

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI
ANABİLİM DALI BAŞKANI
Doç. Dr. Başar CANDER

AKUT TROMBOEMBOLİK OLAYLARDA İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN(İMA)'İN
TANISAL DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Birsen ERTEKİN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Sedat KOÇAK

KONYA

2011

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
1. HEMOSTAZ	2
1.1. Pıhtılaşma Fizyolojisi	2
1.2. Pıhtılaşmanın Kontrolü	2
2. TROMBOZ	2
2.1. Klinikle İlişkisi	3
2. AKUT KORONER SENDROMLAR	4
2.1. Akut Miyokard İnfarktüsünün Fizyopatolojisi	5
2.2. Akut Miyokard İnfarktüsünün Tanısı	6
2.3. Risk belirlenmesi	9
2.4. Tedavi	11
3. SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR	13
3.1. İnsidans	13
3.2. İnme Risk Faktörleri	13
3.3. İnme Sınıflaması	14
3.4. Serebral İskemik İnfarktın Genel Mekanizmaları	15
3.5. İnmenin Etyolojik Tanısında Yardımcı İnceleme Metodları	15
3.6. Aterotrombotik İnmede Tedavi Yaklaşımları	16
4. AKUT PULMONER EMBOLİ	18
4.1. Epidemiyoloji	18
4.2. Etyoloji	18
4.3. Patofizyoloji	19
4.4. Klinik	19
4.5. Tanı Yöntemleri	20
4.6. Tedavi	22
5. PERİFERİK DAMAR HASTALIKLARI	23
5.1. PERİFERİK ARTER HASTALARI	23
5.1.1. Patofizyoloji	24
5.1.2. Klinik	24
5.1.3. Tanı	25
5.1.4. Tedavi	25

5.2.DERİN VEN TROMBOZU	26
5.2.1.Etiyoloji-Epidemiyoloji	26
5.2.2. Patofizyoloji	26
5.2.3. Teşhis	27
5.2.4.Laboratuvar İnceleme	27
5.2.5. Görüntüleme Yöntemleri	27
5.2.6. Tedavi	28
6.AKUT MEZENTERİK İSKEMİ	28
6.1. Patofizyolojisi	29
6.2. Klinik	29
6.3. Fizik Muayene	29
6.4. Laboratuvar	30
6.5. Radyografi	30
6.6. Tedavi	31
7.İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN	32
7.1.ALBUMİN-COBALT BAĞLANMA TESTİ	34
3. MATERYAL ve METOT	35
3.1.Biyokimyasal Analiz	36
3.2.İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
4.1.Gruplar arası CK-MB ve Troponin değerlerinin karşılaştırılması	38
4.2.Gruplar arası İMA değerlerinin karşılaştırılması	38
4.3.Gruplar arası İMA değerlerinin korelasyonu	39
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	55
7. ÖZET	56
8. ABSTRACT	57
9. TEŞEKKÜR	58
10.KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR:

AKS: Akut Koroner Sendrom
AMI: Akut Miyokard İnfarktüsü
AMeİ: Akut Mezenter İskemi
AHA: American Kalp Cemiyeti
ACC: American Kardiyoloji Derneği
ACB: Albumin-Cobalt Bağlanma Testi
ABSU: Absorbans Ünitesi
AİS: Akut İskemik Strok
BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografi
CoCl₂.6H₂O: Kobalt Klorür
CRP: C Reaktif Protein
DM: Diabetes Mellitus
DVT: Derin Ven Trombozu
DTT: Dithiothretiol
DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
EKG: Elektrokardiyogram
FDA: Food and Drug Administration
GA: Göğüs Ağrısı
HT: Hipertansiyon
İMA: İskemi Modifiye Albümin
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
NSTEMİ: ST Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü
NPV: Negatif Prediktif Değer
PE: Pulmoner Emboli
PPV: Pozitif Prediktif Değer
PDH: Periferik Damar Hastalığı
PAH: Periferik Arter Hastalığı
PCG: Perkütan Koroner Girişim

SVO: Serebrovasküler Olay

SVH: Serebrovasküler Hastalık

STEMİ: ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü

SH: Standart heparin

TİA: Trans İskemik Atak

TFPI: Tissue factor pathway inhibitor

USAP: Anstabil Angina Pektoris

VTE: Venöz Tromboemboli

Tablo 1: Tromboz gelişimi için risk faktörleri

Tablo 2. Non-ST elevasyonlu MI ve USAP için TIMI risk skorlaması

Tablo 3: ACC / AHA- USAP Risk Sınıflaması

Tablo 4. İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırması

Tablo 5. DVT Riskini Arttıran Durumlar

Tablo 6. Bağırsak İskemisinin Predispozan Faktörleri

Tablo 7. Grupların demografik özellikleri ve örnek alım zamanı

Tablo 8. Grupların biyokimyasal ölçüm değerleri

Tablo 9. Pearson korelasyon analizine göre grupların İMA değerlerinin Troponin, CRP, WBC ve D-dimer ile korelasyonu

Tablo 10. AKS grubu İMA değerleri için elde edilen sensitivite ve spesifisite değerleri.

Tablo 11. AİS grubu İMA değerleri için elde edilen sensitivite ve spesifisite değerleri

Tablo 12. PE grubu İMA değerleri için elde edilen sensitivite ve spesifisite değerleri

Tablo 13. PDH grubu İMA değerleri için elde edilen sensitivite ve spesifisite değerleri

GRAFİKLER

Grafik 1. Yaş ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Grafik 2. İMA'nın gruplara göre dağılımı

Grafik 3. AKS grubundaki İMA değerleri için ROC eğrisi

Grafik 4. AİS grubundaki İMA değerleri için ROC eğrisi.

Grafik 5. PE grubundaki İMA değerleri için ROC eğrisi

Grafik 6. PDH grubundaki İMA değerleri için ROC eğrisi

ŞEKİLLER

Şekil 1: AMI'de Tanı Algoritmi

Şekil 2: İlk temastan tedaviye kadar önerilen stratejik yaklaşım.

Şekil 3. Kardiyak Belirteçlerin Zamansal Değişimi

1-GİRİŞ

Hayatı tehdit edebilen Akut Tromboembolik Olaylar (akut koroner sendrom, strok, pulmoner emboli vs.) gelişmiş ülkelerde halen en önemli halk sağlığı problemi olmakta, gelişmekte olan ülkelerde ise son yıllarda sıklığı giderek artmaktadır. Bu hasta grubunda ayırıcı tanının yapılması ve hayatı tehdit eden durumların saptanması ilk adım olmalıdır. Tanı, bulgu ve belirtilerin yanı sıra laboratuvar testlerinin de özgün olmaması nedeniyle oldukça güçtür. Bu vakaların önemli bir bölümü tanı konulmadan veya hiç tedavi edilemeden kaybedilmektedir. Esas itibariyle bu olayların hiç oluşmamasına yönelik çabaların daha fazla gündemde olmasının gerekliliği yanında, anlamlı oranda azalmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olması nedeniyle tromboembolik olayların erken tanısı ve etkin tedavisi de önemlidir. Bu sebeple başta akut koroner tromboemboliler olmak üzere damar tıkanıklığı oluşumu riskini önceden, ya da tıkanıklık oluşuktan sonra tanısını mümkün olan en erken safhada doğru biçimde ortaya koymaya yönelik çabalar her geçen gün artmaktadır. Bu amaçla yeni biyokimyasal belirteçler geliştirilmektedir.

İskemi modifiye albümin (İMA) son dönemde üzerinde çalışılan bir belirteçtir. İskemi, albuminin serbest metal atomlarını bağlama yeteneğinde değişikliklere yol açar. Bu biyokimyasal değişiklikler temel alınarak geliştirilmiş olan İMA ölçümü, günümüzde özellikle koroner iskemi ve akut koroner sendromların (AKS) tanısında kullanılmaya başlamıştır. İMA'nın AKS'de acil servislerde miyokardiyal iskemi tanısında kullanılabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. İMA bu konuda FDA onayı da almıştır.

İMA iskemide serumda 10 dakika içinde tespit edilmektedir. Bu, troponin ve kreatinin kinaz enzimleri gibi diğer belirteçlerin tespitinden çok daha kısa sürer. Göğüs ağrısı (GA) sebebiyle acil servislere başvuran hastalarda da çok çabuk tanıya gidilmesini sağlayabilir. İMA'nın akut koroner hadiselerde troponin ve EKG ile birlikte % 95' lik bir tanısal değeri olduğu bir takım çalışmalarda saptanmıştır. İMA'nın akut koroner hadiseler dışında, akut strokta ve pulmoner embolide de erken dönemde yükseldiğini ve tanısal bir biyomarkır olarak kullanılabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, akut tromboembolik bir hadise şüphesi ile acil kliniğine gelen hastalarda standart belirteçler ile İMA'nın tanısal değerini ve karşılaştırmalı değerlendirme ile hangi tromboembolik olayda daha fazla tanısal değer taşıdığını ortaya koyabilmektir.

2-GENEL BİLGİLER

1.HEMOSTAZ

Kanın damar içerisinde sağlıklı bir şekilde akması hemostatik sistem tarafından sağlanır. Normal hemostaz, damar duvarındaki yaralanmayı takiben pıhtı oluşumu ve doku tamiri ile sonuçlanan süreçleri içerir (1). Damar endotel hücreleri, trombositler, pıhtılaşma proteinleri, fibrinolitik sistem ve antikoagülan proteinler normal hemostazın devamını sağlayan elemanlardır (1,2).

1.1. Pıhtılaşma Fizyolojisi

1964 yılında öne sürülen kaskad hipotezine göre FXII aktivasyonu ile başlayan intrinsek yol ve subendotelyal bölgeden açığa çıkan doku faktörü ile başlayan ekstrinsek yoldaki reaksiyon dizileri iki yolun son ürünleri FX aktivasyonunu sağlar ve bundan sonra ortak olarak devam eden yol, trombin ve fibrin oluşumu ile sonlanır (1).

1.2. Pıhtılaşmanın Kontrolü

Koagülasyon sistemi aktivatör ve inhibitörleri ile çok sıkı denetlenen bir sistemdir. Pıhtılaşmayı sadece gerekli bölgede sınırlamak için Antitrombin III, Protein C, TFPI gibi doğal koagülasyon inhibitörleri devreye girer. Diğer yandan fibrinolitik sistem de hemostaz süresince en az pıhtılaşma sistemi kadar önemli diğer bir sistemdir. Plazmin, fibrinojen ve fibrin pıhtısını etkileyerek pıhtının sınırlanmasını sağlar (1,2).

2.TROMBOZ

Devamlılığı bozulmamış kardiovasküler sistem içinde pıhtılaşmış bir kan kitlesinin oluşması tromboz olarak bilinir ve kitlenin kendisine trombüs denir. Kanın pıhtılaşması yırtılmış bir damara tıkaç oluşturduğunda hayat kurtarıcı olabilir, hayati bir yapıyı besleyen bir damarı tıkadığında ise yaşamı tehlikeye sokabilir. Ayrıca trombüsün bir bölümü ya da tamamı kopup ayrılarak, kan akımıyla uzak bölgelere sürüklenen bir embolüs oluşturabilir. Dolayısıyla, sıklıkla kullanılan tromboembolizm teriminin de gösterdiği gibi tromboz ve embolizm birbiriyle sıkı ilişkilidir. Hem tromboz hem de embolizmin olası sonucu, infarksiyon olarak bilinen hücre ve dokuların iskemik nekrozudur. Kalp, akciğer ve beynin tromboembolik infarktları gelişmiş ülkelerde başta gelen hastalık ve ölüm nedenleridir (3).

Tromboz patogeneğinde rol oynayan üç önemli faktör 1800'lü yıllarda Alman patolog Rudolph Virchow tarafından tanımlanmıştır (Virchow triadı) ve günümüzde halen geçerliliğini korumaktadır. Bunlar;

1. Kan akımında yavaşlama (staz)

2. Damar duvarında zedelenme (endotel hasarı)

3. Kanın bileşiminde değişiklikler (hiperkoagülabilité)

Endotel zedelenmesi tromboz oluşumundaki en önemli ve kendi başına bile tromboz oluşturabilen tek faktördür. Bu özellik, ağır aterosklerozlu damarlardaki, özellikle aortadaki ülserli plaklar üzerinde, damarların travma ya da iltihaba bağlı zedelenme yerlerinde ve myokard enfarktı ya da herhangi bir myokardite bağlı olarak endokard zarara uğradığında kalp boşluklarında tromboz oluşma sıklığı ile açıkça kanıtlanır.

Tromboz multifaktöriyel bir sürecin sonucudur. Çok sayıda edinsel ve herediter faktörler ayrı ayrı veya bir arada tromboz gelişimine neden olurlar (Tablo1).

Tablo 1. Tromboz gelişimi için risk faktörleri

Kalıtsal	Edinsel
Hemostatik Sistem	Yaşlılık
Antitrombin III eksikliği	Hareketsizlik
Protein C eksikliği	Şişmanlık
Protein S eksikliği	Büyük cerrahi girişim
Faktör V Leiden mutasyonunun yol açtığı aktive Protein C Direnci	Travma ve yanık
Protrombin gen mutasyonu	Malignite
Fibrinojen varyantları	Gebelik
Hiperhomosisteinemi	Oral kontraseptifler
Faktör VIII yüksekliği	Antifosfolipid sendromu
	Konjestif kalp yetmezliği
	Myokard enfarktüsü

2.1. Klinikle İlişkisi:

Trombozlar iki nedenden dolayı hayati önem taşırlar; arter ve venlerin tıkanmasına neden olurlar ve muhtemel embolizm kaynakları oluştururlar. Venöz trombozlar vücudun alt bölümlerinde konjesyon ve ödeme neden olabilirler. Fakat çok daha tehlikeli olan bacak venlerinde oluşan trombozların, başlıca ölüm nedenlerinden biri olan pulmoner embolizm ve enfarktlara neden olmalarıdır. Arteryel trombozlar da emboliye yol açabilmekle birlikte daha önemlisi bunların, koroner damarlar tutulduğunda myokard enfarktı veya serebral damarlar tutulduğunda beyin enfarktı oluşturan tıkayıcı etkisidir (3,4).

Venöz trombozların çoğu tıkayıcı trombozlardır. Bu trombozların büyük bölümü yüzeysel veya derin bacak venlerinde ortaya çıkarlar. Yüzeysel trombozlar genellikle safen sisteminde,

özellikle de varisler ile oluşur. Bu trombozlar lokal konjesyon, şişme, ağrı ve hassasiyete neden olurlar, fakat nadiren emboliye yol açarlar. Yine de lokal ödem ve venöz akımının bozulması, derinin hafif travmalarla enfekte olmasına ve variköz ülserlere ortam hazırlar. Asıl tehlikeli olanlar bacağın büyük venlerindeki (popliteal, femoral ve ilyak venler gibi) derin trombozlardır, çünkü bunlar embolizm yapabilirler. Bunlar aynı zamanda, ayak ve bilekte ödeme ve baldır kaslarında baskı ile (sıkarak veya ayağa zorlu dorsifleksiyon yaptırarak) ağrı ve hassasiyet neden olabilir. Buna '*Homans bulgusu*' denir. Bununla birlikte hastaların yaklaşık yarısında bu trombozlar tümüyle belirtisiz kalır, ancak embolizm yaptıklarında anlaşılırlar. Venöz tıkanıklık, kısa sürede yeni bypass kanallarının açılmasıyla giderilir.

Arteriyel trombozlar, özellikle myokard enfarktüsü, romatizmal kalp hastalığı, ağır ateroskleroz ve aort ya da diğer büyük arterlerde anevrizması olan hastalarda gelişir. Diskinetik myokard kasılması veya kardiyak düzensizliklerin gelişmesinden dolayı, tutulan kalp boşluğunda aynı zamanda staz ve çalkantılı akım da mevcuttur. İlerlemiş yaş, yatak istirahati ve dolaşım bozukluğu da sorunu artırır. Romatizmal kalp hastalığı genellikle mitral kapakta belirgin darlığa, genişlemiş sol atrium ve staza yol açar. Aynı zamanda kardiyak aritmiler de stazı artırabilir. Gelişmiş ülkelerdeki başlıca ölüm nedenlerinin temelinde yer alan ağır ateroskleroz, trombozu başlatan başlıca faktörlerden biridir. Tıkanmaya bağlı tüm ciddi olaylara ek olarak, aortada ve kalp boşluklarındaki trombozlardan kopan küçük parçacıklar, beyin, böbrek, bacaklar ve dalakta embolizm yapar. Diğer doku ve organlar da tutulabilir. Fakat beyin, böbrekler ve dalak kan akımlarının fazlalığından dolayı başlıca hedefleri oluştururlar (3,4,5).

Trombozun herhangi bir klinik tablo içinde ve bazen tümüyle sağlıklı, aktif, genç insanlarda, özellikle işleri uzun süre ayakta durmayı veya oturmayı gerektirenlerde de oluşabileceğini vurgulamak gerekir. Bu yüzden, hiç kimse buna karşı korumalı değildir ve sonuçta tromboz kendine özgü yapıda, önceden kestirilemeyen, şaşırtıcı bir patolojik süreçtir (3).

2.AKUT KORONER SENDROMLAR (AKS)

KAH'ın tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. ABD'de her beş ölümden birinin nedeni olarak ilk sırada yer aldığı bildirilmektedir (6). Yapılan çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının 1990 ve 2020 yılları arasında % 28,9'dan % 36,3'e yükseleceğini göstermektedir (7).

1960'lı yılların başında koroner bakım ünitelerinin kullanıma girmesi ve 1980'li yılların ortalarında trombolitik tedavinin yaygın olarak uygulanmaya başlanması AMI'nın tedavisinde dönüm noktalarıdır (8).

Ülkemizde ise Türk kardioloji derneğinin 1990 yılından beri yürüttüğü TEKHARF çalışmasına göre tüm ölümlerin %32'sinin KAH'dan kaynaklandığı bildirilmekte, yaklaşık 2 milyon kişide KAH bulunduğu tahmin edilmekte ve sayının 2010 yılında 3.4 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir (9). AMI ile savaşmada bir başka dönüm noktasında hastane öncesi ölümleri azaltacak önlemlerin geliştirilmesi ve uygulanmasının sağlanması olmalıdır. Yine ölümcül olabilen bu hastalıkla ilk karşılaşan hekimin, tanıyı zaman geçirmeden koyup, ilk tedavisini düzenlemesi ve bir koroner bakım ünitesine gönderebilmesi için yeterli bilgi ile donatılmış olması gerekmektedir.

AKS, miyonekrozun kanıtları ile birlikte olan veya olmayan miyokardiyal iskeminin tanısız ve patofizyolojik bölünmez birlikteliğine (miyokardiyal biyomarkerler ve EKG ile) göre üçe ayrılmaktadır. Bunlar;

- (1) Anstabil angina pectoris (USAP)
- (2) NSTEMİ (ST-elevasyonsuz miyokard infarktüsü)
- (3) STEMİ (ST-elevasyonlu miyokard infarktüsü).

2.1. Akut Miyokard İnfarktüsünün Fizyopatolojisi

AKS bir aterom plağının akut aterotrombotik olayıdır. AKS'nin patogenezi ortaktır. Hemen hepsinin altında, koroner arteri ille de kritik düzeyde daraltması gerekmeyen, kolay komplike olabilen bir aterom plağı vardır. Aterom plağının komplike olması, trombositlerin aktif biçime dönüşmesi ve pıhtı oluşması, AKS'den sorumlu fizyopatolojik olaylardır. AKS'nin hangi klinik tablo ile ortaya çıkacağını belirleyen ise plaktaki hasarın büyüklüğü, oluşan trombüsün bileşimi ve tıkaçıcı olup olmamasıdır. Büyük çoğunlukla, USAP ve NSTEMİ'de, endotel hasarı, aterom plağının içinden başlayarak lümeneye uzanan bir trombüs oluşumuna (mural intraluminal) olanak verir. Bu trombüs lümeni tam tıkamaz, dolayısıyla darlık ötesine az da olsa kanın geçmesine izin verir. Bileşiminde trombosit egemenliği vardır, bir başka deyiş ile beyaz trombüstür. Buna karşılık STEMİ'de trombüs tıkaçıcı bir nitelik taşır. Bu trombüsün aterom plağına yakın bölümü trombosit zengin iken, damarı tıkaçan büyük bölümü kırmızı trombüstür ve eritrosit ile fibrinden oluşur.

2.2. Akut Miyokard İnfarktüsünün Tanısı

Tanının erken konulması ve tedavinin hemen başlatılmasıyla bu hastalıktan ölüm oranları azaltılabilmektedir. Ancak bu konudaki en büyük güçlük hastalardan kaynaklanmaktadır. Gözlemlendiği kadarıyla olguların önemli bir bölümü ağrının başlamasına karşın ilk iki saatte herhangi bir sağlık kurumuna başvuramazlar. Göz ardı edilemeyecek sayıdaki hastada ise bu süre 12 saate kadar uzar. Yapılan klinik çalışmalar ve gelişen teknoloji doğrultusunda AMI tanı kriterleri yeniden tanımlanmıştır (10).

1-Miyokardiyal nekrozu gösteren biyokimyasal belirteçlerin tipik yükselme ve düşüşü ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin olması:

- a. İskemik semptomlar,
- b. EKG’de patolojik Q dalgalarının olması,
- c. İskemiye gösteren EKG değişiklikleri (yeni ST segment elevasyonu, çökmesi yada sol dal bloğu),
- d.Yaşayan myokard dokusunda oluşan yeni kayıp ya da duvar hareket anormalliği olması.

2-Akut miyokard enfarktüsünün postmortem bulguları

2.2.1. Ağrı: Tipik anjinal ağrı; derin yerleşimli, iyi lokalize edilemeyen, egzersiz, soğuk ve emosyonel stres ile ortaya çıkan, karakteristik olarak istirahat ve nitrogliserin ile 1–5 dakikada hafifleyen göğüs ve kolda hissedilen rahatsızlıktır. Hastalar bu rahatsızlık hissini ezici, boğucu, sıkıştırıcı, göğüste baskı, ağırlık şeklinde tariflerler. Sıklıkla retrosternal, prekordial ve epigastrik bölgede lokalize olur. Sol veya sağ omuz, kol, boyun, çene, sırt ve epigastrik bölgeye yayılım olmaktadır. Anginal ağrı tipik olarak 2–10 dakikada sonlanır. Her ne kadar tipik ağrı karakteri, AKS olasılığının artmasına neden olsa da, karakteristik olmayan göğüs ağrıları AKS olasılığını dışlamaz (11). Kadın, yaşlı ve diabetikler “tipik ağrıdan” daha sık, “atipik ağrı” ile başvuru yapmaktadır (12). Çok merkezli göğüs ağrısı çalışmasında, acil servise keskin-batıcı ağrı ile başvuran hastaların %22’ sinde, plöretik tip GA ile başvuranların ise %13’ünde akut iskemi tanısı konulmuştur (13).

