



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANA BİLİM DALI

**PULMONER EMBOLİ'DE İSKEMİ MODİFİYE
ALBUMİNVE OKSİDATİF STRES
GÖSTERGELERİNİN KLİNİK TANIDAKİ YERİ**

Dr. Cebrail ÖZTÜRK
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr.Üyesi Hakan HAKKOYMAZ

KAHRAMANMARAŞ
TEMMUZ - 2019



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANA BİLİM DALI

PULMONER EMBOLİ'DE İSKEMİ MODİFİYE
ALBUMİN VE OKSİDATİF STRES
GÖSTERGELERİNİN KLİNİK TANIDAKİ YERİ

Dr. Cebrail ÖZTÜRK
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Hakan HAKKOYMAZ

KAHRAMANMARAŞ
TEMMUZ - 2019

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Cebrail ÖZTÜRK tarafından hazırlanan "Pulmoner Embolide İMA ve Oksidatif Stres Göstergelerinin Klinik Tanıdaki Yeri" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Dr. Öğr. Üyesi Hakan HAKKOYMAZ
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık tezi olarak 12./07/2019 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:	Uzmanlık Alanı	İmza:
Başkan Dr. Öğr. Üyesi Hakan HAKKOYMAZ	Acil Tıp Anabilim Dalı	
Üye Dr. Öğr. Üyesi Özlem GÜLER	Acil Tıp Anabilim Dalı	
Üye Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan BOL	Acil Tıp Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 12 / 07 / 2019

Prof.Dr.Kamile GÜL
Dekan V.
Dekan



Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde emeği olan tüm öğretim üyelerine ve hocalarıma teşekkür ediyorum.

Tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen başta, Acil Tıp AD Başkanı Dr. Öğr. Üyesi Hakan HAKKOYMAZ'a, Acil Tıp AD Dr. Öğr. Üyesi Özlem GÜLER'e, Acil Tıp AD Dr. Öğr. Üyesi Ali İhsan KİLCİ'ye, Acil Tıp kliniği tüm asistan hekimlerine, istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD Dr. Öğr. Üyesi Adem DOĞANER'e, biyokimyasal parametrelerin çalışılması ve akademik desteğinden dolayı Biyokimya AADr. Öğr. Üyesi Muhammed SEYİTHANOĞLU'na teşekkür ediyorum. Kan örneklerinin toplanmasında yardımlarını esirgemeyen ve özveri ile çalışan başta Mesut PAK olmak üzere tüm acil servis yardımcı sağlık personeline teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim süresi boyunca birçok zorluğu birlikte aştığımız, birbirimizi kırmadan ve üzmeden dört yıllık eğitim süresini birlikte tamamladığımız Dr M. Kubilay GÖKÇE ve Dr Murat TEPE'ye teşekkür ediyorum.

Her konuda ve her anımda yanımda olan başta anne ve babam olmak üzere tüm aileme teşekkür ediyorum.

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan anne, eş ve hekim olmanın tüm sorumluluğunu taşıyan değerli eşim Derya ÖZTÜRK'e, her yaşında yeni mutluluklar ve gururlar yaşatan ilk göz ağrımız kızım Erva'ya ve neşe kaynağımız oğlum Muhammed Eymen'e sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Cebrail ÖZTÜRK

PULMONER EMBOLİ'DE İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN VE OKSİDATİF STRES GÖSTERGELERİNİN KLİNİK TANIDAKİ YERİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. CebraİL ÖZTÜRK

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

2019

ÖZET

Pulmoner emboli (PE), etkin tedavisi olan, sık görülen ve tedavi edilmezse yüksek mortalite oranları olan bir hastalıktır. PE'li hastalarda semptomların, radyolojik ve laboratuvar bulgularının non-spesifik olması olguların büyük çoğunluğunun doğru tanı almasına engel olmaktadır.

Pulmoner emboli, akut myokard enfarktüsü, geçici iskemik atak, inme ve akut mezenter iskemik gibi tromboembolik ve iskemik hadiselerin de arasında bulunduğu bir çok patolojik süreçte oksidatif stres yer almaktadır.

Bu çalışmada iskemik ürünü olan iskemik modifiye albumin (İMA), oksidatif stres (OS) ürünleri olan malondialdehit (MDA) ve glutatyonperoksidaz (GPO) düzeylerini belirleyerek iskemik-PE ve OS-PE ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 01/01/2019 ile 30/06/2019 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Acil Servisine başvurup PE tanısı alan 68 hasta ve altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan 68 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. PE tanısı alan ve çalışmaya katılmaya onay veren hastalar ile sağlıklı gönüllülerden flebotomi ile sarı kapaklı antikoagülan içermeyen kan tüpüne venöz kan alındı, ardından santrifüj edilerek serum elde edildi. Serum örneklerinin üzerine ad ve soyad yazılarak etiketlendi. Tüm tüpler -80 °C de çalışma gününe kadar muhafaza edildi.

Bu çalışmada PE hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet olarak anlamlı fark yoktu ($p=1.00$). PE hasta grubu ile kontrol grubu İMA ($p<0,001$),MDA ($p<0,001$), plazma laktat ($p<0,001$), AKG pH ($p=0,002$)ve serum D-Dimer($p<0,001$)seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Serum GPO seviyeleri arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,544$). PE hastalarında iskemik parametresi olan İMA ve oksidatif stres göstergesi olan MDA'nın kullanılabilirliği, GPO'nun ise faydalı olmayacağı gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Acil servis, iskemik modifiye albumin (İMA), oksidatif stres, PE

Sayfa Sayısı:

Danışman:

**THE DIAGNOSTIC VALUE OF ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN AND
OXIDATIVE STRESS PRODUCTS IN PULMONARY EMBOLISM**

(Specialization Thesis in Medicine)

Cebrail ÖZTÜRKMD

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

2019

ABSTRACT

Pulmonary embolism (PE) is a common disease which has effective treatment and high mortality rates if left untreated. Since symptoms, radiological and laboratory findings of patients with PE are nonspecific, the correct diagnose of most cases is precluded.

Oxidative stress is involved in PE, with many pathological processes including thromboembolic and ischemic events such as acute myocardial infarction, transient ischemic attack, stroke and acute mesenteric ischemia.

In this study, it is aimed to investigate the relationship between ischemia-PE and OS-PE by determining the levels of ischemia-modified albumin (IMA), malondialdehyde (MDA) and glutathione peroxidase (GPO), which are products of ischemia.

Our study included 68 patients diagnosed with PE who admitted to Emergency Department of Kahramanmaras Sutcu Imam University Faculty of Medicine between 01/01/2019 and 06/30/2019 and 68 healthy volunteers without concomitant disease.

Venous blood was collected from volunteered patients who are exactly diagnosed as PE by phlebotomy in a yellow-capped anticoagulant-free blood tube and then centrifuged to obtain serum. Serum samples were labeled with name and surname. All tubes were maintained at -80°C until working day.

There was no significant difference in age and sex between the PE and control groups ($p=1.00$). There was a statistically significant difference between PE patients and control groups between IMA ($p<0,001$), MDA ($p<0,001$), plasma lactate ($p<0,001$), ABG pH ($p=0,002$) and serum D-Dimer ($p<0,001$) levels. There was no statistically significant difference between serum GPO ($p=0,544$) levels. In patients with PE, availability of IMA, which is the parameter of ischemia, and MDA has been found to be useful, an indicator of oxidative stress, whereas GPO have not been observed to be beneficial.

Key words: Emergency department, ischemia modified albumin (IMA), oxidative stress, PE

Page Number:

Supervisor:

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGE VE KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pulmoner Emboli	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Patofizyoloji.....	4
2.1.3. Risk Faktörleri	4
2.1.4. Klinik.....	6
2.1.5. Tanı	7
2.1.5.1. Posteroanterior akciğer grafisi	9
2.1.5.2. Elektrokardiyografi ve ekokardiyografi	9
2.1.5.3. Pulmoner arter bilgisayarlı tomografi anjiyografi	10
2.1.5.4. Pulmoner anjiyografi.....	10
2.1.5.5. Manyetik rezonans görüntüleme.....	10
2.1.5.6. Ventilasyon / Perfüzyon sintigrafisi.....	10
2.1.5.7. D-Dimer.....	11
2.1.5.8. Arteriyel kan gazı.....	11
2.1.5.9. Kardiyak troponinler	11
2.1.5.10. Brain natriüretik peptidi	11
2.1.6. Tedavi.....	14
2.1.6.1. Hemodinamik tedavi	14
2.1.6.2. Antikoagulan tedavi	15
2.1.6.3. Reperfüzyon tedavisi.....	17
2.1.6.4. Vena cava filtresi	18

2.2. İskemi Modifiye Albumin	18
2.3. Oksidatif Stres Ve Oksidatif Stres Ürünleri	19
2.3.1. Glutasyon peroksidaz	19
2.3.2. Malondialdehit	19
2.4. Nötrofil Lenfosit Oranı.....	20
3. MATARYEL VE METOD.....	21
3.1. Serum Örneklerinin Toplanması.....	21
3.2. Laboratuvar Parametrelerinin Analizi.....	22
3.2.1.İskemi modifiye albumin analizi	22
3.2.2. Malondialdehit analizi.....	22
3.2.3. Glutasyon peroksidaz analizi	22
3.2.4. Tam kan sayımı.....	23
3.2.5. D-Dimer analizi	23
3.2.6. Arteriyel kan gazı analizi	23
3.3. İstatiksel analiz	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ.....	35
KAYNAKLAR	36
EKLER	44

SİMGE VE KISALTMALAR

PE	: Pulmoner emboli
İMA	:İskemi modifiye albumin
OS	:Oksidatif Stres
GPO	:Glutasyon Peroksidaz
MDA	: Malondialdehit
DVT	: Derin ven trombozu
VTE	: Venöz tromboemboli
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
PABTA	: Pulmoner arter bilgisayarlı tomografi anjiografi
AKG	: Arteriyel kan gazı
PHT	:Pulmoner hipertansiyon
AFH	: Anfraksiyone heparin
DMAH	: Düşük moleküler ağırlıklı heparin
VKA	: K vitamini antagonisti
YNOA	:Yeni nesil oral antikoagülanlar
VKİ	:Vena kava inferior

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Pulmoner embolide risk faktörleri	5
Tablo 2. Pulmoner embolide semptomlar	6
Tablo 3. Pulmoner embolide fizik muayene bulguları	7
Tablo 4. Wells (Canadian) skorlama sistemi	8
Tablo 5. Modifiye Geneva skorlaması	8
Tablo 6. Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlı heparinler	16
Tablo 7. Yeni nesil oral antikoagülanlar	17
Tablo 8. Pulmoner embolide trombolitik tedavi	17
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete ve yaşa göre dağılımı	24
Tablo 10. D-Dimer değerlerinin hasta ve kontrol grubundaki dağılımı	25
Tablo 11. GPO, MDA ve İMA değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı	25
Tablo 12. NLO'nun vaka kontrol grupları arasındaki ilişkisi	28
Tablo 13. pH ve laktat değerlerinde gruplar arasındaki istatistiksel ilişki	29

ŞEKİLLERDİZİNİ

Şekil 1. Pulmoner emboli şüphesi olan unstabil hastada tanısal algoritma.....	13
Şekil 2. Pulmoner emboli şüphesi olan stabil hastada tanısal algoritma.....	14



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Hasta ve kontrol grubu arasındaki İMA değeri.....	26
Grafik 2. Hasta ve kontrol grubu arasındaki MDA değeri	26
Grafik 3. İMA değeri ROC eğrisi	27
Grafik 4. MDA değeri ROC eğrisi.....	27
Grafik 5. NLO değeri ROC eğrisi.....	28



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli (PE), ana pulmoner arterler ve/veya alt dallarının vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan materyal (trombüs, tümör, hava veya yağ) tarafından kısmi veya total tıkanıklığı sonucunda ortaya çıkan, etkin tedavisi olan, sık görülen ve tedavi edilmezse yüksek mortalite ile sonuçlanan bir hastalıktır. PE’li hastalarda semptomlar ile radyolojik ve laboratuvar bulgularının non-spesifik olması, olguların büyük çoğunluğunun doğru tanı almasına engel olmaktadır(1,2).

Pulmoner emboli sonrası meydana gelen pulmoner dolaşımda ki yetersizlik sonucu hemodinamik instabilite, hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi görülebilir. Oluşan bu tablonun sonucunda organizmada oksidatif Stres (OS) görülmektedir(3).

İskemi durumunda, serum albumin yapısındaki metal bağlayan son amino terminalinde meydana gelen yapısal değişiklik sonrasında iskemi modifiye albumin (İMA) adı verilen albumin molekülü oluşmaktadır(4). PE, akut myokard enfarktüsü, geçici iskemik atak, inme ve akut mezenterik iskemi gibi tromboembolik ve iskemik hadiselerin de arasında bulunduğu bir çok patolojik süreçte yer almaktadır(5).

Oksidatif Stres;biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanmaktadır(6). Aktif oksijen radikalleri kararsız yapıları nedeniyle başta lipitler, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme ve onlara zarar verme özelliğindedir(5).

Glutasyon Peroksidaz (GPO), intraselüler mesafede lipitleri peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir. Parkinson,diyabet, böbrek yetmezliği, romatoid artrit, onkolojik vakalar ve astım ile ilişkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır(7). Malondialdehit (MDA) Serbest oksijen radikallerinin dokulardaki lipid peroksidasyonu sonrasında meydana gelen metabolik bir üründür. Plazma MDA düzeyi OS’un göstergelerinden birisidir(3,5).

Malondialdehit ve İMA’nın günümüzde birlikte ya da ayrı ayrı olarak; myokard iskemisi, testis torsiyonu, diyabetik retinopati-nefropati, pulmoner kontüzyon, hipotiroidi, pulmoner hipertansiyon (PHT), derin ven trombozu (DVT) ve akut apandisitinde içinde bulunduğu doku hipoksisiyle birlikteliği olan birçok patolojik tablonun erken tanısında yol gösterici bir marker olarak kullanılabilirliği üzerine

alışmalar yapılmaktadır(3,4,8). PE tanısında da İMAve MDA ölçümlerinin değerlendirildiği çalışmalar az sayıda da olsa literatürde mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı, PE tanısında iskemi ürünü olan İMA ve OS ürünleri olan MDA ve GPO düzeylerinin rolünü saptamak ve bu amaçla yapılacak yeni çalışmalara katkı sunabilmektir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Pulmoner Emboli

Pulmoner emboli, ana pulmoner arterler ve/veya alt dallarının vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkan materyal (trombüs, tümör, hava veya yağ) tarafından kısmi veya tam tıkanıklığı sonucunda ortaya çıkan yüksek mortalite ve morbidite oranları ile ilişkisi nedeniyle erken tanı ve tedavi gerektiren yaygın bir hastalıktır(9-11). %90 oranında derin ven trombozlarına sekonder görülmektedir. Ayrıca travma sonrası görülen yağ embolisi, amnion sıvısı, intravasküler paraziter durumlar, enfekte trombüs parçaları ve venöz sistemdeki hertürlü tıkaçıcı durum PE'ye sebebiyet verebilmektedir(12).PE'nin çeşitli sınıflandırmaları mevcuttur. Oluşum sürecine göre akut, subakut ve kronik olarak; hemodinamik açıdan stabil ve anstabil; anatomik olarak eyer, lobar, segmental ve subsegmental olarak; semptomların varlığı açısından semptomatik ve asemptomatik olarak sınıflandırılmaktadır(13,14).

2.1.1.Epidemiyoloji

Genel popülasyonda PE insidansı 1990'lardan itibaren hastalığın tanısında D-Dimer testi,pulmoner arter bilgisayarlı tomografi anjiyografi (PABTA) ve pulmoner anjiyografi kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte artmıştır(15-17). 1998 yılından önceki beş yıllık dönemde PE oranı 100.000'de 62 vaka iken 1998'den sonraki yedi yıllık dönemde 100.000'de 112 vakaya çıktığını bildirilmiştir(18). Yapılan bir diğer çalışmada PE insidansı 1000 de 0.38 olarak bildirilmiştir(19).Cinsiyete göre görülme sıklığı erkeklerde daha yüksektir(20-22). Yaş arttıkça görülme sıklığıda artmaktadır(10, 23, 24). Amerika Birleşik Devletlerinde, PE yılda yaklaşık 100.000 ölümden sorumlu tutulmaktadır(14, 20-22). PE'ye bağlı yıllık ölüm sayısıAvrupa'da 300.000 olarak tespit edilmiştir.Bu sayı İngiltere'de 25.000 olarak tespit edilmiştir(25,26). PE'ye bağlı ölüm oranı yaşla birlikte artış göstermektedir(10).Bununla birlikte, ani kalp ölümlerinin birçok nedeninin PE'ye sekonder olduğu düşünülmektedir, bu nedenle PE'ye bağlı gerçek ölüm oranının tahmin edilmesi zordur. Japonya'da 2006 yılında 7864 hastaya PE tanısı kondu(27). Ülkemizde 2005 yılında hastaların 9714 tanesi PE tanısı ile hastaneden taburcu edildi(1). Ülkemizde nitelikli veri girişi ve istatistiksel geridönüş

olmadığı için PE oranları hakkında gerekli sağlıklı verilere ulaşmamız mümkün olmamaktadır.

