1.901 hasta değerlendirilmiştir (67,68). İki çalışmadaki sonuçlar araştırmacılar tarafından değerlendirilip, ortak bir karara bağlandığında D-dimer için cutt-of değerı 500 ng/ml olarak rapor edildi. ELISA testinin PE tanısı için sensitivitesi %95, spesifitesi %45 olarak bulundu. Latex turbidometrik testinin sonuçları benzer olup sensitivitesi %93, spesifitesi %51 olarak not edildi. ELISA testinde, D-dimer komorbid olmayan hastalarda komorbid hastalara göre yüksek oranda spesifiteye sahipti, ancak sensitivitesi daha azdı. Testin spesifikliği üç günden fazla semptomları olan hastalarda ve yaşlılarda düşmekteydi. Araştırmacıların ortak kararı, her iki testte ELISA ve latex turbidometrik testinde D-dimer'in yüksek sensitiviteye sahip olduğu ve bu yüzden PE için düşük ve orta olasılıklı hastalarda, PE'nin dışlanmasında yardımcı olabileceği şeklideydi (69).

Bir başka çalışmada Heim ve arkadaşları alt extremitte DVT semptomlu hastalarda D-dimer testini uyguladılar. 23 çalışma 3.985 hastada üzerinde uygulandı. Araştırmacılar, DVT'nun dışlamada D-dimer testinin sensitivitesini %90'ın altında, spesifitesini ise yetersiz olarak not ettiler (70).

Stein ve arkadaşları D-dimer testinin, PE ve DVT tanısında uygunmasını içeren 78 çalışmayı dikkatli bir şekilde değerlendirdiklerinde; DVT için ELISA, kantitatif hızlı ELISA testinin, sensitivitesini sırayla %95 ve %96 oranında, PE tanısında ise ELISA ve

kantitatif hızlı ELISA testinin sensitivitesini %96 ile %97 gibi yüksek oranda buldular. Araştırmacılar ELISA testinin özellikle kantitatif hızlı ELISA testinin negatif prediktif değeri olduğu kanısında birleştiler. Negatif D-dimer testi, VTE tanısının dışlamasını destekleyici nitelikteydi (71).

Diğer yeni bir çalışmada, Wells skoru 2 den az olan negatif D-dimer testi ve takibinde negatif ultrasonografisi olan hastalarda VTE olasılığı düşük bulunmuştur. Pozitif D-dimer testinin DVT olasılığını belirgin bir şekilde artırmadığı ve klinik kullanımının sınırlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (26).

D-dimer, tromboz düşünülen hastalarda iyi bir negatif prediktif değere sahiptir ancak plazmada yüksek saptanması mutlak trombozu göstermeyebilir. Tromboz dışında diğer birçok neden D-dimer yüksekliği yapabilir (enfeksiyon, malinite, travma, aort disseksiyonu gibi). DVT düşünülmesine rağmen flebografi ile DVT olmadığı gösterilen hastaların %10-15'inde D-dimer pozitif saptanmıştır. Bununla birlikte D-dimer'in negatif olması kesinlikle trombozun olmadığı anlamını taşımaz (67,68,71).

Hastanede yatan hastalarda PE tanısı için başlangıçta görüntüleme testleri ile başlanmalıdır, çünkü komorbid durumlara sekonder olarak D-dimer düzeyi zaten yüksek bulunacaktır (34). D-dimer karaciğer hastalıkları, yüksek romatoid faktör, inflamasyon, malignite, travma, gebelik, yakın zamanda cerrahi ve ileri yaş gibi durumlarda yanlış pozitiflik verebilir. Aynı zamanda PE dışında DVT, aterosklerotik kalp hastalıkları, maligniteler, renal hastalıklar, mezenterik hastalıklar, serebrovasküler strok gibi hastalıklarda pozitif olabileceği akılda tutulmalıdır. Normal D-dimer düzeyi klinik olasılık ne olursa olsun PE için çok yüksek negatif prediktif değere sahiptir. Bir çalışmada, PE şüphesi olan 1.109 hastada D-dimer düzeyi normal bulunan 547 hastanın sadece 2'sinde PE gelişmiştir ve negatif prediktif değeri %99.6 olarak hesaplanmıştır. Tanısal algoritmanın içine D-dimer testinin dahil edilmesi torax tomografisi isteme sıklığını azaltarak maliyeti düşürebilir, fakat özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda testin tanısal değerinin azaldığı unutulmamalıdır (32).

