

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

**AORT ANEVİZMASI VE DİSEKSİYONUNDA İSKEMİ MODİFİYE
ALBÜMİNİN TANISAL DEĞERİ**

ACİL TIP ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

Dr. Oğuz EROĞLU

Trabzon - 2010

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

**AORT ANEVİZMASI VE DİSEKSİYONUNDA İSKEMİ MODİFİYE
ALBÜMİNİN TANISAL DEĞERİ**

ACİL TIP ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

Dr. Oğuz EROĞLU

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Abdülkadir GÜNDÜZ**

Trabzon - 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kendisinin asistanı olmaktan gurur duyduğum çok değerli hocalarımız Doç. Dr. Abdülkadir GÜNDÜZ'e ve Yrd. Doç. Dr. Süleyman TÜREDİ'ye birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm acil servis asistanlarımıza, hemşirelerimize ve personelimize sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezime yardımlarından ve asistanlığım boyunca desteğinden dolayı sevgili eşim Ayşen EROĞLU'ya ve hayatıma kattığı renkten dolayı biricik yavrumuz Elif Ela'ya; yaşamım boyunca her alanda bana destek olan sevgili annem Nuray EROĞLU, babam Yusuf EROĞLU ve kardeşim Onur EROĞLU'ya yürekten teşekkür ederim.

Dr. Oğuz EROĞLU

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
GRAFİK LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Aort Anatomisi	4
2.2. Aort Anevrizmaları ve Diseksiyonu	4
2.2.1. Tanımlamalar ve Epidemiyoloji	4
2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	8
2.2.3. Patofizyoloji.....	12
2.2.4. Aort Patolojilerinin Sınıflaması	14
2.2.5. Klinik Belirti ve Bulgular	15
2.2.6. Tanı Yöntemleri.....	19
2.2.7. Doğal Seyir	23
2.2.8. Tedavi	25
2.3. İskemi Modifiye Albumin	27
2.4. Aort Anevrizma ve Diseksiyonu Tanısında Çalışılmış Diğer Markırlar	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33

4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR.....	53
7. ÖZET	55
8. SUMMARY	57
9. KAYNAKLAR.....	59

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Aort Anevrizma ve Diseksiyonu Gelişimindeki Risk Faktörleri.....	8
Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri	37
Tablo 3. Çalışma Grubunun Yaş ve Cinsiyet Özellikleri	38
Tablo 4. Hastaların Başvuru Anındaki Vital Bulguları	40
Tablo 5. İMA Değerlerinin Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırılması.....	41
Tablo 6. Hasta Grubuna Ait Tedavi ve Prognoz Tablosu	43

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Anevrizmaların Duvar Yapısı.....	5
Şekil 2. DeBakey ve Stanford Sınıflamaları.....	15

GRAFİK LİSTESİ

	Sayfa No
Grafik 1. Aort Patolojilerinde İMA Değeri Ortalamasının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması.....	41
Grafik 2. Aort Patolojilerine Ait İMA Değerlerinin Kontrol Grubu ile Ayrı Ayrı Karşılaştırılması.....	42

KISALTMALAR

AA	: Aort Anevrizması
AAA	: Abdominal Aort Anevrizması
ACB	: Albumin Cobalt Binding
AD	: Aort Diseksiyonu
AR	: Aort Rüptürü
ABSU	: Absorbans �nitesi
ATAAS	: Ailesel Torakal Aorta Anevrizması Sendromu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Cu⁺²	: Bakır
CO	: Karbonmonoksit
COHb	: Karboksihemoglobin
DTT	: Dithiothreitol
DVT	: Derin Ven Trombozu
EKG	: Elektrokardiyografi
FDA	: Food & Drugs Assosiation
HT	: Hipertansiyon
İMA	: İskemi Modifiye Albumin
JNC	: Joint National Committee
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NO	: Nitrik Oksit

PE	: Pulmoner Emboli
PG	: Prostaglandin
TAA	: Torakal Aort Anevrizması
TTE	: Trans Torasik Ekokardiografi
TEE	: Trans Özefajiyal Ekokardiografi
TX	: Tromboksan
USG	: Ultrasonografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aort anevrizmalı, diseksiyonlu ve/veya rüptürlü hastalar, acil servislerde sık karşılaşılmayan ancak önemli mortalite riskine sahip hasta gruplarından biridir. Sıklıkla akut koroner sendromu olan hastalarla karışır. Özellikle aort diseksiyonu olan vakalarda, mortalitenin azaltılması açısından erken teşhis ve tedavi büyük önem taşır.

Tanıda göğüs, sırt ve üst abdomende görülen keskin, yırtılır tarzda, gezici karakterdeki ağrı önemli ipucu verir (1). Hekimlerin tanıda sık kullandığı EKG (Elektrokardiografi) ve direk toraks grafisi sensitivitesi düşük yöntemlerdir. Tanı amacıyla müracaat edilen BT (Bilgisayarlı Tomografi), EKO (Ekokardiografi), MRG (Magnetik Rezonans Görüntüleme) ve anjiyografi gibi yöntemler pahalı ve kalifiye ekip gerektiren, çoğu zaman ulaşılması zor yöntemlerdir. Ayrıca kontrast verilmesine bağlı ortaya çıkabilecek allerjik reaksiyonlar ve nefropati gibi hastaya ek sorunlar ortaya çıkarabilirler (1). Günümüzde aort anevrizmalı ve/veya diseksiyonlu hastaların tanısında bu kompleks tetkiklerin yanında yol gösterici olacak ve kullanımlarını azaltabilecek rutin olarak kullanılan bir biyokimyasal markır henüz bulunmamaktadır.

Bu amaçla birçok biyokimyasal markır araştırılmış olmasına rağmen son dönemde en sık araştırmalara konu olan markır "D-dimer" ölçümüdür. Aort diseksiyonu, vasküler dokunun karıştığı ve koagülasyon zincirinin ekstrinsik yolunu içine alan bir dizi hematolojik reaksiyonu tetikler. Bundan dolayı aort diseksiyonunda D-dimer düzeylerinin arttığını gösteren birçok seri mevcuttur (2).

Diseksiyonda aorttan çıkan arterler, kısmen ya da tamamen tıkanabilir. Hematomun yayılması ile total veya kısmi vasküler tıkanıklıklar görülebilir. Hematom koroner arterlerde veya diğer arterlerde tıkanıklığa neden olabilir. Bu tıkanıklıklar aynı damarların beslediği bölgelerde iskemi yaratır. Oluşan bu iskeminin, vücutta iskemik parametrelerin artışına neden olması beklenebilecek bir sonuçtur (3).

Akut iskemik durumlarda, albuminin N-terminal bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve “İskemi Modifiye Albumin” (İMA) olarak bilinir. Fizyolojik koşullarda kobalt ve bakır gibi geçiş metalleri albuminin N-Terminaline sıkı bir şekilde bağlanır. Hipoksi, asidoz ve serbest radikal oluşumu gibi iskemik patofizyolojik olaylar, albuminin N-Terminal ucunda konformasyonel değişikliklere sebep olur. Bu değişiklik kobalt, bakır, nikel gibi geçiş metallerinin bağlanmasını azaltır. Sonuçta İMA olarak adlandırılan bu son molekülün azalmış kobalt bağlayıcı özelliği kullanılarak kolorimetrik bir test olan “Albümin Kobalt Bağlama ” (ACB) testi kullanılmaya başlanmıştır. Albumin üzerindeki bu etki iskemik olaylardan 6 saat sonrasına kadar tespit edilebilir. ACB testi ile ölçülebilen İMA, iskeminin çok erken bir belirteci olabilir. İMA, miyokard iskemisinin tanısında kullanılan önemli bir biyomarkırdır; ve bu FDA tarafından onaylanmıştır. İMA, miyokard iskemisinin yanısıra PE (Pulmoner Emboli), mezenter iskemi, stroke gibi diğer hipoksik-iskemik hastalıklarda da yüksek saptanmış ve yardımcı tanısal bir tetkik olabileceği belirtilmiştir (4).

Güncel bilgilerimize göre literatürde aort anevrizması, diseksiyonu ve/veya rüptürü gibi aortik patolojilerde İMA seviyelerinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan orjinal bir öncül çalışma olma hüviyetini taşıyan araştırmamızda aort anevrizması, diseksiyonu ve/veya rüptürü olan hastalarda tespit edilen İMA seviyelerini sağlıklı bireyler

ile karşılaştırılarak; İMA seviyelerinin aort patolojilerinin tanısında ileri araştırmalara için yol gösterici olup olamayacağını belirlemek hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aort Anatomisi

Aort, dolaşım sisteminin ana damarıdır. Sol ventrikülden başlayan aortun çapı yaklaşık 3 cm'dir. Bir miktar yukarıya uzandıktan sonra, sola ve arkaya doğru yön değiştirir. Göğüs boşluğunun arka duvarında ve omurganın sol tarafında olmak üzere aşağı doğru iner. Karın boşluğunda 4. lumbal omurun alt kenarı hizasında terminal dalları olan arteria iliaca communis dextra ve sinistraya ayrılır. Başlangıçta 3 cm olan çapı azalarak 1.75 cm'ye kadar iner. Aort, pars ascendens aorta, arcus aorta ve pars descendens aorta olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Pars descendens aorta'nın göğüs boşluğunda bulunan bölümüne pars thoracica aorta, karında bulunan bölümüne de pars abdominalis aorta denilir (5,6).

2.2. Aort Anevrizmaları ve Diseksiyonu

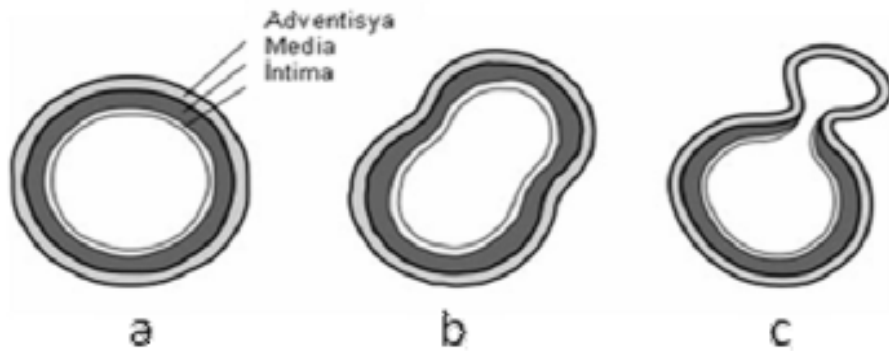
2.2.1. Tanımlamalar ve Epidemiyoloji

Aort Anevrizmaları

Anevrizma herhangi bir damarın lokalize ya da diffüz, anormal dilatasyonudur. Herhangi bir arterin çapı, kendi normal çapının 1,5 katı ya da daha fazlasına çıktığı zaman, dilate segment anevrizma olarak kabul edilir (7). Ektazi, arterin hafif dilatasyonu olup arter

çapının kendi normal çapının 1.5 katından daha az genişlemesidir (8). Bununla birlikte, bir arterin normal çapı hastanın yaşı, cinsiyeti, boyu ve kilosu ile değişkenlik gösterebilir (9). Anevrizmalar, vücutta en sık aortta olmak üzere herhangi bir arter ya da vende oluşabilirler (10).

Histolojik olarak anevrizmalar gerçek ve yalancı anevrizmalar olarak sınıflandırılabilirler (Şekil 1) (10). Gerçek anevrizmalarda, anevrizma duvarı her üç tabakayı da (intima, media, adventisya) içerir. Damar duvarı komponentlerinin yapısında nitelik ya da nicelik olarak değişim vardır. Gerçek anevrizmaların en sık nedenleri ateroskleroz ve kistik medial dejenerasyondur (8,10,11). Yalancı anevrizmalar (Psödoanevrizma) intravasküler boşlukla ilişkisi olan ekstravasküler hematomlardır. Kanın intima tabakasındaki bir delikten lümen dışına çıkması sonucu oluşurlar. Yalancı anevrizma duvarı, arterin sadece dış tabakasından (adventisya) ya da trombüs ve periarteriyel dokulardan oluşur (7,10,11,12).



Şekil 1. Anevrizmaların Duvar Yapısı. (a) Normal duvar, (b) gerçek anevrizma, (c) yalancı anevrizmanın kesitsel görünümü. Gerçek anevrizmalar damar duvarının her üç tabakasını da içerirken; yalancı anevrizma duvarı sadece adventisya tabakası ya da trombüs veya periarteriyel yapılardan oluşur (10).

Morfolojik olarak anevrizmalar sıklıkla makroskopik şekil ve büyüklüklerine göre sınıflandırılırlar. Berry anevrizmaları; küçük, sferik, çapları en fazla 1-1,5 cm'ye ulaşan anevrizmalar olup sıklıkla beyinde bulunurlar. Sakküler anevrizmalar, anevrizmatik değişikliğin damar duvarının sadece bir kısmını kapsadığı sferik konturlu anevrizmalardır. Fusiform anevrizma damarın tüm çevresinin progresif olarak genişlemesidir (10,11,12).

Anevrizmalar sıklıkla ileri yaşta ortaya çıkar. Amerika Birleşik Devletleri'nde ileri yaşta görülen ölüm nedenlerinin onuncu sırasında anevrizmaya bağlı ölümler yer almaktadır (9,13,14). Anevrizma görülme sıklığı, erkeklerde 55 yaşın üzerinde ve kadınlarda 70 yaşın üzerinde hızlı bir artış gösterir (13,15). Erkeklerde kadınlara oranla 4-5 kat daha sık izlenir ve erkeklerde görülme sıklığı yaklaşık %5'tir (16,17,18). Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve insan ortalama yaşam süresinin artması görülme sıklığını arttırmaktadır (15).

Aort anevrizmaları lokalizasyonlarına göre Torakal ve Abdominal olmak üzere ikiye ayrılırlar. Torakal aort anevrizmaları (TAA), bir ya da daha fazla segmenti tutabilirler. Torakal aort anevrizmalarının %60'ı aort kökü ve çıkan aortu, %40'ı inen aortu, %10'u arkus aortu tutar. Hastalığın etiyolojisi, doğal seyri ve tedavisi tutulan segmente göre değişiklik gösterir (13).

Abdominal aort anevrizmaları (AAA), torakal aorta anevrizmalarından daha sık görülen çoğunluğu gerçek anevrizmalardır (13,19). Sıklıkla sessiz ilerler ve anevrizma rüptürü gibi komplikasyonlar olmadıkça çoğunlukla semptom vermezler (20,21).

AAA'ı sıklıkla aortun infrarenal segmentinden kaynaklanırlar (9,14,22). Tipik olarak fusiform karakterde olup; daha az sıklıkla sakküler tipte anevrizmalar da gelişebilir (22). AAA'ı genel olarak aort çapının 3 cm'den büyük olması olarak tanımlanır (14,19,23).

Bununla birlikte, anevrizma için infrarenal-suprarenal çap oranının 1,5'den büyük olması gibi tanımlar da kullanılmaktadır (15).

Aort Diseksiyonları

Aort diseksiyonu (AD), kan basıncı ve aort duvarının yapısal anomalileri başta olmak üzere çeşitli mekanizmaların ortak katkısıyla aort intimasında meydana gelen yırtık sonucu aortun tunica medyasının ayrılması ve kanın aort duvarının içine dolması olarak tarif edilir. Yani, aort duvarının tabakalarının ayrılmasıdır (24). Farklı olarak aortun travmatik rüptüründe intima ve media lasere olmuştur, ancak mediada herhangi bir ikinci lümen yoktur (25).

Diseke olan aort içinde kanın aktığı iki ayrı lümen oluşur. Bunlar gerçek ve yalancı lümandır. Birbirinden “flep” denilen intimal membranla ayrılırlar. Ayrılma sonrası kan lokalize olarak toplanırsa buna “intramural hematom” denir (24).

DeBakey ve arkadaşlarına göre, aort diseksiyonu başlangıcından itibaren ilk 14 gün akut diseksiyon, 14 gün - 2 ay arası dönemde subakut diseksiyon, 2 aydan sonra ise kronik diseksiyon olarak adlandırılır (26,27,28).

Aort diseksiyonlarının gerçek insidansını bulmak, çoğu hastanın tanı konamadan kaybedilmesinden dolayı mümkün olmamaktadır. Tanı konamaması veya tıbbi tedaviye başlanamaması halinde mortalitenin ilk 14 günde % 80–90, ilk birkaç günde ise saat başına %1–3 arttığı gösterilmiştir. Aort diseksiyonu görülme oranı erkeklerde, kadınlara göre 2 ile 5 kat arası fazladır. Yine De Bakey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda Tip-1 aort diseksiyonu 53, Tip-2 aort diseksiyonu 42, Tip-3 aort diseksiyonu 65 yaşlarında en sık görülmektedir (29).

2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Aort anevrizması veya diseksiyonu gelişiminde birçok risk faktörü bulunur (Tablo 1) (30,31,32,33).