Ağrının eskiye göre daha şiddetli olması, süresinin daha uzun olması, daha az egzersizle ortaya çıkması, ağrının istirahatte ve gece olması anstabil anjinaya gidişi gösterir. Yirmi dakikadan daha uzun veya istirahatte ortaya çıkan tipik anginal ağrı USAP’ı düşündürmelidir. Göğüs ağrısına terleme, bulantı, kusmanın eşlik etmesi halinde iskemi riski iki kat artar. Özellikle yaşlı hastalarda, açıklanamayan ve yeni ortaya çıkan ya da kötüleşen egzersiz dispnesi, en sık karşılaşılan anjina ekivalanıdır (14).

2.2.2. Elektrokardiyogram (EKG): Olası AKS'nin değerlendirilmesinde EKG standarttır ve iskemik tip GA düşünülen tüm hastalara 10 dakika içerisinde 12-lead EKG çekilmeli ve yorumlanmalıdır. EKG göğüs ağrılı hastalarda olası iskemik kalp hastalığını tespit edebileceği gibi ayırıcı tanılarda da yol gösterici olabilir (akut perikardit ve pulmoner emboli vs.). Pozitif EKG, AKS hastalarında tanı ve tedavinin yönlendirilmesinde kritik bir yol gösterici iken, normal olduğu durumlarda şüphe giderici olmamalıdır. Acil servise GA ile başvuran hastaların geliş EKG'lerinin ancak %50'si AMI için tanısaldır (15). ST segment ve T dalgası değişiklikleri en sık rastlanan EKG anormallikleri olarak bilinmektedir. ST segmentinde 1 mm'den (0,1mV) daha fazla yükselme ya da çökme olması anlamlıdır (15). İskemik alan elektriksel olarak daha negatiftir. Bu da EKG'de "T negatifliği" ya da "ST çökmesi" şeklinde görülür. Eğer nekroz oluşmuş ise, repolarizasyon süresince elektriksel olarak sessiz olan bu alan, depolarizasyonda negatif dalga olan patolojik Q dalgasını oluşturur (15).

1. ST yükselmesi olan hastalar: En az iki ardışık derivasyonda olmak üzere, J noktasına göre V1, V2 veya V3'te >0.2 mV, diğer derivasyonlarda >0.1 mV yeni ya da yeni varsayılan ST yükselmesinin görülmesi.
2. ST yükselmesi olmayan hastalar:
 - a. ST segment çökmesi,
 - b. T dalgası değişiklikleri

ST yükselmesi ile başvuran hastalarda genellikle sonuçta Q dalgalı miyokard infarktüsü gelişirken, NSTEMİ'li hastalarda Q dalgasız miyokard infarktüsü gelişir. Fakat daha önce de sözü edildiği gibi senaryonun her zaman bu şekilde gelişmeyebileceği akılda tutulmalıdır. Yine de, tüm olasılıklara karşın, AMI'da güncel yaklaşımda seçilecek tedaviyi belirleyen temel unsur hala başvuru EKG'sindeki değişikliklerdir (Şekil1).

2.2.3. Kalp markerleri:

İdeal bir kardiyak belirteç arayışı günümüzde halen devam etmektedir. Bu özelliklerin hepsini taşıyan tek bir belirteç günümüzde mevcut değildir, bu nedenle farklı belirteçlerin kombinasyon olarak seri şekilde kullanılması en uygun metod olarak geçerliliğini sürdürmektedir (16).

2.2.3.1. Miyogloblin

Miyokard hasarını takiben en hızlı yükselen belirteçtir (30. dakika ile 2 saat). miyokard hasarını belirlemede sensitivitesi oldukça yüksek olmasına rağmen kardiyak spesifitesinin

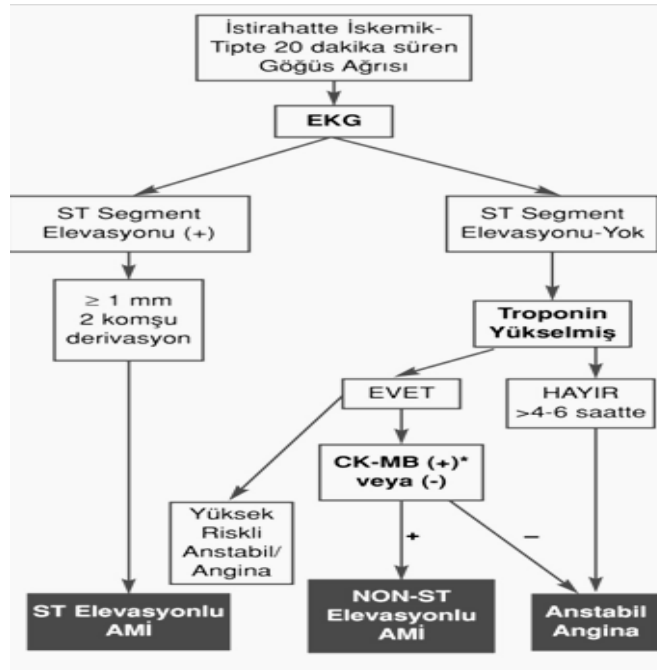
düşük olması nedeniyle tek başına ölçümü, diagnostik olmayan EKG ile başvuran iskemik göğüs ağrılı hastalarda AMI tanısı koymada yeterli olmayıp, seri CK-MB, cTnT veya cTnI ölçümleriyle desteklenmelidir (17).

2.2.3.2. Kreatin Kinaz ve izoenzimleri

Kreatin kinaz (CK), AMI sonrası yaklaşık 4 ile 8. saatte salınmaya başlar, 12–24. saatte pik yapar ve üç dört gün sonra normale döner. CK-MB düzeyleri 4 ile 8. saatte artarken, pik düzeyi ve eliminasyon süresi (48saat) CK'ya göre daha hızlıdır. Yapılan ölçümlerde CKMB/total CK aktivitesinin %5'den fazla olması yükselmiş CK-MB'nin miyokardiyal kaynaklı olduğunu gösterir. Başka birçok durumda da serum CK-MB değerleri yükselmektedir. Ayrıca CK-MB'nin diğer dezavantajı normal değerlere hızlı dönmesidir. Bu da geç gelen AMI vakalarını atlamaya neden olabilmektedir (18).

2.2.3.3. Kardiyak Troponinler

Kardiyak troponin T (Tn T) ve troponin I (Tn I) miyokard hasarını izleyen 4-6. saatte yükselmeye başlar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık 12–24. saatte ulaşır. Yaklaşık 7–10 gün yüksek kalmaktadırlar. Troponin'in yükselmesi artmış ölüm riski ile ilişkilidir ve bu troponin seviyesiyle doğru orantılı olarak artmaktadır.



Şekil 1. AMI'de Tanı Algoritm

2.3.Risk belirlenmesi

American Kalp Cemiyeti (AHA) ve American Kardiyoloji Derneği (ACC) kılavuzlarına göre, GA ile başvuran tüm hastaların KAH'a bağlı akut iskemi olasılığı yüksek, orta ve düşük olarak belirlenmelidir. Hastanın AKS olma olasılığı ile ilgili sınıflama Tablo 3'de gösterilmiştir (19).

Risk'in belirlenmesi, başlangıç tıbbi ya da girişimsel tedavinin yeri ve seçimi konusunda yararlı olabilir. TIMI, GRACE ve PURSUIT risk skorları kısa ve uzun vade risk değerlendirmesi amacı ile geliştirilmiştir. Birçok risk değerlendirmesi skoru, geniş hasta popülasyonunda geliştirilmiş ve geçerliliği onaylanmıştır. Klinik pratikte sadece basit risk skorla sistemlerinin kullanımı faydalıdır. TIMI risk skoru TIMI 11-B (20) çalışma popülasyonundan elde edilmiştir. Advers olayları tahmin etmede kesinliği daha az olmasına karşın, kullanım kolaylığı yaygın bir şekilde kabulünü sağlamıştır. TIMI risk skoru başvuru sırasında bulunan, 7 değişkenin toplanması sonucunda belirlenir. Her bir değişkene bir puan verilir (Tablo 2).

TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) risk skorlaması kriterleri:

- Yaş>65
- 3 kardiyovasküler risk faktörünün olması
- %50 ve üzeri daralma ile seyreden koroner arter hastalığı
- EKG'de ST segment değişikliği olması
- Son 24 saat içinde ikiden fazla anjina atağının varlığı
- Son bir hafta içinde aspirin kullanılması
- Artmış serum kardiyak biyo-belirteçleri

Tablo 2. Non-ST elevasyonlu MI ve Unstabil Angina pectoris için TIMİ risk skorlaması

TİMİ risk skoru	14. günde ölüm, yeni ya da tekrarlayan MI, acil revaskülarizasyon gerektiren şiddetli tekrarlayan iskemi (%)
-----------------	--

0-1	4,7
2	8,3
3	13,2
4	19,9
5	26,2
6-7	40,9

Tablo 3: ACC / AHA- USAP Risk Sınıflaması (19)

YÜKSEK RİSK	ORTA RİSK	DÜŞÜK RİSK
Aşağıdakilerden birinin bulunması:	Yüksek risk kriterlerinin olmaması ve aşağıdakilerden birini içermesi:	Yüksek ya da orta risk kriterlerinin olmaması ve aşağıdakilerden birini içermesi:
<ul style="list-style-type: none"> • Esas şikayeti öncekilerden fazla olan göğüs ve sol kol ağrısı • AMI' yi de kapsayan bilinen KAH • Geçici mitral regurjitasyon, hipotansiyon, diaforez, pulmoner ödem, ral • Yeni veya yeni olduğu düşünülen ST segment deviasyonu ($\geq 0,05$) T dalga (-) $\geq 0,2$ mm • TrI veya CK-MB \uparrow 	<ul style="list-style-type: none"> • DM, Erkek cins, Yaş 70 \uparrow • Esas semptom göğüs ve sol kol ağrısı Ekstrakardiak vasküler hastalık • Fiks q dalgaları Yeni olduğu dökümanite edilmemiş ST segment ve T dalga anormallığı • TrI veya CK-MB normal 	<ul style="list-style-type: none"> • Kokain kullanımı Orta riskli gruptaki semptomların yokluğunda muhtemel iskemik semptomlar • Palpasyonla artan göğüs ağrısı • EKG normal Dominant R dalgası ile Tdalga düzleşmesi veya inversiyonu • TrI veya CK-MB normal

2.4.Tedavi (21):

1. İlk başvuru anında aspirin (160-325 mg. TxA2 sentezini, platelet agregasyonunu inhibe eder ve arteriyel tonusu azaltır. Mortaliteyi azaltır).

2.Siyanozu, solunum sıkıntısı, şok bulguları ve oksijen saturasyonu $<94\%$ olan hastalara oksijen inhalasyonu (Class1C).

3. İskemi ve iskemiye bağlı semptomların giderilmesi için hemen dilalti tablet veya sprey formunda, ardından intravenoz yolla nitrogliserin (hastaya 0.4 mg dilalti, 5 dk ara ile toplam 3 doz verilmelidir. Venodilatör, arteriyodilatör, koroner dilatördür.)

4. Nitratla ağrının giderilemediği durumlarda, akut akciğer ödeminde ve ciddi ajitasyon durumunda morfin sülfat (2-8 mg IV her 5- 15 dk aralarla doz arttırılarak devam edilir. Solunum, kalp hızı yavaşlar, vagal tonus hakimiyeti başlar. Böylece myokardın metabolik ihtiyaçları azalır).

5. Beta blokörler: Oral olarak 24 saat içerisinde kontrendikasyon yoksa verilebilir (Class 1B). (Fibrinolitik tedavi almayan hastalarda infarkt alanını sınırlar, komplikasyonları azaltır. Fibrinolitik tedavi alanlarda reinfarktüs görülme sıklığını azaltır. Ventriküler taşiaritmi sıklığını azaltır.)

6. ACEİ (Anjiotensin converting enzim inhibitör): LV (sol ventrikül) disfonksiyonu ve KKY'de, nitrogliserin ve betabloköre rağmen hipertansiyon devam ediyorsa ve özellikle DM'si olan AKS'li hastalarda verilmelidir (Afterload ve preloada azalma, remodeling, LV disfonksiyonunda ve dilatasyonunda azalma, mortalitede azalmaya neden olur).

7. Klopidoğrel: Plateletlerde p2y12 reseptörlerini bloke eder. ADP ile devam eden platelet aktivasyonunu kısmi olarak baskılar. Primer PCG (Perkütan Koroner Girişim) planlanan STEMI hastasına 300-600mg yükleme dozu hemen başlanmalı (class I). (Trombolitik tedavi planlansa veya almış olsa bile)

8. GPIIb/IIIa İnhibitörleri: Trombosit aktive eden neden ne olursa olsun, bu ajanlar gp reseptörlerine bağlanarak, trombositlerin kümelenmesini engeller. Seçilmiş STEMI'de primer PCG sırasında başlanmalıdır (class IIa). Rutin kullanım önerilmiyor. NSTEMI'de risk sınıflamasına göre PCG'den önce verilebilir.

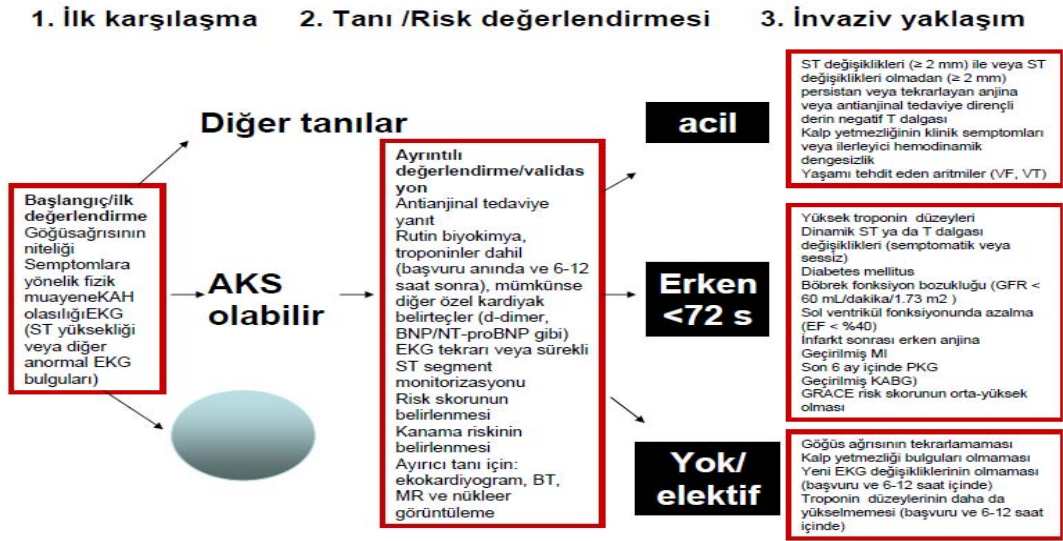
9. Standart Heparin (SH): Antikoagulan etkisi antitrombin III' e bağlanarak olur. Antitrombin III etkisini 1000 kat artırır. Von-willebrand faktör bağımlı trombosit fonksiyonlarını inhibe eder. 60U/kg bolusu takiben 12U/kg infüzyon (aPTT 50-70 sn olacak)

10. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH): Antitrombotiktir. Monitörizasyon gerekmez. Trombositopeni insidansı daha azdır. Platelet aktivasyonu yapmaz. Renal yetmezlik ve obezitede dikkatli kullanılmalıdır. (75 yaş altında 30 mg bolus, 12 saatte bir 1mg/kg, 75 yaş üstü bolus yok ve 0.75mg/kg)

11- Trombolitik tedavi: Son yıllarda AMI'da uygulanan bu tedavi yöntemi ile dramatik iyileşme, infarktüs alanında azalma ve mortalitede önemli oranda düşme gözlenmiştir. AMI'da en belirgin fayda erken başvuran, 65 yaş altı, anterior MI'lı hastalarda sağlanır. İlk

birkaç saat içindeki uygulamalarda koroner oklüzyonların çoğu açılmaktadır (% 50-70). Mortalite % 35-50 azalır. En yüksek etki ilk 3 saat içinde gelen vakalarda görülmekle beraber ilk 6-12 saat içinde, hatta ağrısı hala devam etmekte olan vakalarda 24 saate kadar uygulanabilir. Nispeten iyi prognozlu inferiyor MI olanlarda da faydalıdır (22).

12- Günümüzde reperfüzyon tedavisinde altın standart birincil perkütan girişimdir. Bu yöntem ile koroner arterdeki komplike olmuş plak ve trombus bir stent ile damar duvarına yapıştırılarak %90'nın üzerinde olguda tam açıklık sağlanmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. İlk temastan tedaviye kadar önerilen stratejik yaklaşım.

(ESC ST-Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendromlarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2007)

3.SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR (SVH)

Beyin damar hastalığı, serebrovasküler olay (SVO), serebrovasküler hastalık (SVH) adı verilen inme genel anlamda beyin damarlarındaki bir patolojiye bağlı olarak serebral fonksiyonun ani bozulması ile ortaya çıkan klinik tablodur. Dünya Sağlık Organizasyonu (WHO) inmeyi hızlı gelişen, fokal (veya global) klinik bulgularla giden, serebral işlevlerde bozulma ile belirli, 24 saatten az veya daha fazla sürebilen, damarsal problemler nedeniyle ölüme yol açabilen bir hastalık olarak tanımlamıştır.

3.1. İnsidans

ABD'de yıllık serebral infarkt insidansı yaklaşık 400.000 olup, her on yılda bir prevalans sabit biçimde artış göstermektedir. İnme, dünyada kalp hastalığı ve kanserden sonraki üçüncü en önemli ölüm sebebidir ve nörolojik hastalıklar içinde de en çok görülenidir.

Endüstrileşmiş ülkelerdeki ölümlerin %10-12'sinin nedeniyken, 65 yaş üzerindeki ölümlerin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. 45 yaşından önce daha az sıklıkla görülürken, 55 yaşından sonraki her 10 yılda insidansın ikiye katlanması yaşın en önemli risk faktörü olduğunu göstermektedir (23). İnme, acil servislere başvuran bütün vakaların %50'sini, kronik bakım servislerinde yatan vakaların %15'ini oluşturmaktadır (24). Türkiye'de ülke genelini kapsayan bir çalışma olmamakla beraber, Türk Çok Merkezli Strok Çalışması sonuçlarına göre (1996) her yıl 125000 yeni SVH olgusu görüldüğü tahmin edilmektedir. Mortalite oranı ise %24 olarak verilmektedir (25).

Beyin dokusunun iskemiyeye tahammülü diğer dokulara göre daha zayıf olduğu için teşhis ve tedavide acele edilmesi gerekmektedir. Optimal hasta yönetimi daha çok inmenin iskemik mi yoksa hemorajik mi olduğuna bağlıdır.

İskemik inme etyolojik olarak 3 alt sınıfta incelenmektedir. Bu etyolojik faktörler; tromboz, emboli ve hipoperfüzyondur. Tromboz en yaygın sebeptir ve vasküler lümenin tıkanması sonrası platelet adezyonu ve pıhtı oluşumu gibi olaylar zincirini içermektedir. ABD'de trombotik inmenin en yaygın nedeni aterosklerotik damar tıkanmasıdır.

3.2. İnme Risk Faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalarla iskemik inmeye neden olabilecek risk faktörlerinin saptanması tedavi edici ve koruyucu hekimlik açısından büyük önem taşımaktadır (Tablo4).

Tablo 4. İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırması (26).

1. Değiştirilemeyen risk faktörleri
• Yaş
• Cins
• Irk
• Aile öyküsü

2. Değiştirilebilen risk faktörleri

a) Kesinleşmiş faktörler

- Hipertansiyon
- Diabetes Mellitus, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı
- Kalp hastalıkları
- Hiperlipidemi
- Sigara
- Asemptomatik karotis stenozu
- Orak hücreli anemi

b) Kesinleşmemiş faktörler

- Alkol kullanımı
 - Obezite
 - Beslenme alışkanlıkları
 - Fiziksel inaktivite
 - Hiperhomosistinemi
 - İlaç kullanımı ve bağımlılığı
 - Hormon tedavisi
 - Hiperkoagülabilité
 - Fibrinojen
 - İnflamasyon
-

Serebral infarktlarda etyolojiye göre sınıflandırma, iskeminin tedavisi, prognozu ve ikincil önlemler açısından önemlidir. Nöronlar kan akımına öylesine duyarlıdır ki kan akımı kesildiğinde dakikalar içinde ölürlér. İskemik inme sırasında serebral damarlar tam olarak tıkanmalarına rağmen, kollaterallerden ve lokal basınç gradiyentinden dolayı biraz perfüze olabilirler. Hücreler iskemik bölgenin merkezindeki irreversibl hasarlı nöronlardan, periferdeki reversibl hasarlı nöronlara doğru değişiklik gösterirler (penumbra). Teorik olarak erken reperfüzyon sağlanması hayatta kalma şansını artırmaktadır. Trombolitik ve nöroprotektif ajanların kullanımı bu gerçekler üzerine kurulmuştur (27).

3.3. İnme Sınıflaması

1993 yılında TOAST “The Trial of Org 10172 in Acute İschemic Stroke Treatment” çalışmasında kullanılan sınıflandırmada, klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verilmiştir (28).

- a. Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli).
- b. Kardiyoembolizm.
- c. Küçük damar oklüzyonu (lakün).
- d. Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme.
- e. Nedeni belirlenemeyen iskemik inme.

3.4. Serebral İskemik İnfarktın Genel Mekanizmaları:

3.4.1. Aterotrombotik infarkt: Aterosklerozun infarkt oluşturmasında iki mekanizması vardır. Birincisi plak ciddi bir şekilde genişleyerek kan damarının duvarını bozar; ancak böyle bir gelişim sık olarak bir süperimpoze trombüs ile oluşur. Bir damar tıkanđığında orijinal tıkanmanın üzerinde bir durgunluk pıhtısı oluşabilir ve distal olarak yayılır. İkinci

mekanizma, aterosklerotik plak, trombüs embolizmi veya plak parçaları ile infarkt oluşturur. Klinik bulgular serebral kortikal hasarı gösteren afazi, ihmal, sınırlı motor defisit gibi bulgulardan veya beyin sapı/serebellar bulgulardan oluşur.