Ayrıca D-Dimer testi gebelerde pulmoner embolinin dışlanmasında uygulanabilir değildir, gebelerde yanlış pozitiflik riskinin yüksek olduğu iyi bilinir (72).

PE vakalarının bir kısmında yüksek kardiyak biyomarkırlar tesbit edilmiştir. Yüksek kardiyak biyomarkırlar TTE yapıldığında, RV disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur ve erken ölümün bağımsız bir belirteçidir (39). Kardiyak troponinler RV

basıncının aşırı artışıyla ilişkili mikroyenfarklar sonucudur, BNP kardiyak miyositlerden RV'ün gerilme stresine cevap olarak salgılanır. Kardiyak biyomarkırlar PE'nin bir belirteci olmayıp, PE sonucu sağ ventrikül dilatasyonu ve sağ ventrikül mikroyenfarktı geliştiğinde artmaktadır (37,39).

İnsan serum albümininin ilk üç amino asidi kobalt, nikel ve bakır için bağlanma bölgelerini içermektedir, albüminin diğer bölgeleriyle karşılaştırıldığında çok hassas bölgelerdir (73). Akut iskemik durumlarda, Albuminin N-terminus bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir matabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve IMA olarak bilinir (74).

İskemi durumlarında albuminin metal bağlama kapasitesindeki değişikliklerle meydana gelen albuminin türevlerinin ölçülmesinin günümüzde bir çok iskemik hastalığın tanısında önemli ve kullanılabilir olduğu görülmüştür. Bar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada anjiyografi ile geçici iskemi meydana getirilen hastaların kanlarında IMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan anjiyoplasti ile reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat sonra IMA kan konsantrasyonları iskemi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edilmiştir (58).

Günümüzde akut göğüs ağrılı hastalarda miyokard iskemisi tanısında IMA ölçümü önerilmektedir (74). Yapılan geniş bir çalışmada, göğüs ağrısı ile acil servise gelen hastalarda akut koroner sendromun dışlanmasında IMA'nın %90 gibi yüksek oranda negatif prediktif değere sahip olduğu ve negatif kardiyak troponinler ve tanısız olmayan EKG'nin üçünün birarada değerlendirilmesiyle, negatif prediktif değerinin %97.1 oranına kadar yükseldiği saptanmıştır (75). Çeşitli çalışmalarda IMA düzeyi, serebral iskemi, miyokard iskemisi, mezenter iskemi, kas iskemisi, pulmoner iskemi gibi akut iskemik olaylarda yüksek olarak gösterilmiştir, bu sebeple tanısız bir makır olarak uygulanabileceği düşünülmüştür (19,21). Bazı durumlarda (son dönem böbrek hastalığı, bazı neoplazmalar ve karaciğer hastalıkları, hatta maraton koşucularında) IMA seviyesi yükselebilir (76).

Literatürler incelendiğinde PE tanısında IMA'nın tanısız değeri hakkında iki yayın bulunmaktadır. Türedi ve arkadaşlarının yaptığı ilk çalışmada, IMA'nın PE tanısını dışlamada alternatif bir markır olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada spiral bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile PE tanısı konmuş 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü kişide IMA düzeylerine bakıldığında, PE grubunda IMA seviyeleri sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (77).

İkinci çalışma ise yine Türedi ve arkadaşları tarafından yapılmış ve burda D-dimer ile IMA karşılaştırılmıştır. Bu çalışma 139 PE şüpheli hasta ve 59 sağlıklı kontrol grubundan oluşturulmuş, PE tanısında IMA'nın sensitivitesi %93, spesifitesi %75 olarak not edilmiştir. Aynı çalışmada D-dimer %98.9 oranında sensitif, %62.7 oranında spesifik olarak bulunmuştur. Bu çalışmalar PE'nin dışlanmasında IMA'nın yardımcı olabilecek bir markır olduğunu göstermektedir (78).