Tablo 1. Aort Anevrizma ve Diseksiyonu Gelişimindeki Risk Faktörleri

1.Uzun süreli arteriyel hipertansiyon	5.Travma
2.Ateroskleroz	6.İatrojenik
3.Vasküler inflamasyon	-Endovasküler Girişimler
-Behçet Hastalığı	-Kapak ve Aort Cerrahisi
-Dev Hücreli Arterit	7.Gebelik
-Sifilitik Aortit	8.Enfeksiyon
-Takayasu Arteriti	-S.aureus
4.Konjenital hastalıklar	-S.epidermidis
-Biküspit Aorta Kapağı	-Salmonella
-Aort Koarktasyonu	-Streptokoklar
-Ehler-Danlos Sendromu	-Treponema pallidum
-Marfan Sendromu	9.Diğer
-Turner Sendromu	-Feokromasitoma
-Noonan Sendromu	-Cushing Sendromu
-Ailesel Annuloaortik Ektazi	-Sigara kullanımı
-Ailesel Aortik Diseksiyon	-Obezite
-Familyal Hiperkolesterolemi	

Hipertansiyon

En önemli risk faktörü HT (Hipertansiyon)'dur (31,33). Arteriyel hipertansiyon 40 yaş üzeri diseksiyon hastalarının çok büyük kısmında bulunmaktadır. HT' da, aort duvarında aşırı mekanik ve metabolik yük olur. Özellikle tunika media şiddetli mekanik basınca maruz kalmakta ve etkilenmektedir (29,34,35). Bununla birlikte aort duvarında intima tabakasında kalınlaşma, fibrozis, kalsifikasyon ve ekstraselüler yağ asidi birikimine neden olur. İlerleyen dönemde ekstraselüler matriks yıkımı, apoptozis ve elastolizis gelişerek intima tabakasında yırtık gelişir (31,33).

Ateroskleroz

Ateroskleroz klasik olarak aneurizma ve diseksiyonların altında yatan nedeni olarak kabul edilse de; yeni çalışmalar aterosklerozun altında yatan neden değil aneurizmalarla birlikte görülen bir hastalık olduğunu göstermektedir (29).

Birçok araştırmacı kronik diseksiyonlu hastaların aortundaki yalancı lümeninde ateroskleroz tespit etmişlerdir. Wilson ve arkadaşlarının yaptığı nekropsi çalışmalarında 40 yaş üzerindeki hastaların % 66'sında ateroskleroz tespit edilmiştir. Bununla beraber ateroskleroz özellikle intimayı tutmaktadır. Tunica media ise olaya sekonder olarak katılmaktadır. Diseksiyonların başlangıcında aterosklerotik plaklar bildirilmiştir (36,37).

Vasküler İnflamasyon

Torakal aorta aneurizmaları Takayasu arteriti, Kawasaki hastalığı, Dev hücreli arterit gibi inflamatuvar bozukluklar sonucu gelişebilirler. Kadınları daha sıklıkla etkileyen Takayasu arteritinde genellikle aortik ark tutulmakla birlikte aortun tüm segmentleri etkilenebilir (30,38).

İnflamatuvar hastalıkların media tabakasında yaygın bir nekroz oluşturup proksimal diseksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Crawford'un serisindeki hastaların etiolojisinde inflamatuvar hastalık %1,3 olarak gösterilmiştir. Aortitin en sık nedeni ise dev hücreli arteritis ve aortu etkileyen otoimmün hastalıklardır (39).

Konjenital Hastalıklar

Marfan Sendromu, Noonan Sendromu, Ehles-Danlos Sendromu en sık görülen rahatsızlıklardır. Aort koarktasyonu ve Bicuspid aort kapağı da diseksiyona neden olabilmektedir (36,40,41,42).

Kistik medial dejenerasyon, çıkan aort anevrizmalarının en sık nedenidir (13,30). Medial dejenerasyon, aort duvarını güçsüzleştirerek genişleme ve anevrizma oluşumuna neden olur. Bu çeşit anevrizma aort kökünü etkilediğinde “Annuloaortik ektazi” olarak isimlendirilir (10,13,30). Medial dejenerasyonunun eşlik ettiği proksimal aort anevrizmaları Turner sendromu, Noonan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu, bikuspid aortik valf gibi birçok hastalıkla birliktelik gösterebilir (43,44). Ayrıca kistik medial dejenerasyon, genç hastalarda, klasik olarak Marfan sendromu ile birliktelik gösterir. Medial dejenerasyonun gözleendiği Marfan sendromu hastalarında “Fibrilin-1”i kodlayan gende mutasyon izlenir (13,43). Mutasyon sonucunda aort duvarında elastin miktarı azalır ve dilatasyon gelişir (45).

Bazı ailelerde, herhangi bir konnektif doku hastalığı olmadan, çıkan aort anevrizması gelişim sıklığı artmıştır. Bu durum, “Ailesel Torakal Aort Anevrizması Sendromu” (ATAAS) olarak adlandırılır ve otozomal dominant geçiş gösterir (30,46,47). Bu sendromdaki mutasyon, kistik medial dejenerasyon oluşumuna yol açar ve görülen aort hastalıkları çıkan aortu etkileyen anevrizma ve hipertansiyon öyküsü olmadan gelişen diseksiyon ile karakterizedir (43). ATAAS’da hastalar sporadik olgulara göre daha erken yaşta tanı alırlar ve hastalığın ilerlemesi sporadik olgularla karşılaştırıldığında daha hızlıdır (48).

Travma

Aort diseksiyonlarının etiyolojisinde künt travmalar kabul görmektedir (15). Travmatik aort yırtıklarının büyük kısmı sol subklavian arter distalindeki “Aortik isthmus” bölgesinden oluşur (49,50). Travmatik torakal aorta yaralanmaları genelde ölümcüldür (51,52,53). Künt travmalar tipik olarak deselerasyon yaralanmaları olup inen aortun, sol

subklavyan arter distali düzeyinde, parsiyel ya da tam transseksiyonu ile sonuçlanırlar (13,51). Bu lokalizasyon aortik istmus olarak adlandırılan ligamentum arteriosumun aorta tutunduğu bölgedir (54). Bu hastaların büyük çoğunluğu ilk 1 saat içinde kaybedilir %1-2 olguda aortik transseksiyon farkedilmez ve kronik yalancı anevrizma gelişir. Bu yalancı anevrizmalar tipik olarak lokalize, kalsifiye, sakküler anevrizmalardır (13,30,51).

İatrojenik

İatrojenik olarak koroner anjiyografi ve açık kalp cerrahisi sonrası aort diseksiyonları görülebilmektedir (49,50).

Hamilelik

40 yaşından küçük diseksiyonlu kadınların %50'sinden fazlası hamiledir, gebelikte üçüncü trimestr en tehlikeli dönemdir. Hamilelik (Hipervolemi, eklampsi veya pre-eklampsi ve hormonal denge değişikliği) aort diseksiyonunu da içeren bir grup arteriyel patolojiye neden olmaktadır (36,37).

Enfeksiyon

Enfeksiyon, çıkan aort anevrizmalarının nadir nedenlerindedir. Bakteriyel (mikotik) anevrizmalar sıklıkla enfektif valvuler endokarditin bir sonucu olarak ortaya çıkarlar (55). En sık izole edilen ajanlar S.aureus, S.epidermidis, Salmonella ve Streptokoklardır. Treponema pallidum enfeksiyonu nedeniyle oluşan sifilitik anevrizmalar, antibiyotik tedavisindeki gelişmeler öncesinde çıkan aorta anevrizmalarının en sık nedeniydi (13,30).

Diğer

Erkek cinsiyet ve ileri yaş değiştirilemez risk faktörleridir (14). Aile öyküsü hastaların %1-5'inde pozitiftir. Hastalarının birinci derece yakınlarında anevrizma ve/veya diseksiyon görülme sıklığı %15-29 arasında değişmektedir (9,13). Kuzey Avrupalılarda, Asya ve Afrika kökenlilere oranla daha sık görülür (15).

Sigara kullanımı, anevrizma ve/veya diseksiyon gelişimi ile ilişkili en önemli risk faktörlerindedir (9,13,15). Sigara kullanımının devam etmesi aynı zamanda rüptür riskini artırır ve prognozu kötüleştirir (14). Plazma kolesterol seviyeleri yüksek olanlarda ya da bu nedenle tedavi görenlerde anevrizma ve/veya diseksiyon gelişme riski artar (15). Obezite ve serumda artmış adipokinlerin (rezistin, leptin), anevrizma ve/veya diseksiyon gelişmesinde risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (56).

2.2.3. Patofizyoloji

Aort anevrizmaları birincil olarak aort duvarının dejeneratif değişiklikleri sonucu oluşurlar. Bu dejenerasyona neden olan temel faktörler aortu fokal ya da diffüz olarak etkileyen yaş, ateroskleroz, hipertansiyon, enfeksiyöz, inflamatuvar ya da otoimmün hastalıklardır (43). İlerleyen yaş ya da diğer nedenlerden aort duvarının media tabakasında ekstraselüler matriks proteinlerinin dağılımı değişir (9).

Anevrizmalardaki en önemli histolojik bulgu, kronik adventisyal ve medial inflamatuvar hücre infiltrasyonu, elastin fragmantasyonudur. Kollajen sentezi anevrizmanın erken dönemlerinde artar. Ancak, ilerleyen dönemlerde kollajen yıkımı, yapımı aşar (22). Elastinin azalması aort duvarında genişlemeye, kollajen yıkımı da duvarda rüptüre neden olur (57,58). Hastalığın patogenezindeki altta yatan problemler aort duvarının

güçsüzleşmesine ve ilerleyici dilatasyona sebep olup; tedavi edilmezse aort rüptürüne neden olur (14).

Kendisine elastisite ve güç veren yapısal proteinlerin özel dizilimine sahip olan aort duvarında, belirtilen nedenlere bağlı olarak ekstraselüler matriks proteinlerinin media tabakasındaki dizilimleri değişebilir ve “Elastik lamella”nın bozulması ile aort sistolik basınca karşı koyabilme özelliğini yitirebilir (9).

Anevrizmalarda bulunan inflamatuvar hücreler, luminal trombusta ve aort duvarında sitokin, kemokin, reaktif oksijen molekülleri gibi inflamatuvar faktörlerin ve aktif proteazların artmasını sağlayarak aort duvarında yıkıma neden olurlar. Medial neovaskülarizasyon ve azalmış düz kas hücresi anevrizmada karakteristiktir. Anevrizmalarda görülebilen intraluminal trombüs intima ve media tabakalarında hipoksiye ve bunun sonucu olarak neovaskülarizasyon ve inflamasyona neden olur (22,57,58).

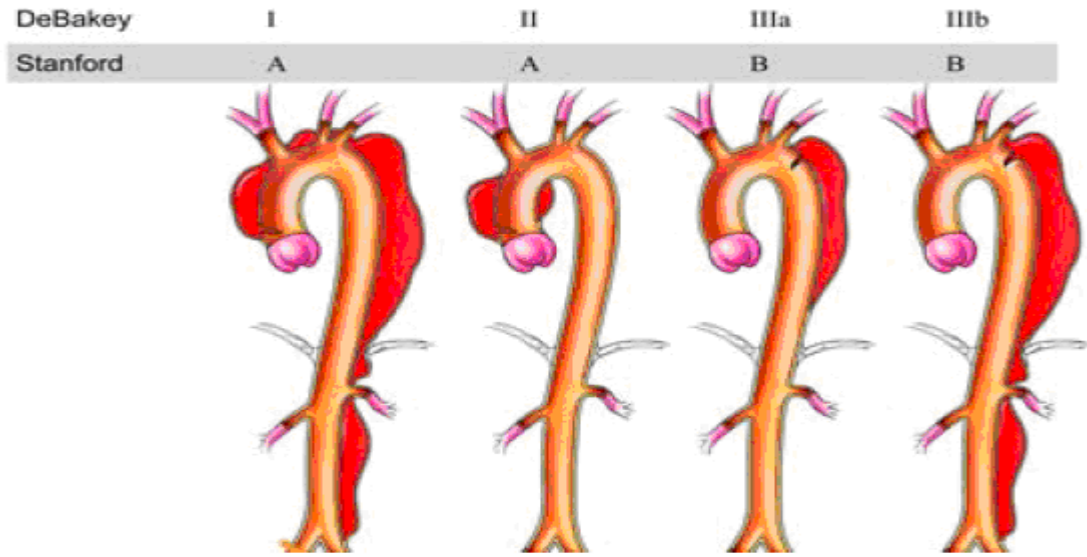
Aort diseksiyonları ise aynı etiyolojik risk faktörleri ile birlikte gelişmekle birlikte kan basıncı ve aort duvarının yapısal anomalileri başta olmak üzere çeşitli mekanizmaların ortak katkısıyla aort intimasında meydana gelen yırtık sonucu aortun tunica medyasının ayrılması ve kanın aort duvarının içine dolması olarak tarif edilir. Yani, aort duvarının tabakalarının ayrılmasıdır (24). Aort duvarının mekanik davranışlarından sorumlu komponentleri elastin ve kollajen liflerdir. Elastik lifler damarın kompliyansını belirler ve arteryel basınç dalgasının oluşturduğu kinetik enerji şokunu absorbe ederler. Bunun tersine elastinden 400 kere daha elastik olan kollajen lifler damarın ekspansiyasyonunu sınırlayarak gücünü artırır (59). Asendan aort diğer aort lokalizasyonlarına göre daha mobildir. Arkus aort supraaortik dallarla desteklenirken, desenden aort vertebraya sıkıca tutunmuştur. Bu diseksiyonların oluş yeri ve sıklığı için önemlidir.

Aort diseksiyonlarının oluş şekli için iki teori geliştirilmiştir. Birincisi intramural hematom oluşumu ve sonucunda tunica medyanın tabakalara ayrılmasıdır. İkinci teori ise primer intimal yırtıktır. İlk teoriyi hayvan deneylerinde göstermek zor olmuştur. Ancak iç tabakaları fenestre edip, yüksek basınç uygulandığında bunu gösterebilmişlerdir. Primer yırtık teorisini ise iatrojenik yaralanmalar sonucu oluşan diseksiyonlar gösterebilir (60).

2.2.4. Aort Patolojilerinin Sınıflaması

Aort diseksiyonunun sınıflaması, tutulan segmenti referans alan iki farklı sistem ile yapılır. De Bakey sınıflamasında Tip-1 diseksiyonlar çıkan aorta, arkus aort ve inen aortu kapsayan diseksiyonlardır, Tip-2 diseksiyonlar çıkan aorttan köken alıp çıkan aorta sınırlı olan lezyonlardır, Tip-3 diseksiyonlar inen aorttan köken alarak distale doğru ilerlerler, Tip-3 diseksiyonlar kendi içinde abdominal aorta uzanıp uzanmamalarına göre a ve b olarak ayrılırlar.

Stanford sisteminde ise diseksiyonlar ikiye ayrılır: Tip-A diseksiyonlar inen aortun etkilenip etkilenmemesine bakılmaksızın çıkan aort ve arkus aortu kapsayan diseksiyonlardır, Tip-B diseksiyonlar sol subklavian arterin distalinden başlayıp inen aortu etkileyen diseksiyonlardır (Şekil-5) (32,33).



Şekil 2. DeBakey ve Stanford Sınıflamaları (32,33).

2.2.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Torakal Aort Anevrizmalarında Klinik

Torakal aort anevrizması hastalarının büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve başka nedenlerle yapılan görüntülemelerde tesadüfen tanı alırlar (30,61). Aort kökü ya da çıkan aort anevrizmaları aortik regüritasyona ve nadiren de konjestif kalp yetmezliğine neden olurlar.

Torakal aort anevrizmaları büyük boyuta ulaştıklarında bası etkisine neden olurlar. Bası etkisi oluşturdukları lokalizasyona göre semptom verirler. Trakea ve ana bronşlara bası sonucu öksürük, dispne, tekrarlayan pnömoni; özefagus basısı sonucu disfaji; rekürren larengeal sinir basısı ile ses kısıklığı gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Nadiren, disekan olmayan anevrizmalar da göğüs ya da sırt ağrısı, diğer intratorasik yapılara bası ya da komşu kemik yapılarda erozyon sonucu ortaya çıkabilir (13,30).

Torakal anevrizmaların korkulan komplikasyonu aortik diseksiyon ya da rüptürdür ve “Akut aortik sendrom” olarak adlandırılır (62). Akut aortik sendromun tipik semptomları ani başlangıçlı göğüs, boyun, sırt ya da karın ağrısıdır (13).

Abdominal Aort Anevrizmalarında Klinik

AAA'nın büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve sessiz olarak büyürler. Sıklıkla diğer nedenler ile yapılan rutin fizik muayene, BT, USG ya da MR görüntülemesinde tesadüfen tanı alırlar. Anevrizmaların yaklaşık %50'si direkt grafilerde anevrizmatik duvarının kalsifikasyonu ile tanımlanabilir.

Semptomlar ortaya çıktığında ağrı tipiktir. Ağrı sıklıkla hipogastrium ya da bel bölgesine lokalizedir. Ani başlangıçlı sırt ve karın ağrısı beraberinde batında hassasiyet anevrizma rüptürünü işaret edebilir. Hastaların çoğunluğunda fizik muayenede abdomende ele gelen pulsatil kitle saptanır (9,13).

Aort Diseksiyonlarında Klinik

Akut aort diseksiyonuyla başvuran hastaların büyük bölümü ani başlayan yırtılır tarzda bir göğüs ağrısı tarif ederler. Göğüs ağrısının yırtıcı tarzda olması, göğüsten sırtta ve bazen bele doğru yırtılır şekilde yayılması önemli bir klinik bulgudur. Genellikle göğsün ön tarafında hissedilen ya da göğsün ön tarafında başlayan ağrıların proksimal aort diseksiyonuyla, interskapüler bölgede hissedilip bele doğru yayılan ağrıların ise distal aort diseksiyonlarıyla ilgili olduğu düşünülürse de bu bir kural değildir. Asendan aortaya sınırlı olan Tip-2 diseksiyonlarda ağrılar sadece suprasternal bölgede olabilir. Göğüs ağrısının göğsün ön bölgesinde suprasternal bölgeden başlayarak subskapular bölgeye ve daha sonra bele doğru yayılması Tip-1 aort diseksiyonları için spesifiktir.