3.4.2. Kardiyembolik infarkt: Kalp kökenli serebral embolinin birincil nedeni, kalpte oluşan trombüs olup tüm iskemik inmelerin %13-23'nü oluşturur. Kardiyojenik beyin embolisinin tanısı, bulgu ve belirtilerin birlikteliğine dayanır. Emboliye bağlı bir beyin arterinin tıkanmasında nörolojik işlev yitimi ani ve hızlıdır. Çoğu kez tek ve ani bir atakla maksimal nörolojik defisit gelişir. Emboli çoğunlukla arter bifurkasyonunda ve/veya lümenin daraldığı yerlerde duraklar, bazen de damar lümeninde duraklayan emboli ufak parçalara ayrılarak distaldeki ufak damarları tıkar. Arteria karotis internalardan geçen kanın %80'i arteria serebri medialara yönelir (26). Bu nedenle kardiyojenik embolilerin çoğu arteria serebri media ve dallarında oluşur (29).

Kardiyojenik serebral embolik inmenin en sık nedeni nonvalvüler atrial fibrilasyondur. Diğer nedenler; iskemik kalp hastalığı (akut miyokard infarktüsü, ventriküler anevrizma), romatizmal kalp hastalığı, prostetik kalp kapakları, mitral valv prolapsusu, mitral anulusu kalsifikasyonu, nonbakteriyel trombotik endokardit, kalsifik aortik stenoz, kardiyak miksuma, konjenital kalp hastalığı, parodoksal emboli, iskemik olmayan dilate kardiyomyopati, enfektif endokardittir (30).

3.4.3. Laküner infarkt: Büyük serebral arterlerin derin delici dallarının tıkanması sonucu beynin derin bölümlerinde veya beyin sapında oluşan 3-15 mm çapında küçük infarktlardır. Lakünlerin gelişiminde en önemli neden hipertansiyondur. Hipertansiyon lipohyalinozis ve miliyer anevrizmalar yaratabilir (31). Lipohyalinozis diğer adıyla da ufak arterlerin arteriosklerozu, duvar destrüksiyonu ve trombotik tıkanma ile infarkta neden olur. Lakünlerin gelişiminde, diyabetes mellitus, kardiyomyopatiler, kan basıncında ani düşmeler, polisitemi, arterden artere emboliler olası nedenler arasındadır (32).

3.5. İnmenin Etyolojik Tanısında Yardımcı İnceleme Metodları

- Biyokimyasal laboratuvar incelemeleri: (Tam kan sayımı, INR, aPTT, kan glukozu, serum elektrolitleri, CRP, sedimentasyon, lipid profili, KC ve böbrek analizleri, gereğinde özel testler; protein C, protein S, antitrombin III, aPC rezistansı, antikardiyolipin antikorları, homosistein, ANA, lupus antikoagülant, BOS incelemeleri)
- Radyolojik görüntüleme (BT/MRI)
- Doppler ultrasonografi (Ekstrakraniyal, transkraniyal)

- EKG, ekokardiyografi (TTE, TEE)
- Serebral anjiyografi/MR anjiyografi

Bu laboratuvar incelemeleri sonucunda şu özellikleri gösteren hastalar aterosklerotik inme tanısı alırlar; Anamnezde aynı arter alanında tekrarlayıcı GİA/inme öyküsü veya intermitant kladikasyon bulguları varsa, klinik olarak serebral, kortikal, serebellar veya beyin sapı bulguları saptanıyorsa, diagnostik testlerde BT/MR da infarkt çapı >1.5 cm ise, Doppler ultrasonografide veya serebral anjiyografide semptomlarla uyumlu damarda %50'den fazla stenoz bulunuyorsa ve klinikle uyumlu başka etyoloji bulunmuyorsa hastada aterosklerotik inme düşünülmelidir. Aterosklerotik inme görülme oranı literatürde %15-50 arasında bildirilmektedir.

Aterosklerozda inme iki nedenle ortaya çıkabilir. İleri derecede stenoz distalde akım azlığına yol açabilir; buna hemodinamik iskemi, düşük akım infarktı denir veya stenotik bölgede bulunan trombüsten kopan bir embolinin distalde iskemi yaratması sonucu inme meydana gelebilir; buna arterden artere emboli veya tromboemboli adı verilir. Görüntüleme yöntemleri bazen bu farklı mekanizmaları anlamamıza yardımcı olur. Ancak tedavi yaklaşımları bu iki farklı mekanizma için henüz farklılık göstermemektedir.

3.6. Aterosklerotik İnmede Tedavi Yaklaşımları:

- 1- Risk faktörlerine yönelik tedavi
- 2- Antiagregan ve trombolitik tedavi
- 3- Damara yönelik tedaviler
 - a- Karotis endarterektomisi
 - b- Endovasküler (anjiyoplasti/stent) tedavi

3.6.1. Risk Faktörlerine Yönelik Tedavi

Aterosklerotik inmede değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik tedavi primer koruma kadar önemlidir.

A)Hipertansiyon(HT): İnme için en önemli risk faktörü olduğu için kontrol altına alınması halinde inme görülme oranında en belirgin azalmayı sağlayan faktördür.

B)Diabetes Mellitus(DM): Diabet inme riskini artırır. İngiltere'de yapılan bir çalışmada; tekrarlayan inmeli hastalarda en önemli bağımsız risk faktörü olarak DM ve yaş gösterilmiştir. Araştırmacılar tekrarlayan inmelerdeki %9,1'lik riski direk olarak DM olarak göstermişlerdir (33). Ancak kan şekerinin kontrol altında tutulmasının inmeden korunmada etkili olup olmadığı tam olarak ortaya konabilmiş değildir.

C)Hiperkolesterolemi: Hiperkolesterolemi tedavisi yaşam biçimi değişikliği ile başlamalıdır. Egzersiz, kilo kaybı, liften zengin beslenme ve düşük yağlı diyet uygulaması önemlidir.

D)Sigara: Aterotrombotik inme açısından çok önemli bir risk faktörüdür. 5 yıl süreyle sigara bırakılması ile inme riski oldukça azalmakta neredeyse sigara içmeyenlerin düzeyine inmektedir.

E)Alkol: Miktar arttıkça inme riski artar.

F)Fizik inaktivite: Fizik aktivitenin olumlu etkileri iyi bilinmektedir. Pek çok risk faktörünün (hipertansiyon, diyabet, obezite, kalp hastalığı..) kontrolünü kolaylaştırır.

G)Hiperhomosisteinemi: Folik asit (400 µg/gün) ile birlikte vitamin B6 (1.7 mg/gün) ve B12 (2.4 µg/gün) yüksek plazma homosistein düzeyini düşürür. Ancak bu tedavinin inme sıklığını azalttığını gösteren veriler sınırlıdır. Henüz çalışmalar devam etmektedir.

3.6.2. Antiagregan İlaç Tedavisi

Antiagregan ilaçlar trombosit üzerinde değişik reseptörlere bağlanarak değişik enzim inhibisyonlarında yer alarak trombositin adezyon, agregasyon veya sekresyon fonksiyonlarını bloke eder. Ancak trombositlerin bu fonksiyonları etkilenirken hemostazın bozulmaması gerekir. Aksi takdirde yaşam ile bağdaşmayan hemoraji komplikasyonları ortaya çıkar.

Günümüzde GPIIb/IIIa reseptör blokerleri serebrovasküler kanama komplikasyonlarının yüksek oranda olması nedeniyle inmeli hastalarda kullanımı uygun bulunmamaktadır. Diğer antiagreganlar, aspirin, dipyridamole, thienopiridinler (ticlopidine ve clopidogrel), inme tekrarının önlenmesinde kullanılmaktadır. Aspirin bu ilaçlar içinde en çok kullanılanıdır. Gastrik sorunları olmayan hastalarda yaygın olarak kullanılır. Aspirine rağmen inme geçiren hastalarda veya aspirin kullanamayan hastalarda diğer ilaçlara başvurulur.

3.6.3. Trombolitik tedavi

Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından akut iskemik inmelerde ilk 3 saatin içinde tPA uygulanması onaylanmıştır. NINDS (National Institute of Neurologic Disorders and Stroke) çalışmasında bir saat içinde gidecek şekilde i.v. 0.9 mg/kg rt-PA uygulamasının yararlılığı ortaya konmuştur (34). Bu çalışma temel alınarak, ilaç 1996'da ilk kez Amerika'da, akut inmede kullanımı için FDA onayı alarak ruhsatlandırıldı (35). Avrupa ülkelerinde tedavi ile ilgili güvenlik kaygıları nedeniyle ilacın ruhsatlandırılması 2001 yılına uzarken (36) ülkemizde ancak 2006'da akut inmede kullanımı onaylandı.

Ancak hastanın trombolitik tedavi uygulanmadan önce hemorajik inme geçirmediğinin kesinleştirilmesi gereği bu tedavinin en önemli sınırlamasıdır. Acil servislerde çekilen BBT sonrası hızla uygulanması mümkündür. İskemik inmenin ilk 3 saatinde trombolitik tedavi uygulamak zordur. Çünkü hastaların çoğu ilk 3 saatte hastaneye ulaşmamaktadır. İntravenöz trombolitik tedavinin yararının 4,5 saate dek sürdüğünü (37) ve arteria serebri media alanı inmelerinde ilk 6 saatte yapılan intraarteriyel trombolizin yararlı olduğunu gösteren çalışmalara dayanarak bu uygulamaların yapılabileceği yönündeki öneriler 2009 yılında yenilenen inme tedavi rehberine girmiştir (38).

4.AKUT PULMONER EMBOLİ (PE)

PE; genellikle derin baldır venlerinden kaynaklanan trombüslerin embolizasyonu sonucu ortaya çıkan pulmoner arteriyal sistemin değişik derece ve lokalizasyondaki tıkaçıcı hastalığıdır.

4.1. Epidemiyoloji

Venöz tromboembolik (VTE) hastalıklar grubunun en yüksek mortalite ve morbiditeye sahip klinik formudur. ABD’de her yıl yaklaşık 600.000 yeni olguya tanı konmakta (39) ve insidansının yılda 60–70/100.000 yeni olgu olduğu bildirilmektedir (40). Yeni tanı konulan olguların yaklaşık %10 kadarının ilk saat içinde öldüğü, tedavi ile mortalitenin %2–10 arasında olduğu bildirilmektedir (41). Tedavi edilmeyenlerde mortalite %26 olarak bildirilmekte ve aynı oranda rekürren emboli olduğu gözlenmektedir (42). Acil servise nabızsız elektriksel aktivite ile getirilen arrest olgularının %36’sında nedenin PE olduğu bildirilmektedir (43).

4.2.Etyoloji

PE’nin büyük çoğunluğunun nedeni tromboembolidir ve % 80–90 kadarı alt ekstremite derin ven trombozlarından (DVT) kaynaklanır (41). Bir DVT baldırdan uyluğa doğru ne kadar proksimalde ise, klinik olarak tanınan embolizasyon sıklığıda o kadar artmaktadır (43). PE’nin geri kalan kısmının büyük çoğunluğu üst ekstremite DVT’den ve diğerleri de yağ, hava, septik emboli gibi non-trombotik nedenlerden kaynaklanır. PE’nin nedeni genelde DVT olduğu için, DVT riski taşıyan hastalar aynı zamanda PE için de risk taşımaktadırlar.

Tromboz gelişimi için risk faktörleri 19. yüzyılın ortalarında Virchow tarafından endotel hasarı, venöz staz ve hiperkoagülobilite olarak tanımlanmıştır. Günümüzde PE olan

hastalara bakıldığı zaman çoğunda genetik bir faktörün olduğu ancak trombozun oluşması için çevresel bir etkenin genetik yatkınlığın üzerine eklendiği görülmektedir.

4.3. Patofizyoloji:

4.3.1. Hemodinamik Etkiler:

Tromboembolinin tıkadığı vasküler alanda oluşan mekanik etkiyle birlikte, salınan vazoaaktif mediatörlerin ortak etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Tromboemboli pulmoner vasküler alanı tıkamasıyla pulmoner vasküler direnç artar ve pulmoner arteryal basınçla beraber sağ ventrikül basıncının artmasına neden olur. Eğer pulmoner vasküler yatağın %50 veya daha fazlası tıkanırse akut kor pulmonale gelişir. Bu iki olayın toplu etkileşimi eğer belirgin bir vasküler alanı tutarsa triküspit kapağın yetmezliğinden hemodinamik kollapsa kadar uzanan bir klinik oluşturur.

4.3.2. Gaz Değişimi Üzerindeki Etkiler:

PE'nin ilk sonucu olarak akciğerin bazı alanlarındaki perfüzyonun bozulması sonucu, normal ventile olan alanların ölü boşluk ventilasyonuna dönüşmesidir. Kan akımı azalmasından sonra yaklaşık 24 saat içinde sürfaktan yapımı belirgin olarak azalmaya başlar ve atelektazi gelişir. Bunu çoğu olguda sıvı transüstasyonu izler, alveoler infiltrasyon gelişir ve uygun gaz değişimini bozar. Gelişen pulmoner hipertansiyon sonucu intrapulmoner A-V anastomozlar açılarak şant oluşur. Tüm bunların etkileşiminin net sonucu hipoksemidir. Ayrıca mediatörler aracılığıyla bronkokonstrüksiyon ve pulmoner refleksler aracılığıyla hiperventilasyon gelişir.

4.4. Klinik:

4.4.1. MASSİF PE: Pulmoner arterial sistemin en az yarısının ya da iki lobar arterin beslediği alandan daha fazlasının oklüde olduğu durumdur. Trombüs genellikle bilateraldir. Hastalardaki asıl bulgu dispne ve pozitif inotropik desteğe gereksinim gösteren hipotansiyondur. Hastalar şok tablosundadırlar ve triküspid yetmezliğine bağlı üfürüm duyulabilir.

4.4.2. SUBMASSİF PE: Hastalarda eforla ya da istirahatte olabilen açıklanamayan dispne, oksijen desteğiyle düzelebilen hipoksileri vardır. Genelde akciğer alanının %30'dan fazlası perfüze olmaz. Bu hastalar normotansif olmalarına karşın ekokardiyografide sağ ventrikül yüklenme bulguları vardır.

4.4.3. NONMASSİF PE: Normal sistemik arteryal tansiyon ve normal sağ ventrikül fonksiyonu ile gider.

4.4.4. PULMONER ENFARKT: Genelde plörötik göğüs ağrısı vardır. Bazen de hemoptizi görülebilir. Emboli genelde daha periferde plevra ve diyaframa yakın lokalizasyondadır.

Yapılan bir çalışmada PE hastalarının %13'ünde başvuru anında nabzın sistolik kan basıncına oranı olarak tanımlanan şok indeksinin 1 ve üstünde olduğu bildirilmektedir (44).

4.5.Tanı Yöntemleri

1. KLİNİK BULGU-BELİRTİLER ve KLİNİK OLASILIK BELİRLENMESİ
2. LABORATUVAR
3. ELEKTROKARDİYOĞRAFİ ve EKOKARDİYOĞRAFİ
4. AKCİĞER GRAFİSİ
5. VENTİLASYON/ PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ
6. PULMONER ANJİOGRAFİ
7. MANYETİK REZONANS ANJİOGRAFİ
8. SPİRAL BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİK ANJİOGRAFİ
9. ALT EKSTREMİTE DERİN VENLERİNİN İNCELENMESİ

4.5.1. Semptomlar ve Fizik Muayene Bulguları

- Dispne
- Göğüs ağrısı
- Hemoptizi
- Öksürük
- Senkop
- Çarpıntı
- Terleme
- Bacakta şişlik, kızarıklık
- Takipne
- Ral
- Taşikardi
- Üfürüm
- Wheezing
- Siyanoz
- Hipotansiyon

4.5.2. Akciğer Grafisi:

Olguların yaklaşık yarısından fazlasında normal yada normale yakın akciğer grafisi olmasına karşın solunum sıkıntısı olan hastalarda PE olasılığı yüksektir. PE'si olanlarda gözlenen bulgular ise plevral effüzyon, atelektazi, hemidiyafram yüksekliği, oligemi alanları (Westenmark bulgusu), ve kama şeklinde infiltrasyondur (Hampton hörgücü).

4.5.3. Elektrokardiyografi:

PE tanısını koydurmaz ancak PE tanısı konulmuş hastaların çoğunda sağ dal bloğu, SIQ3T3 paterni, göğüs derivasyonlarında T dalgası negatiflikleri ve ekstremiteler derivasyonlarında düşük voltaj bulgularından biri ya da birkaçı bulunur.

4.5.4. Arter Kan Gazı:

Azalmış arteriyel oksijen basıncı (hipoksemi) ve artmış alveolararteriyel oksijen basınç farkı PE'de en temel değişikliklerdir. Her ne kadar artmış ölü boşluk solunum CO₂'in eliminasyonunu azaltsada medulladaki kemoreseptörler, PaCO₂'deki artışları algılayarak dakikadaki ventilasyon sayısını artırır ve PaCO₂ sıklıkla normalden düşük seyrederek. Hipoksemiye açıklayacak bir neden bulunamadığında PE için önemli bir bulgu olsa da, normal arter kan gazı ve alveoler arteriyel oksijen gradient değerleri PE'yi dışlamakta yetersiz olarak değerlendirilmektedir (45).

4.5.5. Ekokardiyografi:

PE'nin hem tanısında hemde prognozunu belirlemede önemli bir araçtır. Bulgular sağ kalp boşluklarının dilatasyonunu, apeksi korunmuşken sağ ventrikül hipokinezisini (McCullen bulgusu), anormal interventriküler septal hareketi, triküspit regürjitasyonunu, vena cava inferiorun inspiratuar kollapsının kaybını ve nadiren trombusun direkt görülmesini içerir. Hasta normotansif de olsa sağ ventrikül işlevinde bozulmanın gözlenmesi artmış mortalite ile gider (46,47).

4.5.6. D-Dimer:

D-dimer, çapraz bağlı fibrin polimerlerinin yıkım ürünüdür. Normal değerlerinin düşük klinik olasılık ile kullanıldığı zaman PE'yi ekarte edeceği belirtilmektedir (48,49).

4.5.7. Doppler Ultrasonografi:

VTE hastalıklar grubunun ilk manifestasyonu olan DVT'nin tanısında etkili bir yöntemdir. PE tanısı konulmuş hastaların %37'sinde doppler USG ile ve yarısında venografi ile DVT tanısı aldığı bildirilmektedir (50).

4.5.8. V/Q Sintigrafisi:

Iyot131 işaretli albümin makroagregatlarının akciğerde tutunma prensibine dayanır. Ksenon (Xe) ile yapılan ventilasyon sintigrafisinde eklendiği zaman özgüllük artmaktadır. Yüksek olasılıklı sintigrafi PE için oldukça özgündür (%88), ancak PE'li olguların yalnızca %41'inde yüksek olasılıklı sintigrafi belirlenmiştir. Düşük klinik olasılık ile birlikte normal sintigrafi PE'yi dışlar.

4.5.9. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA):

V/Q sintigrafisinden daha özgündür. Multidedektörlü ince kesit tarama olanağı veren BT'lerin kullanıma girmesiyle periferik trombüsler daha iyi görüntülenmekte ve tanısal doğruluk oranı artmaktadır.

4.5.10. Pulmoner Anjiyografi:

Halen PE tanısında altın standarttır. %0.5 dolayında olan mortalitesi, her yerde yapılamaması ve maliyeti diğer dezavantajlarıdır. Girişimsel olmayan testlerde tanı konulamadığında ve antikoagulan kullanımının zararlı olabileceği durumlarda yapılır.

4.6. Tedavi:

Hasta çok çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkacağı için doğru ve hızlı tanı ile birlikte risk sınıflaması yapılmalı ve ona göre tedavi edilmelidir. Destek olarak oksijen başlanmalı, ağrı kontrolü sağlanmalı, gerekli durumlarda inotropik destek sağlanmalı ve mekanik ventilasyon için hazır olunmalıdır. Embolinin tedavisi ise tekrarlayan embolizasyonları önlemeyi, fibrinolizisi ve embolektomi içerir.

PE tedavi yaklaşımları (51):

Antikoagulan tedavi: Yeni trombüs oluşumunu ve mevcut trombüsün genişlemesini önler (SH, DMAH, direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid ve varfarin).

Reperfüzyon tedavisi: Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomi

Vena kava inferior filtreleri: Trombüsün akciğere ulaşmasını mekanik olarak engeller

Fibrinolitik tedavi hemodinamik anstabilitesi olan ya da normal vital bulgulara rağmen sağ ventriül disfonksiyonu olan hastalarda heparine göre daha iyi bir seçenektir. Sağ ventrikül fonksiyonlarının ve pulmoner perfüzyonun hızla düzelmesi tekrarlayan embolizasyon ve ölüm oranında azalma sağlayabilir. Tekrarlayan veya masif pulmoner embolide trombolitik tedavinin etkinliği, morbidite ve mortaliteyi dramatik olarak azalttığı kanıtlanmıştır. PE düşünülen hastalarda eğer spesifik bir kontrendikasyon yoksa, trombolitik tedavi mutlaka yapılmalıdır (52).

Trombolitik Tedavi Önerileri (51):

- Tüm PE hastaları hızla risk değerlendirilmesine alınmalıdır (Güçlü öneri).

- Hemodinamik açıdan stabil olmayan (hipotansif ≤ 90 mmHg) ve majör bir kanama riski taşımayan hastalara trombolitik tedavi yapılması önerilir (Çok güçlü öneri).
- Trombolitik tedavi kararı; hekimin PE şiddetini, prognozu ve kanama riskini değerlendirmesine dayanarak verilmelidir. Hastaların çoğunda trombolitik tedavi gerekli değildir (Çok güçlü öneri).
- Hemodinamik olarak stabil olan submasif PE olgularında trombolitik uygulaması rutin değildir. Ancak kalp biyobelirteçleri yüksek olanlar, sağ ventrikül içi trombüsü olanlar, ağır hipoksemisi olan, kardiyopulmoner rezervi bozuk olan ve kanama riski düşük olan seçilmiş bir gruba trombolitik tedavi uygulanabilir. Trombolitik tedavi bu hasta grubuna geciktirmeden uygulanmalıdır. Çünkü kardiyolojik risk tablosu geri dönüşsüz olabilir (Çok güçlü öneri).
- Trombolitik tedavi uygulanan akut PE hastasında tedavi pulmoner arter kateterinden değil bir periferik ven yoluyla verilmelidir (Çok güçlü öneri).
- Trombolitik tedavi uygulanan akut PE hastalarına 2 saat ve daha kısa süren tedaviler önerilmektedir (Güçlü öneri).