2.1.2.Patofizyoloji

Pulmoner emboli oluşumundaki temel mekanizma endotel hasarı, venöz staz ve hiperkoagülasyondan oluşan virchow tiradından köken alır(1). Pulmoner vasküler yatakta biriken trombüsün darlığa ve vazospazma neden olması sonucu pulmoner vasküler rezistansta artış meydana gelir; ve bunun sonucunda görülen pulmoner dolaşımdaki azalma ventilasyon/perfüzyon dengesizliğine yol açar. Pulmoner arter basıncına sekonder gelişen sağ ventrikül dilatasyonu intraventriküler septumun sol ventriküle doğru şiftine neden olabilmekte ve bunun sonucu olarakta sol ventrikül çıkımındaki azalmaya bağlı sistemik hipotansiyon görülebilmektedir(28-30). Tıkalı damara/damarlara bağlı olarak akciğer dokusunda ölü boşluklar meydana gelmektedir. Etkilenen pulmoner arter dalı eğer tam tıkalı ise anatomik ölü boşluk; kısmi tıkalı ise fizyolojik ölü boşluk oluşmaktadır. Ölü boşluk ventilasyonunun ardından histamin serotonin gibi mediyatörlerin salınımına bağlı bronkokonstrüksiyon, ventilasyon perfüzyon dengesizliği ve şant sonucu hipoksemi gelişmektedir(31). Hipokseminin neden olduğu hiperventilasyon, alveolar hipokapni, bronkokonstrüksiyon, sürfaktan üretimindeki azalmaya bağlı atelektazi de PE kliniğinden sorumlu tutulabilecek patofizyolojik mekanizmalardır. Bu nedenle, dinamik uyum azalır ve akciğerlerde alveoler-arteriyel gradient artar(32). Mevcut patofizyolojik mekanizmalar ışığında; trombüsün boyutu, tıkanan damarın çapı, embolinin tipi, trombosit fonksiyon bozukluğu olup olmaması, hasarlı endotel ve mast hücrelerinden salınan nörohumoral maddeler ve hastadamevcut kardiyopulmoner hastalık olup olmaması hastanın hemodinamik stabilitesini etkileyen faktörler arasında değerlendirilmektedir(33). PE sonrası görülen hipoksi hücrelerde oksidatif strese yol açar. Hipoksi artmış reaktif oksijen türleri oluşumuyla ilişkilidir. Hipoksi koşulları altında aşırı reaktif oksijen türleri oluşumu, hücre hasarı ve fonksiyon bozukluğuyla sonuçlanabilmektedir(34).

2.1.3.Risk Faktörleri

PE için risk faktörlerini inceleyen çalışmalara bakıldığında genel olarak venöz tromboemboli (VTE) ile benzer olduklarını görülmüştür(35-38). PE'nin risk faktörleri arasında ek hastalıklar, genetik ve çevresel faktörler bulunur. Faktör V Leiden ve

protrombin gen mutasyonu dahil olmak üzere VTE için çok sayıda genetik risk faktörü tanımlanmaktadır(31). Risk faktörleri tablo 1’de gösterilmektedir.Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, koroner arter bypass greft cerrahisi sonrası atriyal fibrilasyonu olan hastalarda tromboembolik olay sayısının arttığı görülmüştür(39,40). Hormonal kontrasepsiyon kullanımının çok yaygın olduğu ve bu durumun PE'ye yol açtığı unutulmamalıdır(41). PE olgularının %75’inden fazlası bacak derin venlerinden kaynaklanan trombüslere sekonder görülür. Bu olguların da büyük çoğunluğundan proksimal venlerdeki trombüslere sorumludur. Sık gözlenmeyen diğer bir kaynak, özellikle kadınlarda pelvik venlerdir. Bazen aksiler, subklavian venler, sağ kalp kapağı ve sağ boşlukları da emboli kaynağı olabilmektedir(42).

Tablo 1. Pulmoner embolide risk faktörleri

GEÇİRİLMİŞ CERRAHİ (SON 3-6 İÇERİSİNDE)	Büyük kemik kırığı/cerrahisi (pelvis ve alt ekstremiteleri) Kalça ve diz protezi Açık batın içi cerrahi Onkolojik cerrahi Laparoskopik kolesistektomi Spinal kord yaralanmaları/cerrahisi Santral venöz katater Majör cerrahi
GENETİK HASTALIKLAR	Faktör V Leiden gen mutasyonu Protrombin G20210A mutasyonu Konjenital disfibrinojenemi Protein C, S, anti-trombin III eksikliği Artmış faktör VIII Hiperhomosisteinemi Antifosfolipid antikor sendromu Antikardiyolipin antikor sendromu
EK HASTALIKLAR	Geçirilmiş VTE Konjestif kalp yetmezliği Solunum yetmezliği Miyokard enfarktüsü (son 1 ay içinde) Paralitik inme Malign tümör Nefrotik sendrom Varisli damarlar Primer miyelofibroz Polisitemi vera Enflamatuvar barsak hastalığı
DİĞER	Kemoterapi Obezite İleri Yaş Hormon replasman terapisi Yatak istirahati (3 günden uzun süren) Gebelik Doğum sonrası immobilizasyon (4 saatten fazla) Sigara kullanımı

2.1.4.Klinik

Pulmoner emboli asemptomatik olabileceği gibi şok veya ani ölüme kadar ilerleyebilen geniş bir klinik spektruma sahiptir. Klinik bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, enfarktüs gelişip gelişmediğine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına ve hastanın kardiyopulmoner rezervine bağlı olarak değişkenlik gösterir(43). En sık görülen semptom açıklanmayan dispne olup bunu takiben plöretik göğüs ağrısı, öksürükve DVT bulguları görülmektedir. Hemoptizi çok nadirde olsa ilk başvuru da görülebilmektedir. Daha az sıklıkla da olsa hastalar şok, aritmi veya senkopla başvurabilmektedir. Sağ ventrikül iskemisini yansıtan retrosternal anjina benzeri ağrıda görülebilmektedir. Büyük trombusün neden olduğu PE'li bir çok hasta asemptomatik olabilmekte veya hafif venonspesifik semptomlarla başvurabilmektedir(44). PE hastalarında görülen semptomlar tablo 2'de gösterilmektedir. Asemptomatik PE'nin gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, yapılan metaanaliz çalışmasında , DVT'si olan 5233 hastanın üçte birinde asemptomatik PE saptanmıştır, bu yüzden klinik olarak ilgili vakaların gözden kaçırılmaması için yüksek düzeyde şüphe duyulması doğru tanı için çok önemlidir(45). PE şüphesi olan hastalarda fizik muayene bulgusu olarak en sık taşikardi (>100/dak) ve taşipne (>20/dak) görülmektedir. Bunları takiben hipotansiyon ve şok meydana gelebilmektedir. Ateş (>38.5°C), siyanoz, gallop ritim, DVT ile ilişkili muayene bulguları, pozitif Homans belirtisi diğer bulgulardır. Kardiyak oskültasyonda pozitif fizik muayene bulguları olan yaşlı hastalarda da PE düşünülmelidir(1). Fizik muayene bulguları tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 2.Pulmoner embolidesemptomlar

SEMPTOM	
Dispne	%73
Plöretik göğüs ağrısı	%66
Öksürük	%37
Senkop	%19
Hemoptizi	%13
Substernal göğüs ağrısı	%11

Tablo 3. Pulmoner embolide fizik muayene bulguları

BULGU	
Taşıpne	%70
Ral	%51
Taşikardi	%30
S4 (dördüncü kalp sesinin duyulması)	%24
S2 de pulmoner kompenentın duyulması	%23
Siyanoz	%11
Dolaşımsal kollaps	%8
Ateş (>38.5°C)	%7

2.1.5.Tanı

Pulmoner embolide spesifik semptom ve bulguların olmaması nedeniyle hekimin klinik şüphesi doğru tanı koymadaki en önemli unsurdur. Hızlı ve doğru tanı birçok acil hastalıkta olduğu gibi PE’de de hayat kurtarıcıdır. Zamanında ve doğru tanı konulan hastalarda mortalite % 10’un altına düşmektedir. Genel olarak PE tanısında semptomlar ve klinik bulgular yüksek sensitivite ve düşük spesifiteye sahiptir(12). PE’den şüphelenilen hastaların hikayelerinin, fizik muayene bulgularının, semptomlarının ve taşıdıkları risk faktörlerinin kullanıldığı ve bunun sonucunda düşük, orta ve yüksek klinik olasılıklı olarak sınıflandırıldıkları skorlama sistemleri mevcuttur. Bu amaçla en sık iki skorlama sistemi kullanılmakta olup bunlar Wells (Canadian) skorlama sistemi ve Modifiye Geneva skorlama sistemidir(46,47). Tablo 4 ve 5’te Wells ve modifiye geneva skorlama sistemleri gösterilmiştir.

Tablo 4.Wells (Canadian) skortlama sistemi

KLİNİK BULGU	SKOR
DVT Semptom ve bulgularının varlığı	3
PE dışında alternatif tanı olasılığının düşük olması	3
Taşikardi (>100 atım/dk)	1,5
Son 4 hafta içinde 3 günden uzun süren immobilizasyon veya Cerrahi öyküsü	1,5
Geçirilmiş DVT ve/veya PE öyküsü	1,5
Hemoptizi	1
Malignite	1

Geleneksel klinik olasılık değerlendirmesi

<2 puan : Düşük klinik olasılık

2- 6 puan : Orta klinik olasılık

>6puan : Yüksek klinik olasılık

Basitleştirilmiş klinik olasılık değerlendirmesi

≤4 puan: PE klinik olasılığı zayıf

>4 puan: PE klinik olasılığı kuvvetli

Tablo 5.Modifiye Geneva skortlaması

BULGU	SKOR
> 65 yaş	1
Daha önce DVT veya pulmoner tromboemboli öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94/dakika	3
Kalp hızı: >95/dakika	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4

Modifiye Geneva skorlaması klinik olasılık değerlendirmesi

0-3 puan : Düşük olasılık

4-10 puan: Orta olasılık

≥11 puan : Yüksek olasılık

PE'ye spesifik klinik ve/veya fizik muayene bulgusu olmaması nedeniyle ani başlangıçlı dispne, göğüs ağrısı ve taşikardi şikayeti olan hastalarda PE'den şüphelenilmelidir. Kesin tanı için yeterli olmasada, akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), biyokimyasal testler ve gerekiyorsa PABT yapılmalıdır. Pulmoner anjiyografi altın standart tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır(48).

2.1.5.1. Posteroanterior akciğer grafisi

Pulmoner emboli tanısı alan hastaların posteroanterior akciğer (PAAC) grafilerinde Subsegmental atelektazi, plevral efüzyon, Hampton hump, diyafram elavasyonu, pulmoner arterde genişlemesi, belirgin bir sağ ventrikül, Westermark işareti gibi bulgular görülebilmektedir. Arteriyel kan gazında (AKG) hipoksemisi bulunan ancak normal PAAC grafisi olan hastalarda da pulmoner emboliden şüphelenilmelidir. PAAC grafilerinde PE ile ilişkili nonspesifik bulgular olmasına rağmen daha çok diğer dispne ve göğüs ağrısı nedenlerini dışlamak için kullanılmaktadır(1).

2.1.5.2. Elektrokardiyografi ve ekokardiyografi

Pulmoner emboliye spesifik EKG değişiklikleri yoktur. Değişiklikler daha çok sağ ventrikül volüm yüklemesine sekonder değişikliklerdir. Sağ ventrikül yüklemesini gösteren EKG bulguları sinüs taşikardisi, atriyal fibrilasyon, atriyal ekstrasistoller, V1-V4'de T dalgası inversiyonu veya V1'de QR paterni, akut sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunu gösteren klasik S1-Q3-T3 paterni, DIII ve aVF'de Q dalgası, ekstremite derivasyonlarında voltaj azalması ve komplet veya inkomplet sağ dal bloğudur. Tüm bu bulgulara rağmen PE hastalarının büyük çoğunluğunun EKG'leri normaldir. EKO ise sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın takibinde son derece önemli olabilmektedir. EKO'da sağ ventrikül dilatasyonunu, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunu gösteren hipokinezi, sağ ventrikülde yer alan trombus, PHT, dilate pulmoner arter ve patent foremen ovale görülebilir(49-51). Ekokardiyografide sağ/sol ventrikül diyastolik çap oranının 0.9'dan büyük olması mortalite için bağımsız

bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir(52). Ekokardiyografi şok tablosu olan ve PE şüphesi olan hastalarda ilk değerlendirme yöntemi olmalıdır(1).

2.1.5.3. Pulmoner arter bilgisayarlı tomografi anjiyografi

Son yıllarda PABTA, PE tanısında tercih edilen tanısal görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. PABTA pulmonerparankimi ve plevral boşluğu değerlendirmesi ve lümen içindeki trombüsü tam olarak gösterebilme yeteneğinden dolayı ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ve pulmoner anjiyografinin yerini almıştır(53). 774 hastalık çok merkezli bir çalışma olan PIOPED II (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) den elde edilen verilere göre çoklu dedektörlü PABTA'nın % 83'lük bir sensitiviteye ve % 96'lık bir spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir(54).PABTA klinik olarak PE'den şüphelenilen ve kontrast madde kullanımına engel bir durumu olmayan (alerji ve/veya böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <50 mg / dl)) tüm hastalara uygulanabilir. PABTA'da sıklıkla görülen PE bulguları arasında intralüminal dolun defekti, plevral bazlı kama şeklindeki parankimal konsolidasyon, lineer bantlar, buzlu cam, oligemi ve plevral efüzyon bulunur(55).

2.1.5.4.Pulmoner anjiyografi

Günümüzde pulmoner anjiyografi invaziv, pahalı ve her merkezde bulunamaması nedeniyle yaygın olarak kullanılmamakla beraber hala PE tanısı için altın standart olmaya devam etmektedir(1).

2.1.5.5.Manyetik rezonans görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme böbrek yetmezliği, gebelik ve kontrast madde kullanımının kontrendike olduğu hastalarda PABTA'ya alternatif olarak kullanılabilir(56).

2.1.5.6.Ventilasyon / Perfüzyon sintigrafisi

Günümüzde PABTA'nın PE tanısında en sık kullanılan tanısal yöntemdir. Gebelik, kontrast madde allerjisi, böbrek yetmezliği vb PABTA'nin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi kullanılabilir(57).

2.1.5.7.D-Dimer

D-Dimer , koagülasyon sisteminin herhangi bir nedenle aktivasyonu ile çapraz bağlarla oluşan fibrin pıhtısının plazmin tarafından yıkılması sonucu oluşur. D-Dimer negatif prediktif değeri yüksek bir parametre olduğu için PE tanısını desteklemede değil dışlamada kullanılmaktadır. ELISA yöntemi ile D-Dimer ölçümünde tanısal sensitivite %95 olup bu teknik ile D-Dimer bakılması önerilir. Artan serum D-Dimer seviyeleri PE tanısında yardımcı olabilir, ancak serum D-Dimer'in PE tanısında spesifitesi oldukça düşüktür. D-Dimer seviyeleri PE ve DVT başta olmak üzere damar içi trombozlu olan hastalarda armaktadır. Serum D-Dimer'in PE'ye spesifitesi yaşla azalır ve 80 yaşından sonra \leq % 10'a kadar düşebilir. Çok merkezli yapılan bir çalışmada, serum D-Dimer seviyesinin PE'li tanısı alan hastaların tedavilerinin takibinde faydalı olabileceğini gösterilmiştir. Bunların dışında diğer bölgelerde oluşan trombozlarda da D-Dimer seviyesi yükselebilmektedir. Yaygın damar içi koagülopati, orak hücreli anemi ve talasemi gibi hastalıklarda da D-Dimer seviyesi yükselebilmektedir(58,59).

2.1.5.8.Arteriyel kan gazı

Arteriyel kan gazı parametreleri PE şüphesi olan hastalarda genellikle anormal olmakla birlikte PE'li hastalarının yüzde 18'inde normal olabilmektedir. PE'li hastalarında AKG'da görülen yaygın anormallikler; Hipoksemi (%74), artmış alveola-arteriyel gradient (%62-86), respiratuar alkaloz ve hipokapni (%41) olarak saptanmıştır(60).

Arteriyel kan gazında Hiperkapni, respiratuar ve/veya metabolik asidoz sık karşılaşılan bir durum olmamakla birlikte bu durum obstrüktif şok ve solunum arrestigelişen masif PE'lili hastalarda görülebilmektedir(60).