DVT ile IMA arasındaki ilişkiyi inceleyen bir yayın bulunmaktadır. Mentese ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, USG ve diğer yöntemlerle kesin tanı konulmuş DVT'lu 41 hasta ile 66 gönüllü sağlam bireyde kan IMA düzeylerine bakılmıştır. DVT grubundaki IMA seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek ve DVT'da IMA %80.5 sensitif, %71.2 spesifik bulunmuştur (79).

Bu çalışmalar bazı kısıtlılıklar içermesine rağmen VTE hastalıklarında, özellikle PE tanısı için alternatif olarak kullanılabilir bir markır hakkında yapılan ilk çalışmalar olduğundan oldukça değerlidir. Çünkü IMA ölçümü D-dimer'dan daha ucuz ve hızlı bir testtir. Tek bir hastanın IMA seviyesinin belirlenmesi saniyeler almaktadır ve yaklaşık maliyeti D-dimer'dan 100–200 kat daha düşüktür (77).

Birçok fizyolojik değişken (egzersiz, hidrasyon gibi) ve birçok hastalık (kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği gibi) IMA seviyelerini değiştirebilir. Çalışmamızın deneysel bir çalışma olması dolayısıyla bu durumlar dışlanmıştır.

Bu konudaki ilk deneysel çalışma olan çalışmamızda benzer şekilde IMA'nın PE tanısı için kullanılabilir olduğunu göstermiştir. Bizim oluşturduğumuz deney modelinde, İzole PE, PE ve DVT oluşturulan grupların IMA düzeyleri kontrol ve izole DVT gruplarına göre 1, 3, 6'cı saatte istatistiksel olarak yüksek ve anlamlı bulundu.

IMA seviyeleri DVT olup, olmamasından etkilenmeksizin PE olan iki grupta (Grup III, Grup IV) diğer gruplardan daha yüksek saptandı. Bu sonuç PE tanısında IMA'nın kullanılması yönündeki fikirler ile uyumluydu.

İzole DVT grubunda IMA seviyesi ile kontrol grubu IMA seviyesi arasında fark olmaması DVT'nun IMA düzeylerine etkisinin olmadığını düşündürmekle birlikte kesin bir şekilde bunu söylememiz bu çalışma ile mümkün değildir. Özellikle acil servislerde PE şüphesi olan vakalarda PE'nin dışlanmasında IMA kullanılabilir bir markır olarak gözükmektedir.

## VI. SONUÇ VE ÖNERİ

DVT ve PE'nin klinik bulgular yardımıyla tanısının konulması oldukça zor olan hastalıklardır. Her iki hastalık, aynı belirtileri veren diğer hastalıklarla karışır ve tanı koymak karmaşık bir hale gelir. DVT tanısının konulması ve erken tedavi edilmesi sonucunda PE gelişimide önlenecektir. Aynı zamanda bu hastalarda tedavi sonrası uzunca bir süre profilaksi gerekmektedir. DVT tanısını koymada kontrastlı venografi altın standarttır. Ayrıca doppler ultrasonografi ve bilgisayarlı alt pelvik venografi (PE şüphesinde pulmoner CT anjiyografi ile eş zamanlı olarak) uygulanabilmektedir.

PE hayatı tehdit eden bir hastalık olup tanın geciktiği veya yanlış tanı konulduğunda mortaliteyle seyreder. Özellikle akut göğüs ağrısıyla acil servise gelen hastalarda atlanmaması gereken hastalıklardandır. PE klinik semptomları; dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi gibi nonspesifiktir. Hastalara zamanında ve doğru tanı konulduğunda mortalite oldukça azalmaktadır. PE tanısını koymada altın standart pulmoner anjiyografidir. Zor ve her yerde uygulanamayan bir test olması nedeniyle klinik şüphe duyulan hastalardan önceleri V/Q sintigrafisi uygulanmış şu anda ise çoğu merkezde spira torax CT anjiyografi kullanılmakta olup daha hassas ve duyarlı bir görüntüleme yöntemidir.