5. PERİFERİK DAMAR HASTALIKLARI (PDH)

PDH genellikle kalp ve beyin damarları dışındaki damarlarda (arter-ven) oluşan hastalıklara verilen isimdir (53). PDH'lar, toplumda oldukça yaygın görülen bir hastalık grubudur. Orta yaştan itibaren yaşlanmayla birlikte periferik damar sorunlarında artış görülmektedir. Bu hastalıkların en önemli özellikleri genellikle uzun süreli (kronik) olmaları, bireyde şiddetli ağrı ve çeşitli sorunlara yol açmalarıdır. Damarların konjenital ya da sonradan oluşan patolojik değişiklikler nedeniyle anatomik bütünlüklerinin bozulması, kanın kalpten organlara taşınmasında ortaya çıkan düzensizlik ve yetersizlik sonucu PDH meydana gelir (54).

5.1. PERİFERİK ARTER HASTALARI (PAH)

PAH, ateroskleroza bağlı olarak bir veya daha fazla periferik arterin parsiyel ya da total obstrüksiyonu olarak tanımlanır. Geniş bir yaş grubunu kapsamaması ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle toplum sağlığı açısından büyük bir problem oluşturmaktadır. Ayrıca akut tromboemboliye bağlı tıkanmalar gangrene kadar gidebilecek çok ciddi sorunlara yol açabileceğinden erken tanı ve tedavi esastır. Kişinin yaşı, cinsiyeti, alışkanlıkları, mesleği, genetik özellikleri ile yakından ilgilidir. Yüksek bir prevalans göstermesi, artan ölüm riski,

iskemik olaylar (miyokard infarktüsü), inme ve diğer tromboembolik olaylar ile birlikte oluşu önemini arttırmaktadır. PAH prevalansı yaşla yakından ilgilidir ve 50 yaş öncesinde %5 iken 65 yaş civarında %10, 80 yaş ve üzerindekilerde %25 görülür (55). KAH ile benzer riskler taşıyan bu hastalıkta, HT, lipid anormallikleri, sigara, plazma fibrinojen ve homosistein düzeyi yüksekliği, diyabet gibi ortak risk faktörleridir.

5.1.1.Patofizyoloji: PAH'da oluşan fizyopatolojik değişiklikleri ve klinik tabloyu 3 ana faktör etkiler. Bunlar; stenozun derecesi, kollateral dolaşımın varlığı ve yeterliliği ile kan viskozitesi (hematokrit, fibrinojen içeriği vb.) dir. Bu faktörler arasındaki dengeye bağlı olarak başlangıçta sadece eforla semptom ve bulgular gelişirken, stenozun ilerlemesi ve kollateral dolaşımın yetersizleşmesiyle tablo ağırlaşır.

5.1.2.Klinik: PAH'da kliniğin ağırlığını, damar darlığının derecesi, kollateral oluşumunun olup olmaması ve yeterli perfüzyonu sağlayıp sağlayamaması belirler. Çok iyi kollateral gelişenlerde ekstremitte perfüzyonu yeteri kadar sağlanırsa hastalar aseptomatik olabilirler. Stenozun %90'dan fazla olması nabız alınamamasına yol açar. PAH'nın tipik semptomu hareketle oluşan bacak ağrısıdır. Yürümekle olan dinlenmekle geçen bu tipik ağrılara kladikasyon denir. PDH'da aniden gelişen damar tıkanıklığında bacakta genelde 5P olarak adlandırılan bulgular vardır:

- **Pain**(ağrı): Difüz bir ağrı mevcuttur. Ani gelişimli ve hızlı pik yapan türdedir. Etkilediği ekstremitteyi zayıf bırakır, hastayı oturmaya zorlar, hatta yere düşmesine neden olabilir. Ancak nadiren ağrı hafif olabilir veya hiç olmayabilir.
- **Pallor**(renkte beyazlama)
- **Pulselessness**(nabızların kaybolması)
- **Paresthesia**(parestezi): Derin duyu ve basınç hislerinden önce hafif duyu, iki nokta ayırımı, vibrasyon ve propriosepsiyon duyuları yitilir.
- **Paralysis**(paralizi): Muayenede önemli olan ayak hareketlerinin daha proksimalde bulunan kaslar tarafından yapılması nedeniyle özellikle distal tıkanıklıklarda motor defisit bakılması amaçlı ayağın intrinsik kaslarının hareketlerinin muayene edilmesidir.

Kronik Arteriyel Yetmezlikte ise ağrı iskemik dinlenme ağrısı veya kladikasyon şeklindedir.

5.1.3.Tanı: Akım durumunu gösteren non-invazif bir yöntem olan Doppler ultrason öntanıda çok yararlıdır. Doppler inceleme sonuçlarının, klinik, radyografik, laboratuvar, cerrahi, patolojik bulgularla korrelasyonu şarttır. MRI yüksek görüntü kalitesi ile faydalı olabilir. PDH teshişinde gold-standart DSA (Digital subtraction angiography) dir. En sık ortak femoral arter yoluyla uygulanır, brakial veya aksiler arterden de uygulanabilir. Cerrahi öncesinde aortanın anatomisini, her iki alt ekstremiteye giden arterleri tanımlamak için anjiyografi gereklidir. Alt ekstremitelerdeki hastalığı değerlendirmeye ek olarak aort oklüzyonu, renal arter stenozu, karotis arter hastalığı için de uygulanabilir.

5.1.4.Tedavi: Bütün hastalara aterosklerozun sekonder profilaksisi uygulanmalıdır. Sigara bırakılmalı, hipertansiyon, DM ve dislipidemi gibi hastalıklar iyi tedavi edilmelidir.

1)Medikal tedavide;

a) Egzersiz (Evre I ve II'de ağrı eşiğine gelene kadar her gün düzenli ve 1-2 saat süren fizik egzersizler yaptırılarak kollateral dolaşımın geliştirilmesi (Evre III ve IV'te kontrendike!)

b) Aspirin veya antikoagülasyon (Warfarin) ile arteryel trombozis profilaksisi yapılması

c) Fibrinolitik tedavi akut periferik damar oklüzyonu olan çoğu hasta için primer tedavi yöntemidir. Kateterden direkt trombüs üstüne trombolitik ajan verilmesi genellikle cerrahi tedavi ihtiyacını azaltır ve trombolitik ajanın sistemik etkisini önler. Bu nedenle periferik damar embolilerinde de öncelikli olarak trombolitik tedavi planlanmalıdır (56).

d) Perkutan transluminal anjiyoplasti (PTA)

e) Prostanoidler (Prostoglandin E1 (PGE-1) veya prostasiklin

f) Pentoxifyllin (2 x 400-600 mg)

2)Cerrahi tedavi

a) Revaskularizasyon: Evre II ve daha ağır hastalarda endikedir. Lokalizasyona ve lezyonun tipine göre uygulanan başlıca yöntemler; Trombenarterektomi ve by-pass ameliyatlarıdır.

b) Sempatektomi

c) Amputasyon

5.2.DERİN VEN TROMBOZU(DVT)

DVT (flebotromboz), alt veya üst ekstremitelerde derin venlerinin trombozisi olarak tanımlanabilir. Ven duvarındaki iltihabi olaylara sekonder olarak gelişir.

5.2.1.Etiyoloji-Epidemiyoloji

Olguların %50-75'i diz altı cerrahisi ile %10-40'ı intraabdominal veya intratorasik cerrahiyle birlikte görülmektedir. Ortopedik ameliyatlar, alt ekstremitelerde, pelvis ve kalça ameliyatlarıyla, önceden DVT ve akciğer embolisi geçirenlerde tromboemboli riski yüksektir. DVT'nin toplumda görülme oranı, sistematik bir araştırmada 1000'de 0.5 olarak bulunmuştur. Bu hastalık 15 yaşından küçüklerde nadirdir. 65-69 yaş arası ‰ 1.8, 85-89 yaş arası ‰ 3.1'e çıkmaktadır (57). Erkeklerde kadınlara oranla biraz daha fazla görülebilmektedir. Yapılmış geniş bir çalışmada, ilk tromboembolizm görülme oranı erkeklerde 1000 kişi-yıl'da 1.3 ve kadınlarda 1000 kişi-yıl'da 1.1 olarak bulunmuştur (58,59).

Üst ekstremitelerin venöz oklüzyonu oldukça nadirdir ve tüm vücut DVT'lerinin yaklaşık %4'ünü oluşturur (60). Üst ekstremitelerde DVT'lerinin önemi, bu hastaların bir kısmının asemptomatik olması ve hastaların üçte birinde pulmoner emboli görülebmesidir (61).

5.2.2. Patofizyoloji

1856'da Virchow, damar duvarındaki hasar, kan akımındaki değişiklikler ve hiperkoagülabilitenin trombus oluşumunun temel nedenleri olarak tanımlamıştır. Bu hipotez, günümüzde hala geçerlidir ve Virchow triadı olarak adlandırılır. Venöz trombus, düşük akım zemininde, temel olarak fibrin bantları, kırmızı kan hücreleri ve trombositlerden oluşur. Genellikle baldır toplardamar kapakçıklarında oluşup proksimale doğru uzanır.

Tablo 5. DVT Riskini Arttıran Durumlar

İleri yas	Varisler
Şişmanlık	Süperfisyal ven trombozu
Venöz tromboemboli öyküsü	Konjenitalvenöz malformasyonlar
Cerrahi	Uzun mesafe yolculuk
Travma	Uzun süreli yatak istirahati
Kanser	İmmobilizasyon
Akut medikal hastalık (ör:akut miyokardiyal infarktüs)	Ekstremitte parezisi
Kalp yetmezliği, solunumyetmezliği, enfeksiyon	Gebelik/lohusalık
Enflamatuvar bağırsak hastalığı	Oral kontraseptif kullanımı
Antifosfolipid sendromu	Hormon replasman tedavisi
Dislipoproteinemia	Heparine bağımlı trombositopeni
Nefrotik sendrom	Kemoterapi
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüria	Tamoksifen
Miyeloproliferatif hastalıklar	Talidomid
	Antipsikotik
	Santral venöz kateterler
	Vena kava filtresi

5.2.3. Teşhis

DVT şüphesi olanlarda doğru teşhis çok önemlidir; tedavi edilmemiş trombus ölümcül pulmoner emboliye neden olabilir. Şüpheli olguların yalnızca dörtte birinde DVT teşhis edilebildiği için, teşhiste non-invaziv, hızlı ve pahalı olmayan metotlarla trombus olup olmadığı belirlenmelidir. Bunun için klinik inceleme, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri birleştirilebilir (62,63).

5.2.4.Laboratuvar İnceleme

Yüksek sensitivitesinden dolayı D-dimer (fibrin yıkım ürünü) ölçümü, DVT'nin ilk teşhisinde hızlı, basit ve ucuz olmasından dolayı kullanılan bir testtir. Yayınlar, D-dimer ölçümünün tek başına yeterli olmadığını göstermektedir (64). Negatif Ddimer sonuçları, teşhis algoritmasında değerli bir yere sahiptir. Düşük klinik şüphe ve negatif Ddimer ile DVT olasılığı güvenle ekarte edilebilir.

5.2.5. Görüntüleme Yöntemleri

Kontrast venografi, DVT teşhisinde en duyarlı ve doğru testtir, bu yüzden altın standart olarak kabul edilir. Venografinin invaziv bir test ve bazı kontrendikasyonları olması dezavantajlarıdır. Kompresyon ultrasonografi, en yararlı ilk görüntüleme yöntemidir. Venografi ile karşılaştırılınca, ultrasonografi proksİMAL trombusün teşhisinde %97-100 sensitivite ve %98-99 spesifisiteye sahiptir (65).

5.2.6. Tedavi

DVT tedavisinin amacı PE, pulmoner hipertansiyon, periferik venöz hastalıklar, VTE nüksü ve posttrombotik sendrom gibi kronik komplikasyonların oluşmasını önlemektir. Objektif yöntemlerle tanısı konmuş DVT'li tüm hastalara antikoagülasyon tedavisi mümkün olduğunca çabuk başlanmalıdır. Eğer klinik şüphe kuvvetli ise ve tanı testlerinin yapılması gecikecekse, testler beklenmeden tedaviye başlanmalıdır (66).

DVT'de Tedavi Seçenekleri:

- Antikoagülan ilaçlar
- Standart heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, fondaparinuks
- Oral antikoagülanlar (varfarin ve direkt FXa/trombin inhibitörleri)
- Trombolitikler

Yapılan çalışmalarda antikoagülan tedaviyle birlikte uygulanan sistemik trombolizin posttrombotik morbiditeyi ve bacak ülserlerini azalttığı görülmüştür. Toplam 701 hastanın katıldığı, 12 çalışma içeren Cochrane analizinde tek başına antikoagülasyona kıyasla erken PE ve geç reküren DVT'nin azaldığı saptanmıştır (67). Bu yöntem; 14 günden kısa bir süredir semptomu olanlar, fonksiyonel durumu iyi olanlar ve yaşam beklentisi en az 1 yıl olan hastaların dahil olduğu yaygın proksimal DVT'si bulunan ve kanama riski düşük olan seçilmiş hastalarda kullanılmaktadır (66).

- Vena kava filtreleri
- Cerrahi tedavi

DVT'nin en kısa tedavi süresi 3 aydır. İdiyopatik proksimal DVT varsa, kanama riski yoksa ve antikoagülasyon tedavi takibi mümkünse, 3 aydan uzun süreli tedavi yapılmalıdır. Akut DVT'li hastaların tedavisi hastanede ya da evde yapılabilir. Hastanede ya da evde tedavinin sonuçlarını karşılaştıran çalışmalarda tekrarlayan DVT oranı, majör kanama ve mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (68).

6.AKUT MEZENTERİK İSKEMİ (AMeİ)

Akut karına yol açan, prognozu oldukça kötü bir patolojidir. Son yıllarda tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen AMeİ'de mortalite oranları hala %70-90 oranlarında devam etmektedir (69). Prognozun kötü olması sadece tanının geç dönemde konabilmesine bağlı olmayıp, bağırsak iskemisinin lokal ve sistemik etkilerinin yanı sıra yandaş hastalıklardan da kaynaklanmaktadır. AMeİ, bağırsaklara gelen oksijen miktarının ani azalması veya kesilmesi sonucunda meydana gelir. Bu, mezenterik arteriyel akımın veya venöz drenajın oklüzyonu veya şok durumunda gelişebilir. (Tablo 6)

En yaygın patofizyolojik mekanizmalar şunlardır: Süperior mezenterik arter (SMA) embolisi, SMA trombozu, süperior mezenterik ven (SMV) trombozu ve nonoklüziv mezenterik iskemidir.

Tablo 6. Bağırsak İskemisinin Predispozan Faktörleri

Emboli (%55)	Trombus (%15)	Nonoklüziv mezenterik iskemi (%30)
Kardiak aritmi (atrial fibrilasyon) Miyokardial diskinezi Prostetik kapak Kardioversiyon Kardiak kataterizasyon	Koroner Serebrovasküler trombüs İleri yaş Düşük akım durumu Diabet Travma	Kardiojenik şok Hipovolemik şok Konjestif kalp yetmezliği Pulmoner ödem Aort yetmezliği Major kardiak veya abdominal cerrahi

6.1. Patofizyolojisi

Yetersiz perfüzyon → Doku hipoksisi → Mukozal dökülme + ülserasyon→

Bağırsak duvarında bütünlük kaybı → Bakteriyel translokasyon→ Bakteriemi→

Bağırsak duvarından lümen içeriğinin geçişi→ Perforasyon, peritonit / abse → Ölüm

6.2. Klinik

Ani olarak başlayan, şiddetli, abdominal kolik tarzındaki ağrı, birkaç saat sonra rektumdan müküs veya kan gelmesi ile periferik vasküler kollaps oluşturur. İlk 12 saat içerisinde gelen hastaların %70'inde ağrının yeri tam lokalize edilemediği ve sıklıkla narkotiklere cevap vermediği bildirilmektedir. Hastalarda genellikle kilo kaybı, yeme korkusu ve postprandiyal ağrıyı içeren kronik mezenter iskemisine ait bulgular olabilir. Klinik tablo ilerledikçe; aşırı derecede distansiyon, ileus, aşırı hassasiyet meydana gelir. Sıvı kaybının ilerlemesine metabolik asidoz da katılınca şoka benzer tablo gelişir (70).

6.3. Fizik Muayene

Barsak sesleri erken safhada artmış olabilir. Fakat ileus gelişirse aşikar olarak azalır ve sonunda kaybolur. Peritonitin varlığı kötü prognoz bulgusudur ve durumun geri dönüşümsüz hale geldiğini gösterir. İntramural sıvı sekestresyonu dehidratasyona yol açar. Bu durum

linik olarak kendini taşıkardı, saatlik idrar miktarında azalma ve hipotansiyon ile gösterir. Gecikmiş iskemili hastalarda metabolik asidoz ve aşırı yüksek lökositöz bulunabilir (71).

6.4. Laboratuvar:

Lökositöz 20.000 ve üzerindedir. Sıvı elektrolit ve protein kaybı sonucu hematokrit yüksektir. Kan gazında asidoz ve önemli baz açığı görülebilir. Serum fosfat, amilaz ve kreatin fosfokinaz seviyeleri iskemi geri dönüşümsüz oluncaya kadar yükselmezler.

6.5. Radyografi :

Direkt karın radyografisi, AMeİ tanısını desteklemekten ziyade, diğer potansiyel karın ağrısı nedenlerini ekarte etmede faydalıdır. AMeİ hastalarının %25'inden fazlasında tamamen normal direkt karın radyografileri rapor edilmiştir (72). Direkt karın grafileri ileusu, barsak duvarı kalınlaşmasını, pnömotozisi ve portal ven gazını gösterebilir. Spesifik olarak karın radyografilerinde portal vende gaz imajı çok kötü prognoz işaretidir (73). Transludent sahalar ödemli kalınlaşmış barsak duvarını gösterir. Bu görüntü özgün değildir ve böylece bir grafiyle tanı koymak son derece uzak ihtimaldir. Direkt grafilerde mezenterik ven içinde hava habbecikleri görülmesi ince barsak infarktüsü için patognomonik sayılırsa da, bu bulgular hastalığın çok gecikmiş safhasında görülür.

Intraluminal baryum kontrastlı değerlendirmeler kontrendikedir. Çünkü perforasyon kuşkulu hastalarda baryum peritoniti tehlikesi mevcuttur. Nadiren başlangıçta AMeİ düşünülmeyen karın ağrılı hastalara baryumlu çalışma yapıldığında "Parmak izi" (thumb printing) şeklinde görüntü veya motilite bozukluğu saptanır. Doppler ultrasonografi, SMA ve çölyak aksiste akımı göstermede yararlı olabilir. SMA veya çölyak aksis proksimal stenozlarını veya bu damarların komplet oklüzyonunu yüksek özgüllük (%92-100) ancak rölatif olarak düşük duyarlılık (%70-89) ile gösterir (74).

Karın bilgisayarlı tomografisi, arteryel oklüzyon veya nonoklüsiv mezenter iskemi nedeni bağırsak iskemisi tanısında bazen faydalıdır (73). AMeİ tanısında direkt karın radyografisinde olduğu gibi, çoğu bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları nonspesifiktir ve hastalığın ileri evrelerinde görülür. Damar içi kontrastlı BT taraması venöz trombozu, arterlerin genişlemesini, pnömatozisi veya portal ven gazını gösterebilir. SMA oklüzyonu veya nonoklüsiv mezenterik iskemi nedeni AMeİ tanısında BT'nin sınırlı rolü olmasına rağmen mezenterik ven trombozu tanısında BT'nin daha değerli olduğu ispat edilmiştir. Bu konudaki tüm çalışmalar duyarlılık aralığını %90 ila %100 olarak rapor etmişlerdir (75,76). Multi dedektör bilgisayarlı tomografi, damarların çevre dokularla ilişkisini üç boyutlu olarak

göstermesi ve doku perfüzyonu hakkında bilgi vermesi nedeniyle son yıllarda kullanıma girmiştir. AMeİ tanısında %92-96 spesifisite ve %94-100 sensitiviteye sahiptir. %90 pozitif prediktif ve %98 negatif prediktif değer ile oldukça kullanışlı bir görüntüleme yöntemi olarak benimsenmiştir (77).

AMeİ riski yüksek olan karın ağrılı hastalarda anjiyografi çok önemli bir tanı yöntemidir. Erken anjiyografi önemli oranda yanlış negatif sonuç vermekle birlikte, tanının sağkalımı artırmaya yetecek kadar erken yapılması esastır. Serilerin çoğundaki yüksek duyarlılık (%64-100) ve özgüllük (%100) anjiyografiye duyulan güveni doğrular (78,79). Bununla birlikte acil anjiyografinin uygun olmadığı, şüpheli AMeİ hastalarında acil laparotomi uygulanmalıdır. Çölyak aksis ve SMA orjinlerinde ciddi stenoz veya oklüzyonun gösterilmesinde manyetik rezonans anjiyografi için duyarlılık ve özgüllük yüksek bulunmuştur (80).

BT ve Doppler ultrasonografi gibi tanı yöntemlerinin yeterli olmadığı merkezlerde tanısız periton lavajı ile hızlı bir şekilde bağırsak canlılığı değerlendirilebilir. Yani geç dönemde bilgi verebilecek bir yöntemdir. Son yıllarda giderek sık kullanılan yöntemlerden tanısız laparoskopi ile karın içi diğer patolojilerin ayırt edilmesi mümkündür.

6.6. Tedavi:

Hastalarda peritonit bulgusunun varlığı, geri dönüşümsüz iskemi veya bağırsak infarktı olup olmaması, hastanın genel durumu ve iskemiye neden olan etiyojolojiye göre tedaviye karar verilir (75).