2.1.5.9.Kardiyak troponinler

Sağ koroner arter dolaşımı, akut sağ kalp yetmezliği nedeniyle ve sağ ventrikül enfarktüsüne bağlı olarak azaldığında kardiyak troponinler yükselebilir. Bazı çalışmalar, artmış kardiyak troponinlerin PE hastaları için kötü prognoz göstergesi olduğunu bildirmiştir(61).

2.1.5.10.Brain natriüretik peptidi

Brain natriüretik peptidi (BNP) ve artan miyokard gerilimi nedeniyle serbest bırakılan bir sağ ventrikül disfonksiyonu belirteci olan N-terminal proBNP'nin sağ

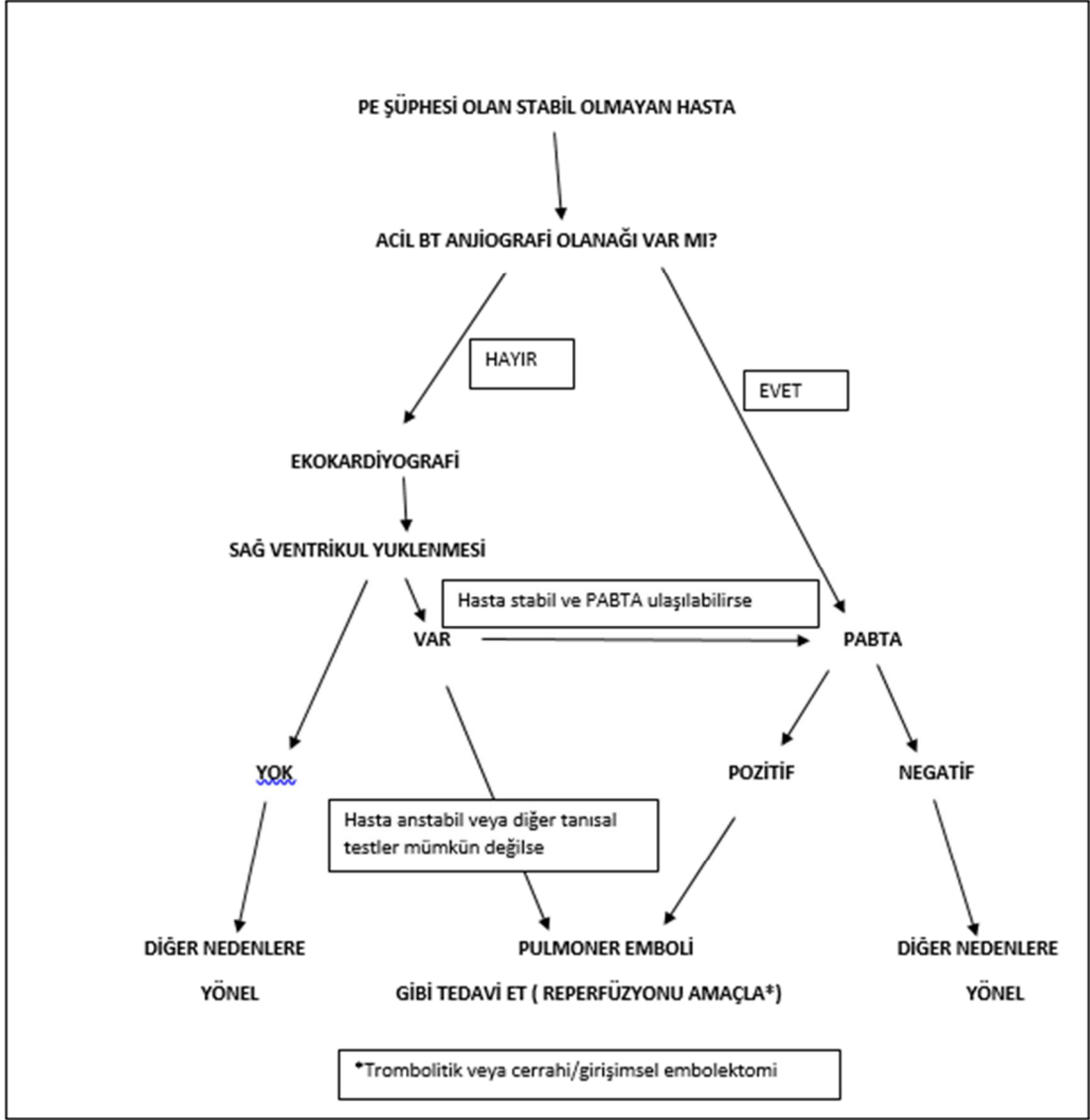
ventrikül disfonksiyonunun göstergeleri olarak prognostik öneme sahip olduğu bulunmuştur. Yüksekliği mortalite ilişkili bulunmuştur(62).

Wells ve Geneva skorlama sistemleri PE şüphesi olan hastalarda düşük, orta ve yüksek olasılık sonuçları vermektedir. Bu skorlar kullanılarak yüksek riskli hastalarda görüntüleme yöntemlerine vakit ayırmadan erken tanı ve tedaviye başlanabilir ve mortalitede ciddi bir azalma sağlanabilir(63).

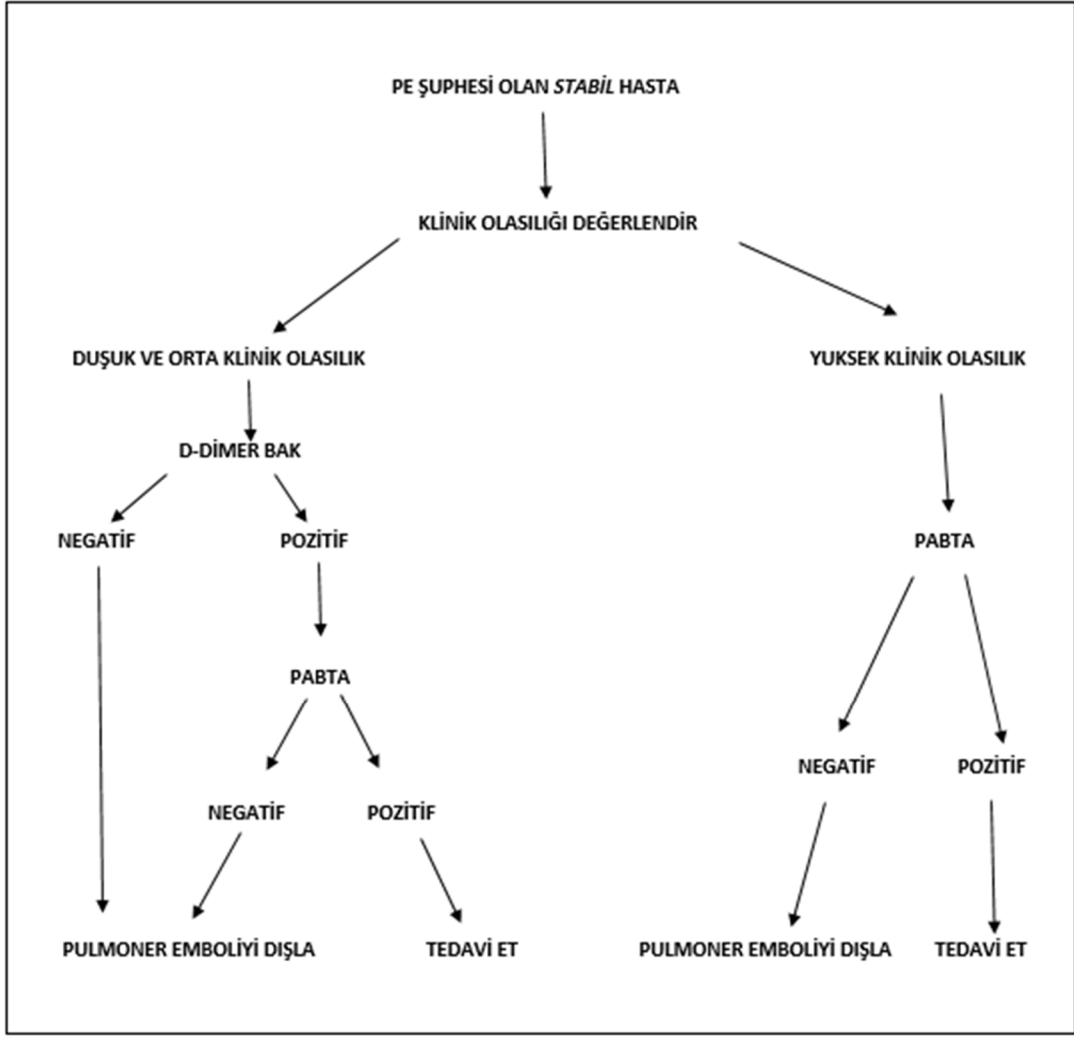
Bununla birlikte, orta ve düşük riskli hastalarda tedaviye başlamadan önce görüntüleme yöntemlerinden elde edilen sonuçların alınması gerektiğine inanılmaktadır. PE şüphesi olan hastalarda düşük olasılık kategorisi hastaların yaklaşık%10'unu, orta olasılık kategorisi yaklaşık% 30'unu ve yüksek olasılık kategorisi yaklaşık% 65'ini oluşturur(64).

Acil servislerde PE'den şüphelenilen hastaların üçte birine PE tanısı konduğundan, tedaviye başlamadan önce tanısal çalışmalar tamamlanmalıdır. Ekokardiyografik inceleme öncelikle akut PHT ve sağ ventrikül yüklenmesini saptamak amacıyla şok ve hipotansiyon ile başvuran PE şüphesi olan hastalarda yapılmalıdır. PABTA da mümkünse yapılmalıdır. PE tanısı ekokardiyografi ile doğrulanabilir ve hemodinamisi bozuk hastaların tedavisi diğer testler yapılamadığında derhal başlatılabilir(1).

Hastaların hemodinamik durumlarına göre ve PE için taşıdıkları riskin düşük-orta yada yüksek olmalarına göre tanı algoritmaları değişmektedir. Unstabil ve stabil hastada tanı algoritmaları sırasıyla şekil 1 ve şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil1. Pulmoner emboli şüphesi olan unstabil hastada tanısal algoritma



Şekil 2. Pulmoner emboli şüphesi olan stabil hastada tanısal algoritma

2.1.6. Tedavi

Her ne kadar PE ve DVT aynı hastalığın iki farklı tezahürü gibi görünse de, PE hastaları çoğunlukla hastaneye yatırılarak tedavi edilmektedir. Yüksek riskli PE, yüksek erken ölüm oranına (>% 15) sahip olduğu için hastaneye yatış gerekir.

Mevcut kılavuzlara göre, düşük riskli PE grubundaki mortalite oranı <% 1'dir ve hastaneye yatış bu gruptaki tüm hastalar için gerekli olmayabilir. Ancak fikir birliği eksikliği nedeniyle tedaviye başlamak için hastaneye yatış önerilmektedir.

2.1.6.1. Hemodinamik tedavi

Hipotansiyona neden olan akut sağ kalp yetmezliği masif PE'li hastaların en sık ölüm nedenleri arasındadır. Bu nedenle, PE ve sağ kalp yetersizliği olan hastalarda destek tedavisi hayati öneme sahiptir. Deneysel çalışmalar agresif sıvı tedavisinin

faydası olmadığını ve mekanik aşırı gerilmeye neden olarak veya kontraktiletiyi azaltan mekanizmaları kullanarak sağ ventrikül fonksiyonunu daha da kötüleştirdiğini göstermiştir(65). Öte yandan daha düşük miktardaki (500 mL) sıvı tedavileri düşük kardiyakindekse sahip normotansif PE hastalarında kalp indeksini arttırmaya yardımcı olabilir(66).

Vazopressörlerin kullanımı genellikle farmakolojik, cerrahi veya girişimsel reperfüzyon tedavisi esnasında ve/veya tedavi öncesinde gerekebilir. Norepinefrin, hipotansif hastalarda direkt pozitif inotropik etki ile sağ ventrikül fonksiyonunu iyileştirirken, sistemik kan basıncındaki artışla sağ ventrikül koroner perfüzyonunu da artırır. Düşük kalp indeksi olan normotansif hastalarda dobutamin ve / veya dopamin kullanımı düşünülebilir(66).

Mekanik ventilasyon gerektiğindeolumsuz hemodinamik etkilerini sınırlamaya özen gösterilmelidir. Özellikle, mekanik ventilatör tarafından indüklenen pozitif intratorasik basınç, masif PE'li hastalarda venöz dönüşü azaltabilir ve sağ kalp yetmezliğini derinleştirebilir.Bu nedenle pozitif son ekspiratuar basınç (PEEP) dikkatli uygulanmalıdır(62). Ayrıca ekstrakorporeal tedavinin, masif PE'de etkili bir yöntem olabileceği de düşünülmektedir(67).

2.1.6.2.Antikoagülan tedavi

Akut PE'li hastalarda erken ölümü ve VTE'nin tekrarlamasını önlenmek amacıyla antikoagülasyon önerilir. Antikoagülasyonun standart süresi en az 3 aydır. PE'nin akut tedavisi, ilk 5-10 gün boyunca anfraksiyone heparin (AFH), düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) veya fondaparinux'tan oluşan parenteral antikoagülasyon uygulamasından oluşur. Parenteral heparin tedavisine bir K vitamini antagonisti (VKA) veya yeni nesil oral antikoagülanların (YNOA) (dabigatran veya edoksoban) eklenmesi uygundur(68).

Orta ve yüksek olasılıklı PE vakalarında tanısal testlerin sonuçları beklenirken parenteral antikoagülasyon başlanabilir.DMAH veya fondaparinux, PE'de başlangıç antikoagülasyonu olarak AFH 'ye tercih edilir, çünkü kanama riski daha az ve heparine bağlı trombositopeni riski taşımazlar(69). Ülkemizde bulunan DMAH'ler tablo 6'da gösterilmiştir. Diğer taraftan primer reperfüzyon düşünülen hastalarda, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda ve obez olan hastalarda AFH kısa yarı ömrü, izlem kolaylığı ve antidot varlığı nedeniyle tercih edilmektedir(70).

Düşük moleküler ağırlıklı heparin rutin izlem ihtiyacı duymaz, ancak anti-faktör Xa aktivitesinin periyodik ölçümü hamilelik sırasında düşünülebilir. Fondaparinuxs hemodinamik olarak stabil olan akut PE’li hastalarda intravenöz heparin kadar güvenilir ve etkili bulunmuştur(71).

Standart heparin veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye KVA eklenmesi uygun olur. Trombüs yükü fazla olan ve/veya kanama riski yüksek olan hastalarda KVA’ların tedaviye eklenmesi için bir süre daha beklenebilir. Pıhtılaşma faktörlerinin yanında aynı zamanda antikoagülan etkisi olan “protein C” ve ”protein S”yi de inhibe ettikleri için antikoagülan tedaviye tek başına ve doğrudan KVA’lar ile başlanmamalıdır(72).

Tablo 6. Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlı heparinler

DMA HEPARİN	DOZ
Enoksaparin	1mg/kg 12 saat - 1,5mg/kg 24 saat (maksimum 180 mg/gün)
Deltaparin	100 IU/kg/12 saat -200 IU/kg/24 saat (maksimum 18000 IU/gün)
Nadroparin	85,5 IU/kg/12saat -171 IU/kg/24 saat (maksimum 17100 IU/gün)
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat
Parnaparin	IU/24 saat

Anfraksiyone heparin ve DMAH’ler, faktör Xa ve trombin üzerine antitrombin üzerinden dolaylı etki gösterirler. Bu nedenle tedavi sırasında trombüs yükünün artmasına ve nükse sebebiyet verebilirler. Ayrıca plazma proteinlerine bağlanmaları nedeniyle heparin ilişkili trombositopeni gelişimine neden olabilirler. YNOA’dan rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt faktör Xa üzerine, dabigatran ise trombin üzerine direkt/selektif olarak inhibitör etki gösterirler. YNOA’ların; oral olmaları, hızlı etkili olmaları, kısa yarı ömürlü olmaları, laboratuvar takibi gerektirmemeleri, kanama risklerinin az olması, ilaç etkileşimlerinin az olması gibi ciddi avantajlarının yanısıra antidotlarının bulunmaması, kısa yarı ömürleri nedeniyle doz atlandığında etkinlik kaybı olması, ispatlanmış izlem metodlarının olmaması; obezite, yaşlılık, renal yetmezlik ve kanser gibi özel durumlarda doz ayarlamasının olmaması da ciddi dezavantajları arasında gösterilmektedir.Yeni nesil oral antikoagülanlar tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Yeni nesil oral antikoagülanlar

Y. N.O.A	DOZ
Rivaroksaban	Yükleme 2 x 15 mg/gün (3 hafta) - 1×20 mg/gün idame
Dabigatran	2x150 mg/gün
Apiksaban	Yükleme 2 x 10 mg/gün (7 gün)- 2×5 mg/gün idame
Edoksaban	1×60 mg/gün

2.1.6.3.Reperfüzyon tedavisi

Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve katater trombektomiyi içerir. PE’li hastalarda trombüsü eriten trombolitik ilaçlar, hızla pulmoner reperfüzyonu sağlayarak, hemodinamik instabiliteyi, gaz değişimini ve sağ ventrikül fonksiyonlarının hızla düzelmesini sağlar. Trombolitik tedavide pulmoner reperfüzyonun ilk 24 saat içinde heparin tedavisine göre çok hızlı olduğu, ancak takip eden 1 haftalık süre sonunda pulmoner perfüzyondaki düzelmelerin heparin tedavisiyle benzer düzeyde kaldığı gösterilmiştir(73, 74).