Bu tetkiklerin çok pahalı oluşu, yaygın bir şekilde tüm merkezlerde uygulanamaması ve uygulama esnasında verilen kontrast maddelere karşı oluşabilecek reaksiyon riskleri nedeniyle ancak seçilmiş vakalarda uygulanabilmektedirler. Bundan dolayı daha hızlı, kolay ve ucuz bir yöntemle bu hastaların hangisinde görüntüleme yapacağımız konusunda bizi uyanan bir teste ihtiyaç duyulmaktadır. D-dimer bilinen bazı kısıtlılıklar nedeniyle bu ihtiyacı tamamen karşılayamamaktadır.

İskemi sonucunda Albümin değişikliğe uğrar bakır, nikel ve kobalt gibi geçiş metalleri bağlama kapasitesi azalır. Bunun sonucunda albuminin bir varyantı olan IMA olarak adlandırılan protein oluşur.

Bizim oluşturduğumuz deney modelinde izole PE, PE ve DVT oluşturulan gruptaki IMA düzeyleri, kontrol grubuna ve DVT grubuna göre istatistiksel olarak yüksek ve anlamlı bulundu. D-dimer değerlerinde ise DVT ve PE'nin beraber oluşturulduğu grup ile izole PE

grubu, DVT grubu ile karşılaştırıldığında 1. saate anlamlı fark varken 3. ve 6. saatlerde fark yoktu.

Çalışma sonuçlarına göre IMA, PE tanısında kullanılabilir ucuz, kolay elde edilebilir ve hızlı bir test olarak görülmektedir. VTE şüpheli hastalarda erken dönemde tanı koymamıza yardımcı olacak bir markır olarak gözükmektedir. VTE'in erken tanısında IMA'nin biyokimyasal bir markır olarak kullanılabilmesi için çok merkezli ve geniş çaplı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

## VII. ÖZET

### **İskemi Modifiye Albüminin Akut Pulmoner Emboli ve Derin Ven Trombozu tanısındaki yeri; Deneysel çalışma.**

Biz bu deneysel çalışmamızda, IMA'nın PE ve DVT tanısındaki değerini belirlemeye çalıştık.

Deney modelinde her biri 6 hayvandan oluşan 4 grupta 24 adet Yeni Zelanda cinsi erişkin dişi tavşan kullanıldı. Grup I kontrol, grup II DVT, grup III DVT ve PE, grup IV sadece PE grubu olarak sınıflandırıldı. İliak ven ligate edilerek DVT oluşturuldu ve iliak vende oluşturulan pıhtı, PE oluşturmada kullanıldı. Tüm gruplardaki tavşanlardan 0, 1, 3 ve 6. saatlerde D-dimer ve IMA ölçümleri için kan alındı.

PE oluşturulan grup III ve grup IV'teki tavşanlarda histolojik ve tomografik olarak PE gösterildi. Tüm tavşanlarda 1. saat, 3. saat ve 6. saatlerde ortalama IMA düzeylerine bakıldığında, grup III ve grup IV bulunan tavşanlarda IMA seviyeleri, grup I ve grup II'den istatistiksel olarak yüksek ve anlamlı bulunmuştur (1.saat  $p<0.00005$ , 3.saat  $p<0.0005$  ve 6.saat  $p=0.001$ ). Tüm gruplar için; IMA seviyesinin zamanla değişimi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olarak yükseldiği görülmekteydi (grup I  $p=0.013$ , grup II  $p=0.002$ , grup III  $p=0.004$  ve grup IV  $p=0.001$ ).

D-dimer seviyelerinde ise, grup III ve grup IV, grup I'le karşılaştırıldığında, 1. saat ve 6. saatlerde yüksek ve anlamlı, 3. saatte ise fark bulunamamıştır. (1.saat  $p<0.0005$ , 3.saat  $p=0.105$  ve 6.saat  $p=0.003$ ). Grup III ve grup IV, grup II ile karşılaştırıldığında 1. saatte fark yüksek ve anlamlı, 6. saatte ise fark yoktu (1.saat  $p<0.05$  ve 6.saat  $p>0.05$ ). Üçüncü saatte gruplar arasında fark yoktu ( $p=0.105$ ).