Aort diseksiyonu ile gelen hastalarda renal ve visseral iskemi oluşmuşsa şiddetli karın ağrısı tabloya eklenebilir. Mezenterik ve visseral iskeminin olduğu olgularda erken müdahale yapılırsa ve mezenterik sahadaki iskemi ortadan kaldırılırsa bile reperfüzyon hasarı ve bu zamana kadar oluşan iskemi nedeniyle intestinal mukozanın bozulması sonucunda hastada postoperatif devrede sıklıkla sepsis ve multipl organ yetersizliği görülmektedir.

İliak arterlerin olaya katıldığı ya da iliak damarlarda yalancı lümenin gerçek lümene basarak iliak kan akımını bozduğu hastalarda alt extremitelerde, subklavian ve innominant arterlerin akımının bozulduğu olgularda ise üst extremitelerde periferik iskemiye bağlı ağrılar ve akut arter bulgularına rastlanabilir (63).

Ağrısız aort diseksiyonları çok nadir de olsa rastlanılabilen bir klinik tablodur. Bunlar genelde daha önceden var olan aort anevrizması zemininde gelişen diseksiyonlardır (64,65). Kronik distal diseksiyonlar genelde asemptomatiktirler. Çoğunlukla disekte segmentin başka bir nedenle araştırılması sonucu tanınırlar (66).

Bununla birlikte aort çapının artması ve çevre dokulara bası yapması sonucu, sırt ağrısı ve vertebralarda erozyon oluşturması sonucu, bel ağrısına neden olabilirler. Sol ana bronşa bası sonucu akciğerlerle ilgili sorunlar yaratabilirler. Ayrıca çap artışında, yapılan batın muayenesinde karında pulsatil kitle şeklinde tanınabilir (67,68).

Aort diseksiyonu ilk olarak nörolojik bulgularla da ortaya çıkabilir. Bu bulgular arasında senkop, stroke, Horner Sendromu ve iskemik paraparezi veya paralizisi olabilir (69). Akut serebrovasküler tıkanıklıklar proksimal aort diseksiyonlu olguların yaklaşık % 20'sinde görülmektedir. Bu tür olgularda stroke oluşumu sonrası serebral beslenmenin tekrar sağlanmasının klinik olarak yarar sağlama şansı olsa bile gelişen reperfüzyon hasarı

ciddi intraserebral hemoraji ve ödeme yol açarak koma ve beyin ölümüyle sonuçlanabilir (70).

Aort diseksiyonuyla gelen hastalarda klinikte nadir rastlanan bazı bulgular da izlenebilir. Bunlar arasında sternoklaviküler eklemlerde anormal pulsasyonlar, genişleyen asendan aortun basısı altında kalan vena cava superior nedeniyle gelişen Vena Cava Superior Sendromu, nervus laringeus rekurensin basısı altında kalması sonucu meydana gelen vokal kord paralizisi ve ses değişiklikleri, trakea ve bronş basısı sonucu oluşan akciğer atelektazisi ve hemoptizisi, özefagusta erozyon sonucu gelişen hematemez ve boyunda hissedilen pulsatil kitle sayılabilir. Bu bulgular, genellikle genişleyen yalancı lümenin komşu yapılara yaptığı basısı ile oluşmaktadır (68).

Aort diseksiyonu ile gelen olguların yaklaşık 2/3'ü proksimal segmenti yani asendan ve arkus aortayı ilgilendirmekte, 1/3'ünde ise distal tutuluş yani desendan ve torakoabdominal aortu ilgilendirmektedir. Aort diseksiyonlu hastaların hemen hemen hepsinde hipertansiyon anamnezi vardır.

Proksimal aort diseksiyonlu hastaların çoğu normotansif veya orta derece hipertansiftirler. Oysa distal diseksiyonlu hastaların hemen hemen hepsi hipertansiftir (67,68). Bir ya da iki subklavian arterin yalancı lümeninin basısı sonucu malperfüzyona uğradığı hastalarda koldan kan basıncı ölçüldüğünde psödohipotansiyon durumu ile karşılaşılabılır (71). Distal diseksiyonda hipotansiyon genelde nadir bir durumdur, ancak fark edilirse genelde rüptüre işaret eder. Hastalarda pulsus paradoksus bulunması perikardiyal tamponadın bir bulgusudur. Kardiyak oskültasyonda aort yetmezliği üfürümünün duyulması diseksiyon için önemli bir bulgudur (68).

Akut gelişen masif aort yetmezliklerinde sol ventrikül enddiastolik basıncı yükselerek birinci kalp sesinin şiddetinde azalmaya neden olabilir. Devamlı üfürümün

duyulması, diseksiyonun pulmoner artere, sağ ventriküle veya sağ atriuma açıldığının göstergesidir (72).

2.2.6. Tanı Yöntemleri

Aort patolojisinden şüphelenilen hastalarda görüntüleme yöntemleri, tanının konulması, intimal yırtık lokalizasyonunun belirlenmesi, aort diseksiyonun yayılımının saptanması, tiplendirilmesi ve acil cerrahi endikasyonun araştırılması açısından önemli bir yere sahiptir (31).

1. Göğüs Radyogramı

Tip-A diseksiyonlarda göğüs filmlerinde mediastinal genişleme % 60-90 oranında izlenir (30,80). Grafide, üst mediastinum ve aortun genişlemesi, çıkan ve inen aort ölçülerinde uyumsuzluk, birbirini takip ederek çekilen filmlerde aort şeklinde ve kalsifiye plaklarda değişiklikler görülebilir. Aort topuzunun kalsifikasyonunda intimal kalsifikasyonun adventisyal sınırdan mesafesi 1 cm'yi aşması (Kalsiyum belirtisi) patognomonik bulgudur (30).

Ayrıca aort topuzundaki genişlemeye bağlı trakeal deviasyon izlenebilen bulgulardandır. Torakal aorta anevrizmalarında sternumda basınç erozyonuna bağlı defekt, komşu vertebra korpuslarında çanaklaşma izlenebilir (74).

2. Elektrokardiografi

Diseksiyonlu hastalarda EKG (Elektrokardiografi) bulguları, genellikle nonspesifiktir. Sinüs taşikardisi ve non-spesifik ST-T değişiklikleri bulunabilir. EKG'de

miyokard infarktüsü bulgularının bulunmaması, yırtıcı göğüs ağrısı bulunan bir hastada diseksiyonu akla getirmelidir (30,31).

3. Ekokardiografi

Aort patolojilerinin değerlendirilmesinde TTE (Transtorasik Ekokardiografi) veya TEE (Transözefajial Ekokardiografi)' nun her ikisinden de yararlanılabılır.

- Transtorasik Ekokardiografi

TTE, proksimal aort diseksiyonların saptanmasında yararlı bir yöntemdir. Ayrıca transtorasik ekokardiografi ile aort yetmezliği, kardiak tamponad gibi komplikasyonlar saptanabilir (30,31).

Ekokardiyografinin diğer yöntemlere olan üstünlükleri; noninvaziv olması, intravenöz kontrast maddelerin kullanımına gerek olmaması, hastanın radyasyon etkisinde kalmaması, yoğun bakımda veya ameliyathanede kolaylıkla uygulanabilmesi ve hastanın yatağı başında yapılabilmesidir. Niennaber ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada duyarlılığı akut diseksiyonlarda % 78, subakut proksimal diseksiyonlarda %87, akut distal diseksiyonlarda %40 ve subakut distal diseksiyonlarda % 29 olarak bildirilmiştir (75).

- Transözefageal Ekokardiyografi

Transtorasik görüntüleme yöntemini kısıtlayan obezite, amfizem, hastanın mekanik ventilasyonda olması, göğüs duvarı anomalileri ve dar interkostal aralık gibi durumlar özefagustan yapılan TEE ile dezavantaj olmaktan çıkmaktadır. Transözefageal proplar aortun görüntülenmesi yanı sıra, sol ventrikül fonksiyonu, aort yetmezliği, mitral yetmezliği şiddeti, bölgesel duvar hareketleri ve proksimal ana koroner arterler gibi

hastaların preoperatif değerlendirilmesine katkı sağlayan verilere de ulaşmamızı sağlar (76,77).

TEE ayrıca TTE'den farklı olarak distal, çıkan, transvers ve inen aortun gösterilmesinde yararlıdır TEE ile intimal yırtık, hastaların %61'inde saptanabilir. Gerçek -yalancı lümen ayırımı yapılabilir ve intramural hematoma, penetran ülserler saptanabilir (30,31,78).

TEE, minimal invaziv bir yöntem olmasına rağmen bildirilen bazı komplikasyonları vardır. Bunlar arasında aspirasyon, özefagus perforasyonu, bronkospazm, geçici AV blok, ventriküler taşikardi, hipoksemi ve EKG'de yeni gelişen miyokard iskemisi bulguları sayılabilir. TEE'nin distal diseksiyonlarda duyarlılığı %100, özgüllüğü % 96.4'tür. Proksimal diseksiyonlarda ise TEE duyarlılığı % 96, özgüllüğü ise % 95.7'dir (79,80).

4. Bilgisayarlı Tomografi

BT görüntüleme, günümüzde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olup yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. BT incelemesi ile anevrizmanın yeri, büyüklüğü, yayılımı, kalsifikasyon, diseksiyon ve mural trombüsler saptanabilir. BT incelemesi ile elde edilecek üç boyutlu görüntüler tedavi planlanmasında önemlidir (30,31).

BT görüntüleme ile diseksiyonun aortada yayılımı, visseral ve iliak arterlerin tutulumu saptanır. BT görüntülemenin duyarlılığı %95'in üzerinde olup özgüllüğü %85-100 arasında değişir (88). Aort diseksiyonlarının BT ile tanısında kullanılan ana noktalar arasında; artmış aort çapı, intimal kalsifikasyonların lümen içinde yer değiştirmesi, aort duvarında kalınlaşma ve lümen içi bir membranın varlığının gösterilmesi sayılabilir (82). Supraaortik dalların gösterilmesinde MR ve TEE'den daha duyarlıdır. Ayrıca tanı almış anevrizmaların tedavi öncesi ve sonrası takibinde ve tedavi yöntemi seçimi ve

planlamasında BT incelemesi değerlidir. Temel dezavantajları pahalı olması, zor ulaşılabilir olması, X-ışını varlığı ve kontrast madde kullanımıdır (31,33).

5. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Aortun MRG ile değerlendirilmesinde, BT’de saptanan bulgulara benzer bulgular yanında damarlardaki kan akımıyla ilgili detaylar da elde edilebilir (83). Böylece patolojik anatomi kadar fonksiyonel anatomi hakkında da bilgi alınır. Günümüzde geliştirilen MRG cihazları kan ile trombüsü, yalancı ve gerçek lümeni birbirinden ayırabilmesi yanında diseksiyon lokalizasyonunu ve yayılımını kolaylıkla saptayabilir. En önemli avantajı ise tüm bu bilgilerin ağrısız, noninvaziv bir şekilde, kontrast madde kullanılmadan ve iyonize radyasyon gerektirmeden elde edilmesidir (84). MR görüntüleme yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmakla birlikte inceleme süresinin uzunluğu, klostrifobik hastalarda ve “pacemaker”ı bulunan hastalarda uygulanamaması nedeniyle ikincil tanısal görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (30,31).

6. Ultrasonografi

Abdominal ultrasonografi anevrizma taramasında kullanılacak en pratik yöntemdir. Ucuz olması, noninvaziv olması, X-ışını olmaması ve kontrast madde kullanılmaması önemli avantajlarıdır. USG’nin duyarlılığı %100’e yakındır (9,13,15,21).

Obez hastalarda, batında aşırı gaz bulunduğunda ve periaortik hastalıkların varlığında güvenilirliğinin azalması temel dezavantajlarıdır. Bununla birlikte, USG yöntemi ile anevrizmanın uzanımlarının ve visseral dallarının değerlendirilmesi kısıtlıdır. Ultrasonografik incelemede anevrizma çapı BT incelemesine göre daha düşük olarak

saptanır ve bu fark anevrizma çapına bağlı olarak 3-9 mm arasında değişir. BT görüntüleme ile anevrizma çapı ultrasonografiye oranla daha kesin olarak saptanır (13,15,85).

7. Anjiografi

Anjiografi, aort diseksiyonu tanısı koymada ve tedavi yolunu belirlemede en iyi bilgi veren yöntem olarak kabul edilmekte olup, %95-99'luk doğruluğa sahiptir. Sensitivitesi %88, spesifitesi ise %94'tür. Retrograd aortografi tercih edilen yöntemdir. Aortografideki direkt bulgular patognomoniktir ve çift lümen veya intimal yaprakçığın gösterilmesini içerir. İndirekt bulgular ise diseksiyonu destekleyici bulgular olup, bunlar; gerçek lümenin kompresyonu, aort duvarının kalınlaşması, aort yetmezliği, aort dal anormallığı veya aort duvarında küçük ülser benzeri görüntülerdir.

Anjiografide kontrast materyalle dolu gerçek lümen gösterilir ve bu lümen mediada bulunan hematoma ile sıklıkla basıya uğrar. Kontrast materyal intimal yırtıkla yalancı kanala girebilir. Bu uygulama aort yetmezliği, aortadan çıkan koner arterler ve diğer damarların tutulumu hakkında önemli bilgiler verir. İnvaziv olması, X-ışını alımı, süresinin uzunluğu, kontrast madde alımı, yalancı negatif sonuçlara sahip olması ve tromboze yalancı lümenin gözden kaçabilir olması dezavantajlarıdır (9,15).

2.2.7. Doğal Seyir

Torakal Aort Anevrizmalarında Doğal Seyir

TAA' da hastalığın doğal seyri iyi tanımlanabilmiş değildir. Bunun nedenleri arasında, torakal anevrizmaların abdominal anevrizmalara oranla daha nadir görülmeleri, anevrizmanın etiyojisi ve lokalizasyonundaki farklılıkların anevrizmanın genişlemesi, rüptüre ya da diseksiyon olması üzerine farklı etkileri olması sayılabilir (13).

Yıllık büyüme miktarı, inen aortta çıkan aorta göre (ortalama 0,14 cm/yıl) ve diseke anevrizmalarda diseke olmayan anevrizmalara göre (ortalama 0,07 cm/yıl) daha fazladır (62).

Anevrizmaların tanı anındaki çapları, anevrizmanın seyri için önemli bir gösterge olmakla birlikte, büyüme hızlarındaki önemli farklılıklar anevrizmanın doğal seyri için tahmin yapmayı zorlaştırmaktadır. Anevrizma büyüme hızında en önemli iki risk faktörü, anevrizmanın tanı anındaki çapı ve sigara kullanımı öyküsüdür (92).

Hastalığın etiyojisi de torakal anevrizmaların seyrinde önemli rol oynar. Marfan sendromu ya da ailesel anevrizma hastalarında komplikasyonlar (Diseksiyon, rüptür), daha erken dönemde ve daha küçük anevrizma çaplarında ortaya çıkmaktadır (30).

Yapılan bir çalışmada, anevrizma boyutları ile rüptür ya da diseksiyon riski, 5 cm'den küçük anevrizmalarda yıllık %2, 5-5,9 cm'lik anevrizmalarda yıllık %3 ve 6 cm'den büyük anevrizmalarda yıllık %6,9 olarak gösterilmiştir (62).

TAA hastaları görüntüleme yöntemleri ile takip edilmelidirler. TAA ilk saptandığında büyüme hızı bilinmediğinden 6 ay sonra tekrar değerlendirilmelidir. Anevrizmada büyüme saptanmazsa yıllık takip yeterli olacaktır. Bununla birlikte, Marfan sendromu gibi konnektif doku hastalıklarında ya da anevrizma çapının iki inceleme arasında değiştiği durumlarda takip süresi 3-6 aya indirilebilir (13).

Abdominal Aort Anevrizmalarında Doğal Seyir

AAA'nın doğal seyrinde en önemli risk, yüksek oranda ölümcül seyreden anevrizma rüptürüdür (13). Rüptüre anevrizmalarda, hastaların %25'i hastaneye ulaşmadan, %51'i hastanede operasyon öncesi kaybedilirler. Rüptüre anevrizmalarda, operasyon mortalitesi

yaklaşık %46 olup rüptür sonrasındaki 30 gün içerisinde hayatta kalma oranı ise yaklaşık %11'dir (87).

AAA'nın rüptür riski, anevrizma çapı ile birlikte artar. 4 cm'den küçük, 4- 4,9 cm 5- 5,9 cm çapındaki anevrizmalarda yıllık rüptür riski sırasıyla %0,3, %1,5 ve %6,5 olarak saptanmıştır (14,88). AAA'da yıllık genişleme ortalama yaklaşık 0,4 cm/yıl olmakla birlikte, genişleme oranları aynı popülasyon içerisinde bile belirgin farklılık göstermektedir. AAA'ı, kadınlarda erkeklere oranla daha az izlenmekle birlikte, rüptür erkeklerden 3 kat fazla ve daha küçük çaplarda izlenir (13,15).

Anevrizma genişlemesi ve rüptüründe riski arttıran sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi gibi faktörler kontrol altına alınmalıdır (15,46). AAA'nın cerrahi öncesi takibinde periyodik olarak BT görüntüleme yapılmalı ve anevrizma çapı büyüme miktarı değerlendirilmelidir. Beta blokör kullanımı anevrizmanın genişleme ve rüptür riskini azaltmaktadır, bu sebeple koruyucu olarak önerilmektedir (89).