1. AMeİ tanısı konan hastaya, ilk yapılması gereken sıvı dengesinin düzeltilerek, sıvı açığının ve asidozun düzeltilmesidir. Barsak iskemisi, bakteriyel translokasyon ve sepsise yol açtığı için geniş spektrumlu antibiyotikler verilmelidir. Sıvı dengesinin takibi için santral kateter ve monitörizasyon, foley sondası ve nazogastrik sonda uygulanır.
2. Tanı konur konmaz trombüsün dokuda ilerlemesini önlemek için sistemik heparinizasyon başlanır. Peritoneal irritasyon bulgularının gelişmediği olgularda trombolitik tedavi denenebilir. Trombolitik tedavinin, semptomlar başladıktan sonraki ilk 12 saat içinde uygulandığı takdirde, distal pıhtılarda yüksek oranda başarılı olduğu bildirilmiştir (76).

3. Anjiyografinin yapılamadığı durumlarda intravenöz glukagon, vazospazmı azaltıcı etkisi nedeniyle kullanılabilir (77).
4. Nonoklüzif mezenterik iskemide, özellikle seçici SMA kateterinden papaverin gibi vazodilatatörlerin verilmesi yararlıdır (78).
5. Hasta dijital veya alfa adrenerjik ajanlar kullanıyorsa kesilir ve mutlaka heparinizasyon yapılır.
6. Akut arteriyel olguların çoğunda cerrahi girişim kaçınılmazdır. İlk değerlendirme sırasında peritonit bulguları olan hastalar gecikmeden laparotomiye alınmalıdır. Genel prensip önceliğin mezenterik akımın yeniden sağlanmasına yönelik olmalıdır. Böylece sınırda beslenen barsak duvarının beslenmesi sağlanarak daha kısa bir segment rezeke edilir. Ancak perfore olmuş ve çok ciddi doku ölümünün izlendiği segmentler süratle rezeke edilerek toksik kaynağın daha fazla vücutta kalmasına izin verilmemelidir.
7. Ameliyat sonrası rutin olarak antikoagülan tedavi uygulanan tek iskemik barsak hastalığı mezenterik venöz trombozdur. Çünkü tekrarlama olasılığı sıktır (79).

7. İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (İMA)

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 (81). 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, bilirubin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi birçok ilacın, kalsiyum, magnezyum, hemin gibi metabolizma için önemli ya da toksik olan organik veya inorganik bir çok maddenin taşınmasında görev alır (82). Akut iskemik durumlarda, Albuminin N-terminus bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir varyant metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve İMA olarak isimlendirilir (83).

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 (84,85).

David Bar ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada Perkütan Koroner Anjioplasti ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan angioplasti ile de reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat kadar bir süre sonrasında İMA kan konsantrasyonlarının beklenen iskemisi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edildi (86).

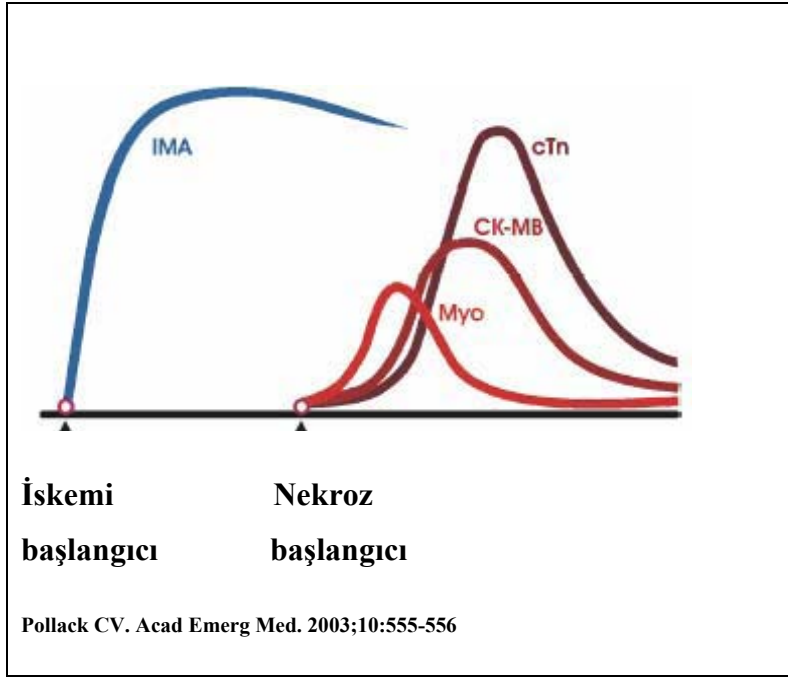
Koroner iskemi sırasında albuminin İMA modifikasyonuna neden olan mekanizma tam olarak açıklanamamışsa da David Bar ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmayla bu modifikasyonun albuminin N terminal bölgesindeki N-Asp-Ala-His-Lys dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığı gösterilmiştir. İskemi veya reperfüzyon esnasındaki serbest radikallerin oluşması, asidoz, sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücrel değişimler N terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlar olarak suçlanmıştır (87).

İskemi sonrası oluşan serbest OH⁻ (Hidroksil) 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 İMA oluşturmaya devam eder (88,89).

İMA oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin (H₂O₂, OH⁻, O₂⁻) oluşması gereklidir. İskemi sırasında henüz hücre ölümü gerçekleşmeden ortamda serbest oksijen radikalleri bulunur. Daha çok OH⁻ serbest radikalinin etkisi ile (90) serum albumininin N-Terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana gelir. Oluşan bu yeni albümin formu '*iskemi modifiye albumin*'dir (85). İMA ağrı başladıktan dakikalar içinde (yaklaşık 10 dakika) serumda tespit edilebilir (91). N terminal bölgesi yapısal olarak değişikliğe uğramış İMA' nın normal insan serum albuminin aksine serbest metalleri bağlama kapasitesi çok düşüktür (92).

Bu durum İMA' nın serumda tespiti için yeni bir tanı yönteminin geliştirilmesine yol açmıştır. İMA son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, ciddi travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda, pulmoner emboli, derin ven trombozu ve infeksiyonlarda da serumda yükselmektedir (84). Vaka kontrollü bir ön çalışmada, süperior mezenterik arter oklüzyonu olan hastalardaki İMA düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (93).

İMA son yıllarda kardiyak iskemi belirteci olarak değerlendirilen ve sürekli üzerinde araştırmalar yapılan protein yapıda bir moleküldür. AKS'de serumda yükselir (94). (Şekil 3) İMA AKS'de miyorkardiyal iskemi tanısında acil servislerde kullanılabileceği konusunda USA Food and Drug Administarition (FDA) lisansı almıştır (95). AKS için duyarlılığı %82 olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte EKG ve troponinle birlikte değerlendirildiğinde % 95 'lik bir duyarlılığa sahiptir (96). Yapılan alışmalarda İMA için normal değer 85 U/ml olarak belirlenmiştir (94,96).



Şekil 3. Kardiyak Belirteçlerin Zamansal Değişimi

7.1.ALBUMİN-COBALT BAĞLANMA TESTİ (ACB)

ACB testi invitro ortamda yapılır. Alınan serum örneğine kobalt eklenir. Eklene kobalt normal albumine ve daha az olmak üzere İMA'ya N terminal amino bölgesinden bağlanır. Serumdaki bağlanamayan İMA spektrofotometrik yöntemle ölçülür. Bu ölçümü yapabilmek için serbest kobaltla reaksiyona giren ve renk değişikliğine yol açan Dithiothretiol (DTT) isimli protein ortama eklenir. DTT albumine bağlanamamış kobaltla reaksiyona girer. Ortamdaki bağlanamayan serbest kobalt miktarı İMA değerini yansıtır (86). Alınan kan örneği en çok iki saat içinde santrifüj edilip -20 ile -70°C saklanmalıdır. Bekletilen serum örnekleri uygun şekilde saklandığı sürece farklı sonuçlara neden olmaz. Ayrıca çok fazla tekrar edilmediği sürece yeniden dondurulmaya uygundur ve herhangi bir bozulma meydana gelmez (97).

3-MATERYAL ve METOT

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı'na akut tromboembolik bir olayla başvuran erkek ve kadın, 18 yaş üzerinde ve aydınlatılmış onayı alınan hastalar ardışık olarak dahil edildi. Çalışma kontrol grubu ve beş hasta grubu (akut koroner sendrom, akut iskemik strok, akut pulmoner emboli, akut periferik damar hastalığı ve akut mezenter iskemi) olmak üzere altı grupta yürütüldü. Mart 2009 'da çalışmaya başlandı ve her bir grupta hedeflenen hasta sayısı 30 idi. Grupların hasta sayısı 30'ar hastaya ulaştıkça çalışma sonlandırıldı. Ancak yaklaşık bir yıllık süre sonunda diğer gruplarda hedeflenen hasta sayısına ulaşıldığı halde, Akut Mezenter İskemi grubunda hasta sayısı düşük kaldığı için (7 hasta) çalışmadan çıkarıldı. Kontrol grubu; özgeçmişinde veya hali hazırda bilinen hiçbir kardiyovasküler hastalığı olmayan, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisiz şikayet ve semptomlarla acil servise başvuran ve yapılan tetkiklerinde tromboemboliye eğilim düşündürülen bulgusu olmayan hastalardan oluşturuldu. Ayrıca 18 yaş altında, eşlik eden ciddi travması olan, akut ya da kronik karaciğer veya böbrek yetmezliği, travmatik damar oklüzyonu, kanama diyatezi ya da koagülasyon bozukluğu, malignitesi olanlar ve gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan hasta gruplarının tanı kriterleri şu şekilde belirlendi:

AKS: Akut koroner hadise düşündürülen şikayetler (Tipik göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi), FM bulguları, EKG değişikliği, kardiyak enzim yükselmesi, Ekokardiyografi bulguları, koroner anjiyografide lezyon tespit edilmesi.

Akut PE: düşündürülen şikayetler (Nefes darlığı, göğüs ağrısı gibi), FM bulguları, kan gazı ölçümünde hipoksi, Ekokardiyografi bulguları, Toraks Bilgisayarlı Tomografisinde (BT) ana pulmoner arter ve/veya dallarında dolma defekti tespit edilmesi.

AİS: düşündürülen semptomlar (Şuur değişikliği, ekstremitelerde tutmama gibi), FM bulguları, beyin BT veya difüzyon MR görüntülemesinde infarkt alanı tespit edilmesi.

Akut PDH: düşündürülen semptomlar (Ekstremitelerde şişlik, solukluk, sıcaklık farkı, ağrı gibi), FM bulguları, Doppler Ultrasonografide (USG) tıkaçıcı lezyon tespit edilmesi.

Hastaların demografik özellikleri, semptomların başlama saati, kan örneği alınış saati, öyküsü, fizik muayene bulguları kaydedildi. Semptomların başlama saati hasta ve/veya yakınlarının semptomları ilk fark ettikleri an olarak belirlendi. Semptomların başlama saati ve kan örneği alınması arasında geçen süre "*örnek alım zamanı*" olarak tanımlanmıştır. Hastaların tanısı kesinleştikten sonra İMA değerleri ölçümü için normal biyokimya tüpüne

10cc kan örneği alındı. 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj işlemine tabi tutularak serumları ayrıldı. Serum örnekleri pipetlenerek ependorf tüpleri içinde -80 santigrad derecede muhafaza edildi.

Acil serviste akut tromboembolik hastalık tanısı alan hastalar yattıkları klinikte de taburcu olana kadar takip edildi ve klinik sonuçları hazırlanan forma kaydedildi. Çalışmanın Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunluğu Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 27.03.2009 tarihli ve 2009/112 karar sayısı ile onaylandı. Ayrıca çalışmamızın finansal desteği S.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından sağlanmıştır (Proje No:09102056)

3.1.Biyokimyasal Analiz

Çalışma sonuna kadar ependorf tüpler içinde -80 santigrad derecede saklanan serumlar şu şekilde çalışılmaya başlandı: Hasta serumundan 95 µL alındı. Üzerlerine % 0.1'lik 50 µL $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (kobalt klorür) eklendi. Yavaşça karıştırıldıktan sonra yeterli kobalt albümin bağlanması amacıyla 10 dakika bekletildi. Daha sonra 50 µL 1.5 mg/mL'lik dithiothreitol (DTT) bu karışıma eklendi. DTT albüminin N-terminal kısmı ile bağlanmamış serbest kobalt ile renkli bir kompleks oluşturur. İki dakika beklendikten sonra kobalt ve albümin arasında meydana gelen bağlanmayı durdurmak amacıyla 1 mL % 0.9'luk NaCl eklenerek reaksiyon durduruldu. Her bir numune için DTT yerine 50 µL distile su konarak DTT'siz numune körleri yapıldı. DTT'li örneklerdeki renk oluşumu kör tüplerindeki renk oluşumuyla karşılaştırılarak sonuçlar absorban üitesi (ABSU) cinsinden rapor edildi. Bu kompleks 470 nm dalga boyunda spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

3.2.İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS™ (Statistical Package for the Social Sciences) ver. 16.0 programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Tüm gruplar arasında normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi ve Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi uygulandı. Gruplar arası yüzdeler verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearson korelasyon testi uygulandı. P değerinin 0,05 altında olması (Bonferroni düzeltmesinde 0,01'in altında olması) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4-BULGULAR

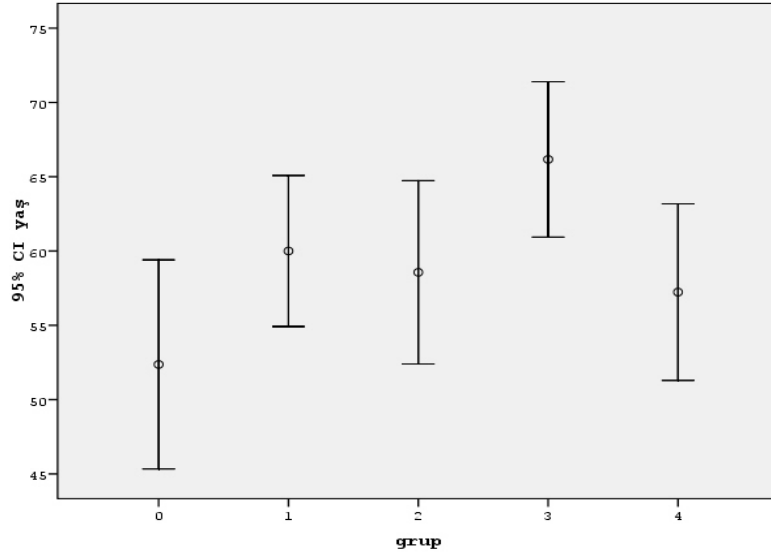
Grupların yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, özgeçmiş özellikleri ve örnek alım zamanı Tablo 7’de gösterilmiştir. Cinsiyet dağılımı ve özgeçmiş özellikleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.16$, $p=0.51$). Yaş ortalaması açısından ise AİS grubunun yaş ortalaması hem kontrol hem de diğer çalışma gruplarından daha yüksek bulundu ($p=0.03$) (Grafik1). Grupların CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.06$). Örnek alım zamanı en uzun PE grubunda ($p<0.001$), CK-MB ve Troponin düzeyleri en yüksek AKS grubunda ($p<0.001$) ve WBC düzeyleri en yüksek PE ve AKS grubunda ($p<0.001$) tespit edilmiştir (Tablo 8).

Tablo 7. Grupların demografik özellikleri ve örnek alım zamanı.

Demografik	AKS	AİS	PE	PDH	Kontrol	P değeri
Yaş; ortalama	57,2± 15,9	66,16±14	60±13.6	58.5±16.5	52.3±18.8	0.03
Cinsiyet;						
Kadın	10(%33.3)	18(%60)	19(%63.3)	15(%50)	16(%53.3)	0.16
Erkek	20(%66.7)	12 (%40)	11 (%36.6)	15(%50)	14(%46.7)	
Özgeçmiş;						
HT	7(23,3%)	6(20,0%)	6(20,0%)	4(13,3%)	YOK	0,51
DM	4(13,3%)	6(20,0%)	3(10,0%)	7(23,3%)	YOK	
KAH	8(26,7%)	7(23,3%)	3(10,0%)	7(23,3%)	YOK	
HL	5(16,7%)	5(16,7%)	5(16,7%)	7(23,3%)	YOK	
Diğer	6(20,0%)	6(20,0%)	13(43,3%)	5(16,7%)	YOK	
Örnek Alım Zamanı (saat)	6.2(1-96)	8.00(1-31)	51.5(2-125)	22.5(3-192)	-	0.00

Tablo 8. Grupların biyokimyasal ölçüm değerleri

B.parametreler	AKS	AİS	PE	PDH	Kontrol	P değeri
CK: (u/lt) ort	479,6±416,3	207±7.07	95.5±50.2	Çalışılmadı	Çalışılmadı	0.12
MB: (ng/ml) ort.	71,5±79,5	2,5±1.8	5,1±7.8	Çalışılmadı	Çalışılmadı	0.00
Troponin:(ng/ml) ort.	9,2±19,7	0,12±0.26	0,2±0.6	Çalışılmadı	Çalışılmadı	0.00
CRP: (mg/l) ort	23±19,3	41±32.9	55±38.5	43±45.2	Çalışılmadı	0.06
WBC: (K/ul) ort	10±3,6	8,7±3.3	10.7±3.3	8.8±4.1	Çalışılmadı	0.04
D-dimer: (µg/ml) ort.	Çalışılmadı	Çalışılmadı	0,17	0.26	Çalışılmadı	-
Kolesterol: (mg/dl)ort	166,6± 66.9	174± 94.8	162.5 ±78.1	Çalışılmadı	Çalışılmadı	-
HDL; (mg/dl) ort	37,06± 11.2	35± 19.2	33.7 ± 17.8	Çalışılmadı	Çalışılmadı	-
TG; (mg/dl) ort.	129,7± 76.4	114 ± 71.3	124± 61.8	Çalışılmadı	Çalışılmadı	-
LDL; (mg/dl)ort	155,2± 49.1	116 ± 66.5	103± 19.8	Çalışılmadı	Çalışılmadı	-
IMA: ABSUort	1,134±0.241	1,180±0.223	1.130±0.225	1.000±0.218	0.820±0.129	0.00



Grafik 1. Yaş ortalamalarının gruplara göre dağılımı (0:kontrol,1:PE,2:PDE, 3:AİS,4:AKS)

4.1.Gruplar arası CK-MB ve Troponin değerlerinin karşılaştırılması

AKS ve AİS grubu karşılaştırıldığında CK-MB ve Troponin değerleri AKS grubunda anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0.01$).

AKS ve PE grubu karşılaştırıldığında CK-MB ve Troponin değerleri AKS grubunda anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0.001$).

AKS grubunda Troponin ve İMA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.58$).

AİS ve PE grubu karşılaştırıldığında CK-MB ve Troponin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0.32$, $p=0.24$).

4.2.Gruplar arası İMA değerlerinin karşılaştırılması

Hasta gruplarının İMA değerleri ile kontrol grubu İMA değerleri karşılaştırıldığında, 4 grubun İMA değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Buna ek olarak, kontrol grubuna göre en anlamlı İMA yükselmesi AİS grubunda ($p<0.001$), en az yükselme ise PDH grubunda tespit edilmiştir ($p<0.001$) (Grafik2).

AKS ve AİS grubu karşılaştırıldığında İMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.26$).

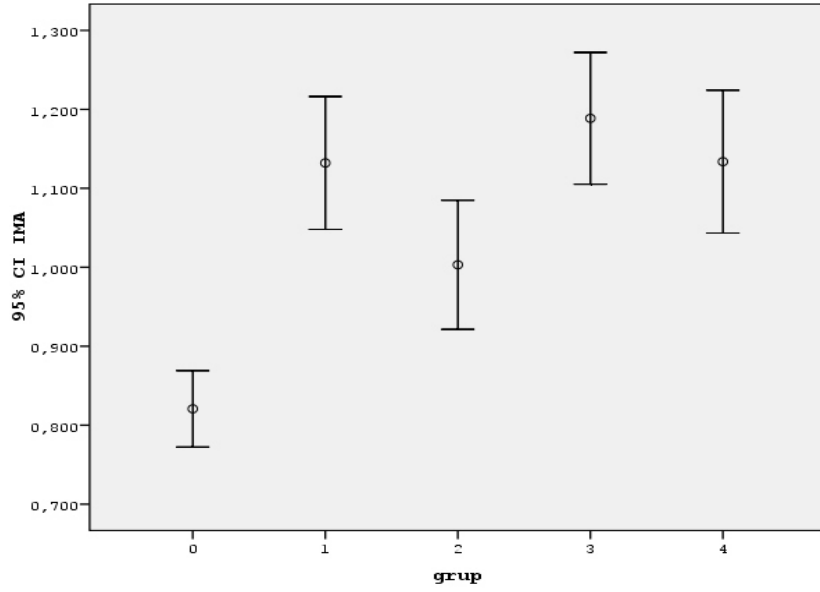
AKS ve PE grubu karşılaştırıldığında İMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.54$).

AKS ve PDH grubu İMA değerleri karşılaştırıldığında AKS grubu İMA değerleri anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (p=0.034).

AİS ve PE grubu karşılaştırıldığında İMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0.40).

AİS ve PDH grubu İMA değerleri karşılaştırıldığında AİS grubu İMA değerleri anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (p=0.002).

PE ve PDH grubu İMA değerleri karşılaştırıldığında PE grubu İMA değerleri anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (p=0.024).



Grafik 2. İMA'nın gruplara göre dağılımı (0:kontrol,1:PE, 2:PDH, 3:AİS,4:AKS)

4.3.Gruplar arası İMA değerlerinin korelasyonu:

AKS grubunda İMA ile CRP değerleri arasında en yüksek korelasyon ($r= 0.52$) ve İMA ile Troponin değerleri arasında en düşük korelasyon ($r= 0.02$),

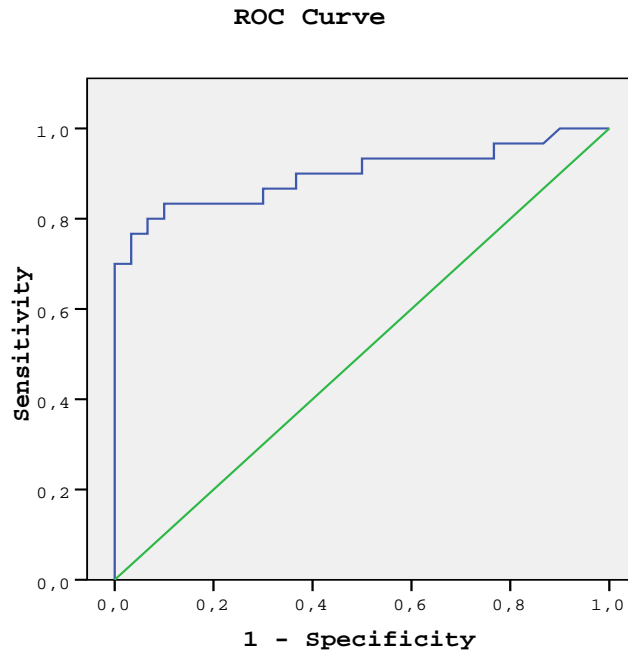
AİS grubunda İMA ile CRP değerleri arasında negatif yönde en yüksek korelasyon ($r= -0.15$) ve İMA ile Troponin değerleri arasında negatif yönde en düşük korelasyon ($r= -0.02$),

PE grubunda İMA ile WBC değerleri arasında negatif yönde en yüksek korelasyon ($r= -0.53$) ve İMA ile Troponin değerleri arasında negatif yönde en düşük korelasyon ($r= -0.07$) tespit edilmiştir (Tablo 8).