Masif ve/veya yüksek riskli PE’si olan vakalarda, trombolitik tedavi açısından kontrendikasyon varsa, trombolitik tedaviye yanıt alınamamışsa, ya da hemodinamik bozukluğu ileri düzeyde olan çok yüksek riskli bir olgu ise, cerrahi ya da kateter embolektomi yapılabilir. Bu endikasyonlar dışında, sağ kalp boşluklarında trombüs saptandığında ve patent foramen ovale içinde görülen paradoksal emboli vakalarında cerrahi ilk tedavi seçeneğidir(75).

Trombolitik tedavi amacıyla Streptokinaz, Ürokinaz ve Rekombinan doku plazminojen aktivatörü kullanılabilir. Trombolitik tedavide kullanılan ajanlar ve verilmiş şekilleri tablo 8’de gösterilmiştir. Trombolitik tedavi yapılmadan önce özellikle arteriyel olmak üzere gereksiz invaziv girişimlerden kaçınılmalıdır. Trombolitik tedavi kararı verildiğinde streptokinaz veya ürokinaz kullanılacak ise, antikoagülan tedavi kesilmelidir, doku plazminojen aktivatörü için ise mutlak bir zorunluluk yoktur(75).

Tablo 8. Pulmoner embolide trombolitik tedavi

İLAÇ	YARLANMA SÜRESİ	YÜKLEME DOZU	İNÜZYON DOZU	TEDAVİ SÜRESİ
Streptokinaz	18-25 dk	250000 IU 30 dk	100000 IU/saat	24 saat
Ürokinaz	13-20 dk	4400 IU 10 dk	4400 IU/kg/saat	12 saat
rt-TPA	2-6 dk	Gerekmiyor	50 mg/saat	2 saat

2.1.6.4.Vena cava filtresi

Vena kava inferior (VKİ) filtresi kullanımının tek amacı PE'nin önlenmesidir. Filtrelerin etkinliği ile ilgili yeterli sayıda çalışma yoktur. Yapılan çalışmalarda VKİ filtrelerinin PE gelişimini azalttığı, ancak mortalite üzerine etkinliği olmadığı saptanmıştır. Antikoagülan tedaviye için mutlak kontrendikasyonu olan, tedavi esnasında kanama gelişen ve yeterli antikoagülan tedavisine rağmen rekürren PE hastalarında venöz filtre endikasyonu vardır(76).

Venöz filtreler genellikle VKİ 'nin infrarenal kısmına yerleştirilir. Renal venlerde bir trombus tespit edilirse suprarenal yerleşim de gerekebilir(77).

2.2. İskemi Modifiye Albumin

Albumin karaciğerde sentezlenen, 585 aminoasitten oluşan, vücutta çeşitli fonksiyonlar gerçekleştiren bir proteindir. Yarı ömrü 19-20 gün olan albumin'in ağırlığı 6.5 kDa'dır(78). Kanda ilaçları, bilirubini, hormonları, yağ asitlerini, kationları ve diğer ligandları reversibl veya kovalent olarak bağlar(86). Aynı zamanda dolaşımında ki toksik ajanlar için taşıyıcı moleküldür. Albumin molekülünün amino ucu özellikle aspartil-alanil-histidil-lizin aminoasit dizisi kobalt (Co+2), nikel (Ni+2) ve bakır (Cu+2) gibi geçişli metal iyonlarının primer bağlanma yeridir(79). Hipoksi, asidoz, enerji bağlı membran harabiyeti, serbest demir ve bakıra maruz kalma ve serbest radikal hasarı gibi durumlarda albuminin amino ucu modifiye olarak kobalt, nikel, bakır gibi geçişli metalleri bağlama kapasitesi azalır. Albuminin bu modifiye şekli İMA olarak adlandırılır ve spektrofotometrik olarak albumin kobalt bağlama testi ile ölçülür(4, 80, 81).

İskemi modifiye albuminin konsantrasyonu yaş ve cinsiyet ile ilişki göstermez. Patolojik olmayan durumlarda İMA total albuminin %1-2'si iken iskemik durumlarda bu oran %6-8'dir(82).

Pulmoner emboli, kardiyopulmoner resüsitasyon, son dönem böbrek hastalıkları, iskemik serebrovasküler olaylarda, akut mezenter iskemisi, sistemik skleroz, artroskopik diz cerrahisi, egzersiz sonrası, diabetes mellitus, karaciğer hastalıkları, bazı onkolojik hastalıklarda, enfeksiyon hastalıklarında ve damar hastalıklarında İMA artar(4,87). İMA'nın immün sistem bozuklukları, gastrointestinal hastalıklar ve iskemik olmayan kalp hastalıklarında artmadığı gösterilmiştir(78).

2.3. Oksidatif Stres Ve Oksidatif Stres Ürünleri

Organizmalarda sürekli ve kontrollü şekilde serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar üretilir. Doku bütünlüğünün ve fonksiyonlarının normal düzeylerde sürdürülebilmesi için aşırı üretilen serbest oksijen radikallerinin nötralize edilmesi gerekir. Aerobik organizmalarda serbest oksijen radikallerinin yapmış olduğu hasarı önlemeye yardım eden enzimatik ve nonenzimatik savunma sistemleri vardır.

Bunlar; endojen glutatyon, glutatyon peroksidaz (GPO), glutatyon redüktaz, glutatyon transferaz, süperoksid dismutaz, katalaz, A,C ,E vitaminleri ve selenyumdur(83). Antioksidanlar, oksidanları nötralize etmede yetersiz kalırsa oksidan/antioksidan arasındaki denge oksidanların lehine bozulur. Bilindiği gibi fizyolojik şartlarda oksidan/antioksidan dengesi antioksidanların üstünlüğüyle sürdürülür(84). Savunma sisteminin yetersiz kalması, dengenin oksidanların lehine bozulması literatürde OS olarak ifade edilen doku hasarına yol açmaktadır(4).

2.3.1. Glutatyon peroksidaz

Glutatyon peroksidaz hücrelerde oluşan hidrojen peroksitlerin uzaklaştırılmasından sorumlu bir antioksidan enzimdir(4). GPO, intraselüler mesafede lipitleri peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir. Hidrojen peroksitlerin redükte olmasıyla meydana gelen okside glutatyon, glutatyon redüktazın katalizlediği reaksiyon ile tekrar glutatyon'a dönüşür. GPO'in hücredeki dağılımı, glutatyon redüktaza bağımlıdır. Her iki enzim de yüksek konsantrasyonlarda sitozolde bulunur(85). GPO ve Glutatyon redüktaz aktif merkezlerinde selenosistein ile selenyum bağımlı enzimlerdir. Özellikle OS ve sonrasında gelişen nükleer faktör-kappa B aktivasyonunu ve sitokin fırtınasını azalttığı, doku hasarını engellediği gösterilmiştir(86).

2.3.2. Malondialdehit

Non-enzimatik oksidatif lipid peroksidasyonu sonucu çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler hücre düzeyinde metabolize edilmezlerse hücrenin diğer bölümlerine hasarın yayılmasına neden olurlar. Bu aldehitlerden en önemlisi malondialdehit olarak adlandırılan moleküldür(87). MDA, linolenik asit ve araşidonik asit gibi ikiden fazla çift bağ içeren poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu oluşur(88). Oldukça reaktif olan MDA toksik etkisini proteinlerin amino gruplarına,

fosfolipidlere veya nükleik asitlere bağlanarak gösterir. Serumdaki MDA düzeyinin ölçümü in vivo serbest oksijen radikalleri aracılı doku hasarının bir göstergesi olarak kullanılabilir(89).MDA, suda çözünebilir ve kısmî olarak idrarla atılır ancak vücutta oluşan MDA'nın ne kadarının üriner sistem yoluyla elimine edildiği açıklığa kavuşmamıştır. MDA'nın aynı zamanda DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebildiğinden, mutajenik, genotoksik ve karsinojenik etkilere sahip olduğu da bildirilmiştir(88).

2.4. Nötrofil Lenfosit Oranı

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), tam kan testindeki nötrofil ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanan ve her geçen gün popülarite kazanan bir parametredir. NLO'nun daha çok sub-klinik inflamasyon belirteci olduğu kabul görmektedir(79). yapılan birtakım çalışmalar sonucunda NLO'nun anjiyografi, appendektomi gibi girişimsel ve cerrahi işlemlerin morbidite ve mortalitesinin hesaplanmasında ve kanser türlerinin bir kısmının prognozunu tahmin etmede kullanılabileceği yönünde bulgulara ulaşılmıştır(90,91). Tüm bu gelişmelere rağmen yaş gruplarına ve cinsiyetegöre NLO'nun normal değerlerinin hangi aralıklarda olacağı hususundanet bir fikir birliği ortaya konulamamıştır. NLO sistemik inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde önemli bir parametredir. Hipoksiye bağlı oluşan endotelial disfonksiyon sistemik inflamatuvar yanıtı arttırmaktadır(92).

3.MATARYEL VE METOD

01/01/2019 ile 30/06/2019 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Yetişkin Acil Servisine başvurup PE tanısı alan 68 hasta ve 68 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Çalışma öncesinde Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı (Ek 1) ve her hastadan yazılı onam alındı(Ek 2).

Spiral PABTA'datrombüs ile uyumlu dolum defekti saptanan hastalar, 18 yaşından büyük, gönüllü ve çalışmaya onay veren hastalar çalışmaya dahil edilirken; Tekrarlayan PE'si olan, mevcut iskemik kardiyopulmoner hastalığı olan, mevcut veya geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü olan, alınan serum örneğinde aşırı hemoliz görülen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin demografik özellikleri, öz geçmişleri ve örnek alınma tarihleri daha önceden çalışma için hazırlanmış formlara kaydedildi.

3.1.Serum Örneklerinin Toplanması

Acil servise başvuran hastalarda yapılan fizik muayene ve WELLS skorlaması sonucunda PE düşünülen, 18 yaşından büyük hastalardan rutin prosedür uygulanarak D-Dimer, AKG, tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkikler yapıldı. Bu parametreler sonucunda pulmoner emboli düşünülen ve kreatinin değerleri normal olan hastalar PABTA görüntüleme yöntemi ile değerlendirildi. PE tanısı kesin olarak konulan gönüllü hastalardan çalışmaya katılmaları için onamları istendi. Onamı alınan hastalardan flebotomi ile sarı kapaklı antikoagülan içermeyen kan tüpüne venöz kan alındı. Kanın pıhtılaşmasının ardından 10 dakika 3000 devirde santrifüj edilerek serum elde edildi. Serum örnekleri 3 ayrı ependorf tüpe eşit miktarda pipetlendi. Ependorf tüplerin üzerine ad ve soyad yazılarak etiketlendi. Tüm tüpler -80 °C derin dondurucuda çalışma gününe kadar muhafaza edildi.

3.2.Laboratuvar Parametrelerinin Analizi

3.2.1.İskemi modifiye albumin analizi

Serum İMA düzeyleri kolorometrik olarak Bar ve arkadaşlarının geliştirdiği metod kullanılarak; 40 µl hasta serumuna 1 g/l kobalt klorür çözeltisinden 10 µl eklenerek, karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Sonra 1,5 g/l DTT çözeltisinden 10 µl eklendi ve karıştırıldı. Oda sıcaklığında 2 dakika daha inkübe edildi. Daha sonra NaCl'ün 9.0 g/l çözeltisinden 200 µl eklendi. Numune körleri de benzer şekilde DTT eklenmeden hazırlandı. Test karışımlarının absorbansları 470 nm'de okundu. Sonuçlar,absorbans ünitelerinde değerlendirildi(93).

3.2.2. Malondialdehit analizi

Serum total MDA düzeyleri Okhawa ve arkadaşlarının geliştirdiği metotta hafif değişiklikler yapılarak spektrofotometrik olarak; 0,5 mL serum içeren tüplere 0,5 mL distile su eklendi. Karışımın üzerine 2 mL Buege ayracı (15 w/v trikloroasetik asid, %0.375w/v tiyobarbutirik asit ve 0.25 mol/l hidroklorik asitin eşit hacimlerle karıştırılmasından oluşan çözelti) eklendi. Karışımı içeren tüpler kaynar su banyosu içinde 15 dakika tutularak kaynatıldı. Soğuduktan sonra çökelek 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Örneklerin absorbansı 535 nm'de spektrofotometrik yöntemle belirlendi(94).

3.2.3. Glutatyon peroksidaz analizi

Glutatyon peroksidaz aktivite ölçümü için kümen hidroperoksit'in substrat olarak kullanıldığı Paglia ve Valentine yöntemi kullanıldı. 20 mL potasyum fosfat tamponu (125 mM,pH7.0), 2.5 mL sodyum azid (130 mg/dl), 2.5 mL Na 2-EDTA (744 mg/dL), 5 mL NADPH (8.3 mg/5 mL), GSH (15.3 mg/5mL) içeren bir havuz hazırlandı ve bu havuzdan 0.7 mL alınarak 37°C'ye ayarlanmış termostatlı spektrofotometrede küvetlere kondu. Üzerine 0.1 ml GSH-Re (0.5IU) ve 0.1 mL 50 kez sulu hemolizat eklendi. Daha sonra 0.1 mL 12 mM kümen hidroperoksit ilavesi ile reaksiyon başlatıldı ve absorbans azalması 37°C'de ve 340 nm'de izlendi. Sonuçlar NADPH'in ekstinksiyon katsayısı olan $6.22 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$ 'den yararlanılarak hesaplandı ve µmol NADPH /dakika/g Hb olarak belirtildi(95).

3.2.4. Tam kan sayımı

Tam kan sayımları için Sysmex XT-1800i automatic hematology (**Sysmex, Kobe, Japan**) cihazı kullanıldı.

3.2.5. D-Dimeranalizi

D-Dimer ölçümleri için; sodyum sitratlı tüplere alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve plazması ayrıldı. Elde edilen plazmadan D-Dimer düzeyleri ölçümü immünotürbidimetrik yöntemle, Innovance D-Dimer kiti ve Sysmex CS 2000i(**Sysmex Corporation, Kobe, Japan**) koagülasyon analiz cihazı kullanılarak yapıldı. Bu yöntemde normal plazma D-Dimer değerleri 0.5 mg/L olarak kabul edildi.

3.2.6. Arteriyel kan gazı analizi

Arteriyel kan gazı parametreleri ölçümleri Radiometer ABL 800 (**Radiometer, Kopenhag, Danimarka**) cihazı ile gerçekleştirildi. AKG parametrelerinden pH, pO₂, pCO₂ ve laktat değerleri kullanıldı.

3.3. İstatiksel analiz

Verilerin değerlendirmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde grup karşılaştırmaları Independent samples t test ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile incelendi. Değişkenlerin tanı performansları ROC eğrileri ile incelendi. İstatistik parametreleri Mean±Standart sapma, Medyan (%25 çeyreklik-%75 çeyreklik) ile ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak kabul edildi. Veriler IBM SPSS versiyon 22 (**SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA**) programında incelenmiştir.

4.BULGULAR

Pulmoner emboli tanısı alan 71 hastadan ve kontrol grubunu oluşturan 68 sağlıklı gönüllüden toplam 139 vakadan kan örneği alındı. Hastalardan 2 olgu tekrarlayan PE olduğu için, 1 olgunun da alınan numunesine ulaşamadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya 68 hasta, 68 kontrol olmak üzere 136 olgu ile devam edilmiştir. Hastalardan 30'u (%44,1) erkek 38'i (%55,9) kadındı. Çalışmaya alınan PE tanılı hastaların 60'ında (%84,5) tanı kurumumuz radyoloji bölümünde çekilen PABTA'da trombüs ile uyumlu dolun defektinin görülmesi ile, 11'inde (%15,5) dış merkezde çekilen PABTA görüntüleri ile tanı konuldu.

Hastalardan 6 tanesinin (%8,8) aktif malignitesi mevcuttu. 6 hastada (%8,8) son 1 ay içinde geçirilmiş cerrahi öyküsü vardı. 12 hastanın (%17,6) bir aydan uzun süren immobilitate öyküsünün olduğu öğrenildi. 14 hastada (%20,6) DVT saptandı. 2 hastada (%2,9) OKS kullanımı mevcut iken 28 hastada (%41,2) herhangi bir risk faktörü tespit edilemedi.