Yapılan farklı çalışmalar farklı popülasyonları kapsadığı, anevrizma çapında farklı eşik değerleri kullandığı için incelemenin zaman aralığı konusunda ortak bir görüş henüz oluşmamıştır (36). Ancak, genel olarak 4 cm'den küçük anevrizmalarda, 4-4,4 cm, 4,5-4,9 cm, ve 5-5,5 cm çaplı anevrizmalarda inceleme aralığı sırasıyla 24 ay, 12 ay, 6 ay, 3-6 ay olarak önerilmektedir (13,23).

2.2.8. Tedavi

Torakal Aort Anevrizmalarının Tedavi

Torakal aort anevrizmalarının tedavisi cerrahidir. Hastalığın doğal seyriindeki belirsizlikler nedeniyle elektif cerrahi onarım için en uygun zamanlama tartışma konusudur. TAA'da cerrahi onarım endikasyonu aorta çapının 5,5 cm'den büyük

olmasıdır. Operasyon riskinin arttığı durumlarda (yaşlı hastalar, başka hastalıkların eşlik ettiği durumlar) bu çap 6 cm'ye çıkarılabilir. Ancak, Marfan sendromu gibi konnektif doku hastalıklarının eşlik ettiği olgularda, rüptür riski arttığı için aort çapına bakılmaksızın anevrizma onarımı yapılır TAA'nın cerrahi onarımında anevrizmanın lokalizasyonuna, eşlik eden hastalığa göre prosedürler değişebilmektedir (13,30).

Abdominal Aort Anevrizmalarında Tedavi

AAA'nın tedavisinde temel amaç rüptürün önlenmesi ve hayat beklentisinin uzatılmasıdır. AAA'nın tanı, takip ve tedavisi ile ilgili yapılan iki büyük çalışmada The UK Small Aneurysm Trial ve Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Group, anevrizma çapının 4-5,5 cm arasında olduğu olgularda, erken elektif cerrahi ve sadece takip uygulanan hasta grupları arasında, hayatta kalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu iki çalışmanın sonucu olarak 5,5 cm'den küçük asemptomatik anevrizmalarda erken elektif cerrahi uygulaması tavsiye edilmez (20,90).

Aort Diseksiyonlarında Tedavi

1. Medikal Tedavi

Akut aort diseksiyonunda tanı konduktan sonra hızlıca cerrahi karar verilmelidir. Fakat cerrahi öncesi medikasyonda hem hastayı operasyona hazırlama ve cerrahiden daha fazla yarar sağlanması açısından önemlidir.

Arteriyel kan basıncının hızlı olarak kontrol edilmesinde vazodilatör ajanlar oldukça faydalıdır. Bu nedenle antihipertansif tedaviye öncelikle intravenöz nitrogliserinle başlatılmalıdır. Nitrogliserin bir vazodilatördür ve preloadı azaltır. Dozu kan basıncına göre ayarlanmalıdır. Eğer yetersiz kalırsa kalsiyum kanal blokerleri eklenmelidir. Kalsiyum

düz kas ve kalp kası hücrelerine girerek kaslarda gevşemeye ve vazodilatasyona neden olur. Diğer bir ajan ise çok güçlü, hızlı ve kısa süre etkili vazodilatör olan sodyum nitroprussiddir. Bu ilaç invaziv olarak monitorize edilen hastalarda kullanılabilir. Metabolizması sırasında tiyosiyonat açığa çıkar ve 2 günü geçen kullanımında siyanit toksitesi ortaya çıkar. Sodyum nitroprussid tek başına kullanıldığında arteriyel vazodilatasyonla oluşan refleks sempatik uyarı ve buna bağlı artmış katekolamin sentezi nedeniyle afterloadı hızla azaltarak pulsatil yükü artırabilir. Bu durum teorik olarak diseksiyonu arttırabilir. Beraberinde beta bloker ajan kullanımı bu durumu önler. Antihipertansif tedavinin yanında ağrı azaltılmalı ve idrar çıkışı kilogram başına 1ml'nin altına indirilmemelidir (92).

2. Cerrahi Tedavi

Bütün yapılan çalışmalarda akut proksimal diseksiyonlu hastaların %50 den fazlasının ilk 48 saat içinde kaybedildiği saptanmıştır Bu saat başına % 1-3 arasında değişen mortalite riski demektir. Zaman prognozu belirleyen en önemli faktördür. Hayat kurtarıcı olan cerrahi sadece malignite ve kronik senil demansta kontrendikedir (92).

2.3. İskemi Modifiye Albumin

İnsan serum albumini karaciğerde sentezlenir. Plazma proteinlerinin %60'ını oluşturan albumin kanda en fazla bulunan proteindir. Serum konsantrasyonu 3.5-5.3 g/dl arasındadır. Plazma onkotik basıncının ayarlanmasında en önemli moleküldür. Albümin aynı zamanda kan pH'sının tamponlanmasından da sorumludur.

Albuminin diğer önemli fonksiyonu karaciğerde aminoasit sentezi için depo görevi görmesidir. Kanda bazı ilaçlar, bazı hormonlar ve serbest yağ asitleri gibi bir çok organik

ya da inorganik molekülün taşınması da albumin sayesinde olur (95,96,97). Kandaki ana taşıyıcı molekül olan albumin iskemi sonucunda değişikliğe uğrar ve çeşitli metalleri bakır, nikel ve kobalt gibi geçiş metallerini bağlama kapasitesi azalır. Bunun sonucunda albuminin bir varyantı olan iskemi modifiye albumin (İMA) olarak adlandırılan protein oluşur.

Bar ve Bhagavan gibi araştırmacılar tarafından miyokard iskemisinin değerlendirilmesi amacıyla albuminin kobalt bağlama kapasitesindeki değişim prensibine dayanan çalışmalar yapılmıştır. Bu test insan serum albumininin N-terminal bölgesinin miyokard iskemisinde kobalta bağlanmasında azalma olduğunun tespitine dayanmaktadır (98,99).

Bar ve arkadaşlarının daha sonraki yaptıkları çalışmada ise anjiyografi ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan angioplasti ile de reperfüzyon sağlandığında yaklaşık 6 saat kadar bir süre sonrasında İMA kan konsantrasyonlarının iskemi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edilmiştir (100). Koroner iskemi sırasında albuminin İMA modifikasyonuna neden olan mekanizma tam olarak açıklanamamışsa da Bar ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmayla bu modifikasyonun albuminin N-terminal bölgesindeki N-Asp-Ala-His-Lys dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığı gösterilmiştir. İskemi veya reperfüzyon esnasındaki serbest radikallerin oluşması, asidoz sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücrel değişimler N-terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlar olarak suçlanmıştır (98,99,101,102,103). Asidozla ilişkili iskemide yeterli oksijen desteği dokulara sağlanamadığından anaerobik hücrel metabolizma meydana gelir, laktik asit ortamda artar, Na-K ATPaz pompası da çalışmaz ve ortamdaki ATP miktarı azalır (103,104,105).

Yapılan diğerk çalışmalarda ise kardiyak fonksiyonel bozukluklar sonucunda meydana gelen iskemi durumunda kan dolaşımında serbest radikallerin arttığını göstermişlerdir (106). Bakır ve demir kanda normalde fizyolojik olarak oldukça bol bulunan moleküllerdir ve dolaşımda transferrin, albumin, seruloplazmin gibi taşıyıcılara bağlı olarak ya da intrasellüler ortamda bulunurlar. Herhangi bir durumda iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra intrasellüler ortamdaki veya taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirler bağlandıkları proteinlerden veya intrasellüler ortamdan dolaşıma salınırlar ve serbest konsantrasyonlarında artma meydana gelir (107,108).

Bu redoks aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkisi sonucunda, reaktif oksijen ürünleri meydana gelir. Dolaşımdaki askorbik asit gibi indirgeyici maddelerle Cu^{+2} bir elektron alarak Cu^{+} ya indirgenir. İndirgenmiş bakır iyonları ortamdaki oksijenin süperoksid radikallerine ($O_2^{\bullet-}$) dönüşmesine neden olur. Süperoksit dismutaz enzimi dokularda oldukça fazla bulunan ve speroksitleri hidrojen peroksit H_2O_2 ve oksijene çeviren bir enzimdir. Normalde bu oluşan H_2O_2 katalaz enzimi ile su ve oksijene çevrilerek zararsızlaştırılır. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller varlığında süperoksit/ metal/ H_2O_2 arasında meydana gelen fenton reaksiyonları sonucunda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel zarar veren serbest OH^{\bullet} radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (109). Serbest OH^{\bullet} radikalleri protein, nükleik asitler ve lipidlerin hasara uğramasında önemli rol oynar. Albumin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları bölge spesifik fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel bir zarara uğrar. Oluşan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomları bu zincir reaksiyonun oluşmasını sürekli tetiklerken albumin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albumin de bir taraftan İMA oluşurmaya devam eder (110,111). Yapılmış bir çok çalışmada albuminin N-terminal bölgesinin geçiş metalleri için bağlanmaya spesifik aminoasit dizisi gösterilmeye

çalışılmıştır. Özellikle kobalt, nikel ve bakır gibi geçiş metallerinin bağlanması önemli olan N-terminal bölgenin ilk 3 aminoasidi aspartik asit, alanin ve histidin olarak tesbit edilmiştir. David Bar ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda ise 4. aminoasidin Lizin olduğunu belirlemişlerdir. Özellikle histidinin bakırın bağlanması en önemli aminoasit olduğu gösterilmiştir (112,113). Albuminin başka kısımlarında da zayıf bağlanma bölgeleri bulunmuş, fakat bu bölgelerin fizyolojik fonksiyonları ve önemi tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Kobaltın bu bölgelere zayıf bağlanması deneysel olarak da gösterilmiştir (114,115).

2.4. Aort Anevrizma ve Diseksiyonu Tanısında Çalışılmış Diğer Markırlar

Literatüre baktığımızda aort anevrizması, diseksiyonu ve/veya rüptürü gibi aortik patolojilerde tanı koymak amacıyla İMA haricinde de çalışılmış bir takım biyokimyasal veya genetik markırların (D-Dimer, Matriks Metalloproteinler, Soluble elastin fragments, Düzkas Myozin ağır zinciri, CRP, B-tip natriüretik peptit, Troponinler, Serum heart-type fatty acid binding protein, VKORC1 halotip ve TAAD2 mutasyonu) araştırıldığını görmekteyiz.

1. D-Dimer: Aort diseksiyonu, vasküler dokunun karıştığı ve koagülasyon zincirinin ekstrinsik yolunu içine alan bir dizi hematolojik reaksiyonu tetikler. Bundan dolayı aort diseksiyonunda D-dimer düzeyi artar. Burada D-dimer düzeyinin yükselmesinin muhtemel nedeni yalancı lümendeki trombozisi takip eden derindeki fibrinolitik aktivitedir. Ancak genç hastalarda veya diseksiyon segmentinin kısa olduğu hastalarda veya yalancı lümendeki tromboz miktarının az olduğu hastalarda D-dimer testi yanlış çıkabilir. Ayrıca kronik disseksiyonda ve trombozda ortaya çıkan lümen reendotelize olduğundan yine de bu hastalarda D-dimer düzeyi düşük bulunabilir. Bu yüzden özellikle Tip-A diseksiyon

gibi tedavi süresinin oldukça önemli ve hayati olduğu hastalarda D-dimer sonuçlarına bakılmaksızın hemen görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır (116).

2. Matrix Metalloproteinler: Diseksiyonun akut fazında ekstrasellüler matriksin diseke olmuş media'ya dökülmesinde Matriks Metalloproteinlerin (MMPs) önemli rol üstlendiği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada başvurudan itibaren bir saat içerisinde ELİSA ile ölçülen MMP-9'un ,hem Tip-A hem de Tip-B aort diseksiyonunda yüksek bulunduğu gösterilmiştir ($p < 0,03$). Ancak bu değer Tip-B'nin subakut döneminde de artmaya devam etmektedir; bu yüzden akut ve kronik vakaların ayırımında işe yaramaz (117).

3. Soluble elastin fragments: Diseke olmuş aortun yalancı lümeninden salınan soluble elastin fragmanlar, aortun yapısını oluşturan elastininin farklı epitoplarına karşı antikolar kullanılarak ELİSA yöntemiyle ölçülmüştür. Yapılan bir retrospektif çalışmada yalancı lümenin açık olduğu zamanda bu değer %88 oranında pozitifken yalancı lümeninin kapandığı hastaların hiçbirinde bu değer pozitif bulunamamıştır. Ayrıca soluble elastin fragmanlar, yaş ile birlikte artış gösterir ve miyokard infarktüsünde de pozitif olabilir; buda ayırıcı tanı için sıkıntı yaratmaktadır. Diğer yandan bu tetkik sonucunun 3 saat sonra çıkması zamanın hayati önem taşıdığı bu hasta grubu için dezavantajdır (118).

4. Smooth muscle myosin heavy chain (Düzkas Myozin ağır zinciri): Suzuki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 dakikadan daha az sürede sonuç veren düz kasın miyozin ağır zinciri deneyinde diseksiyondan en fazla 3 saat geçmiş olan hastalar incelenmiştir. Özellikle proksimal tip diseksiyonlu hastalarda sağlıklı gönüllülere oranla anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ve sensitivite %91 spesifite ise %98 bulunmuştur (119).

5. C-Reaktif Protein (CRP): C-Reaktif Protein, bir akut faz reaktanıdır. Diseksiyon haricindeki bir çok patolojide de yükselmektedir. Bu yüzden aort patolojilerinin akut

tanısında değerli olmadığı ancak takip eden dönemde oksijen yetersizliği ve mortalite konusunda prognostik değere sahip olduğu belirtilmiştir (120).

6. B-tip natriüretik peptit (BNP) : Kalpte ventriküllerde sentez ve sekrete edilen 17 aminoasitli bir kardiyak peptittir. BNP kardiyak miyositlerin gerilimine cevap olarak salınır ve hormonal olarak vazodilatasyon, diürez ve natriürezi uyarır. BNP, konjestif kalp yetmezlikli hastada ventrikül disfonksiyonunu belirlemede sensitif ve spesifik bir markırdır. Ayrıca submassif PE hastalarında, sağ ventrikül disfonksiyonu varlığında yükselmektedir. Sbarouni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik tanımlanmamış anevrizmal ve akut aort diseksiyonlu hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış; plazma BNP düzeylerinin kontrol grubuna göre bariz bir şekilde yüksek olduğunu saptanmıştır (121).

7. Troponinler: Miyokard infarktüsünde tanısal değeri olan Troponin I'nın diseksiyonlu olan hastaların sadece %10 unda pozitif olduğu bulunmuştur ve bu konuda tanısal değeri olmadığı düşünölmüştür (122).

8. Serum heart-type fatty acid binding protein (FAB-P): Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein aort diseksiyonu olan hastalarda da yüksek bulunmuştur. Ancak miyokard infarktüsünde ve böbrek yetmezliğinde de yükselmektedir. Bu sebeple sensitivitesi ve spesifitesi tartışmalıdır (123).

9. Genetic markerler: VKORC1 halotip ve TAAD2 mutasyonu gibi genetik deneyler yüksek riskli bireylerin tanımlanmasında yararlı olsa da acil servise başvuran akut diseksiyonlu hastaların tanınmasında yardımcı birer test değillerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastaların Araştırmaya Alınma Kriterleri

Prospektif vaka kontrol çalışması olarak planlanan araştırmamızda, Mart 2009 ile Eylül 2009 tarihleri arasında ki 6 ay içerisinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalına başvuran, klinik olarak aort anevrizma, diseksiyonu ve/veya rüptürü düşünülen ve bu şüphe ile spiral tomografi çekilerek kesin tanısı koyulan aortik patolojilere sahip hastalar ile rastlantısal olarak başka endikasyonlar ile spiral tomografi çekilerek aortik patoloji saptanan hastalar vaka grubunu oluşturacak şekilde çalışmaya dahil edilmesi ve bu hasta grubunda elde edilen sonuçların yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol bireyleri ile karşılaştırılması planlandı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Klinik olarak aort anevrizma, diseksiyonu ve/veya rüptürü düşünülen ve bu şüphe ile spiral tomografi çekilerek kesin tanısı koyulan aortik patolojilere sahip hastalar ile rastlantısal olarak başka endikasyonlar ile spiral tomografi çekilerek aortik patoloji saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 18 yaş üstü olması, travma geçirmemiş, stroke, koroner arter hastalığı, PE, DVT, Periferik arter embolisi, Mezenter iskemi gibi İMA seviyelerine etki edebilecek hastalığa sahip olmamasına dikkat edildi ve bu şartları bulunduranlar çalışmaya alındı.

Hastaların Araştırmaya Alınmama Kriterleri

Öyküsünde aort anevrizma veya diseksiyonu ile beraber eşlik eden İMA düzeylerini yükseltebilecek; akut koroner sendrom, aterosklerotik kalp hastalığı, geçirilmiş pulmoner emboli, geçirilmiş periferik damar oklüzyonu, mezenter iskemi veya akut serebrovasküler olay gibi hastalıklara sahip olanlar, ayrıca İMA düzeylerini etkileyebilecek kan albümin düzeylerinde değişiklik yapabilecek karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, ileri derece kalp yetmezliği gibi hastalıklara sahip olanlar, Bilgisayarlı Tomografi sonucunda eşlik eden ek iskemik bir patolojinin saptananlar ve 18 yaş altı olanlar çalışmadan çıkarıldı.

Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireyler acil servise nonspesifik şikayetler ile başvuran ve sonuçta sağlıklı olduğu düşünülerek taburcu edilen ve yukarıda bahsedilen dahil etme kriterlerine sahip; hariç tutulma kriterleri bulunmayan bireyler arasından seçildi.

Veri Toplanması

Çalışma için Mart 2009 tarihinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan onay alınmasından sonra 6 ay süreyle Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Acil Servisine başvuran hastalar ardışık olarak çalışmaya alındı.

Klinik olarak aort anevrizma/diseksiyonu ve/veya rüptürü düşünülen ve bu şüphe ile spiral tomografi çekilerek kesin tanısı koyulan aortik patolojilere sahip hastalar ile rastlantısal olarak başka endikasyonlar ile spiral tomografi çekilerek aortik patoloji saptanan hastalar yukarıda belirtilen dahil edilme-hariç tutumla kriterleri göz önüne alınarak ve hastalar ile yakınlarına çalışma hakkında bilgi verilip gerekli onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler.

Hastaların demografik bilgileri, şikayetleri, özgeçmişindeki hastalıklar, fizik muayene bulguları çalışma formuna kaydedildi. Çalışmaya alınan bütün hastalara 12

derivasyonlu EKG, akciğer grafisi, spiral tomografi çekildi ve tanıları kesinleştirildi. Ayrıca diğer iskemik patolojileri dışlamak için hastalardan biyokimya, hemogram, PT/PTT, D-Dimer, kardiyak enzimler gönderildi ve sonuçları kayıt altına alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan periferik venlerden 5 ml venöz kan örneği alındı. Alınan kanlar acil servis laboratuvarında 10 dakika 3000 rpm devirde (NÜVE, NF-800®) santrifüj edildikten sonra serumu ependorf tüpleri içerisine ayrılarak tüplerin üzerine hasta bilgileri kaydedildi. Tüpler biyokimya laboratuvarında bulunan derin dondurucuda en az -80° C muhafaza edildi.

Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireyler Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Acil servisine nonspesifik şikayetler ile başvuran ve sonuçta sağlıklı olduğu düşünülerek taburcu edilen ve yukarıda bahsedilen dahil etme kriterlerine sahip; hariç tutulma kriterleri bulunmayan 101 sağlıklı gönüllüden benzer şekilde kan örnekleri alındı. Kanlar santrifüj edildikten sonra serumu ependorf tüplerinde dondurucuda saklandı. Barkotlanan serum örnekler kuru buz içinde uygun soğuk zincir sağlanarak Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarlarında çalışılmak üzere gönderildi. Serum İMA düzeylerinin ölçümü için örneklerde hızlı ve kolorimetrik bir yöntem olan Barr-Or yöntemi kullanıldı. Tüm hasta ve kontrol kanları aynı zamanda, aynı ısıda ve aynı cihazda çalışıldı.

Serum Örneklerinin Analizi

Albumin Kobalt Bağlama Testi

Albumine kobaltın azalan bağlanma kapasitesini David Bar ve arkadaşları tarafından geliştirilen hızlı ve kolometrik tayin metoduyla değerlendirildi. 200 microL hasta serumları

cam tüplere eklendi üzerlerine %0,1'lik 50 microL $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Sigma) hafifçe karıştırıldıktan sonra yeterli kobalt albumin bağlanması sağlanması amacıyla 10 dakika beklendi. Renklendirici ajan olarak 50 microL 1,5 mg/mL'lik Dithiothreitol (DTT) (Sigma) eklendi. 2 dakika beklendikten sonra % 0,9'luk NaCl'den 1 mL kobalt ve albumin arasında meydana gelen bağlanmayı durdurmak amacıyla eklenerek reaksiyon durduruldu. Her bir numune için numune körü yapıldı. DTT eklenen aşamada 50 microL 1,5 mg/mL'lik Dithiothreitol (DTT) yerine 50 microL distile su konarak DTT'siz serum kobalt körü hazırlandı. Numune absorbanslar spektrofotometrede 470 nm ölçüldü. DTT'li örneklerdeki renk oluşumu kör tüplerindeki renk oluşumuyla karşılaştırılarak sonuçlar ABSU absorbans ünitesi cinsinden rapor edildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS for Windows® 13.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) programına girildi ve aynı programda analiz edildi. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallians variance analizi (The Mann Whitney U testi ile düzeltilmiş Bonferroni testi) ve IMA seviyesindeki değişikliklerin analizinde Fridman's testi (Wilconox testi ile düzeltilmiş Bonferroni testi) kullanıldı. Ortalamalar, ortalama \pm Standart sapma şeklinde belirtildi. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya 199 kişi alındı. Aort patolojisi içeren hasta grubu 98, sağlıklı kontrol grubu 101 kişi idi. Hasta ve Kontrol gruplarına ait demografik verileri Tablo 2’de verildi.

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

	n (Sayı)	%		n (Sayı)	%
Cinsiyet			Aort Patolojisi Sınıflaması		
			DeBakey Sınıflaması		
Hasta Grubu Kadın	37	37,7	DeBakey Tip 1	22	22,4
Hasta Grubu Erkek	61	62,3	DeBakey Tip 2	28	28,6
Kontrol Grubu Kadın	23	22,7	DeBakey Tip 3a	6	6,1
Kontrol Grubu Erkek	78	77,3	DeBakey Tip 3b	42	42,9
			Stanford Sınıflaması		
TOPLAM	199	100	Stanford A	50	51
			Stanford B	48	49
Başvuru Şikayeti			EKG Bulguları		
			NSR	30	30,6
Göğüs Ağrısı	64	65,3	S.Aritmisi	25	25,5
Karın Ağrısı	48	49	S:Taşikardisi	32	32,7
Sırt Ağrısı	41	41,8	S.Bradikardisi	1	1
Bel Ağrısı	29	29,6	A.Fibrilasyon	10	10,2
Dispne	32	32,7	Akciğer Grafisi Bulguları		
Senkop	17	17,3	Mediasten Geniş	45	45,9
Hematüri	4	4,1	Mediasten Normal	53	54,1
Pulsatil Kitle	5	5,1			
Özgeçmiş Özellikleri			Aort Patolojisi		
			Aort Anevrizması	49	50
HT	89	90,8	Aort Diseksiyonu	7	7,1
Sigara	24	24,5	AA,AD Birlikteliği	13	13,3
Özellik yok	4	4,1	AA,AR Birlikteliği	15	15,3
Diğer	36	36,7	AA,AD,AR Birlikteliği	14	14,3

Hasta grubunun yaş aralığı 19 ile 91 yaş arasındaydı. Hasta grubunun yaş ortalaması \pm SD: 67,91 \pm 12,905, kontrol grubunun yaş ortalaması \pm SD: 53,25 \pm 7,858 olarak bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışma Grubunun Yaş ve Cinsiyet Özellikleri

	Yaş(mean) \pm SD	Cinsiyet (sayı); %
Hasta Grubu	67.91 \pm 12.905	K:37 (%37.7) E:61 (%62.3)
Kontrol Grubu	53.25 \pm 7.858	K:23 (%22.7) E:78 (%77.3)
TOPLAM	60.47 \pm 10.381	K: 60 (% 30,2) E:139 (%69.8)

K: Kadın, E: Erkek, SD: Standart Deviasyon

Hasta grubunun tomografi sonuçları incelendiğinde 98 hastanın 49'nun (%50) aort anevrizması olduğu, 7'sinin (%7,1) aort diseksiyonu olduğu, 13'ünde (%13,3) anevrizma ile diseksiyonun bir arada olduğu, 15'inde (%15,3) anevrizma ile rüptürün bir arada olduğu, 14'ünde (%14,3) ise anevrizma, diseksiyon ve rüptürün bir arada olduğu bulundu (Tablo 2).

Hastaların aort patolojileri, DeBakey sınıflamasına göre incelendiğinde; Tip-1 patolojilerin oranının 22 (%22,4), Tip-2 patolojilerin oranının 28 (%28,6), Tip-3a patolojilerinin 6 (%6,1) ve Tip-3b patolojilerinin 42 (%42,9) hastada olduğu görüldü. Diğer bir sınıflama olan Stanford klasifikasyonuna göre ise; Tip-A patolojiler 50 (%51) hastada, Tip-B patolojiler ise 48 (%49) hastada izlendi.

Hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde göğüs ağrısı 64 (%65,3) en sık başvuru sebebiydi. Diğer şikayetler karın ağrısı 48 (%49), sırt ağrısı 41 (%41,8), bel ağrısı

29 (%29,6), dispne 32 (%32,7), senkop 17 (%17,3), ele gelen pulsatil kitle 5 (%5,1) ve hematüri 4 (%4,1) şeklinde sıralanmaktaydı.

Hastaların acil servise başvuru şikayeti göğüs ağrısı veya karın ağrısı olan beraberinde ayırıcı tanı gerektirecek diğer hastalıklarında araştırılmasına sebep olmuştur. Bu sebeple çekilen Toraks veya Abdomen BT Angiolarında tesadüfi olarak 36 (%36,7) aort anevrizması veya diseksiyonu tespit edildi. Bu hastalarda ön tanıda düşünülen pulmoner tromboemboli, akut mesenter iskemi veya diğer akut batın sebepleri ekarte edildi.

Hastaların Özgeçmiş Özellikleri

Hastaların özgeçmişindeki aort patolojisine sebep olabilecek hastalıklar bakıldığında, HT'nun 89 (%90,8) hastanın özgeçmişinde olduğu görüldü. Aort anevrizma ve diseksiyonuna sebep olan risk faktörleri incelendiğinde, HT'nun birinci sebep olduğu görülmüştür. Ayrıca hasta grubunda sigara tüketimi 24 (%24,5) hastada görülmüştür ve bu hastaların tamamı erkektir. Hasta grubunda 4 (%4,1) hastanın geçmişe ait hiçbir şikayeti veya kronik hastalığı mevcut değildi. 36 (%36,7) hastanın ise özgeçmişinde diabet, bronşit, benign prostat hipertrofisi, hipotiroidi mevcut idi.

Hastaların Vital Bulguları

Nabız ortalaması $85,23 \pm 17,92$, arteriyel sistolik tansiyon ortalaması $143,24 \pm 27,39$, solunum sayısı ortalaması $19,53 \pm 2,92$, ateş ortalaması $36,30 \pm 0,39$, pulse oksimetre ortalaması $96,49 \pm 2,53$ olarak saptanmıştır. Hastaların başvuru anındaki tansiyonları JNC (Joint National Committee)'ye göre değerlendirildiğinde; 49 (%50) hastanın hipertansif, 23

(%23,5) hastanın hipotansif ve 26 (%26,5) hastanın ise normotansif olduğu görüldü (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların Başvuru Anındaki Vital Bulguları

	Ortalama	SD
Vital bulgular		
Ateş	36,3	± 0.39
Nabız	85,23	± 17.92
Solunum	19,53	± 2.92
Tansiyon		
SKB	143,24	± 27.39
DKB	92,26	± 8.96
Satürasyon	96,49	± 2.53

SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, SD: Standart Deviasyon

Hastaların EKG Bulguları

EKG bulguları incelendiğinde, 30 (%30,6) hastada normal sinüs ritmi (NSR), 32 (%32,7) hastada sinüs taşikardisi, 1 (%1) hastada sinüs bradikardisi, 25 (%25,5) hastada sinüs aritmisi, 10 (%10,2) hastada ise atriyal fibrilasyon tespit edilmiştir. Hastalarda mevcut atriyal fibrilasyonun başlangıç zamanı bilinmemektedir (Tablo 2).

Hastaların Akciğer Grafisi Bulguları

Hasta grubuna çekilen akciğer grafilerinde, 53 (%54,1) hastada mediasten genişliği normal olarak izlendi. 45 (%45,9) hastada ise mediasten genişliği artmış olarak bulundu. Hastalara ait tüm demografik veriler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Hastaların İskemi Modifiye Albumin Değerleri

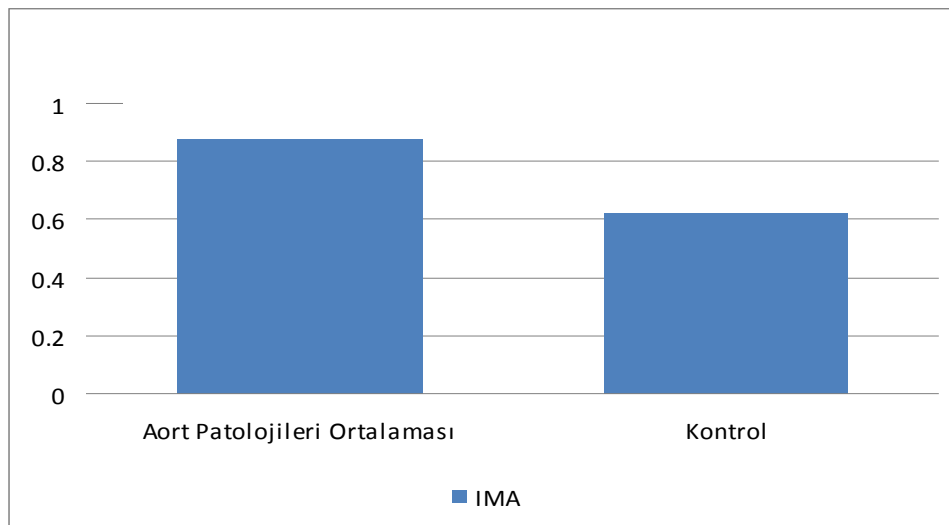
Kontrol grubunda yer alan hastaların İMA değerleri ortalama $0,61692 \pm 0,179739$ olarak saptandı. Aort anevrizması grubunda İMA değerleri ortalama $0,88849 \pm 0,210951$,

Aort diseksiyonu grubunda İMA değerleri ortalama $0,70171 \pm 0,125916$, anevrizma ve diseksiyon grubunda İMA değerleri ortalama $0,97785 \pm 0,235373$, anevrizma ve rüptür grubunda İMA değerleri ortalama $0,83693 \pm 0,169786$, anevrizma, diseksiyon ve rüptürün beraber olduğu grupta İMA değerleri ortalama $0,867 \pm 0,277764$ bulundu. Tüm aort patolojilerinin ortalaması ise $0,876 \pm 0,213564$ bulundu (Tablo 5).

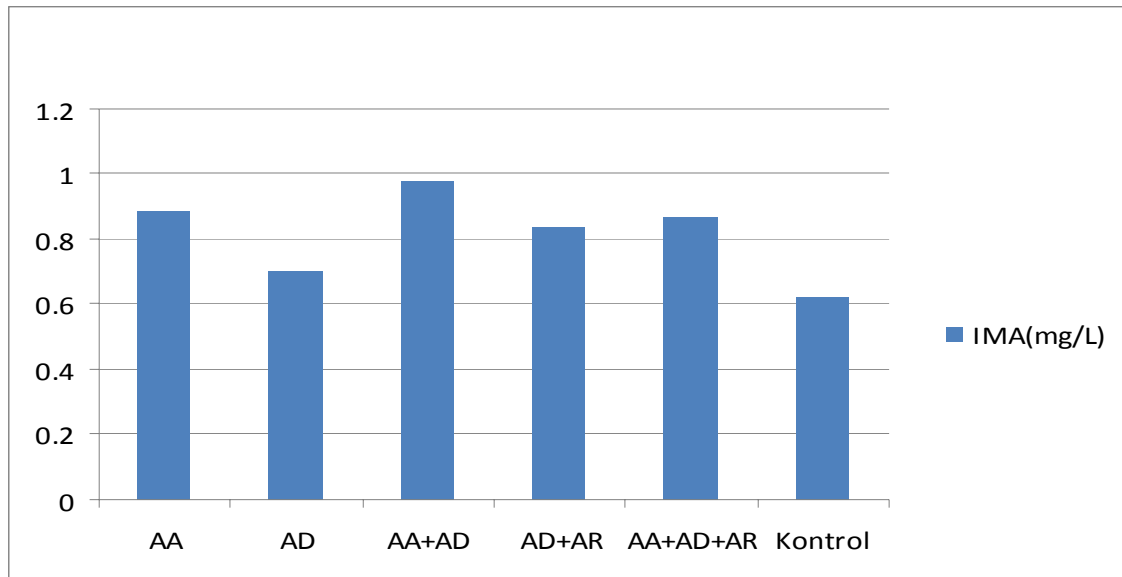
Tablo 5. İMA Değerlerinin Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırılması

	AA	AD	AA, AD Birlikteliği	AA, AR Birlikteliği	AA, AD, AR Birlikteliği	Aort Patolojileri Ortalaması	Kontrol Grubu
n (Sayı)	49	7	13	15	14	98	101
İMA	0.88849	0.70171	0.97785	0.83693	0.867	0,876	0.61692
SD	0.210951	0.125916	0.235373	0.169786	0.277764	0,213564	0.179739

Aort patolojilerinin ortalaması ile kontrol grubu arasındaki İMA değerlerinin karşılaştırılması Grafik 1’de ve aort patolojilerine ait İMA değerlerinin ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırılması Grafik 2’de gösterildi.



Grafik 1. Aort Patolojilerinde İMA Değeri Ortalamasının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması



Grafik 2. Aort Patolojilerine Ait İMA Değerlerinin Kontrol Grubu ile Ayrı Ayrı Karşılaştırılması

Hasta grubunun İMA değerleri, kontrol grubuna ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). Hasta grubunun İMA sonuçları kendi içinde incelendiğinde en yüksek değer aort anevrizması ve diseksiyonunun birlikte olduğu grupta bulunmuştur. Ancak aort patolojileri açısından subgruplar arasındaki İMA sonuçlarının farklılığı istatistiki olarak anlamlı kabul edilmemiştir ($p = 0,126$).