Deneysel çalışmanın sonuçları, IMA seviyesinin DVT ve PE tanısında yardımcı olabileceğini göstermektedir.

## VIII. SUMMARY

### **The Value of Ischemia-Modified Albumin in the Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism and Deep Venous Thromboembolism: an Experimental Study.**

In this experimental study, the value of ischemia modified albumin in the diagnosis of acute pulmonary embolism and deep venous thrombosis have been examined.

In this study, 24 mature, female, New-Zealand rabbits in four groups, each consisting of six animals were used. These were classified into group I, control group; group II, the deep venous thrombosis group; group III, deep venous thrombosis with pulmonary embolism group; group IV, the pulmonary embolism alone group. Deep venous thrombosis was produced by ligation of the iliac vein. The clot created in the iliac vein was used in establishing pulmonary embolism. Blood samples were taken from all groups at hours 0, 1, 3 and 6 for ischemia modified albumin and D-dimer measurement.

Pulmonary embolism was demonstrated in all rabbit groups III and IV by spiral CT and histologically. Measurement of mean ischemia modified albumin levels for all rabbits at hours 1, 3 and 6 revealed that mean ischemia modified albumin levels in groups III and IV were significantly higher than those in groups I and II (1.hour  $p < 0.00005$ , 3.hour  $p < 0.0005$  and 6.hour  $p = 0.001$ ). For all groups ischemia modified albumin levels were increased significant with time (group I  $p = 0.013$ , group II  $p = 0.002$ , group III  $p = 0.004$  and group IV  $p = 0.001$ ).

Measurement of mean D-dimer levels for all rabbits of at hours 1 and 6 revealed that mean D-dimer levels in groups III and IV were significantly higher than those in group I; however there was no difference in 3<sup>rd</sup> hour in the groups (1.hour  $p < 0.0005$ , 3.hour  $p = 0.105$  and 6.hour  $p = 0.003$ ). Measurement of mean D-dimer level for all rabbits revealed that mean D-dimer levels in groups III and IV were significantly higher than those in group II at 1<sup>st</sup> hour and there was no difference in the D-dimer levels in 6<sup>th</sup> hour (1.hour  $p < 0.05$  and 6.hour  $p > 0.05$ ). There wasn't also difference in 3<sup>rd</sup> hour ( $p = 0.105$ ).

The results of this experimental study demonstrates that ischemia modified albumin level may be useful in the differential diagnosis of pulmonary embolism and deep venous thrombosis.

## IX. KAYNAKLAR

1. Ascari E, Siragusa S, Piovella F. The epidemiology of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Haematologica* 1995; 80:36-41.
2. Bounameaux H, de Moellose P, Perrier A, Reber G. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thromb Haemost* 1994; 71:1-6.
3. Perrier A. Noninvasive Diagnosis of pulmonary embolism. *Haematologica* 1997; 82:328-31.
4. Troxler M, Thompso D, Homer-vanniasinkam S. Ischaemic skeletal increases serum ischemia modified albumin. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31:164-9.
5. Roy D, Quiles J, Sharma R, Sinha M, Avanzas P, Gaze D, Kaski JC. Ischemia-modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. *Clinical Chemistry* 2004; 50:1656-60.
6. Iliçin S, Biberoglu K, Suleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. Güneş kitabevi, İstanbul 2003; 2:815-22.
7. Gok H. Klinik kardiyoloji. Nobel tıp kitabevi, İstanbul 2002; 8:717-31.
8. Konuk M. The Hurst Kalp hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2001; 23:391-9.
9. Rectenwald JE, Deatrick KB, Suckheepod P, Lynch EM. Experimental pulmonary embolism: Effects of the thrombus and attenuation of pulmonary artery injury by low-molecular-weight heparin. *J Vasc Surg* 2006; 43:800-8.
10. Cam AJ, Luscher TF, Serruys PW. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, Blackwell Publishing 2006; 36:1067-88.
11. Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2006 ; 32:651-8.
12. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:4-8.
13. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353:1386-89.
14. Topol E.J. Textbook of Cardiovascular Medicine, Lippincott Williams& Wilkins Güneş Kitabevi, Ankara 2008; 110:1569-84.
15. Becattini C, Agnelli G. Pathogenesis of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:360-4.
16. Eppihimer MJ, Schaub RG. P-Selectin-dependent inhibition of thrombosis during venous stasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2483-8.
17. Kawai T, Annich GM, Meinhardt JP, Ichiba S, Brant DO, Bartlett RH. Effect of blood flow rate on thrombogenesis in a rabbit extracorporeal circulation model. *ASAIO J* 1999; 45:478-81.
18. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, Büller HR. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000; 83:5-9.
19. Lowe GD. Factor IX and thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 115:507-13.
20. Rand MD, Lock JB, van't Veer C, Gaffney DP, Mann KG. Blood clotting in minimally altered whole blood. *Blood* 1997; 88:3432-45.