Pulmoner Emboli ve kontrol grubunun her ikisinde de olguların 38'i (%55,88) kadın, 30'u (%44,12) erkekti. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. (p=1.00) İki grubun yaş ve cinsiyet karşılaştırmaları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete ve yaşa göre dağılımı

		EMBOLİ	KONTROL
CİNSİYET	KADIN	38 (%55,9)	38 (%55,9)
	ERKEK	30 (%44,1)	30 (%44,1)
YAŞ		69,1	68,9

Pulmoner emboli tanısı alan grubun D-Dimer değerleri ortalaması 4,75, q1:3,1 q3:11,15 olarak, kontrol grubunun ise ortalaması 0,66 q1:0,37 q3:1,63 olarak değerlendirildi. Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). İki grubun D-Dimer düzeylerinin karşılaştırmalı analizi Tablo 10'da gösterilmiştir.

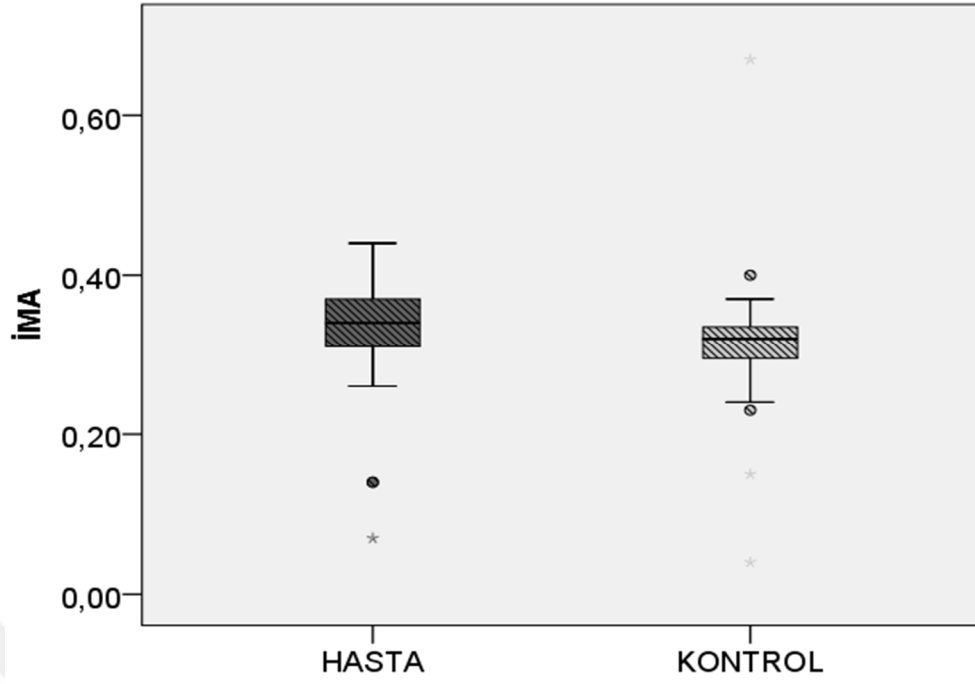
Tablo 10.D-Dimer değerlerinin hasta ve kontrol grubundaki dağılımı

	GRUPLAR						MW-U	P
	HASTA			KONTROL				
	MEDİAN	Q1	Q3	MEDİAN	Q1	Q3		
D-DİMER	4,75	3,1	11,15	0,66	0,37	10,63	604,000	p<0,001

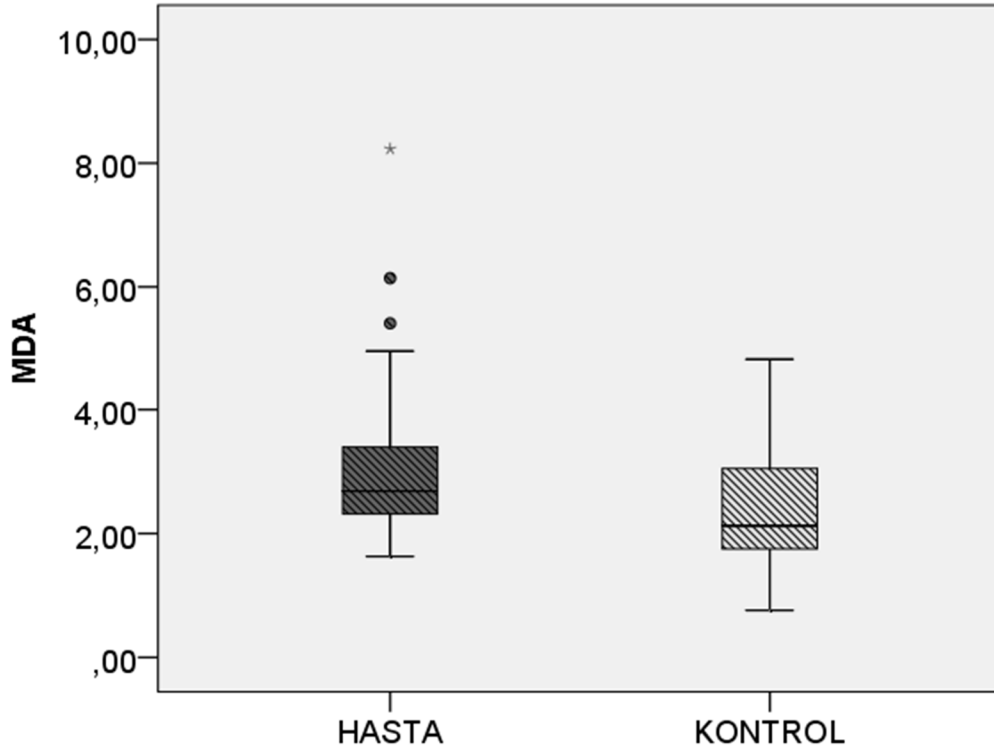
Emboli ve kontrol gruplarında iskemi belirteci olarak bakılan İMA ve OS ürünü olarak bakılan GPO ile MDA düzeylerinden GPO değerlerinin gruplar arasında anlamlı bir fark göstermediği saptandı (p=0.544). MDA ve İMA değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi (p<0.001). İki grubun OS ürünleri karşılaştırmalı analizi Tablo 11’de gösterilmiştir. MDA ile İMA değerlerinin hasta ve kontrol grubu arasındaki fark grafiksel olarak grafik 1 ve grafik 2 de sunulmuştur.

Tablo 11.GPO, MDA ve İMA değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı

	GRUP							p
	HASTA			KONTROL				
	Median	Q1	Q3	median	Q1	Q3	MW-U	
İMA	0,34	0,37	0,31	0,32	0,30	0,33	1515,000	p<0,001
MDA	20,42	14,28	28,55	21,23	17,46	26,15	2205,000	P=0,544
GPO	2,94	2,21	3,81	2,36	1,61	3,13	1541,500	p<0,001

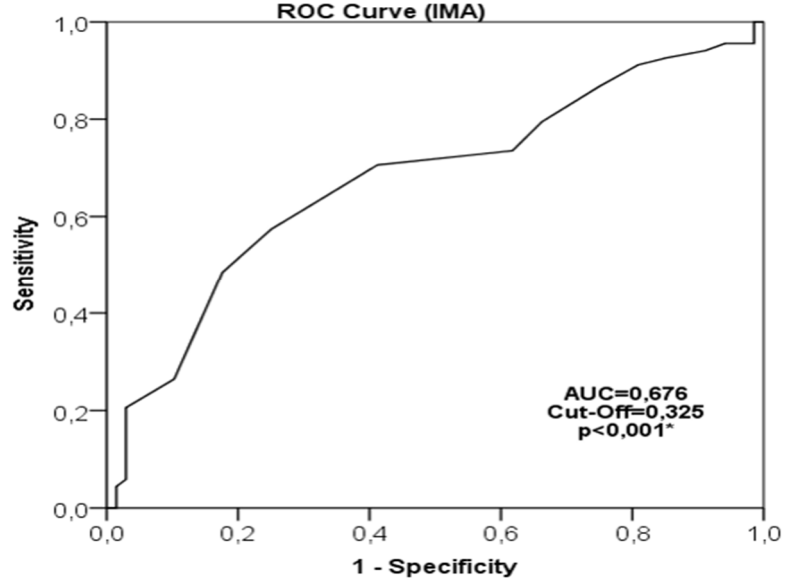


Grafik1. Hasta ve kontrol grubu arasındaki İMA değeri



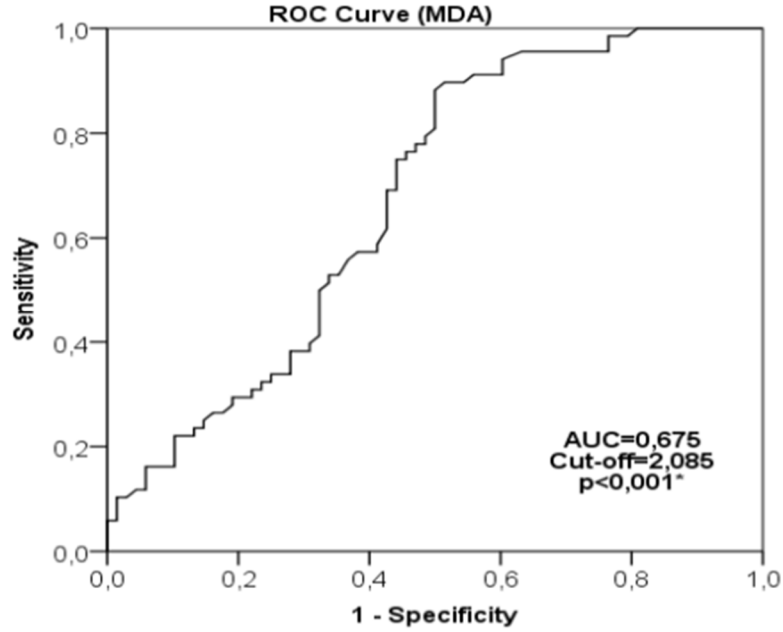
Grafik 2. Hasta ve kontrol grubu arasındaki MDA değeri

İstatiksel olarak anlamlı bulunan İMA, MDA ve NLO için çizilen ROC eğrisi aşağıdadır. İMA cut-off değeri ROC eğrisi ile hesaplanmış olup 0,325 olarak bulunmuştur. İMA curve eğrisi grafik 3’de gösterilmiştir.



Grafik3. İMA değeri ROC eğrisi

Malondialdehit cut-off değeri ROC eğrisi ile hesaplanmış olup 2,085 olarak bulunmuştur. MDA değeri curve eğrisi grafik 4’de gösterilmiştir.



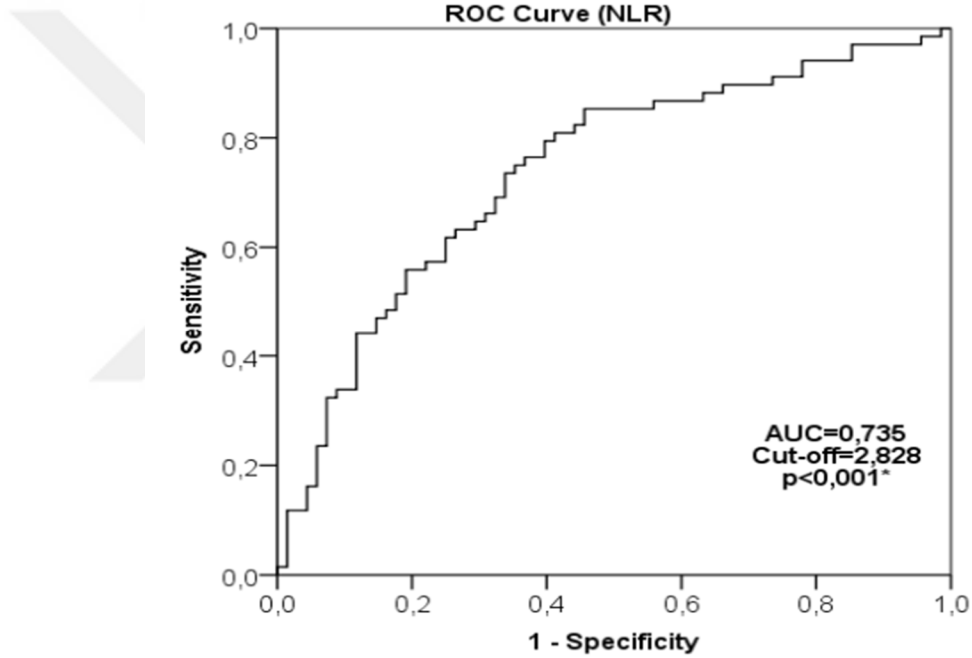
Grafik4. MDA değeri ROCeğrisi

Sub-klinik İnflamasyon göstergesi ve prognoz tahmininde kullanılabilirliği açısından popüler bir parametre olan nötrofil lenfosit oranı değerleri emboli hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Emboli grubunda 4,93 olarak hesaplanan median değer kontrol grubunda 2,72 olarak hesaplanmıştır. NLO değerlerinin vaka ve kontrol arasındaki ilişki tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12.NLO'nun vaka kontrol grupları arasındaki ilişkisi

	GRUP							p
	HASTA			KONTROL				
	Median	Q1	Q3	median	Q1	Q3	MW-U	
NLO	4,93	3,07	12,65	2,72	1,89	4,33	1312,000	p<0,001

Nötrofil lenfosit oranı cut-off değeri ROC eğrisi ile hesaplanmış olup 2,828 olarak bulunmuştur. NLO değeri curve eğrisi grafik 5'de gösterilmiştir.



Grafik 5. NLOdeğeri ROCeğrisi

Emboli ve kontrol gruplarında alınan kan gazlarının pH değerlerinin median değerleri sırasıyla hasta grubunda 7,43 , kontrol grubunda 7,40 olarak tespit edildi. PH değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.002$). Olgulardan alınan kan gazlarındaki laktat değerlerinin hasta grubundaki median değeri 2,10 , kontrol grubundaki median değer 1,60 olarak tespit edildi. Gruplar arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).pHve laktat değerleri arasındaki ilişki tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 13. pH ve laktat değerlerinde gruplar arasındaki istatistiksel ilişki

	GRUP							p
	HASTA			KONTROL				
	Median	Q1	Q3	median	Q1	Q3	MW-U	
PH	7,43	7,39	7,47	7,40	7,37	7,43	1657,000	P=0,002
LAKTAT	2,10	1,50	3,40	1,60	1,20	1,90	1615,500	p<0,001

5.TARTIŞMA

Pulmoner emboli tedavi edilmediği takdirde yüksek morbidite ve mortalitesi olan, klinik olarak nonspesifik semptomlara sahip pulmoner vasküler bir hastalıktır. Tedaviye hızlı ve etkin cevap veren PE'nin erken tanı ve tedaviyle %3-8 olan mortalitesi tedavi edilmediği takdirde %30'a çıkabilmektedir(1). Tanı ve tedavi alanındaki teknolojik gelişmelere rağmen hasta şikayetlerinin, fizik muayene bulgularının ve laboratuvar sonuçlarının nonspesifik olması; radyolojik tetkiklerin her merkezde yapılamaması, kişisel tecrübeye göre değişken olması ve kullanılan kontrast maddenin böbrekler üzerine olumsuz etkisinden dolayı her hastada uygun görüntülemenin yapılamaması nedeniyle böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi nedeniyle halen özellikle acil hekimleri tarafından gözden kaçabilecek tanılar arasındadır.

Pulmoner emboli tanısındaki en önemli nokta hastayı muayene eden hekimin klinik şüphesidir(14). Daha sonra bu şüpheyi destekleyecek laboratuvar bulguları eşliğinde anjiyografi veya PABTA ile kesin tanı konulabilir. Hekimlerin klinik şüphesini desteklemeyi yada sonlandırmayı amaçlayan çeşitli laboratuvar parametreleri kullanılmıştır. Bunlar D-Dimer, AKG'deki pH, laktat, PO₂ ve PCO₂ değerleridir.

Çalışmamızda venöz trombozun en hayati tezahürü olan PE öntanısında hekimlerin halihazırda kullanabildiği D-Dimer, AKG laktat ve AKG pH değerlerinin yanı sıra İMA, MDA, GPO gibi iskemi ve OS kaynaklı biyobelirteçler ve NLO değerlerini PE tanılı hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırdık.

Albumin molekülünün n-terminal ucu kobalt, nikel, bakır gibi metallerin bağlanma bölgesidir. İskemi durumunda bu metallerin bağlanma oranları azalır. Yapısında değişiklik gelişen bu albümin İMA olarak adlandırılır ve kalorimetrik olarak ölçülebilir(80). Literatürler incelendiğinde İMA'nın akut mezenterik iskemi, akut koroner sendrom, akut iskemik stroke gibi okliziv tromboembolik durumlarda serumda anlamlı olarak yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur(96-98). Bunun yanısıra akut apandisit, akut pankreatit, diyabetik retinopati, ailevi akdeniz ateşi, diyabetik nefropati, inflamatuvar barsak hastalığı gibi trombüsle tıkanmanın olmadığı iskemik hadiselerde de yükseldiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır(4, 99-102).