Tablo 9. Pearson korelasyon analizine göre grupların İMA değerlerinin Troponin, CRP, WBC ve D-dimer ile korelasyonu

	PE İMA (r değeri)	P değeri	PDH İMA (r değeri)	P değeri	AİS İMA (r değeri)	P değeri	AKS İMA (r değeri)	P değeri
TROPONİN	- 0.07	0.71	Çalışılmadı	_	0.02	0.93	0.02	0.91
WBC	- 0.53	0.00	- 0.16	0.42	0.08	0.66	- 0.16	0.39
CRP	- 0.45	0.02	0.14	0.62	- 0.15	0.55	0.52	0.09
D-DİMER	0.17	0.51	Çalışılmadı	_	Çalışılmadı	_	Çalışılmadı	_

Serum İMA düzeylerinin tanısal değeri için, dört hasta grubunun ayrı Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrileri çizilerek, eğri altında kalan alanları hesaplandı.

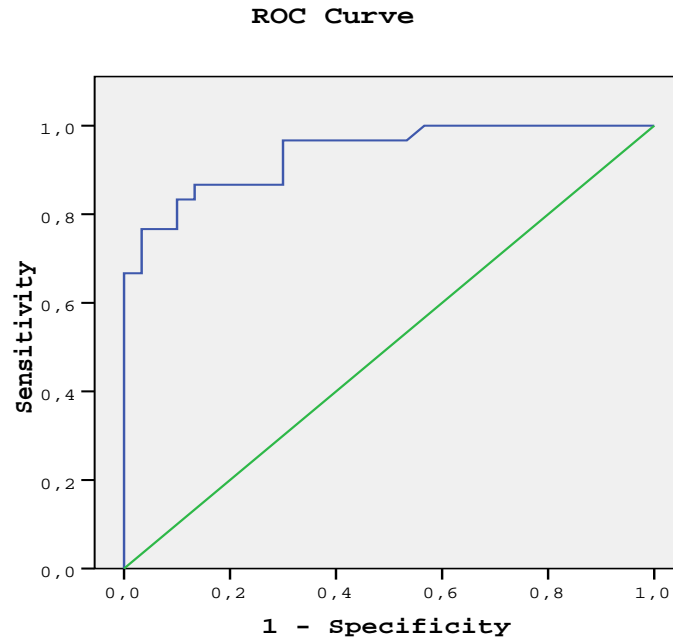


Grafik 3. AKS grubundaki İMA değerleri için ROC eğrisi

AKS grubu için; ROC eğrisinin altında kalan alan (area under the ROC curve) $AUC=0,898$ (CI%95, 0,812-0,985) standart hata 0,044 olarak tespit edilmiştir (Grafik 3). Buna göre optimum İMA cutoff değeri 0,94 ABSU için Sensitivite % 83, Spesifisite %90 idi (Tablo 9).

Tablo 10. AKS grubunun İMA değerleri için elde edilen sensitivite ve spesifisite değerleri.

İMA (ABSU)	Sensitivite(%)	Spesifisite(%)
0,85	90	60
0,94	83	90
0,99	76	94



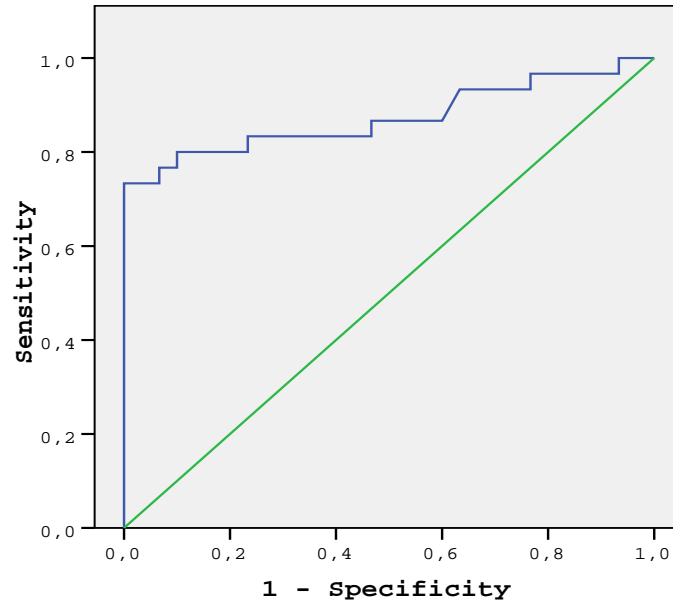
Grafik 4. AIS grubundaki İMA değerleri için ROC eğrisi.

AIS grubu için; $AUC=0,937$ (CI%95, 0,880-0,994) standart hata 0,029 olarak tespit edilmiştir (Grafik 4). Buna göre optimum İMA cutoff değeri 0,93 ABSU için Sensitivite:% 86, Spesifisite: %87 idi (Tablo 10).

Tablo 11. AİS grubunun İMA değerleri için elde edilen sensitivite ve spesifisite değerleri

İMA (ABSU)	Sensitivite(%)	Spesifisite(%)
0,88	90	70
0,93	86	87
0,96	80	90

ROC Curve



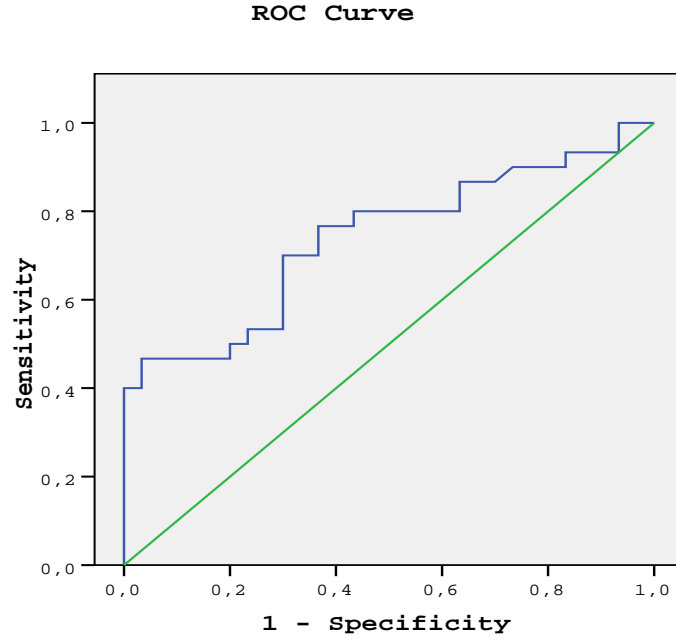
Grafik 5. PE grubundaki İMA değerleri için ROC eğrisi

PE grubu için; AUC=0,873 (CI%95, 0,776 -0,971) standart hata 0,050 olarak tespit edilmiştir (Grafik 5). Buna göre optimum İMA cutoff değeri 0,90 ABSU için Sensitivite:% 83, Spesifisite: %77 idi (Tablo 11).

Tablo 12. PE grubunun İMA değerleri için elde edilen sensitivite ve spesifisite değerleri

İMA (ABSU)	Sensitivite(%)	Spesifisite(%)
0,85	83	60
0,90	83	77

0,93	80	87
------	----	----



Grafik 6. PDH grubundaki İMA değerleri için ROC eğrisi

PDH grubu için; AUC=0,738 (CI%95, 0,611 -0,866) standart hata 0,065 olarak tespit edilmiştir (Grafik 6). Buna göre optimum İMA cutoff değeri 0,85 ABSU için Sensitivite:% 76, Spesifisite: %60 idi (Tablo 12).

Tablo 13. PDH grubunun İMA değerleri için elde edilen sensitivite ve spesifisite değerleri

İMA (ABSU)	Sensitivite(%)	Spesifisite(%)
0,81	80	44
0,85	76	60
0,88	60	70

5.TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde endüstrileşmiş ülkelerde ölümün önde gelen nedenlerindedir ve gelişmekte olan ülkelerde de böyle olması beklenmektedir. Bunlar arasında, KAH kardiyovasküler hastalıkların en yaygın ortaya çıkan şeklidir ve yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Avrupa’da tüm akut hastaneye yatışların çok büyük bir oranını göğüs ağrısı bulunan hastalar oluşturur. Kardiyak ağrı kuşkusu bulunan çok büyük oran içinde AKS olanların ayırt edilmesi tanısız bir güçlük oluşturmaktadır; bu güçlük, semptomları veya elektrokardiyografik özellikleri çok açık olmayan kişilerde özellikle söz konusudur. Tedaviye rağmen, AKS hastalarında ölüm, AMI ve yeniden hastaneye yatış oranları çok yüksektir (98).

Toplum çalışmalarında tutarlı bir biçimde, AMI ya da AKS bulunduğu varsayılan hastalarda toplam olgu ölüm hızının ilk ayda %50 dolaylarında olduğu ve bu ölümlerin yaklaşık yarısının ilk 2 saat içinde gerçekleştiği gösterilmiştir (99). Toplumdaki mortalitenin aksine, hastanede tedavi edilen hastalarda mortalitede muazzam bir düşüş gerçekleşmiştir. Koroner girişimlerin, fibrinolitik ilaçların, antitrombotik tedavinin ve ikincil önlemenin yaygınlaşmasıyla birlikte, hastalarda birinci aydaki toplam mortalite %4–6’ya düşmüştür (8). ABD’de, her yıl yaklaşık 1.300.000 kişi NSTEMI veya USAP tanısı ile, 350.000 kişi de STEMI tanısı ile hastanelere yatırılmaktadır (100).

SVH, ABD’de her yıl tahmini 700 000 kişide görülmekte ve 200 000 kişide tekrarlamaktadır (101). Yine SVH, 2006 verilerine göre ABD’de ortalama her 18 ölümden 1’inin nedeni olarak belirlenmiştir (102). Türkiye’de ülke genelini kapsayan bir çalışma olmamakla beraber, Türk Çok Merkezli Strok Çalışması sonuçlarına göre (1996) her yıl 125000 yeni SVH olgusu görüldüğü tahmin edilmektedir. Mortalite oranı ise %24 olarak verilmektedir (25).

Pulmoner Emboli (PE), Venöz tromboembolik (VTE) hastalıklar grubunun en yüksek mortalite ve morbiditeye sahip klinik formudur. ABD’de her yıl yaklaşık 600.000 yeni olguya tanı konmakta (39) ve insidansının yılda 60–70/100.000 olduğu bildirilmektedir (40). Avrupa’da buna karşılık gelen değerler bilinmemektedir. Bölgesel kayıtlar arasında, nüfusu 230 000 olan Malmo’da (isveç) 1987 yılında kaybedilen bireylerin %79’unda yapılan 2356 otopsinin analizi, 595 kişide (%25) VTE, buna karşılık 431 kişide (%18.3) PE olduğunu ortaya çıkarmıştır (103).

Tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden olan tromboembolik olaylar hızla tanınıp tedavi edilmesi gereken durumlardır. Erken tanı özellikle trombolitik tedavi gibi önemli mortalite ve morbidite azalması sağlayan tedavi seçenekleri için belirleyici faktördür (104). Örneğin acil tanı koymak için kullanılan D-dimer (ELISA) testi negatif iken, hastaların sadece yaklaşık %30'unda başka test yapılmasını gerektirmeksizin PE olasılığını dışlayabilir (105). Miyokard hasarını kanıtlamak ya da dışlamak için kullanılan Troponinin ise hastanın kabulünden 6-12 saat sonra tekrar ölçülmesi gerekebilir (106). Bu sebeple günümüzde acil tanı için daha hızlı ve spesifik olan biyokimyasal belirteçler üzerinde durulmaktadır. Bunlardan birisi de İMA'dır.

AKS ve İMA

AKS'nin erken tanısı ve prognozunu tayin etmek amacıyla bazı biyokimyasal belirteçler üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. Örneğin, artmış fibrinojen ve hs-CRP (high sensitive C-reaktive protein) düzeylerinin AKS için artmış riski gösterdiği bildirilmiştir (107). Horne ve ark.'nın (108) çalışmasında WBC (lökosit) yüksekliğinin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiş, risk belirlemede WBC yüksekliğinin değeri hs-CRP'ye eş veya ondan yüksek olarak bulunmuştur. Acil servise başvuru anında brain natriüretik peptid (BNP) ve interlökin-6 (IL-6) düzeylerinin yüksek olması, erken ve geç dönem mortalite ile kuvvetle ilişkili bulunmuştur (109). Yine AKS'li hastalarda "soluble intercellular adhesion molecules" (sICAM-1) düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir (110). Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A), inflamasyon ve plak instabilitesini gösteren, AKS'li hastaların serumlarında saptanabilen bir belirteçtir. Yapılan çeşitli çalışmalarda yüksek serum PAPP-A konsantrasyonlarının, kısa ve uzun dönem takipte mortalite için güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir (111). Ishii ve ark. (112) göğüs ağrısı başladıktan sonraki ilk 6 saat içinde H-FABP (Heart-type fatty acid binding protein) konsantrasyonunun Troponin'e göre daha yüksek kapasiteye sahip olduğunu önermişlerdir. Tüm bu belirteçlerin risk değerlendirmesinde ve prognozu göstermedeki başarısına karşın, klinik kullanımda bazı kısıtlamaları vardır. Örneğin, Troponinler miyokard nekrozu varlığında semptomların başlangıcından 4-6 saat sonrasına kadar tespit edilemediğinden, bu süre zarfında hastanın tanısında gecikmeye neden olur. Yüksek riske sahip AKS'li hastaların birçoğunda, miyokard nekrozu olmadığından, serum troponinleri ile bu hastaların belirlenmesi mümkün değildir. Bu nedenle, miyokard hücre hasarını gösteren geleneksel belirteçlerden daha önce ya da bunların yükselmediği durumlarda, AKS risk değerlendirmesi amacı ile hızlı ve kesin tanıyı sağlamaya yardımcı olacak, yeni kardiyak belirteçlere ihtiyaç vardır.

Dolayısıyla iskeminin başlamasından itibaren birkaç dakikada yükselmeye başlayan İMA düzeyleri, AKS'li hastalarının dörtte üçünün tanısında diğer kardiyak belirteçlere göre daha üstün görünmektedir. Ayrıca İMA'nın iskemiyi takip eden 6 saatlik (113) süreçte de yüksek düzeylerde kalması, geç semptom veren hasta grubunda da diğer kardiyak belirteçlerdeki yükselme ile paralellik sağlamaktadır.

Liyan ve arkadaşları (114) göğüs ağrısı atağından sonra 12 saat içinde acil servise başvuran 113 hastaya koroner anjiyografi uyguladıklarında AKS olan hastalarda ACB yeteneği, non-kardiyak göğüs ağrılı hastalara göre anlamlı şekilde düşük bulunmuşlardır. Yine AKS olan hastalarda, İMA ve CRP değerleri bariz yüksek bulunmuştur. Bu çalışma ile akut göğüs ağrısıyla acil servise başvuran hastalarda AKS teşhisi için İMA'nın hassas bir belirteç olduğunu ve yüksek sensitiviteye, ancak düşük spesifiteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Bar-Or ve arkadaşlarının (84) yaptığı çalışmada; miyokard iskemisi olan hastalardaki İMA seviyesinin, göğüs ağrısı şikayeti ile gelip sonraki klinik gözlemler sonucu normal olarak değerlendirilen hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Chawla ve arkadaşları (115) tarafından koroner yoğun bakımda yatan hastalar ile herhangi bir kalp rahatsızlığı geçmişi olmayan sağlıklı bireylerin İMA düzeyleri ölçülmüş, koroner yoğun bakımdaki hastaların İMA düzeyleri sağlıklı bireylerden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca hastaları iskemik ve non iskemik olarak iki gruba ayırdıklarında iskemik grupta non iskemik gruptan anlamlı ölçüde yüksek İMA değerini göstermişlerdir. Bu çalışma ile iskemik hastalarda albuminin N-terminalindeki hasarın kümülatif ve tamirin yavaş olduğunu altı çizilmektedir.

Özdem ve arkadaşlarının (116) çalışmasında; acil serviste AKS ön tanısı ile değerlendirilen ve ölçülen ilk miyogloblin, troponin T ve CK-MB düzeyleri yüksek olmayan, ancak takip eden 6-24 saat içinde bu değerleri yükselen hastalardan ve sağlıklı erişkinlerden oluşan kontrol grubunun serum İMA değerlerini ölçmüştür. AKS'li grubun serum İMA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubunun serum İMA düzeylerinden anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Christenson ve ark.'ları (97) 109 sağlıklı gönüllüdeki İMA düzeylerini 25.7 - 84.5 U/mL ve iskemi için cut-off değerini 75 U/mL olarak bildirmiştir. Benzer şekilde, bu çalışmada da AKS'li hastalarda serum İMA düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da yukarıda sözü edilen çalışmaları destekler nitelikte, AKS grubunun İMA düzeyleri kontrol grubunun İMA düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Anwaruddin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (117) miyokard iskemisine sahip 25 hastanın acil servise ilk geldiklerinde kaydedilen EKG değerlerinde sadece 5 hastada pozitif sonuç gözlerken, İMA ise 24 hastada pozitif bulunmuştur. Çalışmacı miyokardiyal iskeminin kabul edilmiş markırı olan İMA ile miyokardiyal hasar markırlarının (miyogloblin, troponin T) beraber kullanımının akut koroner iskemi şüpheli hastaların değerlendirilmesinde kullanışlı bir strateji ve bu ortak kullanımda İMA'nın güçlü negatif prediktif değere (NPV) sahip olduğunu bildirmiştir.

Sinha ve arkadaşları (118) çalışma grubuna uygulanan ve miyokardiyal iskemi modeli olarak ifade edilen PCG sonrasında İMA'yı değerlendirmişlerdir. PCG sonrası İMA bazal değerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, bu yüksek değer 30 dakika kadar sürmüş ve bazal değere ancak 12 saat sonra dönebilmiştir. Bu çalışma İMA'nın PCG kaynaklı kardiyak iskeminin erken bir markırı olduğunu göstermiştir.

Yine Sinha ve arkadaşlarının (96) bir başka çalışmasında ilk GA atağından sonraki ilk üç saat içinde acil servise gelen 208 hastada İMA, troponin T ve EKG ölçümleri yapılmış ve hastaların son teşhisi ile karşılaştırılmıştır. STEMI, NSTEMI ve unstable anginayı içeren AKS'li hastaların teşhisinde EKG'nin yalnız başına % 45, troponin T'nin yalnız başına % 20, EKG ve troponin T ikilisinin % 53 sensitivitesi bulunurken, İMA yalnız başına % 82, İMA ve troponin T % 90, İMA ve EKG % 92, İMA, EKG ve troponin T kombinasyonunun sensitivitesi ise % 95 bulunmuştur. Bu çalışma ile GA şikâyeti ile acil servislere gelen hastaların geleneksel teşhis yöntemleri olan EKG ve troponin T ile AKS'li hastaların ancak % 53'ünü saptayabilirken, bu değerlere İMA eklenirse hassasiyetin % 90-95'lere çıkabileceği bildirilmiştir.

İMA'nın EKG ve Troponin C (cTn) ile kombine edilmesi en yüksek NPV değerini sağlar. Yüksek NPV değeri önemlidir çünkü İMA değerleri, acil hekiminin non-kardiyak göğüs ağrısını ekarte etmesini ve düşük risk grubuna kaydırmasını sağlar (119). Mutrie ve arkadaşları (120) çalışmalarında AKS'de İMA için cutt-of değerini 85 U/ml olarak alırken, troponin I ile birlikte değerlendirildiğinde % 85'lik bir duyarlılık saptamışlardır.

Özdem ve arkadaşları (116) çalışmasında sağlıklı yetişkinlerin serum İMA değerlerini 59.08 ± 13.0 U/mL vermiş ve İMA düzeylerinin cinsiyetle değişmediğini ifade etmiştir. Bizim çalışmamızda da kontrol grubu İMA seviyesi 0.82 ± 0.12 (ABSU) olarak bulunmuş ve cinsiyet ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

İMA konsantrasyonları ayrıca yüksek olasılıkla tekrarlayacak kardiyak olay yaşayacak hastaların tanımlanmasında da kullanılabilir. Aparci ve arkadaşlarının (121) bir çalışmasında, 50 hasta iskemik olay sonrası bir yıl boyunca takip edilmiş, İMA değerleri 477 U/ml üzerinde olan hastalarda mortalite ve morbidite çok daha yüksek bulunmuştur. Mortalite oranlarının sensitivite ve spesifitesi, 477 U/ml cut-off değeri baz alındığında % 72 ve % 80 olarak tespit edilmiştir.

İMA değerleri için de elbette bazı sınırlamalar vardır. Kardiyak iskemi için spesifik değildir. Siroz, bakteriyel-viral enfeksiyonlar, ileri evre kanserler, inme, pulmoner emboli ve son dönem böbrek yetmezliği gibi durumlarda arttığını gösteren çalışmalar vardır (122). Dahası, kas iskemisi sonrası İMA değerlerinde düşme olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur (113). In vivo ve in vitro olarak gerçekleştirilen bu çalışmada, ön kol iskelet kası, iskemi testini takiben, laktat seviyelerinde ortaya çıkan artış, İMA değerlerinin tanısal duyarlılığını düşürmüştür. Bu yüzden laktat seviyelerinde artış görülen diyabetik, septik ve renal yetmezlikli hastalardaki düşük İMA değerlerinin yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır (123).