21. Prydz H, Camerer E, Rottingen JA, Wiiger MT, Gjernes E. Cellular consequences of the initiation of blood coagulation. *Thromb Haemost* 1999; 82:183-92.
22. Alhenc-Gelas M, Arnaud E, Nicaud V, Aubry ML, Fiessinger JN, Aiach M, Emmerich J. Venous thromboembolic disease and the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes. *Thromb Haemost* 1999; 81:506-10.
23. Broze GJ. The tissue factor pathway of coagulation in Thrombosis and Haemorrhage. *Thromb Haemost* 1995; 74:90-3.
24. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, Elliott CG, Fedullo PF, Hales CA, Hull RD, Hyers TM, Leeper KV Jr, Morris TA, Moser KM, Raskob GE, Shure D, Sostman HD, Taylor Thompson B. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1043-66.
25. Ramzi DW, Leeper KV. DVT and pulmonary embolism: Part I. Diagnosis. *Am Fam Physician* 2004; 69:2829-36.
26. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1227-35.
27. Gottschalk A, Stein PD, Goodman LR, Sostman HD. Overview of Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II. *Semin Nucl Med* 2002; 32:173-82.
28. Ramzi DW, Leeper KV. DVT and pulmonary embolism: Part II. Treatment and prevention. *Am Fam Physician* 2004; 69:2841-8.
29. Heit JA. The epidemiology of venous thrombosis in the community: implications for the prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21:23-9.
30. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism. Part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114:28-32.
31. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: Part I: epidemiology and pathophysiology. *Circulation* 2003; 108:2726-9.
32. Okyay K, Cemri M, Cengel A. Acute pulmonary embolism. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5:221-6.
33. Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, Fitzpatrick P, Baker JL, Goldhaber SZ. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1475-8.
34. Ogawa Y, Nakao K, Itoh H, Suga S, Imura H. Molecular biology of the natriuretic peptide system. *Nippon Rinsho* 1992; 50:2885-92.
35. Fengler BT, Brady WJ. Fibrinolytic therapy in pulmonary embolism: an evidence-based treatment algorithm. *Am J Emerg Med* 2009; 27:84-95.
36. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, Kipfmüller F, Costello P, Goldhaber SZ, Schoepf UJ. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *JAMA* 2005; 293:2012-7.
37. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78:469-73.
38. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute Pulmonary Embolism: Part II: Treatment and prophylaxis. *Circulation* 2006; 114: 42-7.
39. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 108:2191-4.

40. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, Nielsens BE, Sandset PM. The association between the proximal extension of the clot and the severity of pulmonary embolism: a proposal for a new radiological score for PE. *J Intern Med* 2007; 261:74-81.
41. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347:1143-50.
42. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002; 105:1416-9.
43. Bounameaux H, de Moerloose P. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? *Thromb Haemost* 2004; 2:551-4.
44. Rice L, Attisha WK, Drexler A, Francis JL. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 2002 ;136:210-5.
45. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW; Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349:1695-702.
46. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, Rettie AE. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287:1690-8.
47. Joffe HV, Xu R, Johnson FB, Longtine J, Kucher N, Goldhaber SZ. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb Haemost* 2004; 91:1123-8.
48. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338:409-15.
49. Millward SF, Oliva VL, Bell SD, Valenti DA, Rasuli P, Asch M, Hadziomerovic A, Kachura JR. Günther Tulip Retrieval Vena Cava Filter: results from the Registry of the Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:1053-8.
50. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, Goldhaber SZ. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005; 352:969-77.
51. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1305-10.
52. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1298-304.
53. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein Eng* 1999; 12:439-46.
54. Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M and Suyama T. *Biotechnol. Blood Proteins* 1993; 227:293-8.

55. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? *Int J Cardiol* 2006; 108:410-1.
56. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19:311-5.
57. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003; 49:581-5.
58. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. 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.
59. Levine RL. Ischemia: From acidosis to oxidation. *FASEB J* 1993; 7:1242-6.
60. Zweier JL: Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart: evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. *J Biol Chem* 1988; 263:1353-7.
61. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, Berenshtein E, Uretzky G, Kitrossky N. Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: Possible predictive criteria for tissue injury. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90:1102-6.
62. Wardman P, Candeias LP. Fenton Centennial Symposium. Fenton Chemistry: An Introduction. *Radiation Research* 2006; 145:523-31.
63. Marx G, Chevion M. Site-specific modification of albumin by free radicals. *Biochem J* 1986; 236:397-400.
64. Lassac JP, Sakar B: Characterization of the copper (II) and nickel (II) transport site of human serum albumin. Studies of copper (II) and nickel (II) binding to peptide 1-24 of human serum albumin by <sup>13</sup>C and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. *Biochemistry* 1984; 23:2831-8.
65. Bal W, Christodoulou J, Sadler P, Tucker A. Multi-metal binding site of serum albumin. *J Inorganic Biochem* 1998; 70:33-9.
66. Sokolowska M, Krezel A, Dyba M, Szewczuk Z, Bal W. Short peptides are not reliable models of thermodynamic and kinetic properties of the N-terminal metal binding site in serum albumin. *Eur J Biochem* 2002; 269:1323-31.
67. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, Bermingham JM, Goldhaber SZ. In the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clin Chem* 2003; 49:1846-53.
68. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, Bermingham JM, Goldhaber SZ. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2002; 40:133-44.
69. Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Fam Med* 2007; 5:63-73.
70. Heim SW, Schectman JM, Saidaty MS, Philbrick JT. D-dimer testing for deep venous thrombosis. *Clin Chem* 2004; 50:1136-1147.
71. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140:589-602.
72. Boehlen F, Epiney M, Boulvain M, Irion O, de Moerloose P. Changes in D-dimer levels during pregnancy and the postpartum period. *Rev Med Suisse* 2005; 26:296-8.

73. Cho DK, Choi JO, Kim SH, Choi J, Rhee I, Ki CS, Lee SC, Gwon HC. Ischemia-modified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm. *Coron Artery Dis* 2007; 18:83-7.
74. Keating L, Bengler JR, Beetham R, Bateman S, Veysey S, Kendall J, Pullinger R. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emerg Med J* 2006; 23:764-8.
75. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, Christenson RH, Collinson PO, Goodacre SW, Januzzi JL, Jesse RL, Kaski JC, Kontos MC, Lefevre G, Mutrie D, Sinha MK, Uettwiller-Geiger D, Pollack CV. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J* 2006; 152:253-62
76. 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.
77. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Karahan SC, Yilmaz SE, Eroglu O, Nuhoglu I, Turan I, Topbas M. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2007; 25:770-3.
78. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Topbas M, Karahan SC, Yeniocak S, Turan I, Eroglu O, Ucar U, Karaca Y, Turkmen S, Russell RM. The value of ischemia-modified albumin compared with D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respir Res.* 2008; 9:49.
79. Mentese A, Mentese U, Turedi S, Gunduz A, Karahan SC, Topbas M, Turan A, Patan T, Turkmen S, Okur G, Eminagaoglu MS. Effect of deep vein thrombosis on ischaemia-modified albumin levels. *Emerg Med J* 2008; 25:811-4.