Literatürde PE hastalarında İMA'nın kullanılabilirliği üzerine yapılmış çalışmalarda bulunmaktadır. Türedi ve arkadaşlarının 30 hasta ve 30 kontrol grubundan

oluşan çalışmasında İMA değerlerinin PE grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür(103). Bir diğer PE şüphesi olan 130 hasta ve 59 sağlıklı kontrol grubunun alındığı çalışmada PE tanısı alan hastalarda serum İMA seviyelerinin sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir(104). Yine literatürde 89 hasta ve 65 kontrol grubundan oluşan bir diğer çalışmada serum İMA düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu(105). Başka bir 39 hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çalışmada PE hastalarında serum İMA ve D-Dimer düzeylerine bakılmış, PE grubunda serum İMA ve D-Dimer değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur(106). Konuyla ilgili Paten ve arkadaşlarının tavşanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada DVT ve PE'li tavşanlar ile PE'li tavşanlarda serum İMA düzeyleri kontrol grubuna ve sadece DVT'li gruba göre yüksek bulunmuştur(107). Çalışmamızda serum İMA düzeylerinin literatür ile uyumlu olarak PE grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur.

Hipoksi OS'in önde gelen nedenleri arasındadır. OS sonrası en ciddi hasar hücre duvarındaki lipidlerde görünür. Lipid peroksidasyonunun en önemli göstergelerinden biride MDA'dır. MDA düzeyi lipid peroksidasyonu aracılı OS'in laboratuvar göstergelerinden biridir(87). Literatürde malignite, hipotiroidi, hiperlipidemi, dializ hastaları, periodantal hastalıklar, travma hastaları, hipodermozis ve metabolizma hastalıklarında MDA düzeyi incelenmiştir. Literatür tarandığında PE hastalarında MDA ile ilgili çalışmaların az sayıda olduğu görülmüştür. Çalışmamızda PE'li hastalarda serum MDA düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Batmaz ve arkadaşlarının yaptığı 39 vakalık bir çalışmada PE hastalarındaki MDA düzeyi bizim çalışmamızdakine benzer şekilde istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur(12). Bir diğer çalışmada DVT ve PE hastalarında miyeloperoksidaz, MDA ve 4-Hidroksinonenal düzeylerine bakılmış MDA düzeyleri DVT'li ve PE'li hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur(108). 15 vakadan ve kontrol grubundan oluşan bir diğer çalışmada masif ve submasif emboli vakalarının bir kısmına streptokinaz, bir kısmına alteplaz verilmiş. Hastalardan trombolitik tedavi öncesi, 8. Saat, 1.-3.-5. ve 30. Günde MDA, glutatyon, plazma protein sulfhidril grubu , süperoksit dismutaz ve miyeloperoksidaz bakılmış. MDA değeri çalışmamıza paralel olarak tanı anında (trombolitik tedavi öncesi) hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur(109). PE'nin venöz trombolitik bir hadise olduğu göz önünde bulundurulduğunda Ekim ve

arkadaşları 35 vakadan oluşan izole DVT hastalarında oksidatif stres markerlarını araştırdıkları çalışmada MDA, GPO, katalaz, homosistein, folik asit, vitamin B12 ve vitamin B6 değerlerini çalışmışlardır. Serum MDA düzeyi hasta grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışma her ne kadar PE hastalarında yapılmamış olsada PE gibi venöz embolik bir hadise olan DVT de yapılmış olması bizim çalışmamızın sonucunu destekler niteliktedir(110).

İntrasellüler mesafede bulunan, hidrojen peroksiti dokulardan uzaklaştıran antioksidan enzim olan GPO ile ilgili literatüre bakıldığında; Ekim ve arkadaşları tarafından DVT’de bakılmış hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur(110). Diğer bir çalışmada non-MI iskemik kalp hastalığı ve MI iskemik kalp hastalığı arasındaki ilişkiye bakılmış ve istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur(111). Şizo-effektif bozukluğu olan 39 hasta ve 37 kontrol grubundan oluşan çalışmada aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur(112). Hakkoymaz ve arkadaşları tarafından akut apandisitte bakılmış akut apandisit hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur(4). Çocuk epilepsi hastalarında antiepileptik ajanların etkinliğini karşılaştırmak amacıyla yapılan çalışmada valproat kullanan hastalarda plazma GPO düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur(113). Zachara ve arkadaşları tarafından kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda GPO düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur(114). Diğer bir çalışmada diyabet hastalarında GPO aktivitelerinin azaldığı tespit edilmiştir(115). Bunların yanı sıra GPO Osteoartrit, astım-bronşit ve larinks ca da dahil olmak üzere çeşitli durumlarda araştırılmıştır.

Bu çalışmada da PE ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Ayrıca literatür tarandığında izole PE-GPO ilişkisi ile ilgili bir çalışma olmaması da bu çalışmada elde edilen verilerin ilk olma niteliği taşıdığını göstermektedir.

Daha çok subklinik durum biyobelirteci olduğu öngörülen NLO, tam kan testindeki nötrofil ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanan ve son yıllarda popülaritesi artan bir parametredir. Literatüre bakıldığında NLO onkolojik durumlar ön planda olmak üzere; ateroskleroz, AC kanseri, nazofaringeal karsinom, özafagus ca, kolorektal ca, romatoid artrit, ankilozan spondilit, Behçet hastalığı, SLE, bipolar bozukluk, akut intracerebral kanama, obstruktif akciğer hastalıkları ve MI gibi birçok hastalıkta tanı ve prognoz takibinde kullanılabilirlik açısından araştırılmıştır. Literatürde PE hastalarında NLO ilgili yapılan diyagnostik ve prognostik çalışmalar

mevcuttur(116-118). Kundi ve arkadaşlarının 646 olgudan oluşan retrospektif çalışmalarında PE hastalarında NLO oranlarının yüksek olduğu ve yüksek NLO'nun yüksek PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) skoru ile ilişkili olduğu görülmüş(119). Bir diğer çalışmada 359 hasta retrospektif olarak tarandı. PE hastalarında yüksel NLO'nun mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır(120). 142 hastadan oluşan başka bir çalışmada yüksek NLO'nun yine mortalite ve yüksek hastane içi mortalite oranlarıyla ilişkili olduğu ortaya konmuştur(121). Mortalite üzerine yapılan başka bir çalışmada yüksek NLO'nun mortaliteyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir(122). Çalışmamızda NLO değeri PE grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Literatürde PE hastalarında hastaların prognoz takibini amaçlayan retrospektif NLO çalışmaları mevcuttur. PE hastalarında tanı anındaki NLO oranları ve bunların doğru tanı koymadaki katkısı ile ilgili herhangi bir literatür bilgisine ulaşılammıştır. Bu çalışmada tanı anı NLO oranı verileri literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır.

D-Dimer , koagülasyon sisteminin aktivasyonu sonucu oluşur. Serum D-Dimer seviyeleri PE ve DVT başta olmak üzere damar içi trombozlarda armaktadır. Sekiz domuzda oluşturulan deneysel masif pulmoner emboli modelinde hayvanların serum D-Dimer seviyelerinin arttığı gösteriliyor(123).Duru ve arkadaşları tarafından yapılan 205 PE tanılı olgudan oluşan çalışmada hastaların tamamında D-Dimer seviyeleri cut-off değeri olan 500 mg/l nin üzerinde tespit edilmiştir(48). Diğer bir çalışmada PE tanısı alan hastaların tamamında D-Dimer değerleri cut-off değerinin üzerinde tespit edilmiştir(124).Perrier ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada PE tanılı hastaların %99'unda D-Dimer seviyeleri cut-off değerinin üzerinde tespit edilmiştir(125). 2016 yılında hazırlanan rewiev de D-Dimer'in sensitivitesi %80 ile %100 arasında tespit edilmiştir(126). Venöz tromboz ve PE hastalarında Serum D-Dimer seviyeleri üzerine literatürde yapılan çalışmalar daha çok sensitivite ve spesifite üzerinedir.Çalışmamızda PE tanısı alan gruptaki vakaların %97 sinde ELİSA yöntemiyle bakılan D-Dimer seviyeleri literatürle uyumlu olarak cut-off değerinin üzerinde bulunmuştur. Ayrıca D-Dimer değerleri PE grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir.

Tellioglu ve arkadaşlarının yapmış olduğu 65 olgudan oluşan retrospektif çalışmada PE tanısı konulan hastaların %38 inde respiratuar alkaloz tespit edilmiştir(127). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hasta grubunun % 39,7 sinde respiratuar alkaloz tespit edilmiş olup hasta grubunda ortalamapHdeğeri 7.42, median değer 7.43 olarak tespit edilmiştir.

Plazma laktat değeri hastalarda mortalite ve morbidite ile yakından ilişkili görülmüş olup PE hastalarının hem tanı hem prognozunda önem arz etmektedir. Kjrgeard ve arkadaşlarının yapmış olduğu sekiz domuzdan oluşan çalışmada, hayvanlarda deneysel olarak masif emboli oluşturuluyor hayvanlarda plazma laktat düzeyinin progresif olarak arttığı gösteriliyor(123). Yapılan 270 olgudan oluşan bir diğer çalışmada PE hastalarının plazma laktat seviyeleri ve prognoz ile ilgili tanı anında hastaların %30'unda plazma laktat değeri 2 mm/l den yüksek bulunmuştur(128). Pulmoner emboli hastalarında plazma laktat seviyelerinin yksekligi literatürde hayvan deneyleri ve retrospektif çalışmalarla gösterilmiştir. Bu değer ek hastalıklar ve hipoksinin süresiyle ilişkili olduğundan literatürde PE için herhangi bir cut-off değer belirlenememiştir. Çalışmamızda PE tanısı alan hastaların %38,2 sinde plazma laktat düzeyi 2 mm/l nin üzerindeydi. PE grubunun ortalama plazma laktat değeri 3,1 , median değeri 2,1 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca PE grubundaki plazma laktat düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

6.SONUÇ

Pulmoner emboli, gelişen ve ulaşılabilirliği artan tanısal yöntem ve tekniklere rağmen hala PE tanısı gözden kaçabilmektedir. Tanıdaki gecikme ve/veya yanlış tanı morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. PE sonucu gelişen hipoksi ve iskemi oksidatif strese neden olurken; tedavi sonucu oluşan reperfüzyon hasarı da oksidatif stresin önemli nedenlerindedir.

Bu çalışmada PE'li hastalarda serum İMA düzeylerindeki yükselmenin anlamlı bulunması ve hastaların albümin seviyeleri ile ilgili herhangi bir kısıtlamaya gidilmemiş olunması nedeniyle serum İMA düzeylerinin PE şüphesi olan hastalarda tanıda kullanılabilineceği kanısına varılmıştır.

Pulmoner emboli vakalarında OS belirteci olan MDA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. MDA'nın PE şüphesi olan hastalarda tanıda kullanılabilineceği düşünülmüştür.

Nötrofil lenfosit oranının prognoz takibinde hekimlere yardımcı olabileceği kanısına varılmış olup, PE tanı aşamasında NLO üzerine daha geniş çaplı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Plazma laktat düzeyinin gerek PE gerekse diğer dolaşım bozukluğa sahip hastalıklarda daha çok prognoz tahmini ve takibinde kullanılmasının doğru olacağı öngörülmüştür. PE tanısı ve/veya klinik şüphesi ile plazma laktat düzeylerinin ilişkisi üzerine daha çok çalışma yapılması sonucuna varılmıştır.

Pulmoner emboli ve kontrol grupları plazma GPO düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. PE hastalarında GPO düzeyleri üzerine daha çok sayıda ve geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Duru S, Keleşoğlu A, Ardiç S. Clinical update on pulmonary embolism. *Archives of medical science: AMS*. 2014;10(3):557.
2. Kabrhel C, Van Hylckama Vlieg A, Muzikanski A, Singer A, Fermann GJ, Francis S, et al. Multicenter evaluation of the YEARS criteria in emergency department patients evaluated for pulmonary embolism. *Academic Emergency Medicine*. 2018;25(9):987-94.
3. Turedi S, Patan T, Gunduz A, Mentese A, Tekinbas C, Topbas M, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism: an experimental study. *The American journal of emergency medicine*. 2009;27(6):635-40.
4. Hakkoymaz H, Nazik S, Seyithanoğlu M, Güler Ö, Şahin AR, Cengiz E, et al. The value of ischemia-modified albumin and oxidative stress markers in the diagnosis of acute appendicitis in adults. *The American journal of emergency medicine*. 2019.
5. Gunduz A, Turkmen S, Turedi S, Mentese A, Yulug E, Ulusoy H, et al. Time-dependent variations in ischemia-modified albumin levels in mesenteric ischemia. *Academic Emergency Medicine*. 2009;16(6):539-43.
6. Sies H. On the history of oxidative stress: concept and some aspects of current development. *Current Opinion in Toxicology*. 2018;7:122-6.
7. Çokal BG, Yurtdaş M, Güler SK, Güneş HN, Uçar CA, Aytaç B, et al. Serum glutathione peroxidase, xanthine oxidase, and superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in patients with Parkinson's disease. *Neurological Sciences*. 2017;38(3):425-31.
8. Reddy S, Suchitra M, Pradeep V, Alok S, Suresh V, Bitla A, et al. Ischemia-modified albumin levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Journal of endocrinological investigation*. 2015;38(8):885-90.
9. Cohen A, Jeyaindran S, Kim JY, Park K, Sompradeekul S, Tambunan KL, et al. Treating pulmonary embolism in Pacific Asia with direct oral anticoagulants. *Thrombosis research*. 2015;136(2):196-207.
10. Alotaibi G, Wu C, Senthilselvan A, McMurtry MS. Short-and long-term mortality after pulmonary embolism in patients with and without cancer. *Vascular Medicine*. 2018;23(3):261-6.
11. Haramati LB, Patel VK, Freeman LM, Thacker P, Lee EY. Acute Pulmonary Embolism in Adults and Children: Evidence-Based Emergency Imaging, Evaluation, and Diagnosis. *Evidence-Based Emergency Imaging*: Springer; 2018. p. 227-45.
12. Batmaz E, Edis EC, Eskiocak S, Hatipoglu ON, Kaya S. Pulmoner Embolide Oksidatif Stres Ürünlerinin Tanisal Degeri/The Diagnostic Value of Oxidative Stress Products in Pulmonary Embolism. *Turk Toraks Dergisi*. 2011;12(3):100.
13. Dolmatova EV, Moazzami K, Cocke TP, Elmann E, Vaidya P, Ng AF, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in massive pulmonary embolism. *Heart & Lung*. 2017;46(2):106-9.
14. Thompson BT, Kabrhel C. Overview of acute pulmonary embolism in adults. *UpToDate*, Waltham, MA. 2016.
15. Wells PS, Ihaddadene R, Reilly A, Forgie MA. Diagnosis of venous thromboembolism: 20 years of progress. *Annals of internal medicine*. 2018;168(2):131-40.
16. Kröger K, Küpper-Nybelen J, Moerchel C, Moysidis T, Kienitz C, Schubert I. Prevalence and economic burden of pulmonary embolism in Germany. *Vascular Medicine*. 2012;17(5):303-9.

17. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *The American journal of medicine*. 2014;127(9):829-39. e5.
18. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Archives of internal medicine*. 2011;171(9):831-7.
19. Alotaibi GS, Wu C, Senthilselvan A, McMurtry MS. Secular trends in incidence and mortality of acute venous thromboembolism: the AB-VTE population-based study. *The American journal of medicine*. 2016;129(8):879. e19-. e25.
20. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, Chaudhry FA, Grimm RA, Kronzon I, et al. Guidelines for the use of echocardiography in the evaluation of a cardiac source of embolism. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(1):1-42.
21. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, Schuur JD. Evaluation of patients with suspected acute pulmonary embolism: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2015;163(9):701-11.
22. Mahajan A, Brunson A, White R, Wun T, editors. *The Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: An Update*. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2019: Thieme Medical Publishers.
23. Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: a review of estimated attributable healthcare costs. *Thrombosis research*. 2016;137:3-10.
24. Becattini C, Agnelli G. Treatment of venous thromboembolism with new anticoagulant agents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(16):1941-55.
25. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thrombosis and haemostasis*. 2007;98(10):756-64.
26. Guimicheva B, Czuprynska J, Arya R. The prevention of pregnancy-related venous thromboembolism. *British journal of haematology*. 2015;168(2):163-74.
27. Fuji T, Wang C-J, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial. *Thrombosis research*. 2014;134(6):1198-204.
28. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25 Supplement):D22-D33.
29. Urnal R, Akyol PY, Karakaya Z, Payza U, Topal FE, Kuday E. The effect of neutrophil/lymphocyte ratio on 1-year mortality in pulmonary embolism diagnosed patients. *Biomedical Research*. 2018;29(10):2015-21.
30. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016;41(1):3-14.
31. Farcy DA, Chiu W, Marshall JP, Osborn TM. *Critical care emergency medicine*. 2 ed: McGraw-Hill Education; 2016. 129-38 p.
32. Zhou X, Wen W, Shan X, Qian J, Li H, Jiang T, et al. MiR-28-3p as a potential plasma marker in diagnosis of pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2016;138:91-5.

33. Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Tripathi N, Horowitz JM, editors. Epidemiology, pathophysiology, and natural history of pulmonary embolism. *Seminars in interventional radiology*; 2018: Thieme Medical Publishers.
34. Karagenç N, Meydancı D, Küçüksayan H. Akciğer kanseri hücre dizilerinde hipoksi indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) ve paraoksonaz enzim ilişkisinin araştırılması. *Dicle Tıp Dergisi*. 2015;42(3):361-7.
35. Kujovich JL. Factor V Leiden Thrombophilia. *GeneReviews*®[Internet]: University of Washington, Seattle; 2018.
36. van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(7):1393-403.
37. Karasu A, Engbers M, Cushman M, Rosendaal F, van Hylckama Vlieg A. Genetic risk factors for venous thrombosis in the elderly in a case-control study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(9):1759-64.
38. Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology*. 2015;61(2):660-7.
39. Musa AF, Dillon J, Md MT, Mohamed AY, Nordin RB, Kah YH. A study protocol for a randomized controlled trial on the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery using Tocotrienol, an isomer of Vitamin E derived from palm oil. 2018.
40. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2016;50(5):e1-e88.
41. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière P-O, Rudant J, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *bmj*. 2016;353:i2002.
42. Lee HJ, Cha S-I, Shin K-M, Lim J-K, Yoo S-S, Lee S-Y, et al. Detection of Deep Vein Thrombosis by Follow-up Indirect Computed Tomography Venography after Pulmonary Embolism. *Tuberculosis and respiratory diseases*. 2018;81(1):49-58.
43. Marconi L, Palla A, Cestelli L, Lazzeretti M, Carrozzi L, Pistolesi M, et al. Should perfusion scintigraphy be done to follow patients with acute PE? If so, when? *Journal of Nuclear Medicine*. 2019;jnumed. 118.222737.
44. Thompson T, Kabrhel C, Pena C. Clinical presentation, evaluation, and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected acute pulmonary embolism [Internet]. *Waltham (MA): UpToDate*; 2018 [consultado Abril 10 de 2018]. 2019.
45. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *The American journal of medicine*. 2010;123(5):426-31.
46. Moheimani F, Jackson DE. Venous thromboembolism: classification, risk factors, diagnosis, and management. *ISRN hematology*. 2011;2011.
47. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet*. 2016;388(10063):3060-73.
48. Duru S, Ergün R, Dilli A, Kaplan T, Kaplan B, Ardiç S. Pulmoner embolide klinik, laboratuvar ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi sonuçları: 205 hastanın retrospektif değerlendirmesi. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2012;12:142-9.

49. Pedersen SHH-PE, L Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalization due to acute arterial cardiovascular event: a 20-year cohort study. *Lancet*. 2007;370:1773-9.
50. Farasat S, Papamatheakis DG, Poch DS, Higgins J, Pretorius VG, Madani MM, et al. Atrial arrhythmias after pulmonary thromboendarterectomy. *Journal of cardiac surgery*. 2019.
51. Jingi AM, Amougou SN, Jemea B, Ouankou CN, Foutko A, Ateba NA, et al. Low-pitch peripheral systolic murmur associated with pulmonary embolism in the acute phase: a report of two cases. *Clinical case reports*. 2018;6(4):621.
52. Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, et al. A randomized trial of the optimum duration of acoustic pulse thrombolysis pROCeDure in acute intermediate-risk pulmonary embolism: the OPTALYSE PE trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(14):1401-10.
53. Replinger MD, Bracken RL, Patterson BW, Shah MN, Pulia MS, Harringa JB, et al. Downstream Imaging Utilization After MR Angiography Versus CT Angiography for the Initial Evaluation of Pulmonary Embolism. *Journal of the American College of Radiology*. 2018;15(12):1692-7.
54. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II Investigators. *Radiology*. 2007;242(1):15-21.
55. Doğan H, de Roos A, Geleijns J, Huisman MV, Kroft LJ. The role of computed tomography in the diagnosis of acute and chronic pulmonary embolism. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2015;21(4):307.
56. Matos AP, Velloni FG, AlObaidy M, Pinetti RZ, Semelka RC, Ramalho M. MR of Maternal Chest Diseases in Pregnancy. *MRI of Fetal and Maternal Diseases in Pregnancy*; Springer; 2016. p. 299-340.
57. Pelletier-Galarneau M, Zannier E, Zuckier LS, Le Gal G. Referral Patterns and Diagnostic Yield of Lung Scintigraphy in the Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism. *Thrombosis*. 2017;2017.
58. den Exter P, van Es J, Righini M, Roy P, Verschuren F, Ghuysen A, et al. age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the aDJust-pe study. *Diagnosis, management and prognosis of symptomatic and incidental pulmonary embolism*. 2016;311:43.
59. Favresse J, Lippi G, Roy P-M, Chatelain B, Jacqmin H, Ten Cate H, et al. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2018;55(8):548-77.
60. Galić K, Pravdić D, Prskalo Z, Kukulj S, Starčević B, Vukojević M. Prognostic value of lactates in relation to gas analysis and acid-base status in patients with pulmonary embolism. *Croatian medical journal*. 2018;59(4):149.
61. Granér M, Harjola V-P, Selander T, Laiho MK, Piilonen A, Raade M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, high-sensitivity troponin and pulmonary artery clot score as predictors of right ventricular dysfunction in echocardiography. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(6):592-9.
62. Members ATF, Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *European heart journal*. 2014;35(43):3033-69k.
63. Koukouraki SI, Hatzidakis AA, Mitrouska I, Stathaki MI, Perisinakis K. Does lung perfusion scintigraphy continue to have a role in the clinical management of patients

- suspected of pulmonary embolism in the CT pulmonary angiography era? *Annals of nuclear medicine*. 2018;32(10):709-14.
64. Sherk WM, Stojanovska J. Role of clinical decision tools in the diagnosis of pulmonary embolism. *American Journal of Roentgenology*. 2017;208(3):W60-W70.
 65. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2016;18(3):226-41.
 66. Lajoie AC, Mainguy V, Bonnet S, Provencher S. Pulmonary vascular diseases. *Applied Respiratory Pathophysiology*: CRC Press; 2017. p. 119-47.
 67. Weinberg A, Tapson VF, Ramzy D, editors. Massive pulmonary embolism: extracorporeal membrane oxygenation and surgical pulmonary embolectomy. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2017: Thieme Medical Publishers.
 68. Wang K-L, Chu P-H, Lee C-H, Pai P-Y, Lin P-Y, Shyu K-G, et al. Management of venous thromboembolisms: part I. The consensus for deep vein thrombosis. *Acta Cardiologica Sinica*. 2016;32(1):1.
 69. Sartori M, Favaretto E, Migliaccio L, Guazzaloca G, Legnani C, Palareti G, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin for superficial vein thrombosis. *Thrombosis research*. 2016;139:154-7.
 70. Warnock LB, Huang D. Heparin. *StatPearls [Internet]*: StatPearls Publishing; 2019.
 71. Donath L, Lützner J, Werth S, Kuhlisch E, Hartmann A, Günther KP, et al. Efficacy and safety of venous thromboembolism prophylaxis with fondaparinux or low molecular weight heparin in a large cohort of consecutive patients undergoing major orthopaedic surgery—findings from the ORTHO-TEP registry. *British journal of clinical pharmacology*. 2012;74(6):947-58.
 72. Li X, Li D, Wu J-C, Liu Z-Q, Zhou H-H, Yin J-Y. Precision dosing of warfarin: open questions and strategies. *The pharmacogenomics journal*. 2019:1.
 73. Vedantham S, Piazza G, Sista AK, Goldenberg NA. Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016;41(1):68-80.
 74. Lozier JN, Elinoff JM, Suffredini AF, Rosing DR, Sidenko S, Sherry RM, et al. Low-dose, short course alteplase treatment of submassive pulmonary embolism: a case series from the National Institutes of Health Clinical Center. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2018;29(8):701-7.
 75. Arseven O, Ekim N, Müsellim B, Oğuzülgen İK, Okumuş NG, Öngen G. Türk Toraks Derneği pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. ADA Ofset Matbaacılık Tic. Ltd. Şti.: Türk Toraks Derneği; 2015.
 76. White RH, Brunson A, Romano PS, Li Z, Wun T. Outcomes after vena cava filter use in noncancer patients with acute venous thromboembolism: a population-based study. *Circulation*. 2016;133(21):2018-29.
 77. Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, Bertoletti L, Decousus H, Laporte S, et al. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(16):1675-83.
 78. Can Ü, Yosunkaya Ş. İskemide Yeni Bir Marker: İskemi Modifiye Albumin. *Koşuyolu Heart Journal*. 2017;20(2):148-52.

79. Bessa AL, Oliveira VN, Agostini GG, Oliveira RJ, Oliveira AC, White GE, et al. Exercise intensity and recovery: biomarkers of injury, inflammation, and oxidative stress. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2016;30(2):311-9.
80. MarROcco I, Altieri F, Peluso I. Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017.
81. Erdem SS, Yerlikaya FH, Çiçekler H, Gül M. Association between ischemia-modified albumin, homocysteine, vitamin B12 and folic acid in patients with severe sepsis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2012;50(8):1417-21.
82. Coverdale JP, Katundu K, Sobczak AI, Arya S, Blindauer CA, Stewart AJ. Ischemia-modified albumin: crosstalk between fatty acid and cobalt binding. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2018.
83. He F, Li J, Liu Z, Chuang C-C, Yang W, Zuo L. Redox mechanism of reactive oxygen species in exercise. *Frontiers in physiology*. 2016;7:486.
84. Zhang H, Davies KJ, Forman HJ. Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging. *Free Radical Biology and Medicine*. 2015;88:314-36.
85. Chen L, Hambright WS, Na R, Ran Q. Ablation of the ferroptosis inhibitor glutathione peroxidase 4 in neurons results in rapid motor neuron degeneration and paralysis. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(47):28097-106.
86. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*. 2015;97:55-74.
87. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *J Clin Exp Invest*. 2015;6(3):331-6.
88. ÖZCAN SSA. SABİT ORTODONTİK TEDAVİ GÖREN BİREYLERDE OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 2013.
89. Öztürk M, Güzelhan Y, Sayar K, Tüzün Ü. Yaygın gelişimsel bozukluğu olan çocuklarda plazma malondialdehit ve glutatyon düzeylerinin araştırılması. *Bull Clin Psychopharmacol*. 2001;11:155-9.
90. Choi D-H, Kobayashi Y, Nishi T, Kim HK, Ki Y-J, Kim SS, et al. Combination of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio predicts long-term major adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2019;70(4):345-51.
91. Aydın İ, Ağılı M, Aydın FN, Kurt YG, Çaycı T, Taş A, et al. Farklı yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları. *Gülhane Tıp Derg*. 2015;57:414-8.
92. KARAOĞULLARINDAN A, ARIKAN OK, YALIM SD. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Apne Hipopne İndeksi ile Nötrofil Lenfosit Oranı ve Platelet Lenfosit Oranının İlişkisi. *Namık Kemal Tıp Dergisi*. 2018;6(3):83-7.
93. 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. *The Journal of emergency medicine*. 2000;19(4):311-5.
94. Buege JA, Aust SD. [30] Microsomal lipid peroxidation. *Methods in enzymology*. 52: Elsevier; 1978. p. 302-10.
95. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1967;70(1):158-69.
96. Jena I, Nayak SR, Behera S, Singh B, Ray S, Jena D, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin, oxidative stress, and antioxidant status in acute ischemic stroke patients. *Journal of natural science, biology, and medicine*. 2017;8(1):110.
97. Dai Y, Cao C, Ren M, Bin L, Zhao X, Jia C, et al. Therapeutic Efficacy of Ezetimibe Combined with Tirofiban in the Treatment of Acute Coronary Syndrome

- Patients and Its Influence on the Content of Ischemia Modified Albumin. *China Pharmacy*. 2018;29(1):102-5.
98. Cantilav G, Bilecik T, Bülbüller N. The role of mean platelet volume and ischemia modified albumin levels in early periods of acute mesenteric ischemia: an experimental study. *Cukurova Medical Journal*. 2019;44(1):154-9.
 99. Reddy VS, Sethi S, Gupta N, Agrawal P, Siwach RC. significance of ischemia-modified albumin as a simple measure of oxidative stress and its discriminatory ability in diabetic retinopathy: Literature Review and Meta-Analysis. *Retina*. 2016;36(6):1049-57.
 100. Kucuk A, Uslu AU, Arslan S, Balta S, Ozturk C, Uysal S, et al. Ischemia-modified albumin and atherosclerosis in patients with familial Mediterranean fever. *Angiology*. 2016;67(5):456-60.
 101. Ahmad A, Manjrekar P, Yadav C, Agarwal A, Srikantiah RM, Hegde A. Evaluation of ischemia-modified albumin, malondialdehyde, and advanced oxidative protein products as markers of vascular injury in diabetic nephropathy. *Biomarker insights*. 2016;11:BMI. S39053.
 102. Guntas G, Sahin A, Duran S, Kahraman R, Duran I, Sonmez C, et al. Evaluation of Ischemia-Modified Albumin in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clinical laboratory*. 2017;63(2):341-7.
 103. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Karahan SC, Yilmaz SE, Eroglu O, et al. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *The American journal of emergency medicine*. 2007;25(7):770-3.
 104. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Topbas M, Karahan SC, Yeniocak S, et al. The value of ischemia-modified albumin compared with d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respiratory research*. 2008;9(1):49.
 105. Kaya Z, Kayrak M, Gul E, Altunbas G, Toker A, Kiyici A, et al. The role of ischemia modified albumin in acute pulmonary embolism. *Heart views: the official journal of the Gulf Heart Association*. 2014;15(4):106.
 106. Menghong LBZZW, Lina PJZZH, Guoxiang S. The application of ischemia modified albumin in the diagnosis of acute pulmonary embolism [J]. *Journal of Clinical Cardiology*. 2010;9.
 107. PATAN T. İskemi Modifiye Albüminin Akut Pulmoner Emboli ve Derin Ven Trombozu Tanısındaki Yeri Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
 108. Re G, Lanzarini C, Vaona I, Pazzaglia M, Palareti G, Bassein L, et al. Systemically circulating oxidative species in human deep venous thrombosis. *European journal of emergency medicine: official journal of the European Society for Emergency Medicine*. 1998;5(1):9-12.
 109. Mühl D, Füredi R, Cristofari J, Ghosh S, Bogár L, Borsiczki B, et al. Evaluation of oxidative stress in the thrombolysis of pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2006;22(3):221-8.
 110. Ekim M, Sekeroglu MR, Balahoroglu R, Ozkol H, Ekim H. Roles of the oxidative stress and ADMA in the development of deep venous thrombosis. *Biochemistry research international*. 2014;2014.
 111. KAPTAN K, KOCABALKAN F, SAYAL AAA, İŞİMER A. Akut miyokard infarktüsünde lökosit agregasyonu ile glutatyon peroksidaz ve süperoksid dismutaz aktivite düzeylerinin takibi. *Türkiye Klinikleri Journal of Cardiology*. 1996;9(1):6-11.
 112. Yao JK, Reddy RD, van Kammen DP. Human plasma glutathione peroxidase and symptom severity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 1999;45(11):1512-5.

