

Klinik Araştırma

Serum Albumin Düzeyleri ile Akut Pulmoner Emboli Klinik Formları Arasındaki İlişki*

Selda TELO^{1,a}, Mutlu KULUÖZTÜRK²

¹Fırat Üniversitesi Diş Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, akut pulmoner emboli (PE) hastalarında albumin düzeylerindeki değişiklikleri araştırmak ve klinik formlarında ki tanı değerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Göğüs Hastalıkları Kliniğine başvuran ve PE tanısı konan toplam 110 olgu retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. PE hastaları klinik formlarına göre 28 masif 33 submasif ve 49 masif olmayan olmak üzere üç gruba ayrıldı. Serum albumin, CRP, D-dimer düzeyleri ve diğer parametrelerde ki farklılıklar üç grup arasında analiz edildi.

Bulgular: Serum albumin düzeyleri, masif grupta, submasif ve nonmasif gruba göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu (sırasıyla, p =0.003 ve p =0.001). CRP düzeyleri masif grupta non masif gruba göre istatistiksel olarak yüksek bulundu p =0.027. Sağ ventrikül çapı ile albumin arasında negatif korelasyon olduğu belirlendi (r =-0.26, p =0.005). Masif emboliyi öngörmeye ROC analizi ile albumin kesme değeri ≤3,35 olarak alındığında, albumin duyarlılığı %79 ve özgüllüğü %70 (AUC = 0.75,% 95 CI = 0.64-0.85, p =0.001) olarak bulundu.

Sonuç: Bir negatif akut faz reaktanı olan albuminin masif PE'de ki düşük seviyeleri artmış bir inflamatuvar durumu yansıyor olabilir. Ayrıca düşük albumin düzeyleri akut pulmoner embolinin şiddetini göstermede bir indikatör olabilir.

Anahtar Sözcükler: Albumin, Pulmoner Emboli, İnflamasyon, Sağ Ventrikül Çapı.

ABSTRACT

The Relationship Between Serum Albumin Levels and Clinical Forms of Acute Pulmonary Embolism

Objective: The aim of this study is to investigate the changes in albumin levels in patients with acute pulmonary embolism (PE) and to evaluate the diagnostic value in clinical forms of PE.

Material and Method: One hundred ten patients who applied to Chest Diseases Clinic and were diagnosed with PE were included in the study retrospectively. PE patients were divided into three groups as 28 massive, 33 submassive and 49 nonmassive, according to the clinical form. Differences in serum albumin, CRP and D-dimer results and other markers were analyzed among the three groups.

Results: Serum albumin levels were found to be statistically lower in the massive group compared to the submassive and nonmassive groups (p =0.003 and p =0.001, respectively). CRP levels were statistically higher in the massive group than the non-massive group p =0.027. There was a negative correlation between right ventricular diameter (RVD) and serum albumin levels (r =-0.26, p =0.005). When albumin cut-off value was taken as ≤3.35 to predict massive embolism by ROC analysis, albumin sensitivity was found to be 79% and specificity to be 70% (AUC = 0.75, 95% CI = 0.64-0.85, p =0.001).

Conclusion: Albumin is known as a negative acute phase reactant and its lower levels in massive PE may reflect an increased inflammatory state. Also, low albumin levels can be an indicator of the severity of acute pulmonary embolism.

Keywords: Albumin, Pulmonary Embolism, Inflammation, Right Ventricular Diameter.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Telo S, Kuluöztürk M. Serum Albumin Düzeyleri ile Akut Pulmoner Emboli Klinik Formları Arasındaki İlişki. Fırat Tıp Dergisi 2021; 26(3): 160-164.

How to cite this article: Telo S, Kuluozturk M. The Relationship Between Serum Albumin Levels and Clinical Forms of Acute Pulmonary Embolism. Fırat Med J 2021; 26(3): 160-164.

Akut pulmoner emboli (PE), pulmoner arterin kısmi veya tam olarak tıkanmasına neden olan bir klinik ve patofizyolojik pulmoner dolaşım bozukluğudur (1). PE herhangi bir belirti göstermeden yada ani şok ve ölümlerle gerçekleşebilen geniş bir semptom çeşitliliği gösteren vasküler acil bir durumdur (2). Kronik inflamatuvar durumlarda artmış bir venöz tromboembolizm riski vardır ve aynı zamanda akut tromboz sırasında inflamatuvar mediyatörlerin up-regülasyonu görülmektedir (3). PE'deki inflamatuvar yanıtta bazı inflamatuvar belirteçlerin tanı ve prognozda potansiyel değerleri ortaya

konulmuştur. C-reaktif protein (CRP) venöz tromboembolizmde iyi bilinen kapsamlı olarak çalışılmış bir inflamasyon ve doku hasarı belirticidir (4, 5). Birkaç çalışmada, PE'yi dışlamada CRP'nin %100 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir. CRP, PE'de prognozun bir belirleyicisi olarak sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiş ve PE'nin risk sınıflandırması için umut verici bir biyobelirteç olduğu belirtilmiştir (6). Albumin, plazma kolloid ozmotik basıncından sorumlu (7) 3,5-5,2 g/dL normal serum referans aralığında bulunan bir proteindir (8). Antioksidan ve antiinflamatuvar özel-