AKS tanısında, İMA'nın sensitivitesi ve NPV'leri, daha önce yapılan çalışmalarda, konvansiyonel kardiyak belirteç olan myoglobin, CK-MB ve troponin-T'den daha yüksek, spesifitesi ise daha düşük bulunmuştur. Lee ve arkadaşlarının (124) yaptığı çalışmada 129 AKS tanısı kesinleşmiş hastanın 13'ünde konvansiyonel kardiyak belirteçler negatifken, İMA seviyelerinde yükselme tespit edilmiş. PPV (Pozitif prediktif değeri) ve spesifisitenin çok düşük bulunmasının nedeni İMA'nın diğer organlarda oluşan, değişik türde iskemileri de yansıtmasına bağlanmıştır. Sensitivite 80–90%; NPV 85–92%; ve spesifisite ise 31–49% olarak tespit edilmiştir. ROC analizlerine göre, GA'lı hastalarda AKS tanısının dışlanabilmesi için en uygun İMA değeri 98.5 U/ml olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda AKS grubunda Troponin ve İMA değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı bir farkın olmayışı ve zayıf korelasyon tespiti AKS'de İMA ile Troponin değerlerinin yükselmesine etki eden başka faktörler olabileceğini düşündürmektedir. Bu sebeple ikisinin karşılaştırıldığı daha geniş hasta serilerine sahip çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Öte yandan İMA'nın ucuz olması, hızlı sonuç vermesi ve yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahip olması yakın gelecekte Troponin kadar güçlü ya da daha üstün bir belirteç olabileceği kanaati uyandırmıştır.

Özdem ve arkadaşlarının (116) çalışmasında da AKS'li hastalarda serum İMA düzeyinin AMI tanısı için cut-off değeri ROC eğrisinde 74.10U/mL olarak hesaplanmış. ROC

eğrisi altında kalan alan 0.8244 (95% güven aralığı 0.746 - 0.902), standart hata 0.039 ve $p < 0.0001$ olarak bulunmuş. Cut-off 74.10 U/mL için sensitivite %60.98, spesifisite %89.29, PPV %72.7 ve NPV ise %93 olarak tespit edilmiştir.

Christenson ve ark.'larının (97) ACB testinin, AKS'li hastalarda acil servise başvurduktan 6-24 saat sonra, cTnT seviyelerini tahmin etmede kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Bu öngörü oldukça önemlidir. Çünkü troponin seviyeleri, risk sınıflandırması için güvenilir bir parametredir. ROC eğri analizleri sonucunda bulunan 75 U/ml ideal cut-off değeri, için sensitiviteyi %83, spesifisiteyi %69, PPV %33 ve NPV %96 ve ROC eğrisi altında kalan alanı da 0.82 olarak bildirmişlerdir. Yani ACB testi troponinlerin yükseleceğini, yüksek sensitivite ile tespit etmiştir. Çalışmamızda AKS için İMA cut-off değeri 0,94 (ABSU) iken sensitivite %83 ve spesifisite %90 olarak bulunmuştur. Bu yüzden İMA'nın tespit edilen yüksek sensitivite ve spesifisite değerleri bize her yıl milyonlarca acil servis başvurusunda AKS tanısını koymada diğer kardiyak belirteçlerden daha güvenilir ve hızlı bir yöntem olabileceği ümidini vermektedir.

Son zamanlarda KAH dahil pek çok kardiyovasküler hastalığın patogenezinde C-reaktif protein (CRP) ve beyaz küre (WBC) gibi akut faz reaktanlarının rolleri üzerinde durulmaktadır. WBC sayısının yüksekliği ve nötrofil aktivasyonu ile oluşacak trombotik olay riski arasındaki birliktelik ortaya konmuştur. Ayrıca anjiyografik olarak KAH'ın derecesi ile WBC sayısı arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. WBC'lerin büyüklüğü, şekil değiştirebilme yeteneklerinin kısıtlı olması, endotel hücreleri ile adheziv ilişkiye girme yetenekleri, kapiller dolaşımı tıkayan tıkaçlar oluşmasına neden olmaktadır. Bu lökoembolizasyonun da AMI patogenezin de rol oynadığı düşünülmektedir (125). Ağcal ve ark.'nın (126) çalışmasında WBC sayısı AMI'lı grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kaptan ve ark.'nın (125) yaptıkları bir çalışmada, WBC'nin AMI'lı hastalarda diğer gruplara göre daha anlamlı olduğunu göstermişlerdir. Horne ve ark. (108) tarafından yapılan bir başka çalışmada WBC yüksekliğinin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiş, risk belirlemede WBC yüksekliğinin değeri hs-CRP'ye eş veya ondan yüksek olarak bulunmuştur. Jose ve ark. (127) tarafından yapılan bir araştırmada da yüksek WBC'si olan hastalarda kompleks plak, trombüs mevcudiyeti ve damar tutulumu yönünde anlamlı fark olduğunu bildirmişlerdir.

Çok sayıda çalışmada CRP düzeyleri ile KAH riski arasında kuvvetli bağlantılar gösterilmiştir (128). Bir çalışmada ise CRP düzeyleri KAH'a bağlı morbidite ve mortalite için bir risk göstergesi olarak kabul edilmiştir (129). Morrow ve arkadaşları (130), CRP değerinin

yüksek olması durumunda troponin-T ölçümleri negatif bile olsa 14 günlük mortalitenin artmış olduğunu belirtmiştir. Hekim sağlığı çalışmasında, kardiyovasküler sistem hastalığı olmayan erkekler arasında, CRP seviyesi en yüksek olan grupta, en düşük olan gruba kıyasla AMI riskinin üç kat arttığı tespit edilmiştir (131). Danesh ve ark. (132) KAH'da CRP artışının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Zebrack ve ark. (133) CRP seviyesinin KAH 'ın şiddeti ve kapsamıyla düşük derecede bir bağlantısı olduğunu, ancak diğer kardiyak parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde anlamının daha da arttığını ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda AKS grubunda WBC ve CRP değerlerinin normal sınırlarda bulunması, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemesi, bu belirteçlerin akut dönem için yararlı göstergeler olamayacağı izlenimi vermektedir. Ayrıca İMA ile CRP ve WBC arasında belirgin bir korelasyon bulunmayışı bir arada kullanımlarının da anlamlı olamayacağını düşündürmektedir.

AİS ve İMA

Çeşitli çalışmalar serbest radikal üretiminin strokta özellikle de iskemi reperfüzyonu sırasında arttığını ortaya koymuştur (134). Abboud ve ark.'nın (135) bu konuda yaptığı çalışmada intraserebral hemoraji, beyin infarktı, TİA ve epileptik nöbetli 4 hasta grubunda, kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek İMA düzeyleri tespit edilmiştir. Akut inmede meydana gelen oksidatif stres sırasında serbest radikallerle birlikte oluşan reaktif oksijen türlerinin ve bozulmuş kan beyin bariyerinden geçişinin, İMA oluşumu ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir. Bunu destekleyecek şekilde, TIA veya nöbetli hastalarda İMA değerleri, inme hastalarıyla kıyaslandığında önemli derecede daha düşük bulunmuştur. İMA cutoff değeri 80 Ü/ml olarak alındığında sensitivite %57.8, spesifisite %81.3 ve NPV %21.7 olarak tespit edilmiştir.

Gündüz ve arkadaşlarının (136) çalışma sonuçları da yukarıda sözü edilen çalışma sonuçları ile benzerdir. Ayrıca subaraknoid kanama (SAK) hastaları da çalışmaya alınmış ve 3 farklı inme alt grubunun İMA düzeyleri karşılaştırılmıştır. En yüksek İMA düzeyleri akut iskemik inmeli (AİS) hastalarda daha sonra intraserebral kanamalı (İSK) hastalarda ve en düşük seviyeler ise SAK'da tespit edilmiştir. AİS ve SAK gruplarının İMA seviyeleri arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmuştur. SAK hastalarında ölçülen daha düşük İMA seviyelerinin, rölatif olarak daha az serebral parankimal iskemiden kaynaklandığı yorumu yapılmıştır. Ayrıca kliniği müphem ve BBT bulgusu belirgin olmayan hastalarda SAK ve AİS ayırımında İMA düzeylerinin yardımcı olabileceği belirtilmiştir. İMA cutoff değeri 0.190

ABSU olarak alındığında sensitivite %86.8, spesifisite %60.5 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da İMA cutoff değeri 0,93 ABSU için sensitivite % 86 ve spesifisite %87 olarak tespit edilmiştir. Hem kontrol grubu ile hem de diğer 3 gruba (AKS, PE, PDH) karşılaştırıldığında (PDH grubunun aksine) en yüksek İMA düzeyleri AİS grubunda tespit edilmiştir. Diğer gruplara göre AİS'deki bu yüksekliğin literatürde vurgulandığı gibi iskemi ve reperfüzyonu sırasında artan serbest radikal üretimi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Tanının daha çok radyolojik olarak konduğu SVH'da, klinik ve laboratuvar olarak değerlendirildiğinde ise, tanı koymada İMA yüksek sensitivite ve spesifisitesi nedeniyle daha güçlü bir aday olarak görünmektedir.

Ateroskleroz, multifaktöriyel, başlangıçtan progresyona kadar her basamağında kronik enflamasyonun rol aldığı ve her risk faktörünün enflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (137). Epidemiyolojik çalışmalar WBC sayısının AMI ve AİS ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Artmış WBC'nin tekrarlayan iskemik olay riskini yansıtabileceği de iddia edilmiştir (138). Bir başka çalışmada WBC yüksekliği, aterosklerotik ve kardiyembolik inmelemlerle ilişkili bulunmuştur (139). Öte yandan CRP yüksekliği ile inme arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Yüksek CRP düzeylerinin stabilize plakların güçlü bir belirteci olduğu ifade edilmiştir (140). Gusseloo ve arkadaşları (141) prospektif çalışmalarında CRP düzeyi ile yaşlı bireylerde fatal inme oluşumu arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. CRP'nin yaşlılarda fatal inme için güçlü fakat spesifik olmayan risk faktörü ve bunun sistemik vasküler inflamasyonu yansıtan bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir. Dolaşımdaki yüksek CRP seviyelerinin iskemik inmenin akut faz cevabıyla da ilişkisinin olduğu bildirilmektedir (142). Araştırmalar inme ile CRP arasında anlamlı ilişki saptadıklarını ve gelecek iskemik inme riskine CRP'nin önceden haber verebileceğini ifade etmişlerdir (143). Bizim çalışmamızda AİS grubunda CRP değerlerinin yüksek ancak WBC değerlerinin normal sınırlarda bulunması, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemesi ve İMA ile aralarında belirgin bir korelasyon bulunmayışı CRP ve WBC'nin akut dönem AİS tanısı için kuvvetli belirteçler olamayacağını düşündürmektedir.

PE ve İMA

Özellikle masif pulmoner emboli gelişen ve hemodinamik açıdan kararlı olmayan hastalarda trombolitik tedavinin yüz güldürücü sonuçları tanısız çalışmaları daha değerli kılmıştır. Bu noktada, yapılan sınırlı sayıda çalışma, PE tanısında İMA'nın alternatif bir belirteç olabileceği yönünde ümit verici sonuçlar ortaya koymuştur.

Türedi ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada (144) izole PE, PE+DVT ve izole DVT'den oluşan deney modelinde, kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada İMA düzeyleri 1, 3 ve 6.cı saatlerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hatta DVT olsun veya olmasın PE'li grupta daha yüksek tespit edilmiştir. Bu sebeple İMA'nın PE ve DVT'de kullanılabilecek bir belirteç olabileceği, ancak bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Yine Türedi ve arkadaşlarının (145) yaptıkları klinik çalışmada, İMA'nın PE tanısını dışlamada alternatif bir belirteç olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada BT anjiyografi ile PE tanısı konmuş 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü kişide İMA düzeylerine bakıldığında, PE grubunda İMA seviyeleri sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da PE tanılı hastalarda İMA seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir.

Türedi ve arkadaşları (146) tarafından yapılmış bir diğer klinik çalışmada, PE ön tanısı alan hastalarla sağlıklı kontrol grubunun D-dimer ve İMA düzeyleri karşılaştırılmıştır. PE tanısında İMA'nın sensitivitesi %93, spesifitesi %75 olarak bildirilirken, D-dimer %98.9 oranında sensitif, %62.7 oranında spesifik olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda İMA cut off değeri 0,90 ABSU olarak alındığında sensitivite %83, spesifisite %77 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar akut PE tanısında İMA'nın tanısal bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak kontrol grubumuzda D-dimer düzeylerine bakılmadığından ve çalışma grubunda D-dimer ile İMA arasında zayıf korelasyon tespit edildiğinden birbirlerine üstünlükleri konusunda yorum yapmak mümkün olmamıştır.

Kucher ve arkadaşlarının (147) çalışmasında PE vakalarının bir kısmında yüksek kardiyak belirteçler ile birlikte TTE (Trans torasik eko)'de RV(sağ ventrikül) disfonksiyonu tespit edilmiştir. Artan enzim düzeylerinin RV disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Burada kardiyak enzim yüksekliğinin PE'nin bir göstergesi değil sonucu olduğunu, sağ ventrikül dilatasyonuna ve sağ ventrikül mikroinfarktına ikincil geliştiğini iddia etmişlerdir.

Günümüzde Venöz tromboemboli (VTE) enflamasyon, hemostaz ve damar yaralanmasını içeren çok sayıda protein ile ilişkilendirilmektedir. Nordenholz ve ark.'nın çalışmasında 22 PE hastasında 50 adet biyolojik belirteç ölçülmüş. Tanı koymada ise sadece D-dimer ve CRP'nin potansiyel yararı olan belirteçler olabileceği öne sürülmüştür (148). CRP düzeyleri akut enflamasyon esnasında yükselmekte ve enflamasyon düzeline kadar yüksek seyretmektedir (149). T. Chung ve ark.'nın (150) çalışmasında 35 PE vakasının akut dönemde bakılan CRP düzeylerinin yüksek olduğu, 6 aylık takip sonrası normal seviyeye

ulaştığı gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda PE grubunda CRP değerlerinin yüksek ancak WBC ve Troponin değerlerinin normal sınırlarda bulunması, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemesi ve İMA ile aralarında belirgin bir korelasyon bulunmayışı bu belirteçlerin akut dönem PE tanısına ilave katkı oluşturamayacağı yönündedir.

PDH ve İMA

Son yıllarda ülkemizde ortalama yaşam süresinin arttığı göz önüne alındığında PDH'nin önemli bir sağlık sorunu olduğu görülmektedir. Oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle de dikkatli olunması gereken acil bir durumdur. Erken tanı ve doğru tedavi önemli komplikasyonlar olan PE ve DVT oluşumunu yüksek oranda engeller (151). Literatürde PDH ve İMA ilişkisi açısından bakıldığında sadece DVT ve İMA ile ilgili sınırlı sayıda çalışma dikkati çekmektedir.

Doğrudan DVT-İMA ilişkisini araştıran bulabildiğimiz tek çalışma Menteşe ve arkadaşlarının (152) 41 DVT hastası ve 66 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmadır. Yazarlar DVT hastalarında İMA düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit etmişlerdir. En uygun cut off değeri 0.195 ABSU olarak alındığında %80.5 sensitif, %71.2 spesifik olarak bulmuşlardır. Yazarlar, yüksek İMA seviyelerini sessiz bir iskeminin göstergesi olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Ancak bunu doğrulayacak ilave bir göstergeleri olmadığını belirtmişlerdir. Sonuçta da “DVT’de düzeyleri artmış olsa da İMA, DVT tanısı için uygun bir belirteç değildir” yorumunu yapmışlardır.

Türedi ve arkadaşlarının (144) yukarıda bahsi geçen izole PE, PE+DVT, izole DVT gruplarında yaptıkları çalışmada PE ile PE+DVT grubunda İMA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmasına rağmen, izole DVT grubunda anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu yüzden DVT'nin İMA düzeyleri üzerine etkisi konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda akut PDH grubunda İMA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İMA cut off değeri 0,85 ABSU için sensitivite % 76, spesifisite %60 olarak tespit edilmiştir. Ancak hem kontrol grubuna göre, hem de diğer 3 gruba (AKS, PE, AİS) karşılaştırıldığında en az yükselme PDH grubunda tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda PDH’da iskemiye cevabın etkilenen kas kitlesi ile ilişkili olduğu, genel olarak güçlü bir sistemik cevabın ancak tüm ekstremiteleri içine alan proksimal etkilenmelerde söz konusu olabileceği belirtilmiştir (153). Bu durum, başta DVT olmak üzere PDH’da İMA’nın diğer tromboembolik hadiselerdeki kadar yükselmemesini izah edebilir. Dolayısıyla PDH tanısında İMA mevcut durumda kuvvetli bir belirteç olarak

gözükmemektedir. Ayrıca PDH tanısında yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip (%97-100) kompresyon USG gibi noninvazif bir tanı metodu varken (154) İMA'nın tanı aşamasında ne kadar yararlı olacağı tartışmalıdır. USG ile değerlendirmenin mümkün olmadığı yerde klinik tanıyı güçlendirmek adına yararlı olabilir.

PE'de olduğu gibi PDH tanısında da CRP'nin anlamlılığı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Vormittag ve ark.'nın (155) çalışmasında DVT hasta grubunda bakılan CRP düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Markus ve ark.'nın (156) çalışmasında da 37 DVT'li hastada bakılan WBC ve CRP değerlerinin anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir. Gelişen tahribata bağlı sistemik enflamatuvar reaksiyon sonucu WBC ve CRP değerlerinin yükseldiği yorumu yapılmıştır. Bizim çalışmamızda PDH grubunda CRP ve WBC değerleri yüksek ancak, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemesi ve İMA ile aralarında belirgin bir korelasyon bulunmayışı bu belirteçlerin akut dönem PDH tanısında katkı sağlayıcı belirteçler olamayacağını göstermektedir.

6-SONUÇ

Tüm dünyada ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer alan “Tromboembolik Olaylar”ın erken tanınması tedavi seçeneklerine doğrudan etki eden bir faktör olması yanında mortalite ve morbidite ile de doğrudan ilişkilidir. Güncel belirteçler ideal tanısal belirteç olma özelliğini gösterememektedir. Özellikle AKS ve PE gibi acil durumlarda tanı gecikmeleri

yaşanmaktadır. Bu sebeple günümüzde halen yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip belirteç arayışları sürmektedir.

AKS, Akut PE, AİS ve Akut PDH hastalarında akut dönemde serum İMA düzeylerinin incelendiği ve bu hastalıklarda İMA'nın tanısal değerinin araştırıldığı çalışmamızda, hasta gruplarının İMA değerleri kontrol grubu İMA değerlerinden anlamlı yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında, kontrol grubuna göre en anlamlı İMA yükselmesi AİS grubunda, en az yükselme ise PDH grubunda tespit edilmiştir. Ayrıca grupların İMA değerlerinin Troponin, CRP, WBC ve D-dimer ile olan korelasyonunun zayıf olması İMA'nın diğerlerden bağımsız bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda PDH dışındaki grupların ROC eğrisine göre ölçülen sensitivite ve spesifisite değerlerinin yüksek olması İMA'nın iskemik olaylarda kullanılabilir kuvvetli bir belirteç olabileceği yönündedir. Yine de akut tromboemboli ile seyreden hastalıkların tanısında İMA'nın kullanışlı bir tanısal belirteç olup olmayacağı konusunda geniş hasta grupları ile yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7-ÖZET

Amaç: Akut tromboembolik bir hadise şüphesi ile acil kliniğine gelen hastalarda standart belirteçler ile İMA'nın tanısal değerini ve karşılaştırmalı değerlendirme ile hangi tromboembolik olayda daha fazla tanısal değer taşıdığını ortaya koyabilmektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı'na akut tromboembolik bir olayla başvuran erkek ve kadın, 18 yaş üzerindeki hastalar ardışık olarak dahil edildi. Çalışma kontrol grubu ve dört hasta grubu (akut koroner sendrom, akut pulmoner emboli, akut iskemik strok, akut periferik damar hastalığı) olmak üzere beş grupta yürütüldü. Mart 2009 'da çalışmaya başlandı ve her bir grupta hedeflenen hasta sayısı 30 idi. Grupların hasta sayısı 30'ar hastaya ulaşıncaya çalışma sonlandırıldı. Gruplardan alınan kan örneklerinde spektrofotometrik yöntem ile serum İMA düzeyleri ölçüldü. ROC eğrisine göre grupların ayrı ayrı sensitivite ve spesifisite değerleri hesaplandı. Gruplar arası İMA değerleri karşılaştırıldı ve İMA değerlerinin Troponin, CRP, WBC ve D-dimer ile korelasyonu değerlendirildi.

Bulgular: Hasta gruplarının İMA değerleri ile kontrol grubu İMA değerleri karşılaştırıldığında, 4 grubun İMA değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Buna ek olarak, kontrol grubuna göre en anlamlı İMA yükselmesi AİS grubunda ($p<0.001$), en az yükselme ise PDH grubunda tespit edilmiştir ($p<0.001$). AKS grubunda optimum İMA cutoff değeri 0,94 ABSU için sensitivite:% 83, spesifisite: %90, AİS grubunda İMA cutoff değeri 0,93 ABSU için sensitivite:% 86, spesifisite: %87, PE grubunda İMA cutoff değeri 0,90 ABSU için sensitivite:% 83, spesifisite: %77 ve PDH grubunda İMA cutoff değeri 0,85 ABSU için sensitivite:% 76, spesifisite: %60 idi. Gruplar arası karşılaştırmada, AKS ve PDH grubunda AKS, AİS ve PDH grubunda AİS, PE ve PDH grubunda ise PE grubu İMA değerleri anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p=0.034, 0.002, 0.024$). İMA'nın Troponin, CRP, WBC ve D-dimer ile arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda PDH dışındaki grupların (AKS, AİS, PE) ROC eğrisine göre ölçülen sensitivite ve spesifisite değerlerinin yüksek olması İMA'nın iskemik olaylarda kullanılabilir bir belirteç olduğunu düşündürmektedir. Yine de akut tromboemboli ile seyreden hastalıkların tanısında İMA'nın tanısal değeri konusunda kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: akut tromboemboli, iskemi, iskemi modifiye albumin

8-ABSTRACT

Objective: To determine the diagnostic value of the standard tests and IMA in patients admitted to the emergency service with suspicion of acute thromboembolic event and also to

investigate in which thromboembolic event IMA has more diagnostic value with the comparative evaluation of biomarkers.