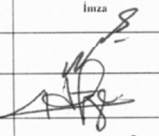
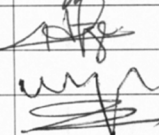

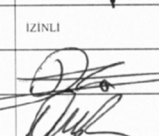
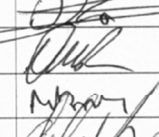
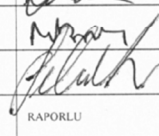
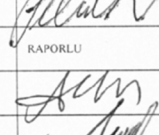
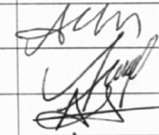
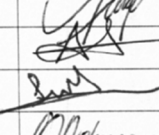
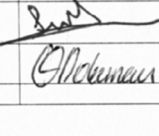
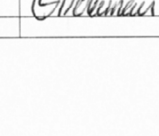


113. Kürekçi AE, Alpay F, Tanindi Ş, Gokçay E, Ozcan O, Akin R, et al. Plasma trace element, plasma glutathione peroxidase, and superoxide dismutase levels in epileptic children receiving antiepileptic drug therapy. *Epilepsia*. 1995;36(6):600-4.
114. Zachara BA, Gromadzińska J, Wąsowicz W, Zbróg Z. Red blood cell and plasma glutathione peroxidase activities and selenium concentration in patients with chronic kidney disease: a review. *Acta Biochimica Polonica*. 2006;53(4):663-77.
115. Komosińska-Vassev K, Olczyk K, Olczyk P, Winsz-Szczotka K. Effects of metabolic control and vascular complications on indices of oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*. 2005;68(3):207-16.
116. Walsh S, Cook E, Goulder F, Justin T, Keeling N. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *Journal of surgical oncology*. 2005;91(3):181-4.
117. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, et al. The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016;22(5):405-11.
118. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, et al. The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2016;30(5):597-601.
119. Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, Cetin M, Kiziltunc E, Cetin ZG, et al. The relation between platelet-to-lymphocyte ratio and Pulmonary Embolism Severity Index in acute pulmonary embolism. *Heart & Lung*. 2015;44(4):340-3.
120. Kayrak M, Erdoğan Hİ, Solak Y, Akıllı H, Gül EE, Yıldırım O, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute pulmonary embolism: a retrospective study. *Heart, Lung and Circulation*. 2014;23(1):56-62.
121. Soylu K, Gedikli Ö, Ekşi A, Avcıoğlu Y, Soylu Aİ, Yüksel S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the assessment of hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Archives of medical science: AMS*. 2016;12(1):95.
122. Karataş MB, İpek G, Onuk T, Güngör B, Durmuş G, Çanga Y, et al. Assessment of prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Acta Cardiologica Sinica*. 2016;32(3):313.
123. Kjærgaard B, Kristensen SR, Risom M, Larsson A. A porcine model of massive, totally occlusive, pulmonary embolism. *Thrombosis Research*. 2009;124(2):226-9.
124. KONT YS, SEVER Ö, SEVGİ E, ARSLAN BO, FIRAT H, ARDIÇ S. EVALUATION OF NON-INVASIVE PARAMETERS IN PULMONARY EMBOLISM.
125. Perrier A, Desmarais S, Goehring C, de MOERLOOSE P, Morabia A, Unger P-f, et al. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;156(2):492-6.
126. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(8).
127. TELLİOĞLU E, ŞENGÖREN Ö, ÖZACAR R. PULMONER TROMBOEMBOLİ OLGULARININ KLİNİK, KAN GAZI, RADYOLOJİK, SİNTİGRAFİK VE ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELEMESİ. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*.24(1):21-8.
128. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Annals of emergency medicine*. 2013;61(3):330-8.

EKLER



EK 1- Etik Kurul Onam Formu

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.03.2017	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	yok			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	yok			
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Başvuru Dilekçesi, Başvuru Formu, Özgeçmişler, BGOF			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 09	Tarih: 06.02.2019	Oturum:2019/02			
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Kök Hücre, doku nakli, organ nakli ve yeni bir cerrahi yöntem ile ilgili çalışmalar ve geleneksel tıp uygulamaları ve tıbbi ürünler ile ilgili çalışmalar için ayrıca Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden izin alınması gerekmektedir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI:						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım -	İmza
BASKAN Prof.Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU	Plastik,Estetik ve Rekonstrüktif Cerrahisi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Hafize ÖKSÜZ Üye	Anestezi ve Reanimasyon AD	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Mustafa GÖKCE Üye	Nöroloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Ahmet Çağrı AYKAN Başkan Yardımcısı	Kardiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Dr. Can ACIPAYAM Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	IZINLI
Doç. Dr. Dilek TÜZÜN Üye	İç Hastalıklar	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nursel YURTTUTAN Üye	Radyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nagihan BİLAL Bilgiendirilmeden Sorumlu Üye	Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr. Üyesi Selma YAMAN Üye	Biyofizik	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr. Üyesi Nadire ESER Üye	Farmakoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	RAPORLU
Dr.Öğr. Üyesi Adem DOĞANER Üye	Biyostatistik	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Ecz. Dilara Algül DOKUMACI Üye	Eczacı	Dilara Eczanesi	E <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Öğt.Gör. Ahmet KARATUT Üye	Hukukçu	KSÜ Pazarcık MYO	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Sultam Mehmet YAMAN Üye	Mühendis	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Hacı Ömer DOKUMACI Üye	Mühendis	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
SERH(VARSA)						

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pulmoner Embolide İMA ve Oksidatif Stres Göstergelerinin Klinik Tanıdaki Yeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	11

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	KSÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Üzeri Avşar Yerleşkesi 46000/ K.MARAŞ
	TELEFON	(0344)3003424
	FAKS	(0344)3003409
	E-POSTA	tipkaek@ksu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr. Üyesi Hakan HAKKOYMAZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
	- Anket çalışması -Rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyaller ile yapılacak araştırma - Antropometrik ölçümlere dayalı olarak yapılacak araştırma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 2- Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. **Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız**

ARAŞTIRMANIN ADI :

Pulmoner Emboli'de İMA ve oksidatif stres göstergelerinin klinik tanıdaki yeri

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmada; PE patolojisi ve progresyonunda rol aldığı düşünülen iskemi ve oksidatif stres ile ilişkili İMA, malondialdehid (MDA), süperoksit dismutaz (SOD ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi biyobelirteçlerin PE tanısındaki yeri ve PE'nin klinik değerlendirmesinde kullanılan D-Dimer, WELLS skorlama sistemi ve arteriyel kan gazı parametrelerinin bu biyobelirteçlerle ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

1. Acil Servis değerlendirmelerinde akut pulmoner emboli tanısı almak,
2. İskemiye yol açabilecek hastalık öyküsü bulunmamak (KOA, SVO, KAH, obstruktif uyku apnesi, Nazal septal deviasyon, nazal polip, sağdan sola şanlı hastalıklar, karbonmonoksit zehirlenmesi vb.),
3. 18 yaş ve üzeri olmak,
4. Dosyalarında WELLS skorlama sistemine göre risk skoru puanı olmak,

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dahil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü (*Hastanın anlayabileceği şekilde anlatılmalıdır.*)

Acil servise başvuran hastalarda yapılan fizik muayene ve WELLS skorlaması sonucunda PE olduğu düşünülen hastalardan rutin prosedür uygulanarak D-Dimer, arteriyel kan gazı, tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler yapılacaktır. Bu parametreler sonucu D-Dimer yüksekliği bulunan ve kreatinin değerleri normal olan hastalar kontrastlı Pulmoner BTA görüntüleme yöntemi ile değerlendirilip, PE tanısı kesin olarak konulacaktır. Bu hastalardan flebotomi ile sarı kapaklı antikoagülan içermeyen kan tüpüne venöz kan alınacak, kanın pıhtılaşmasının ardından 10 dakika 3000 g de santrifüj edilerek serum elde edilecektir. Elde edilen serumlardan İMA, MDA düzeyi ve SOD, GSH-Px aktivitesi ölçülecektir.

GÖNÜLLÜ SORUMLULUKLARI (örn. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacının, vb.).

- 1- Hekim ile hasta arasında kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacaktır.
- 2- Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgiler özenle korunacaktır
- 3- Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden gönüllü araştırmadan çekilebilir. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekilmede önceden bildirmek uygun olacaktır).
- 4- Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.
- 5- Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girilmeyecek ve bir ödeme yapılmayacaktır.
- 6- Bu araştırmaya katılmak zorunda değildir.

Bu koşullara uymadığımız takdirde araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

UYGULANACAK DENEY YÖNTEMLERİ

- 1-
- 2-
- 4-
- 5-

İLACIN SAKLAMA KOŞULLARI

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 150'dir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 1 gün dür.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

(örn, çalışma ilaçlarıyla uygulanan tedavi ile hastalığın kontrol altına alınabilme olasılığı, sonuçların başka insanların yararına kullanılabilir olması, yalnızca araştırma amaçlı olduğu ve doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesinin beklenmeyeceği vb.)

Ölçülecek parametrenin hastalığın tanı ve seyrinde kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak kullanılabilme olasılığı.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

(gözlenebilecek istenmeyen etkiler, karşılaşılabilecek sorunlar (allerji, enfeksiyon, baş ağrısı, bayılma, morarma vb.)

Venöz kan örneği alımı dışında vücuda herhangi bir müdahalede bulunulmayacaktır.

GÖNÜLLÜYE UYGULANABİLECEK OLAN ALTERNATİF YÖNTEMLER VEYA TEDAVİ ŞEMASI VE BUNLARIN OLASI YARAR VE RİSKLERİ

1- 4-
2- 5-

GEBELİK

..... nin doğmamış fetüs ya da anne sütü emen çocuk için riskleri bilinmemektedir. Gebe ya da çocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılamazlar. En iyisi gebe olmadığınızdan ve çalışma boyunca gebe kalmamaya niyetli olduğunuzdan emin olmalısınız. Çocuk doğurma potansiyeliniz varsa çalışma doktoru sizinle uygun doğum kontrol yöntemlerini konuşacaktır. Çalışma sırasında gebe kaldığınızdan şüphelenirseniz, hemen çalışma doktoruna haber vermelisiniz. Gebe iseniz izniniz alınmadan araştırmadan çıkarılacaksınız.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

1- 4-
2- 5-

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz,
Çalışma programını aksatmanız,
Gebe kalmanız

Çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR? (şimdilik uygulanmayacak olup ilerde uygulanabilecek tedavi yada işlemler ve bunların riskleri)

1-	4-
2-	5-

İLGİ MEVZUAT GEREĞİNCE GEREKİYORSA, GÖNÜLLÜYE VERİLECEK TAZMİNAT VE/VEYA SAĞLANACAK TEDAVİLER, YAPILACAK ULAŞIM, YEMEK GİBİ MASRAFLARA İLİŞKİN ÖDEMELERİN MİKTARI, YÖNTEMLERİ VE ÖDEME PLANI HAKKINDAKİ BİLGİLER

(Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktasınız, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir. Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir)

--

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığımızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için sorumlu araştırmacıya başvurabilirsiniz. .

İSTEDİĞİM ZAMAN ARAŞTIRMADAN AYRILABİLİRMİYİM

Araştırmaya katılımınızın isteğe bağlı olduğu ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Çalışma sırasında elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda (BGOF):

- “[Çalışmanın Adı] çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);

- (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)

- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.

- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.”

<u>GÖNÜLLÜNÜN</u>		<u>İMZASI</u>
<u>ADI & SOYADI</u>		
<u>ADRESİ</u>		
<u>TEL. & FAKS</u>		
<u>TARİH</u>		

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

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		<u>İMZASI</u>
<u>ADI & SOYADI</u>	Dr. Öğr. Üyesi Hakan Hakkoymaz	
<u>TELEFON</u>	0 538 401 6772	
<u>TARİH</u>	05.11.2018	

<u>RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUS GÖREVLİSİNİN</u>		<u>İMZASI</u>

<u>ADI</u> &		
<u>SOYADI</u>		
<u>GÖREVİ</u>		
<u>TELEFON</u>		
<u>TARİH</u>		



PULMONER EMBOLİ'DE İMA VE OKSİDATİF STRES GÖSTERGELERİNİN KLİNİK TANIDAKİ YERİ.docx

ORIGINALITY REPORT

20%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	dspace.trakya.edu.tr:8080 Internet	354 words — 4%
2	www.anadoluissagligi.com Internet	209 words — 2%
3	www.kosuyoluheartjournal.com Internet	117 words — 1%
4	acikerisim.dicle.edu.tr:8080 Internet	83 words — 1%
5	acikerisim.pau.edu.tr:8080 Internet	63 words — 1%
6	TEKİN, Abdullah. "Pulmoner Embolinin Güncel Tedavisi", Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2016. Publications	61 words — 1%
7	file.atuder.org.tr Internet	54 words — 1%
8	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet	54 words — 1%
9	acikerisim.deu.edu.tr Internet	50 words — 1%
10	www.toraks.dergisi.org Internet	40 words — < 1%

11	eskidergi.cumhuriyet.edu.tr Internet	39 words — < 1%
12	gulhanemedj.org Internet	35 words — < 1%
13	kutuphane.pamukkale.edu.tr Internet	35 words — < 1%
14	acikarsiv.ankara.edu.tr Internet	33 words — < 1%
15	doczz.net Internet	30 words — < 1%
16	www.ctf.edu.tr Internet	26 words — < 1%
17	BATMAZ, Emrah, EDİS ÇAKIR, Ebru, ESKİOCAK, Sevgi, HATİPOĞLU, Osman Nuri and KAYA, Sabriye. "Pulmoner embolide oksidatif stres ürünlerinin tanınal değeri", TUBITAK, 2011. Publications	26 words — < 1%
18	www.igdir.edu.tr Internet	22 words — < 1%
19	dspace.trakya.edu.tr Internet	21 words — < 1%
20	tbgder.org Internet	21 words — < 1%
21	webders.net Internet	20 words — < 1%
22	acikerisim.dicle.edu.tr Internet	19 words — < 1%
23	www.kbb-forum.net Internet	18 words — < 1%

24	www.acilci.net Internet	17 words — < 1%
25	ŞEN, Hadice Selimoğlu and ABAKAY, Özlem. "Pulmoner tromboembolide güncel tanı ve tedavi", Medisan Yayınevi, 2013. Publications	17 words — < 1%
26	KARAGENÇ, Neddin, MEYDANCI, Duygu and KÜÇÜKSAYAN, Hakan. "Akciğer kanseri hücre dizilerinde hipoksi indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) ve paraoksonaz enzim ilişkisinin araştırılması", Dicle Üniversitesi, 2015. Publications	16 words — < 1%
27	sbk2017.org Internet	16 words — < 1%
28	www.gozdehastanesi.com.tr Internet	16 words — < 1%
29	www.scribd.com Internet	15 words — < 1%
30	studylib.net Internet	15 words — < 1%
31	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Crossref	13 words — < 1%
32	acikerisim.aku.edu.tr Internet	13 words — < 1%
33	"Iron Deficiency Anaemia is Associated with Decreased Levels of Macrophage Migration Inhibitory Factor and Monocyte Chemoattractant Protein-1", European Journal of General Medicine, 2015 Crossref	13 words — < 1%
34	www.ejmanager.com	

	Internet	13 words — < 1%
35	www.ebeargekongresi.com Internet	12 words — < 1%
36	YAŞAR, Zehra, TALAY, Fahrettin and FAKTÖRLERİ, Risk. "Gebelikte tromboembolik hastalıklara tanısal yaklaşım", Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2015. Publications	12 words — < 1%
37	www.pefa.org.tr Internet	12 words — < 1%
38	SALI, Enes, SAĞLAM, Halil and TARIM, Ömer. "Büyüme hormonu eksikliğinin tanı kriterleri yeniden değerlendirilmelidir", Galenos Yayıncılık, 2012. Publications	11 words — < 1%
39	www.ichastaliklaridergisi.org Internet	11 words — < 1%
40	GENÇ, Gülten. "Investigation of the Relationships between Autonomous Foreign Language Learning, Learning Styles and Some Variables", Ankara Üniversitesi, 2015. Publications	10 words — < 1%
41	www.tef.mu.edu.tr Internet	10 words — < 1%
42	tez.sdu.edu.tr Internet	9 words — < 1%
43	adudspace.adu.edu.tr:8080 Internet	9 words — < 1%
44	ÖZDEMİR, Öner, AVCI, Osman, AKIN, İlke Mungan and BÜYÜKKAYHAN, Derya. "D-Dimer Düzeyinin Akut İnfantil Hemorajik Ödemde Prognostik Önemi", Galenos	9 words — < 1%

Yayıncılık, 2016.

Publications

-
- 45 library.cu.edu.tr 8 words — < 1%
Internet
-
- 46 YETMİŞ, Mikail, KAZANCIOĞLU, Rumezra, ERKOÇ, Reha, TÜKEK, Tufan, PERU, Celalettin and ÇIKRIKÇIOĞLU, Mehmet Ali. "Subklinik hipotiroidili hastalarda lipid profili ve vucut kitle indeksinde değişiklikler; L-tiroksin tedavisinin değerlendirilmesi", Haseki Hastanesi, 2011.
Publications
-
- 47 www.istanbulsaglik.gov.tr 8 words — < 1%
Internet
-
- 48 acikerisim.baskent.edu.tr 8 words — < 1%
Internet
-
- 49 www.turkbiyokimyadernegi.org.tr 8 words — < 1%
Internet
-
- 50 Kaan ORHAN, Mehmet Özgür ÖZEMRE, Cansu KÖSEOĞLU SEÇGİN, Ayşe GÜLŞAHI. "Evaluation of Root Canal Morphology of Mandibular Anterior Teeth Using Cone Beam Computed Tomography", Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences, 2018
Crossref
-
- 51 CELAL, Demir, ALİ, Sahin, ORHAN, Kucuksahin, MURAT, Turgay, NURAN, Turkcapar, SÜKRAN, Erten and GÜLAY, Kınıklı. "Comparison of Serum IL-23 and IL-17 Levels in Patients with Systemic Sclerosis and Healthy Subjects", Derman Tıbbi Yayıncılık, 2015.
Publications

EXCLUDE QUOTES

OFF

EXCLUDE MATCHES

OFF

EXCLUDE
BIBLIOGRAPHY

OFF