Hastaların Tedavi ve Prognozları

Aort anevrizması veya diseksiyonu sebebiyle acil serviste takip edilen hastalar gerekli bölümlerce (Kalp ve Damar Cerrahisi, Kardioloji) konsülte edildikten sonra bu hastaların 40'si (%40.8) poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi. Kalan 58 hastaya operasyon planlandı. Bu hastaların 36'sı (%36,7) operasyon sonrası şifa ile taburcu edildi, 12'si (%12,3) operasyon sırasında, 10'u (%10,2) operasyon öncesi kaybedildi. Hastalara ait tedavi ve prognozlar Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hasta Grubuna Ait Tedavi ve Prognoz Tablosu

	n (Sayı)	% (Yüzde)
Poliklinik Kontrol	40	40.8
Operasyon+Taburcu	36	36.7
Operasyon+Exitus	12	12.3
Exitus	10	10.2
TOPLAM	98	100

5. TARTIŞMA

Aort anevrizması, aort anevrizma rüptürü ve/veya diseksiyonu ileri yaştaki insanları daha çok etkilemekte olup teknolojik gelişmelere rağmen mortalite oranlarının hala daha yüksek olduğu hastalıklardır. Tanı konmasındaki en önemli aşama; hastalığın akla gelmesidir. Tek bir bulgu veya semptomun tek başına tanı koymada yeterli olamayacağı gibi aort anevrizma ve diseksiyonlu vakaların %40'lık bir kısmında ilk muayenede gözden kaçtığı bilinmektedir.

Sıklığı ile ilgili kesin verilere ulaşmak mümkün olmasa da gelişmiş ülkelerdeki otopsi sonuçlarına dayanarak elde edilen sonuçlara göre Amerika'da her yıl 15.000 kişinin aort rüptürü neticesinde yaşamını yitirdiği bilinmektedir. Literatürde erkek kadın oranı 3:1 olup bizim çalışmamızda ise 61 (%62.3) erkek ve 37 (%37.7) kadın hasta ile karşılaşıldı ve erkek kadın oranı yaklaşık 1,5:1 orandaydı. Pik yaşı olarak literatürde 6. ve 7. dekat aralığı belirtilmekte olup bizim hasta grubumuza bakıldığında da sonuçlar bunu desteklemekteydi ve hasta grubunun yaş ortalaması \pm SD: 67.91 \pm 12.905 bulundu (124,125,126).

Aort anevrizma ve diseksiyonun nedenleri arasında en çok suçlanan sebep, aterosklerotik damar hastalıkları ve bunun bir sonucu olarak ta hipertansiyon gelmektedir. Bizim çalışmamızda da bunu destekleyici sonuçlara ulaşmıştır. Hasta grubunun özgeçmişleri incelendiğinde 89 (%90.8) hastada HT olduğu görülmüştür. Etiyolojide daha az sıklıkta karşılaşılan ancak daha genç popülasyonu etkileyen diğer nedenler ise Marfan sendromu, Ehler-Danlos sendromu ve bazı kollagen doku hastalıklarıdır (127).

Bizim çalışma gruplarımızda özgeçmişinde böyle bir hastalığı olan bulunmamaktaydı. Bununla birlikte birinci derece yakınlarında aort anevrizması ya da diseksiyonu varlığı önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir ancak hastalarımızın hiçbiri soygeçmişlerinde böyle bir özellik belirtmediler. Bu noktada, daha önceki yıllardaki teknolojik gelişmelerdeki yetersizliğinin bu hastalara tanı konamamasına sebep olduğu ve bu sebeple hastaların soygeçmişlerinde aort patolojilerine ait hastalık belirtmemelerinin nedeni olduğu düşünülmüştür (30,31,33).

Etiyolojide suçlanan en önemli neden hipertansiyon olmakla birlikte aort anevrizma ya da diseksiyonlu hastaların kan basınçlarının üç ayrı formda da olabileceği unutulmamalıdır. Yani bu hastalar başvuru anında normotansif, hipotansif veya hipertansif olabilir. Hipertansiyon altta yatan etiyojinin bir sonucu olarak karşımıza çıkabileceği gibi salınan yüksek miktardaki katekolaminlerin sonucu da olabilir. Hipotansiyon ise gelişmiş olan bir rüptür neticesinde, aşırı vagal uyarı sonucu veya gelişmiş bir kardiyak tamponad neticesinde görülebilir. Bizim hastalarımız da daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak %50 oranında hipertansif, %23,5 hipotansif ve %26,5 normotansifler. Buna ek olarak kesin bir kural olmamakla birlikte iki ekstremitede arasındaki kan basıncı farkının 20 mm Hg üzerinde olması da özellikle diseksiyonu olan vakalar için uyarıcı olması gerektiği vurgulanmalıdır. Fizik muayeneleri ve anamnezlerinde karşılaşılan diğer uyarıcı bulgular ise senkop ve bilinç düzeyindeki değişiklikler başta olmak üzere nörolojik değişiklikler, dispne, disfaji, kardiyak tamponad bulguları, yeni başlayan bir üfürüm ve asimetrik nabız varlığıdır (125).

Hastaların en sık olarak belirttikleri yakınma önceki yapılan çalışmalarda ağrı (Göğüs, sırt veya karın ağrısı) olup hastalar ağrıyı patolojik segmentle ilgili olarak farklı lokalizasyonlarda ve farklı karakterlerde belirtmektedirler. Genellikle aort diseksiyonlu hastalar ağrılarını ani başlangıçlı ve yırtılır vasıfta bir ağrı olarak ifade etmektedirler (128).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar da en sık ağrı yakınmasıyla kliniğimize başvurmuşlardı ve bunlar içinde de göğüs ağrısı %65,3 ile en fazla ağrının tarif edildiği lokalizasyondur. Hastalarımızın %49 karın ağrısı, %41'i sırt ağrısı ve %29,6'sı bel ağrısı tarif etmekteydi.

Tanısal amaçlı yapılan görüntüleme yöntemlerinin başında konvansiyonel göğüs grafileri gelmektedir. Kolay ulaşılabilen bu görüntüleme ile aortun genişlemesi sonucunda mediasten genişlemiş olarak izlenmektedir. Bizim hasta grubumuzda mediasten genişliği 45 hastada yani %45.9 hastada karşımıza çıkmıştır. Ultrasound, bilgisayarlı tomografi, anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ekokardiyografi de tanı koymada kullanılan diğer görüntüleme yöntemleridir.

Ayırıcı tanısında aort regürjitasyonu, aort stenozu, miyokard infarktüsü, miyokardit, perikardit, kardiak tamponad, pulmoner emboli, pankreatit, gastroenterit, herniler, plevral efüzyon, torasik outlet sendromu, miyopatiler ve mekanik bel ağrıları bulunmakta olup tanısal amaçlı laboratuvar testleri yardımcı olabilecek ipuçları verebilir. Bu amaçla yapılan laboratuvar tetkiklerinde lökosit miktarında artış, BUN ve kreatinin yüksekliği, troponin ve kreatinin kinaz artışı, hematüri, oligüri yada anüri varlığı, damardan bir sızıntı varlığında ise hemoglobin miktarında düşme görülebilir. Ayrıca son zamanlarda üzerinde çok miktarda çalışmaların yapıldığı D-dimerin da özellikle aort diseksiyonlu hastalarda arttığı gösterilmiştir (129).

Weber ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada acil serviste aort diseksiyonu tanısı ile takip edilen hastalarda D-Dimer seviyesinin cutt-off değeri 0.5 µg/ml olarak alınmış ve sensitivitesi % 100, spesifitesi %68 olarak bulunmuştur. Semptomların başladığı andan itibaren D-Dimer seviyelerinin yükseldiği ve diseksiyonun ilerleyişi ile D-dimer yükselişi

arasında bir ilişkinin olduğu ve özellikle hastanede kaybedilen hastalarda oldukça yüksek düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir (130).

Sbarouni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise akut aort diseksiyonlu ve tek başına kronik anevrizmalı hastalarla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında D- dimer düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmada D-Dimer'in cutt-off değeri 700 ng/ml olarak alınmış ve sensitivitesi %94 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada kronik tanımlanmamış anevrizmalı ve akut aort diseksiyonlu hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış plazma BNP (Brain Natriüretik Peptid) düzeylerinin kontrol grubuna göre bariz bir şekilde yüksek olduğunu saptanmıştır. Farklı olarak D-dimer'in, BNP'nin aksine akut aort diseksiyonu tanısında bir dışlayıcı test olarak kullanılabilceği ve diseksiyon ile kronik dilatasyonun ayırıcı tanısında da kullanılabilceği belirtilmiştir (121).

Bir başka çalışmada Sangiorqi ve arkadaşları aort diseksiyonlarında MMPs (Matriks Metalloproteinler)'i çalışmış ve başvurudan itibaren bir saat içerisinde ELİSA ile ölçülen MMP-9'un, hem Tip-A, hem de Tip-B aort diseksiyonunda seviyesi yüksek bulunmuştur ($P < 0,03$). Ancak bu değer Tip-B diseksiyonlarda subakut dönemde de artmaya devam etmiştir. Bu sebeple MMP-9'un akut ve kronik diseksiyonların ayırımında kullanılamayacağı; ancak akut dönem tanısında yardımcı olabileceği sonucunu ortaya çıkarmıştır (117).

İnsan serum albümininin ilk üç amino asidi kobalt, nikel ve bakır için bağlanma bölgelerini içermektedir, albüminin diğer bölgeleriyle karşılaştırıldığında çok hassas bölgelerdir (138). Akut iskemik durumlarda, Albuminin N-terminus bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve İMA olarak bilinir. Yapılan çalışmalarda İMA için normal değer 85 U/ml (ELİSA) olarak belirlenmiştir (132).

İMA seviyelerinin ırk ve cinsiyetler arasındaki dağılımına bakılmış cinsiyet arasında fark gösterilemezken, ırklar (Siyah ırk ve Kafkas halkı) arasında fark gözlenmiştir. Bunun yanında bazı durumlarda da (Son dönem böbrek hastalığı, bazı neoplazmalar ve karaciğer hastalıkları, hatta maraton koşucularında) İMA seviyesi yükselebilir (140). Birçok fizyolojik değişken de (Egzersiz, hidrasyon gibi) İMA seviyelerini değiştirebilir. Ayrıca düşük albumin seviyeleriyle İMA seviyeleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Testin doğruluğu için albumin seviyelerinin normal aralıkta olmasına dikkat etmek gerekmektedir (131). Çalışmamızda yüksek ve düşük albumin seviyesi olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

Literatürler incelendiğinde İMA düzeyinin, serebral iskemi, miyokard iskemisi, mezenter iskemi, kas iskemisi, pulmoner iskemi gibi akut iskemik olaylarda yüksek olarak gösterilmiştir, bu sebeple İMA'nın tanısal bir markır olarak kullanılabilceği düşünülmüştür (134,135).

İMA'nın bir çok hastalığın tanısında kullanılmak üzere araştırıldığı görülmektedir. Akut göğüs ağrılı hastalarda miyokard iskemisi tanısında İMA ölçümü önerilmektedir. Yapılan geniş bir çalışmada, göğüs ağrısı ile acil servise gelen hastalarda akut koroner sendromun dışlanmasında İMA'nın %90 gibi yüksek oranda negatif prediktif değere sahip olduğu ve negatif kardiyak troponinler ve tanısal olmayan EKG'nin üçünün bir arada değerlendirilmesiyle, negatif prediktif değerinin %97.1 oranına kadar yükseldiği saptanmıştır (136).

Bar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada anjiyografi ile geçici iskemi meydana getirilen hastaların kanlarında İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan anjioplasti ile reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat sonra İMA kan konsantrasyonları iskemi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edilmiştir

(100). Koroner vasospazm ile geçici miyokardiyal iskemi oluşturulan hastalar üzerindeki yapılan çalışmada İMA'nın biyokimyasal bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır (131).

Türedi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, İMA'nın PE tanısını dışlamada alternatif bir markır olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada spiral bilgisayarlı tomografik anjiografi ile PE tanısı konmuş 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü kişide İMA düzeylerine bakıldığında, PE grubunda İMA seviyeleri sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (137). Yine yapılmış başka bir çalışmada, D-dimer ile İMA karşılaştırılmıştır. Bu çalışma 139 PE şüpheli hasta ve 59 sağlıklı kontrol grubundan oluşturulmuş, PE tanısında İMA'nın sensitivitesi %93, spesifitesi %75 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada D-dimer %98.9 oranında sensitif, %62.7 oranında spesifik olarak bulunmuştur. Bu çalışmalar PE'nin dışlanmasında İMA'nın yardımcı olabilecek bir markır olduğunu düşündürmüştür. İMA seviyesindeki yükselme direk doku hipoksisine bağlı gelişen iskemi, infarkt doku oluşumu ve özellikle masif embolilere bağlı gelişen hipotansiyon sonrası gelişen doku hipoksisi ile açıklanmıştır (138).

Menteşe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, USG ve diğer yöntemlerle kesin tanı konulmuş DVT'lu 41 hasta ile 66 gönüllü sağlam bireyde kan İMA düzeylerine bakılmıştır. DVT grubundaki İMA seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaya göre DVT'de, İMA'nın sensitivitesi %80.5, spesifitesi %71.2 olarak bulunmuştur. DVT'ye bağlı İMA yüksekliği, endotel hasarına bağlı oluşan oksidatif ürünler, trombüs ve staz sonucu gelişen iskemi ile açıklanmıştır (139).

Abboud ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada iskemik inme ve hemorajik inme hastalarının yer aldığı iki gruptan 3., 6., 12. ve 24. saatlerde İMA seviyeleri

ölçülmüştür. İskemik inme olan hastalarda İMA seviyeleri 24 saat süresince artmış fakat hemorajik inme olan hastalarda stabil kalmıştır. Elde edilen sonuçlar sağlıklı gönüllülerin oluşturduğu grupla karşılaştırılınca İMA'nın hasta grubunda daha yüksek olduğu sonucu bulunmuştur. İnmeye bağlı direk gelişen iskemi ve inme sonrası halen perfüzyonun sağlanmaya çalışan pneumbra dokusunun canlılığını sağlama amacıyla salınan mediatörler bağlı ortaya çıkan oksidatif ürünler indirek olarak İMA yüksekliğine sebep olurlar (141).

İMA ile ilgili yapılan diğer bir çalışmada ise 33 CO (Karbonmonoksit) zehirlenmeli hasta ile 49 sağlıklı gönüllüyü karşılaştırdıkları çalışmalarında, CO zehirlenmeli hastalarda hem başvuru anında hem de tedavinin üçüncü saatinde kan İMA düzeylerini sağlıklı bireylerden yüksek saptamışlardır. Başvuru anında CO zehirlenmeli hastalarda saptanan COHb (Karboksi Hemoglobin) düzeyleri tedavinin üçüncü saatinde belirgin olarak düşmüş ve tanısal değeri azalmış iken kan İMA seviyelerinde başvuru anında ölçülen değerler ile tedavinin üçüncü saatinde ölçülen değerler arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir. Bu açıdan CO zehirlenmeli hastalarda İMA seviyelerinin sensitif ve COHb seviyelerinden daha stabil alternatif bir parametre olabileceğini belirtmişlerdir. COHb düzeyleri ile İMA seviyeleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu bulunmuş ve bu durum yüksek kan COHb seviyeleri ile ortaya çıkan hipoksik durum ve oksidatif stress durumunun bir yansıması olarak kabul edilmiştir (143).

Aort diseksiyon ve rüptürleri direk olarak İMA artışına sebep olabileceği gibi anevrizmatik genişlemelerde endotel cevabına bağlıda İMA artabilir. Endotel dokusu hemodinaminin sağlanması ve damar tonusunun düzenlenmesi için prostaglandin I2 (PGI2), Nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E (PG E) gibi vazodilatör maddeler salgılar. Ancak hasarlanan endotelden dolayı vazodilatör maddelerin salınımı azalırken, endotelin ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi vazokonstrüktör maddelerin salınımı ise

artmaktadır. Bunun sonucunda da vazospazm meydana gelmekte ve birçok organın kan akımında azalma görülmektedir. Ayrıca endotel hasar sonucu antikoagülan maddelerin yapımında azalır, hasara uğrayan endotel bölgesinde trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumu gerçekleşir. Aktive trombositlerden tromboksan A2 (TxA2) ve serotonin salınımı sonucu vazospazm ve trombosit agregasyonu gerçekleşir. Bu da endotel hasarını fazlalaştırır, hasara uğramış endotelden de mitojen maddeler salgılanarak bir kısır döngü oluşur. Gelişen vazospazm malperfüzyonu arttırmakta, birçok organın kanlanmasını bozmakta, endotel hasarına bağlı ortaya çıkan mediatörler ve reaktif oksijen radikalleri hasarı arttırmakta, biriken trombüs materyali koagülasyon kaskadını ve buna bağlı artan biyokimyasal parametreleri ölçülebilir hale getirmektedir. Bu kısır döngüye bağlı gelişen iskemide ölçülebilen markırlardan biriside İMA'dır. İMA endotel hasarına sebep olabilecek herhangi bir aort patolojisinde artabileceği gibi; diseksiyon ve rüptür sonrası gelişecek hipotansiyon veya hipovolemik şok tablosu da dokularda perfüzyon bozukluğu ve buna bağlı iskemi oluşumuna ve İMA artışına sebep olacaktır.