Materials and methods: All 18 years old and older, male and female patients admitted to Selcuk University Meram Faculty of Medicine Emergency Medicine Department with acute thromboembolic event were enrolled the study successively. The study was conducted with five groups; control and four patient groups (acute coronary syndrome, acute pulmonary embolism, acute ischemic stroke and peripheral vascular disease). The study had begun in March 2009 and the target number of the patients in each group was 30. When the number of the patients reached 30, the study was discontinued. IMA levels were measured in blood samples taken from patients by spectrophotometric method. Sensitivity and specificity values of IMA for each group were calculated according to the ROC curves. IMA values were compared between the groups and the correlations between IMA, Troponin, CRP, WBC and D-dimer were assessed.

Results: When IMA levels of the patient groups and the control group were compared, IMA levels of four groups were significantly higher than IMA level of the control group ($p<0.001$). In addition, the highest increase of IMA compared to the control group was in AIS group ($p<0.001$) and the least increase was in PVD group ($p<0.001$). Sensitivity and specificity were 83% and 90% with the optimal IMA cut-off value of 0.94 ABSU in ACS group, 86% and 87% with the cut-off value of 0.93 ABSU in AIS group, 83% and 77% with the cut-off value of 0.90 ABSU in PE group, 76% and 60% with the cut-off value of 0.85 ABSU in PVD group. The comparison of groups was performed and the IMA levels were significantly higher in ACS, AIS and PE groups than PVD group ($p=0.034$, $p=0.002$, $p=0.024$; respectively). There was no significant correlation between IMA and Troponin, CRP, WBC, D-dimer levels.

Conclusion: We suggest that IMA may be a helpful biomarker in ischemic events, because in this study the sensitivity and specificity values of IMA according to ROC curves were high in the patient groups except PVD. However, the diagnostic value of IMA in acute thromboembolic diseases should be assessed in further extensive studies.

Key Words: acute thromboembolism, ischemia, ischemia modified albumin

9- TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bana yol gösteren anabilim dalı başkanımız **Sayın Doç. Dr. Başar Cander'e**,

Tezimin her aşamasında çok büyük emeği olan tez danışmanım **Sayın Yrd. Doç. Dr. Sedat Koçak'a**,

Bu tezin hazırlanmasında benden yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Ana Bilim Dalından **Sayın Prof. Dr. İdris Mehmetoğlu'na** Halk Sağlığı Ana Bilim Dalından **Sayın Prof. Dr. Tahir Kemal Şahin'e**, Biyokimya Ana Bilim Dalından **Dr. Sibel Döşeyici'ye**, Acil Tıp Ana Bilim Dalından **Uzm. Dr. Defne Dünder ve Dr. Esma Erdemir'e**,

Eğitimim boyunca değerli ilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım **Doç. Dr. Mehmet Gül, Doç. Dr. Sadık Girişgin, Doç. Dr. Ahmet Ak, Doç. Dr. Ayşegöl Bayır, Yrd. Doç. Dr. M. Nuri Bozdemir ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ergin'e**,

Asistanlık döneminin zorluklarını beraberce aştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve acil servis personeline,

Hayatım boyunca bana daima destek olan ve varlıklarından güç aldığım sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

10-KAYNAKLAR

1. Greenberg CS, Orthner CL. Blood Coagulation and fibrinolysis. In Wintrobe's Clinical Hematology, 10th edition (eds: G.Richard Lee, John Foerster, John Lukens, Frixos Paraskevas, John P Greer, George M Rodgers) Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, page:684-764.
2. Dahlbäck B. Blood coagulation. Lancet 2000;355:1627–32
3. Cotran, R.S. Kumar, V.Robbins, S.I. Pathologic Basis of Disease, 5. Th Edition, W. B. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, 1994, 99-110.
4. Verstraete, M. Fuster, V. and Topol, E. J.: Cardiovascular Thrombosis: Thrombocardiology and Thromboneurology, Second Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998, 59-75.
5. Hoffman, R, Bauer, K. A. et al: Haematology, Churchill Liwingstone, Philadelphia, 2000,2009-2033.
6. American Heard Association: Heard disease and stroke statistics-2006 ubdate: A report from the American heard association statistic committee and stroke statistics subcommittee circulation 2006;113:e85-e151.
7. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et all. American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). J Am Coll Cardiol. 2002;40:1366-74.
8. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, Hamm C, Holmes D Jr, O'Neill WW, Todaro TG, Vahanian A, Van de Werf F. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2007;297:43–51
9. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A. ve ark. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk Erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. Türk Kardiyol. Arş, 2001; 29;8-19.
10. Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, and Harvey D. White, et al. On behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. J. Am. Coll. Cardiol 2007;50:2173-2195.

11. W. Brian Gibler, Christopher P. Cannon, Andra L. Blomkalns et al. Practical Implementation of the Guidelines for Unstable Angina/Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in the Emergency Department. *Circulation* 2005;111:2699-2710
12. Jones ID, Slovis CM: Emergency department evaluation of the chest pain patient. *EmergMed Clin North Am* 2001; 19(2):269–282.
13. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK et al. Acute chest pain in the emergency room: identification and examination of low risk patients. *Arch Intern Med*, 1985;145:65–69
14. Braunwald E. Examination of the patient: The History. In: Braunwald E. eds; *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th ed. Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 1997 pp:1–15.
15. Hollander JE. Cardiovascular disease: Acute Coronary Syndromes: Unstable Angina, Myocardial Ischemia, and Infarction. In; Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). *Emergency Medicine; A Comprehensive Study Guide*; 5th ed. North Carolina: McGraw-Hill;1999:pp 356–366
16. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem*. 1999;45:1104–21.
17. Bertrand ME, Simoons ML, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2002;23:1809–40.
18. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, et al: Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *New Engl JMed*. 1994;331:561–567.
19. W. Brian Gibler, Christopher P. Cannon, Andra L. Blomkalns et al. Practical Implementation of the Guidelines for Unstable Angina/Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in the Emergency Department. *Circulation* 2005;111:2699-2710
20. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–842
21. Yavuzgil O. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ST-Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendromlarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2007. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2007;35(7):401-405

22. Gök H. Klinik kardioloji. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2002;273-321.
23. Starkstein SE, Robinson RG (2000) Stroke, Textbook of Geriatric Neuropsychiatry. CE Coffey, JL Cummings (Ed), Washington APP, s.601-620.
24. Stephen G. Waxman. Correlative Neuroanatomy. Lange Medical Books, 1999;168-172
25. Oğul E. Beyin damar hastalıkları. Oğul E. Klinik Nöroloji,3. baskı,2002;1:1-2
26. Balkan S: Serebrovasküler Hastalıklar, Güneş Kitabevi Yayınları 2002;5:53
27. Phillip AS, Caroline AT. Stroke transient ischemic attack, and other central focal conditions. Judith ET, Gabor DK, Stapczynski JS (editors). Emergency medicine: a comprehensive study guide. 6th ed. North Carolina: McGraw-Hill,2006:1382-1390.
28. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kapelle J, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, The TOAST investigators. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. Stroke.1993;24:35-41
29. Gasc G, Merel F, Bodosi M: Balloon Catheter as a model of cerebral emboli in humans. Stroke 13: 39-42, 1982
30. İlbay V. Akut İskemik İnmede, İnternal Karotis Arterin İntima-Media Kalınlığı İle Crp İlişkisi. Uzmanlık Tezi. İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, 2008
31. Fisher CM: Lacunes: small, deep cerebral infarcts. Neurology 15: 774-784, 1965
32. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Laküner inmeler ve infarktlar. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:72, 1993; 10:166-167
33. Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CD, forthe South London Stroke Register. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. Stroke. 2003;34:1457– 1463.
34. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 1995 Dec 14;333(24):1581-7.
35. Food and Drug Administration. Product approval information: licensing action: alteplase (Activase). June 18, 1996.
36. European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Summary information on a referral opinion following an arbitration pursuant to article 29 of directive 2001//83/EC, for Actilyse.

37. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359:1317–1329.
38. Donald Lloyd-Jones, Robert Adams, Mercedes Carnethon, Giovanni De Simone et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2009 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009;119:e21-e181
39. Clinical Policy: Critical issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting With Suspected Pulmonary Embolism. *Annals of Emergency Medicine.* 2003;41,257–270
40. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58: 470–483
41. Schoenfeld C N. Pulmonary Embolism. *Emergency Medicine.* 5. Baski. S–396
42. Kruij MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Buller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med.* 2003;138:941-51
43. Fied CF. Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. In: *Emergency Medicine Concepts and Clinical Practise.* Rosen P (edit). Mosby. 5th edit. New York. pp:1210
44. Kuchera N, Ludera C.M, et al. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2003;24:366–376.
45. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest.* 1996;109:78–8139.
46. Kuchera N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med.* 2005;165:1777–81
47. Carerj S, Trifiro MP, Zito C, et al. Cardiologic diagnosis of pulmonary embolism: echocardiography *Minerva Cardioangiol.* 2000;48(Supp 1):15–20.
48. Bates SM, Grand Maison A, Johnston M, et al. A latex D-dimer reliably excludes venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2001;161:447–53

49. Leclercq MG, Lutisan JG, van Marwijk Kooy M, et al. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost* 2003;89:97–103
50. Ozbudak O, Erogullari I, Ogus C, et al. Doppler ultrasonography versus venography in the detection of deep vein thrombosis in patients with pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21:159–162
51. Arseven O, Sevinç C, Alatafl F, Ekim N, Erkan L, Fındık S ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10(Ek11):1-46.
52. De Palo LR. Near fatal pulmoner embolism. *T Mountsinai JMed* 2001; 68:370-7.
53. Hirsch AT, Crigui MH, Treat-Jacobson D, et all (2001) Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness and Treatment in Primary Care, *JAMA* 286(11): 1317–24
54. Yetkin U, Gürbüz A (2002) Akut Arter Tıkanmalarına Genel Bakış, *Van Tıp Dergisi*.9(1): 38.
55. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al : Peripheral arterial disease in the elderly :The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 185–92, 1998.
56. Drescher P, Crain MR, Rilling MS. Initial experience with combination of reteplase and absiximab for thrombolytic therapy in peripheral arterial occlusive disease: A pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:37-43.
57. Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA Jr. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994;154:861-6.
58. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19-25.
59. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
60. Horattas MC, Wright DJ, Fenton AH, Evans DM, Oddi MA, Kamienski RW, et al. Changing concepts of deep venous thrombosis of the upper extremity-report of a series and review of the literature. *Surgery* 1988;104:561-7.

61. Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, Cogo A, Casara D,Verlato F, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997;157:57-62.
62. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C,Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*2003;349:1227-35.
63. Tick LW, Ton E, van Voorthuizen T, Hovens MM, Leeuwenburgh I, Lobatto S, et al. Practical diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis by clinical probability test, compression ultrasonography, and D-dimer test. *Am J Med*2002;113:630-5
64. Heim SW, Schectman JM, Siadaty MS, Philbrick JT. Ddimer testing for deep venous thrombosis: A metaanalysis. *Clin Chem* 2004;50:1136-47.
65. Quintavalla R, Larini P, Miselli A, Mandrioli R, UgolottiU, Pattacini C, et al. Duplex ultrasound diagnosis of symptomatic proximal deep vein thrombosis of lower limbs. *Eur J Radiol* 1992;15:32-6.
66. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133;454-545.
67. Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; D002783.
68. Bozkurt AK, Demirkılıç U, Topçuoğlu Ş, Gürbüz A, Yazıcıoğlu L, Küçüker ŞA ve ark. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu- 2008. Öncü Basımevi. 2008, Ankara.
69. Ujiki M, Kibbe MR. Mesenteric ischemia. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2005;17:309-18.
70. Stamatakos M, Stefanaki C, Mastrokalos D, Arampatzi H, Safioleas P, hatziconstantinou C, et al. Mesenteric ischemia: still a deadly puzzle for medical community. *Tohoku J Exp Med* 2008;216;197-204.
71. Gönen Ö. Barsakların Vasküler Hastalıkları. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G (Ed). *Temel İç Hastalıkları*. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi,2004:1018-23.
72. Smerud MJ, Johnson CD, Stephens DH. Diagnosis of bowel infarction: a comparison of plain films and CT scans in 23 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:99.

73. Klein HM, Lensing R, Klosterhalfen B, et al. Diagnostic imaging of mesenteric infarction. *Radiology* 1995;197:79.
74. Bowersox JC, Zwolak RM, Walsh DB, et al. Duplex ultrasonography in the diagnosis of celiac and mesenteric artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 1991;14:780
75. Rhee RY, Gloviczki P. Mesenteric venous thrombosis. *Surg Clin North Am* 1997;77:327.
76. Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. *Gastroenterology* 2000;118:954.
77. Wildermuth S, Leschka S, Alkadhi H, Marincek B. Multislice CT in the pre- and postinterventional evaluation of mesenteric perfusion. *Eur Radiol* 2005;15:1203-10.
78. Kaufman SL, Harrington DP, Siegelman SS. Superior mesenteric artery embolization: an angiographic emergency. *Radiology* 1977;124:625.
79. Clark RA, Gallant TE. Acute mesenteric ischemia: angiographic spectrum. *AJR Am JRoentgenol* 1984;142:555
80. Meaney JF, Prince MR, Nostrant TT, Stanley JC. Gadolinium-enhanced MR angiography of visceral arteries in patients with suspected chronic mesenteric ischemia. *J Magn Reson Imaging* 1997;7:171.
81. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5Å resolution. *Protein Eng* 1999; 12:439-46.
82. Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M and Suyama T. *Biotechnol. Blood Proteins* 1993; 227:293-8.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Levine RL. Ischemia: From acidosis to oxidation. *FASEB J* 1993; 7:1242–6.
88. Wardman P, Candeias LP. Fenton Centennial Symposium. Fenton Chemistry: An Introduction. *Radiation Research* 2006; 145:523–31.
89. Marx G, Chevion M. Site-specific modification of albumin by free radicals. *Biochem J* 1986; 236:397–400.
90. Roy D, Quiles J, Gaze DC, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. *Heart* 2006;92:113–114.
91. Pollack CV, Jr, Peacock WF, IV, Summers RW, et al. Ischemia-modified albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chestpain patients. *Acad Emerg Med.* 2003;10:555–556.
92. Sharma R, David Gaze, et al. Ischemia modified albumin and troponin predicts in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:493–502.
93. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatli O, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med.* 2008;26(2):202-5.
94. Wu AHB. The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *Medical Laboratory Observer.* 2003;12:36–40.
95. Fred S. Apple et al. Future Biomarkers for Detection of Ischemia and Risk Stratification in Acute Coronary Syndrome *Clinical Chemistry* 51:5810–824 (2005)
96. M K Sinha, D Roy, D C Gaze, et al. Role of “Ischemia Modified Albumin”, a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004;21:29–34
97. Christenson RL, Duh SH, Sanhai WR, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 2001;47:464–470.
98. ST Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendromların Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. *European Heart Journal* (2007) 28, 1598–1660 doi:10.1093/eurheartj/ehm161
99. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations.

Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547–1557.

100. American Heart Association, 1999 heart and stroke statistical update. Chicago: American Heart Association; 1999
101. Ralph L. Sacco et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Circulation*. 2006;113:e409-e449
102. Donald Lloyd-Jones et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2010 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46-e215
103. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thrombo embolism within a defined urban population-the city of Malmo, Sweden. *APMIS* 1998;106:378–384
104. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744–749
105. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760–1768.
106. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648–1653.
107. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139-47.
108. Horne BD, Anderson JL, John JM, Bair TL, Renlund DG, Muhlestein JB, et al. Which white blood subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45(10):1638-43.
109. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.
110. O'Malley T, Ludlam CA, Riemersma RA, Fox KA. Early increase in levels of soluble inter-cellular adhesion molecule-1 (sICAM-1); potential risk factor for the acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2001; 22: 1226-34

111. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Simoons ML, Zeiher AM. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:229–237.
112. Ishii J, Ozaki Y, Lu J, Kitagawa F, Kuno T, Nakano T et al. Prognostic value of serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein relative to cardiac troponin T on admission in the early hours of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005; 51:1397-1404.
113. Roy D, Quiles J, Sinha M, Floros D, Gaze D, Collinson P, Baxter GF, Kaski JC. Effect of radio frequency catheter ablation on the biochemical marker ischemia modified albumin. *Am J Cardiol* 2004;94(2):234-6
114. Liyan C, Jie Z, Yonghua W, Xiaozhou H. Assay of ischemia-modified albumin and C-reactive protein for early diagnosis of acute coronary syndromes. *J Clin Lab Anal* 2008;22(1):45-9
115. Chawla R, Goyal N, Calton R, Goyal S. Ischemia modified albumin: a novel marker for acute coronary syndrome. *Ind J Clin Biochem* 2006;21(1):77-82
116. Özdem S, Çete Y, Dönmez L, Başarıcı İ, Baktır A, Akbaş H, Gültekin M. Sağlıklı yetişkinlerde ve akut koroner sendromlu hastalarda serum iskemi modifiye albumin (İMA) düzeyleri. *Türkiye Acil Tıp Derg* 2005;5(4):169-174
117. Anwaruddin S, Januzzi JR Jr, Baggish AL, Lewandrowski EL, Lewandrowski KB. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting. *Am J Clin Pathol* 2005;123(1):140-5
118. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski JS. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003;107:2403-5
119. Pantazopoulos I, Papadimitriou L, Dontas I, et al. Ischaemia modified albumin in the diagnosis of acute coronary syndromes. *Resuscitation* 80(2009)306-310
120. Mutrie D, Pollack CV, Lai C, et al. Does IMA Correlate to Short-Term Prognosis? *Clin Chem*. 2004;50:1052–1055
121. Aparci M, Kardeşoğlu E, Özmen N, et al. Prognostic significance of ischemia modified albumin in patients with acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis* 2007;18:367-73

122. Carreiro-Lewandowski E. Update on cardiac biomarkers. *Lab Med* 2006;37:598–605
123. Zapico-Muniz E, Santalo-Bel M, Merce-Muntanola J, Montiel JA, Martinez-Rubio A, Ordonez-Llanos J. Ischemia-modified albumin during skeletal muscle ischemia. *Clin Chem* 2004;50:1063–5
124. Lee Y, Kim H, Cho Y, et al. Application of albumin-adjusted ischemia modified albumin index as an early screening marker for acute coronary syndrome. *Clinica Chimica Acta* 384(2007) 24-27
125. Kaptan K, Kocabalkan F, Aydın A, Sayal A, Işimer A. [Relationship between ischemic heart disease and leukocyte aggregation with activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase]. *Türk Kardiyol Dern Ars* 1996;24(3):154-9.
126. Cahit Ağcal, H.Asuman Kaftan, Halil Tanrıverdi. Koroner Arter Hastalığında Akut Faz Reaktanlarının ve Sitokinlerin Rolü. *T Klin J Cardiol* 2001, 14:352-358
127. Jose L, Estrada N, Prado AH, Gabay J, BahitC, Alvarez J et al. White blood cell count predicts angiographic findings in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2004;5(1);259A
128. Erdoğan O, Ongen Z. Akut miyokard iskemisinde inflamasyonun rolü ve prognostik önemi. *Türk kardioloji Derneği Arşivi* 1997; 25:19-25.
129. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, Mc Cabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes. A TIMI IIA Substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1460-65
130. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Antman EM. The search for a biomarker of cardiac ischemia. *Clin Chem* 2003;49(4):537-9.)
131. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:2007-11
132. Danesh J, Collins R, Apleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronaryheart disease. *JAMA* 1998;279(18):1477-82
133. Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):632-7.

134. Zini I, Tomasi A, Grimaldi R, Vannini V, Agnati LF: Detection of free radicals during brain ischemia and reperfusion by spin trapping and microdialysis. *Neurosci Lett* 1992; 138: 279–282
135. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:216-20.
136. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Altunayoglu V et al. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *American Journal of Emergency Medicine* (2008) 26, 874–878
137. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513-22
138. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke*. 2003 Oct;34(10):2518-32. Epub 2003 Sep 18.
139. Elkind MSV, Sciacca RR, Boden- Albala B, et al. Relative elevation in baseline leucocyte count predicts first cerebral infarction. *Neurology* 2005; 64: 2121- 2125
140. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342: 836-843.
141. Gussekloo J, Schaap MC, Frolich M, Blauw GJ, Westendorp RG. C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arterioscler Thromb VascBiol*. 2000 Apr;20(4):1047-51
142. Brasier AR, Recinos A, Eledrisi MS. Vascular inflammation and renin – angiotensin system. *Arterioscler Thromb vasc Biol*. 2002; 22: 1257-1266
143. Di Napoli M, Papa F. C-reactive protein and blood pressure in the acute phase after an ischemic stroke. *Stroke*. 2003; 34: 839
144. Suleyman Turedi et all. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism: an experimental study. *Am J Emerg Med* Volume 27, Issue 6, Pages 635-640 (July 2009)
145. 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.
146. 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 ischemiamodified

albumin compared with D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respir Res.* 2008; 9:49.

147. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation.* Jan 31 2006;113(4):577-82.

148. Nordenholz KE, Mitchell AM, Kline JA. Direct comparison of the diagnostic accuracy of fifty protein biological markers of pulmonary embolism for use in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2008 Sep;15(9):795-9

149. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981; 1: 653–7

150. Chung T, Connor D, Joseph J, Emmett L, Mansberg R, Peters M, Ma D, Kritharides L. Platelet activation in acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 918–24.

151. Mehmet H. Kurtoglu, Emre Sivrikoz. Derin Ven Trombozu: Tanı, Tedavi, Proflaksi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;5(1):34-42

152. 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.

153. Zimmerman BJ, Granger DN. Mechanisms of reperfusion injury. *Am J Med Sci* 307:284-292, 1994.

154. Quintavalla R, Larini P, Miselli A, Mandrioli R, Ugolotti U, Pattacini C, et al. Duplex ultrasound diagnosis of symptomatic proximal deep vein thrombosis of lower limbs. *Eur J Radiol* 1992;15:32-6

155. Vormittag R, Vukovich T, Schönauer V, et al. Basal high-sensitivity-C-reactive protein levels in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2005 Mar;93(3):488-93

156. Markus Reiter, Robert A. Bucek, Nihat Koca, et al. Deep vein thrombosis and systemic inflammatory response: A pilot trial. *Wiener Klinische Wochenschrift* Volume 115, Numbers 3-4, 111-114, DOI: 10.1007/BF03040289