Görüldüğü gibi İMA, Koroner iskemi, PE, DVT, Hemorajik ve İskemik inme gibi birçok hastalığın tanısında kullanılmak amacıyla araştırılmış bir markırdır. Bizim yaptığımız çalışmada aort patolojilerinde İMA değerleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Aort patolojileri; Aort anevrizması, Aort diseksiyonu, Aort anevrizma ve diseksiyonu, Aort anevrizma ve rüptürü, Aort anevrizma, diseksiyonu ve rüptürü olarak 5 ayrı kategoride incelendi. Bulduğumuz sonuçlar ayrı ayrı ve aort patolojilerinin tümünün ortalaması alınarak sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında her biri anlamlı bulundu ($p<0,001$). Aort patolojileri kendi aralarında karşılaştırıldığında, aort anevrizma ve diseksiyonunu içeren grubun ortalamasının en yüksek (0.97785) değere sahip olduğu, sadece aort diseksiyonu olan grubun ise en düşük (0.70171) değere sahip olduğu görüldü. Ancak İMA

değeri açısından aort patolojileri arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi ($p=0,126$). Çalışmamızda en yüksek İMA değerinin, Aort anevrizma, diseksiyonu ve rüptürünün birlikte olduğu grupta olacağı tahmin edilmişti; ancak bu grubun ortalama İMA değeri (0.867) üçüncü sırada bulundu. Bunun sebebinin hastaneye başvuru zamanı, hastanın mevcut kliniği, tansiyon değerleri ve böbrek fonksiyonları ile alakalı olabileceği düşünülmüştür.

Sonuçta, İskemi durumlarında albuminin metal bağlama kapasitesindeki değişikliklerle meydana gelen albuminin türevlerinin ölçülmesi günümüzde bir çok iskemik hastalığın tanısında önemli olduğu ve kullanılabilir olduğu görülmüştür. İMA ölçümü alternatifi olduğu markırların bir çoğundan daha ucuz ve hızlı bir testtir. Tek bir hastanın İMA seviyesinin belirlenmesi saniyeler almaktadır ve maliyeti kullanılan çoğu markırdan daha düşüktür (137,138,142).

Bizim çalışmamız, benzer şekilde İMA'nın aort anevrizma, diseksiyon ve/veya rüptürü tanısı için kullanılabilir olduğunu göstermiştir. İMA kusursuz bir markır değildir ve yukarıda saydığımız birçok etmen ve hastalıktan etkilenebilir. Bu sebeple yapılacak yeni çalışmalar ile sonuçlar desteklenmelidir.

6. SONUÇLAR

Akut aort diseksiyonu veya rüptürü yaşamı tehdit eden ani başlangıçlı bir durum olup acil tanı ve tedavi gerektirir. Tedaviye rağmen mortalite oranı yüksektir. Tedavi edilmediği zaman, semptomların başlangıcından itibaren ilk 48 saat içerisinde mortalite oranı %50' den yüksektir. Hastalığın genel insidansı bilinmemektedir. ABD'de yılda 5-20 / 1.000.000 vaka izlenmektedir. Ayrıca yapılan otopsi serilerinde % 0,2-0,8 rastlanmaktadır.

Günümüzde acil servisler aort patolojilerinin kesin tanısı koymada BT, USG, EKO, MRG, Angiografi gibi tetkiklerin kullanılması esastır. Kullanılan tanı yöntemlerinin bir kısmı her acil serviste bulunamayacağı gibi bir kısmı pahalı olduğu, bir kısmı için de kalifiye eleman gerekliliği olduğundan aort patolojilerini tanımada kullanılacak ek bir tanısal testlere ihtiyaç vardır. Bu konuda İMA'nın tanıda yardımcı bir markır olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular sonucunda acil servise aort anevrizması, diseksiyonu ve/veya rüptürü şüphesi ile başvuran ve daha sonra radyolojik olarak tanısı kesinleştirilen hasta grubu ile sağlıklı gönüllülerden oluşan hasta grubu arasında İMA değerlerinin farklı olduğunu ve bu farkın istatistiki olarak anlamlı olduğunu saptadık ($p<0,001$). İskemik sürecin başlamasından itibaren İMA değerleri 24 saate kadar yüksek bulunmuştur. Bunun yanında aort patolojileri kendi aralarında incelendiğinde, en yüksek İMA değeri AA+AD grubunda ve en düşük İMA değeri AD grubunda bulunmuştur. Aort

patolojilerini içeren gruplar arasında İMA değerleri arasında farklılık olmasına rağmen bu farkın istatistiki bir değeri olmadığı bulunmuştur ($p= 0,126$).

Aort anevrizması, diseksiyonu ve/veya rüptür gibi acil tanı gerektiren; mortalite ve morbiditesi yüksek hastalıkta, özellikle ileri tanı yöntemlerinin bulunmadığı merkezlerde İMA bakılarak hızlı bir şekilde tanı konması sağlanabilir. Ayrıca aort anevrizması olan hastalarda da İMA seviyesi yüksekliği ileride gelişebilecek diseksiyon veya rüptürünün habercisi olabilir. Bu sebeple hastalarda aylık veya yıllık BT kontrolleri yerine, İMA seviyesi bakılarak anevrizmalı hastalardaki diseksiyon veya rüptür riski takibe alınabilir. İMA ile ilgili yaptığımız bu çalışma, gelecekte yapılacak başka çalışmalarla genişletilebileceği gibi farklı markırlarında aort patolojilerinin laboratuvar tanısında kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

7. ÖZET

AORT ANEVİRİZMASI VE DİSEKSİYONUNDA İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİNİN TANISAL DEĞERİ

Amaç: Aort anevrizması, diseksiyonu ve/veya rüptürü nadir görülen, ileri yaş grubunu etkileyen mortalitesi yüksek hastalıklardır. Tanı koymada güçlükler olup, tanı için daha çok radyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Bunların da gerek maliyet ve gerekse kontrast madde gibi dezavantajları bulunmaktadır. Çalışmamızda aortu ilgilendiren patolojilerde iskemi modifiye albuminin tanısal değerinin belirlenmesini amaçladık.

Yöntem: Acil servise başvurup tanısı spiral BT anjiografi ile doğrulanmış 98 hasta ve 101 kişilik sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Her iki gruptan alınan kan örneklerinden İMA çalışıldı.

Bulgular: Aort anevrizması grubunda İMA değerleri ortalama $0,88849 \pm 0,211$ ($p < 0,001$); aort diseksiyonu grubunda İMA değerleri ortalama $0,70171 \pm 0,126$ ($p < 0,001$); anevrizma ve diseksiyon grubunda İMA değerleri ortalama $0,97785 \pm 0,235$ ($p < 0,001$); anevrizma ve rüptür grubunda İMA değerleri ortalama $0,83693 \pm 0,169$ ($p < 0,001$); anevrizma, diseksiyon ve rüptürün beraber olduğu grupta İMA değerleri ortalama $0,867 \pm 0,278$ ($p < 0,001$); tüm aort patolojilerinin ortalama İMA değeri ise $0,876 \pm 0,214$ ($p < 0,001$) olarak bulundu. Kontrol grubunda yer alan hastaların İMA değerleri ise ortalama $0,61692 \pm 0,179$ olarak bulundu.

Sonuç: İMA değeri, aort anevrizması, diseksiyonu ve/veya rüptürü olan hastalarda istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Ancak İMA değeri, aort patolojilerinin arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($p=0,126$). Aort patolojilerinde kesin tanı angiografi olmakla birlikte, spiral BT angiografi halen en çok tercih edilen tanı yöntemidir. Aort patolojisi geliştiğinden şüphe edilen hastaların tanısında İMA kullanılabilir tanı ve takip markırları olabilme potansiyeline sahiptir.

Anahtar Kelimeler: İskemi Modifiye Albumin, Aort Anevrizması, Aort Diseksiyonu, Aort Rüptürü

8. SUMMARY

DIAGNOSTIC VALUE OF ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN IN AORTIC ANEURYSM AND DISSECTION

Objective: Aortic aneurysm, dissection and/or rupture are rare diseases which effect elderly people and have high mortality rates. There are some difficulties in diagnosis and radiologic procedures are preferred for diagnosis. These procedures have disadvantages like high costs and contrast agent uptake. In our study we purposed to determine the diagnostic value of ischemia modified albumin in aortic pathologies.

Method: 98 patient which applied emergency room and their diagnosis was confirmed with spiral BT angiography and the control group which include 101 healthy people were included in the study. The ischemia modified albumin studied in blood samples which were taken from both groups.

Findings: The average value of ischemia modified albumin was found $0,88849 \pm 0,211$ ($p < 0,001$) in aortic aneurysm group; $0,70171 \pm 0,126$ ($p < 0,001$) in aortic dissection group; $0,97785 \pm 0,235$ ($p < 0,001$) in aneurysm and dissection group; $0,83693 \pm 0,169$ ($p < 0,001$) in aneurysm and rupture group; $0,867 \pm 0,278$ ($p < 0,001$) in the group which aneurysm, dissection and rupture are together; the average value of ischemia modified albumin of all aortic pathologies was found $0,876 \pm 0,214$ ($p < 0,001$). The average value of ischemia modified albumin of patients which were in control group was found $0,61692 \pm 0,179$.

Conclusion: Ischemia modified albumin value was found statistical significant in patients which have aortic aneurysm, dissection and/or rupture ($p < 0,001$). But the İMA value has not a statistical significant difference between aortic pathologies ($p = 0,126$). Although angiography is the definitive diagnostic method in aortic pathologies, spiral BT angiography is still most preferred diagnostic method. Ischemia modified albumin has a potential to be a diagnostic and following marker for patients which has suspected aortic pathology.

Key Words: Ischemia modified albumin, Aortic aneurysm, Aortic dissection, Aortic rupture

9. KAYNAKLAR

1. Marill KA. Serum D-dimer is a sensitive test for the detection of acute aortic dissection: A pooled meta-analysis. *The Journal of Emergency Medicine*.2008;43;367-76.
2. Moriyama Y, Toyokira H, Koga M. Influence of aortic dissection on the clotting-fibrinolysis system and platelet function. *Int J Angiol* 1998;7:65-7.
3. Fikar CR, Koch S. Etiologic factor of acute aortic dissection in children and young adults. *Clinical Pediatrics* 2000;39:71-80.
4. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatli O, Turan I, Ucar U, Russell RM, Topbas M. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med*. 2008 Feb;26:202-5.
5. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi 2*. Cilt Ankara, 1995;21-97.
6. Ferner H, Staubesand J. *Sobotta İnsan Anatomisi Atlası 2* 1985;59.
7. Zwiebel WJ, Pellerito JS. *Introduction to Vascular Ultrasonography* 5th ed. W B Saunders Co (2005).

8. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Johnson JM. Diagnostic Ultrasound 3rd ed. Mosby (2005).
9. Almahameed A, Latif AA, Graham LM. Managing abdominal aortic aneurysms: Treat the aneurysm and the risk factors. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2005;72(10):877-888.
10. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Pathologic Basis of Disease* 5th ed. W B Saunders Co 1994;247-249.
11. Ring WS. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Aortic Aneurysm, Sinus of Valsalva Aneurysm, and Aortic Dissection. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:147-163.
12. Prokop M, Galanski M. *Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body*. Thieme (2003).
13. Isselbacher EM. Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms. *Circulation*. 2005;111:816-828.
14. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(12):2605-2613.
15. Ernst CB. Abdominal Aortic Aneurysm. *N Engl J Med*. 1993;328:1167-1172..

16. Norman PE, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm: the prognosis in women is worse than in men. *Circulation*. 2007;115(22):2865-2869.
17. Brady AR, Fowkes FG, Thompson SG, Powell JT. Aortic aneurysm diameter and risk of cardiovascular mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(7):1203-1207.
18. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, Barone GW, Bandyk D, Moneta GL, Makhoul RG. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results.
19. Rakita D, Newatia A, Hines JJ, Siegel DN, Friedman B. Spectrum of CT findings in rupture and impending rupture of abdominal aortic aneurysms. *Radiographics*. 2007;27(2):497-507.
20. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet*. 1998;352(9141):1649-1655.
21. Powell JT, Brady AR. Detection, management, and prospects for the medical treatment of small abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(2):241-245.
22. Shimizu K, Mitchell RN, Libby P. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(5):987-994.

23. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Powell JT; UK Small Aneurysm Trial Participants. Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance. *Circulation*. 2004;110(1):16-21.
24. Robbins RC, McManus RP, Mitchell RSet al: Manangment of patients with intramural hematoma of the Thoracic aorta. *Circulation*, suppl. II, 1993; 88:1.
25. Murray CA, Edwards JE et al: The morphology of ascending aortic aneurysms. *Hum pathol* 1983; 14:810.
26. De Bakey ME, beall AC Jr, Cooley DA et al: Dissecting aneursym of the aorta . *Surg Clin North Am* 1966; 46:1045.
27. Hirst AE, Johns VJ, Kime SW: Dissecting aneursym of the aorta : a rewiew of 505 cases. *Medicine* 1958;37 :217.
28. Levinson DC, Edmeades DT, Griffth GC: Dissecting aneursym of the aorta: its clinical, electrocardiographic and labrotary features. A report of fifty-eight autopside cases . *Circulation* 1950; 1:360.
29. DeBakey ME, McCollum CH, Crawford ES et al: Dissecting aneursym of the aorta :twenty-year follow-up of five hundred twenty-seven patient treated surgically. *Surgery* 1982; 92:1118.
30. Cohn LH. *Cardiac Surgery in the Adult* 3rd ed. McGraw-Hill (2008).
31. Tsai TT, Nienaber CA, Eagle KA. Acute aortic syndromes. *Circulation*. 2005;112(24):3802-3813.

32. Smith AD, Schoenhagen P. CT imaging for acute aortic syndrome. *Cleve Clin J Med.* 2008;75(1):7-24.
33. Nienaber CA, Eagle KA. Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management: Part II: therapeutic management and follow-up. *Circulation.* 2003;108(6):772-778.
34. Baer S, Goldburgh HL: The varied clinical syndromes produced by dissecting aneurysm. *Am Heart J.* 1948;35:198.
35. DeSanctis RW, Doroghazi RM, Austen WG, Buckley MJ: Aortic dissection. *N Engl J Med* 1987;317:1060.
36. Robert WC: Aortic dissection : anatomy, consequences and causes. *Am Heart J* 1981; 101:195.
37. Gore I: Pathogenesis of dissecting aortic aneurysm aorta. *Arch Pathol* 1953; 55:142.
38. Procter CD, Hollier LH. Takayasu's arteritis and temporal arteritis. *Ann.Vasc Surg.* 1992;6:195-198.
39. Haris M: Dissecting aneurysm of the aorta due to giant cell arthritis. *Br Heart J* 1968; 30:840.
40. Nakashima Y, Kurzumi T, Sueshiji K, et al: Dissecting aneurysm : a clinicopathologic and histopathologic study of 111 autopsied cases. *Hum Pathol* 1990; 21: 291-6.

41. Abbott ME: Coarctation of the aorta of the adult type. *Am Heart J* 1928; 3:381.
42. Reifenshtein GH, Levine SA, Gross RE: Coarctation of the aorta. A review of 104 cases of “adult type”, 2 years of age or older. *Am Heart J* 1947; 33:146.
43. Guo D, Hasham S, Kuang S Q, Vaughan CJ, Boerwinkle E, Chen H, Abuelo D, Dietz HC, Basson CT, Shete SS, Milewicz DM. Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections : Genetic Heterogeneity With a Major Locus Mapping to 5q13-14. *Circulation*. 2001;103:2461-2468.
44. Nistri S, Sorbo MD, Marin M, Palisi M, Scognamiglio R, Thiene G. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. 1999;82:19-22.
45. Chung AW, Au Yeung K, Sandor GG, Judge DP, Dietz HC, van Breemen C. Loss of elastic fiber integrity and reduction of vascular smooth muscle contraction resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in the thoracic aortic aneurysm in Marfan Syndrome. *Circulation Research*. 2007;101:512-522.
46. Hasham SN, Willing MC, Guo DC, Muilenburg A, He R, Tran VT, Scherer SE, Shete SS, Milewicz DM. Mapping a locus for familial thoracic aortic aneurysms and dissections (TAAD2) to 3p24–25. *Circulation*. 2003;107(25):3184-3190.
47. Vaughan CJ, Casey M, He J, Veugelers M, Henderson K, Guo D, Campagna R, Roman MJ, Milewicz DM, Devereux RB, Basson CT. Identification of a chromosome 11q23.2-q24 locus for familial aortic aneurysm disease, a genetically heterogeneous disorder. *Circulation*. 2001;103(20):2469-2475.

48. Coady MA, Davies RR, Roberts M, Goldstein LJ, Rogalski MJ, Rizzo JA, Hammond GL, Kopf GS, Elefteriades JA. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. *Arch Surg.* 1999;134(4):361-367.
49. Cooley DA, Wakasch DC, Hallman GL : Acute dissecting ascending aortic aneurysm resulting from coronary arteriography: successful surgical treatment. *Chest* 1972 ;61:317.
50. Benedict JS, Buhl TL, Henney RP: Acute aortic dissection during cardiopulmonary bypass. Successful treatment of three patient. *Arch Surg* 1974; 108:810.
51. Demers P, Miller C, Scott Mitchell R, Kee ST, Lynn Chagonjian RN, Dake MD. Chronic traumatic aneurysms of the descending thoracic aorta: mid-term results of endovascular repair using first and second-generation stent-grafts. *Eur J Cardiothorac Surg*2004;25(3):394-400.
52. Kato N, Dake MD, Miller DC, Semba CP, Mitchell RS, Razavi MK, Kee ST. Traumatic thoracic aortic aneurysm: treatment with endovascular stent-grafts. *Radiology.*1997;205(3):657-662.
53. Rousseau H, Soula P, Perreault P, Bui B, Janne d'Othée B, Massabuau P, Meites G, Concina P, Mazerolles M, Joffre F, Otal P. Delayed treatment of traumatic rupture of the thoracic aorta with endoluminal covered stent. *Circulation.*1999;99(4):498-504.
54. O'Gara PT, DeSanctis RW. Acute aortic dissection and its variants. Toward a common diagnostic and therapeutic approach. *Circulation.*1995;92(6):1376- 1378.

55. 17. Feigl D, Feigl A, Edwards JE. Mycotic aneurysms of the aortic root. A pathologic study of 20 cases. *Chest* 1986;90(4):553-557.
56. Golledge J, Clancy P, Jamrozik K, Norman PE. Obesity, adipokines, and abdominal aortic aneurysm: Health in Men study. *Circulation* 2007;116(20):2275- 2279.
57. Vorp DA, Vande Geest JP. Biomechanical determinants of abdominal aortic aneurysm rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(8):1558-1566.
58. Herron GS, Unemori E, Wong M, Rapp JH, Hibbs MH, Stoney RJ. Connective tissue proteinases and inhibitors in abdominal aortic aneurysms. Involvement of the vasa vasorum in the pathogenesis of aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb* 1991;11(6):1667-1677.
59. Wolinsky H, Glogov S: Structural basis for the static mechanical properties of the aortic media. *Circ Res* 1964; 14:400.
60. Prokop EK, Palmer RF, Wheat MW: Hydrodynamic forces dissecting aneurysm. In vitro studies in a Tygon model and in dog aortas. *Circ Res* 1970; 27:121.
61. Patel HJ, Deeb GM. Ascending and arch aorta: pathology, natural history, and treatment. *Circulation* 2008;118:188-195.
62. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, Elefteriades JA. Yearly Rupture or Dissection Rates for Thoracic Aortic Aneurysms: Simple Prediction Based on Size. *Ann Thorac. Surg.* 2002;73:17–28.
63. Doroghazi RM, Slater EE: Aortic dissection. McGraw-Hill, New York 1983.

64. Heath D, Edwards JE, Smith LA: The reologic significance of medial necrosis and dissecting aortic aneursym of the ascending aorta in association with calcific aortic stenosis. *Proc Mayo Clin* 1958; 33:228.
65. Conston AS: Healed Dissecting aneursym. *Arch Pathol* 1949; 48:309.
66. Eigel P, Hopp H, Sold M, Elert O: Successful managment of dissection of the aortic root during aortic valve replacement. *Thorac Cardiovasc Surg* 1986, 34:92.
67. Pomerance A, Yacoub MH, Gala G: The surgical Pathology of aortic aneursym. *Histopathology* 1977;1:227.
68. Hirst AE, Johns VJ, Kime SW: Dissecting aortic aneursym aorta: a review of 505 cases. *Medicine* 1958; 37:217.
69. Weismann AD, Adams RD. Neurologic complications of dissecting aortic aneursym, *Brain* 1944; 67:69.
70. Miller DC, Mitchell RS, Oyer PE et al: Independent determitants of operative mortality for patients with aortic dissection . *Circulation* 1984; 70:1153. 54.
71. Eagle KA, DeSanctis RW: Aortic dissection. *Curr Probl Cardiol* 1989; 14:225.
72. Millward DK, Robinson NJ, Cragie E: Dissecting aortic aneursym diagnosed by echocardiography in a patient with rupture of the aneursym into the right atrium. Rare cause for continuous murmur. *Am J Cardiol* 1972; 30:427.

73. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, Evangelista A, Fattori R, Suzuki T, Oh JK, Moore AG, Malouf JF, Pape LA, Gaca C, Sechtem U, Lenferink S, Deutsch HJ, Diedrichs H, Marcos y Robles J, Llovet A, Gilon D, Das SK, Armstrong WF, Deeb GM, Eagle KA. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000; 283(7):897-903.
74. Sutton D. *Textbook of Radiology and Medical Imaging* 5th ed. Churchill Livingstone (1993).
75. Nienaber CA, Von Kodolitsch Y, Nicolas V et al. The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures. *N Engl J Med* 1993 ; 328:1.
76. Ballal RS, Nanda NC, Gatewood R et al. Usefulness of transesophageal echocardiography in assessment of aortic dissection . *Circulation* 1993;84:199.
77. Cigarroa JE, Isselbacher EM, DeSanctis RW, Eagle KA. Diagnostic imaging in the evaluation of suspected aortic dissection. Old standards and new directions. *N Engl JMed* 1993; 328:35.
78. Mohr-Kahaly S, Erbel R, Renollet H, Wittlich N, Drexler M, Oelert H, Meyer J. Ambulatory follow-up of aortic dissection by transesophageal twodimensional and color-coded Doppler echocardiography. *Circulation* 1989;80(1):24-33.
79. Pearson AC, Castello R, Labovitz AJ: Safety and utility of transesophageal echocardiography in the critically ill patients. *Am Heart J* 1990;119:1083.

80. Geibel A, Kasper W, Behroz A et al: Risk of transesophageal echocardiography in awake patients with cardiac diseases. *Am J Cardiol* 1988; 62:337.
81. Sommer T, Fehske W, Holzknrecht N, Smekal AV, Keller E, Lutterbey G, Kreft B, Kuhl C, Gieseke J, Abu-Ramadan D, Schild H. Aortic dissection: a comparative study of diagnosis with spiral CT, multiplanar transesophageal echocardiography, and MR imaging. *Radiology* 1996;199(2):347-352.
82. Petasnic JP. Radiologic evaluation of aortic dissection. *Radiology* 1991; 180:297.
83. Waluch V, Braley WG: NMR even echo rephasing in slow laminar flow. *J Comput Asist Tomogr* 1984; 8:594.
84. Von Schulthess GK, Augustiny N: Calculation of T2 values versus phase imaging for the distinction between flow and thrombus in MR imaging. *Radiology* 1987; 164:549. 55.
85. Sprouse LR 2nd, Meier GH 3rd, Lesar CJ, Demasi RJ, Sood J, Parent FN, Marcinyck MJ, Gayle RG. Comparison of abdominal aortic aneurysm diameter measurements obtained with ultrasound and computed tomography: Is there a difference?. *J Vasc Surg*. 2003;38(3):466-471.
86. Dapunt OE, Galla JD, Sadeghi AM, Lansman SL, Mezrow CK, de Asla RA, Quintana C, Wallenstein S, Ergin AM, Griep RB. The natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107(5):1323-1332.
87. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW Jr, Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS; Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for

- Vascular Surgery. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg.* 2003;37(5):1106-1117.
88. Brown PM, Pattenden R, Vernooy C, Zelt DT, Gutelius JR. Selective management of abdominal aortic aneurysms in a prospective measurement program. *J Vasc Surg.* 1996;23(2):213-220.
89. Gadowski GR, Pilcher DB, Ricci MA. Abdominal aortic aneurysm expansion rate: effect of size and beta-adrenergic blockade. *J Vasc Surg.* 1994;19(4):727- 731.
90. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW, Ballard DJ, Messina LM, Gordon IL, Chute EP, Krupski WC, Busuttill SJ, Barone GW, Sparks S, Graham LM, Rapp JH, Makaroun MS, Moneta GL, Cambria RA, Makhoul RG, Eton D, Ansel HJ, Freischlag JA, Bandyk D; Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study.
91. Lindsay JJ, Hurst JW: Clinical features and prognosis in dissecting aneurysm of the aorta . *Circulation* 1967: 35:880.
92. Glower DD, Fann JI, Sperier RH, et al: Comparison of medical and surgical therapy for uncomplicated descending aortic dissection. *Circulation* 1990; 82:39.
93. Crawford ES, Crawford JL. Diseases of the aorta. Williams and Wilkins, Baltimore, 1984.

94. 94-Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell R;Robbins Basic Pathology: 8th Edition With student consult Online Access 2009;17:19.
95. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K: Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein Eng.* 1999;12(6): 439-46.
96. Carter DC, Ho JX: Structure of serum albumin. *Adv Protein Chem.*1994;45:153-203.
97. Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M and Suyama T: *Biotechnol. Blood Proteins.*1993;227: 293-298.
98. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV: A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med.* 2000;19: 311–5.
99. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H: Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem.*2003;49: 581–5.
100. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuisen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW: Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J.*2001;141: 985–91.
101. Robert H. Christenson,, Show Hong Duh,Wendy R. Sanhai, Alan H.B. Wu, Verena Holtman, Pennell Painter, Elizabeth Branham, Fred S. Apple, MaryAnn Murakami, and Deborah L. Morris: Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for

- Assessment of Acute Coronary Syndrome Patients: A Multicenter Study Clinical Chemistry.2001;47:3464–470.
102. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E: Characterization of the Co²⁺ and Ni²⁺ Binding Amino Acid Residues of the N-terminal Human Albumin. Eur J Biochem.2001;268: 42-47.
 103. Gary J. Fagan, PhD Hollie Wayment, PhD Deborah L. Morris, MS Peter A. Crosby: MEngSci The Albumin Cobalt Binding Test: Analytical Performance of a New Automated Chemistry Assay for the Detection of Ischemia Modified Albumin (IMA™) Journal of Clinical Ligand Assay.2002;25: 178–187.
 104. Cobbe SM, Poole-Wilson PA: The time of onset and severity of acidosis in the myocardial ischemia. J Mol Cell Biol.1980;12:745–60.
 105. Levine RL: Ischemia: From acidosis to oxidation. FASEB J.1993;7:1242–1246.
 106. Zweier JL: Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart: evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. J Biol Chem.1988;263: 1353–1357.
 107. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, Berenshtein E, Uretzky G, Kitrossky N: Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: Possible predictive criteria for tissue injury. Proc Natl Acad Sci.1993;90:1102–1106.
 108. McCord JM: Oxygen derived free radicals in post-ischemic tissue injury: N Engl J Med.1985;312:159–163.

109. Wardman P, Candeias LP: Fenton Centennial Symposium. Fenton Chemistry: An Introduction. *Radiation Research*.2006;145:523–531.
110. Samuni A, Aronovitch J, Goldinger D, Chevion M, Czapski G: On the cytotoxicity of vitamin C and Metal ions. A Site-specific fenton mechanism. *Eur J Biochem*.1983;137:119-124.
111. Marx G, Chevion M: Site-specific modification of albumin by free radicals. *Biochem J*.1985;236:397–400.
112. Lassac JP, Sakar B: Characterization of the copper (II) and nickel(II) transport site of human serum albumin. Studies of copper (II) and nickel (II) binding to peptide 1-24 of human serum albumin by ^{13}C and ^1H NMR spectroscopy. *Biochemistry*.1984; 2831–2838.
113. Mohanakrishnan P, Chignell CF, Cox RH: Chloride ion nuclear magnetic resonance spectroscopy probe studies of copper and nickel binding to serum albumins. *J Pharm Sci*.1985;74(1):61-62.
114. Bal W, Christodoulou J, Sadler P, Tucker A: Multi-metal binding site of serum albumin. *J Inorganic Biochem*.1998;70:33-39.
115. Sokolowska M, Krezel A, Dyba M, Szewczuk Z, Bal W: Short peptides are not reliable models of thermodynamic and kinetic properties of the N-terminal metal binding site in serum albumin. *Eur J Biochem*.2002;269:1323-1331.
116. Hazui H, Nishimoto M, Hoshiqa M, Negoro N, Muraoka H, Murai M, et al. Young adult patients with short dissection length and thrombosed false lumen without ulcer-

like projections are liable to have false-negative results of D-dimer testing for acute aortic dissection based on a study of 113 cases. *Circ J*.2006;70(12):1598-601.

117. Sangiorqi G, Trimarchi S, Mauriello A, Righini P, Bossone E, Suzuki T, et al. Plasma levels of metalloproteinases-9 and -2 in the acute and sub acute phases of type A and type B aortic dissection. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006;7(5):307-15.
118. Shinohara T, Suzuki K, Okada M, Shigai M, Shimizu M, Maehara T, et al. Soluble elastin fragments in serum are elevated in aortic dissection. *J Cardiol* 2004;43(2):96-7.
119. Suzuki T, Katoh H, Touchier Y, Hasegawa A, Kurabayashi M, Ohira A, et al. Diagnostic implications of elevated levels of smooth-muscle myosin heavy-chain protein in acute aortic dissection. The smooth muscle myosin heavy chain study. *Ann Intern Med* 2000;133 (7):537-41.
120. Sugano Y, Anzai T, Yoshikawa T, Satoh T, Iwanaga S, Hayashi T, et al. Serum C-reactive protein elevation predicts poor clinical outcome in patients with distal type acute aortic dissection: association with the occurrence of oxygenation impairment. *Int J Cardiology* 2005;102(1):39-45.
121. Sbarouni E, Georgiadou P, Marathas A, Geroulanos S, Kremasinos DT. D-Dimer and BNP levels in acute aortic dissection. *Int J Cardiol* 2007;122(2):170-2.

122. Bonnefoy E, Godon P, Kikorian G, Chabaud S, Touboul P. Significance of serum troponin I elevation in patients with acute aortic dissection of the ascending aorta. *Acta Cardiol* 2005;60(2):165-70.
123. Hazui H, Negoro N, Nishimoto M, Muraoka H, Muraik M, Takeshita H, et al. Simple and useful tests for discriminating between acute aortic dissection of the ascending aorta and acute myocardial infarction in the emergency setting. *Circ J* 2005;69(8):958-61.
124. Sutherland A, Escano J, Coon TP. D-dimer as the sole screening test for acute aortic dissection: a review of the literature. *Ann Emerg Med*. Oct 2008;52(4):339-43.
125. Spittell PC, Spittell JA Jr, Joyce JW, Tajik AJ, Edwards WD, Schaff HV, et al. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990). *Mayo Clin Proc*. Jul 1993;68(7):642-51.
126. von Kodolitsch Y, Nienaber CA, Dieckmann C, Schwartz AG, Hofmann T, Brekenfeld C, et al. Chest radiography for the diagnosis of acute aortic syndrome. *Am J Med*. Jan 15 2004;116(2):73-7.
127. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for abdominal aortic aneurysm: recommendation statement. *Ann Intern Med*. Feb 1 2005;142(3):198-202.
128. Spiegel EA, Wassreman S. Experimentalstudien uber die Entsehungdes Aortenschmerzes und seine Leitung zum zentralnervensystem. *Ztschr F. d. ges. Exper Med*. 1926;52:180-196.

129. Suzuki T, Distanto A, Zizza A, Trimarchi S, Villani M, Salerno Uriarte JA, et al. Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience. *Circulation*. May 26 2009;119(20):2702-7.
130. Weber T, Hogler S, Auer J, et al. D-dimer in acute aortic dissection. *Chest* 2003;123:1375–8.
131. Cho DK, Choi JO, Kim SH, Choi J, Rhee I, Ki CS, Lee SC, Gwon HC. Ischemiamodified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm. *Coron Artery Dis* 2007; 18:83-7.
132. Keating L, Bengler JR, Beetham R, Bateman S, Veysey S, Kendall J, Pullinger R. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emerg Med J* 2006; 23:764-8.
133. Govender R, De Greef J, Delpont R, et al. Biological variation of ischaemia-modified albumin in healthy subjects. *Cardiovasc J Afr*. May-Jun 2008;19(3):141-144.
134. Lowe GD. Factor IX and thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 115:507-13.
135. Prydz H, Camerer E, Rottingen JA, Wiiger MT, Gjernes E. Cellular consequences of the initiation of blood coagulation. *Thromb Haemost* 1999; 82:183-92.
136. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, Christenson RH, Collinson PO, Goodacre SW, Januzzi JL, Jesse RL, Kaski JC, Kontos MC, Lefevre G, Mutrie D, Sinha MK, Uettwiller-Geiger D, Pollack CV. Meta-analysis of ischemia-modified albumin o rule

- out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J* 2006; 152:253-62.
137. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Karahan SC, Yilmaz SE, Eroglu O, Nuhoglu I, Turan I, Topbas M: Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*.2007;25(7):770-3.
138. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Topbas M, Karahan SC, Yeniocak S, Turan I, Eroglu O, Ucar U, Karaca Y, Turkmen S, Russell RM: The value of ischemia-modified albumin compared with d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respir Res*.2008;30(9):49.
139. Mentese A, Mentese U, Turedi S, Gunduz A, Karahan SC, Topbas M, Turan A, Patan T, Turkmen S, Okur G, Eminagaoglu MS. Effect of deep vein thrombosis on ischaemia-modified albumin levels. *Emerg Med J* 2008; 25:811-4.
140. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(2-3):216-220.
141. Turedi S, Cinar O, Kaldirim U, Mentese A, Tatli O, Cevik E , Tuncer SK, Gunduz A, Yamanel L, Karahan SC. Ischemia-modified albumin levels in carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 2010 (Baskıda).
142. Gunduz A, Mentese A, Turedi S, Karahan SC, Mentese U, Eroglu O, Turkmen S, Turan I, Ucar U, Russell R, Balaban F: Serum ischaemia-modified albumin increases in critical lower limb ischaemia. *Emerg Med J*. 2008; 25(6): 351-3.