*Yazışma Adresi: Selda TELO, Fırat Üniversitesi Diş Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
Tel: 0424 233 3555
e-mail: drseldatelo@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 05.01.2021

Kabul Tarihi/Accepted:

* Bu çalışma 5.Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur (12-13 Aralık 2020, Online).

liklere sahip çeşitli endojen ve eksojen bileşikleri taşıyan ve reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin temizleyicisi olarak görev yapan bu protein aynı zaman da asit-baz dengesi için bir tampon molekül olarak görev alır (7). Negatif bir akut faz reaktanı olan albümin düzeylerinin düşüklüğünün bir inflamasyon belirteci olabileceği düşünülmüş ve düşük albümin düzeylerinin venöz tromboembolizm için artmış bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (3). Yeterli serum albümin seviyelerinin plazma viskozitesini düzenlediği, mikro sirkülasyonu ve oksijen taşıma kapasitesini iyileştirdiği kanıtlanmış ve immünite üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (9).

Bu çalışmada, masif PE'de ileri derecede inflamasyon olabileceğini varsayarak PE'li olgularda negatif bir akut faz reaktanı olan albümin düzeylerindeki değişiklikleri araştırarak klinik formlarında ki tanı değerini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz Göğüs Hastalıkları Kliniğine 01.01.2020-01.11.2020 tarihleri arasında başvuran bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ile PE tanısı konan 110 toplam olgu retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınarak gerçekleştirildi (04.12.2020/16-15). Sağ ventrikül çapı (RVD) retrospektif olarak hastaların EKO bulguları incelenerek hastane dijital arşiv sisteminden kayıt edildi. PE'li olgular; serum biyobelirteç düzeyleri beyin natriüretik peptid (BNP), kardiak troponin I (cTnI) ve EKO bulgularına göre masif, submasif ve non masif olarak klinik formlarına ayrıldı. PE hastaları klinik formlarına göre 28 masif 33 submasif ve 49 nonmasif olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastanemiz Göğüs Hastalıkları Kliniği pratiğinde PE'li olgularda albumin ve CRP düzeyleri rutin olarak istenen ve takip edilen testlerdendir. Çalışmaya 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Akut koroner sendrom, kronik renal ve hepatik hastalıklar, diabetes mellitus, malignite ve antikoagülan tedavi alan olgular çalışma dışında bırakıldı. CRP düzeyleri BNII (Nephelometer System, Siemens Healthcare Diagnostics Products, Marburg, Germany) immünonefelometrik yöntem ile ölçüldü. BNP ve cTnI düzeyleri kemilüminesans yöntemi ile otoanalizöründe (Advia Centaur XP, SiemensHealthcare Diagnostics, Germany), albumin düzeyleri ise (Advia 2400; Siemens Healthcare Diagnostics) biyokimya otoanalizöründe çalışıldı.

İstatistiksel Analiz:

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 22.0 paket programı kullanıldı. Sonuçlar ort ± SD olarak verildi. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımının karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma için One-Way ANOVA testi, anlamlılık saptanan parametrelerde grupların ikili karşılaştırılmasında ise LSD testi kullanıldı. Korelas-

yon analizleri Pearson korelasyon testi ile yapıldı. Masif embolide albümin tanı ve kesme değerini belirlemek için ROC analizi kullanıldı.

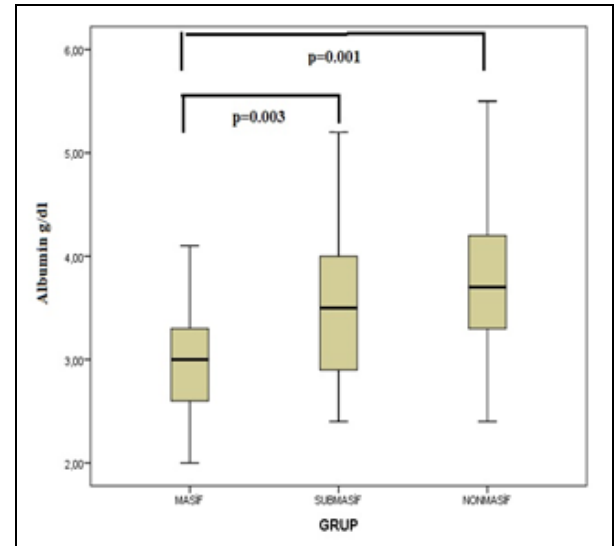
BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 110 olguda, 28 masif PE'li olgu; 13 erkek, 15 kadın, ortalama yaş (64.39±19.70), 33 submasif olgu; 15 erkek, 18 kadın, ortalama yaş (59.63±19.77) ve 49 nonmasif olgu; 24 erkek, 25 kadın ortalama yaş (60.36±17.89) olarak bulundu. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. PE'li olguların demografik özellikleri ve ortalama BNP, cTnI, RVD ve D-Dimer düzeyleri tablo 1'de gösterildi. Gruplar arasında BNP, cTnI ve RVD düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p = 0.001$) (Tablo 1).

Tablo 1. PE'li olguların demografik bilgileri ve ortalama BNP, cTnI, RVD ve D-Dimer düzeyleri.

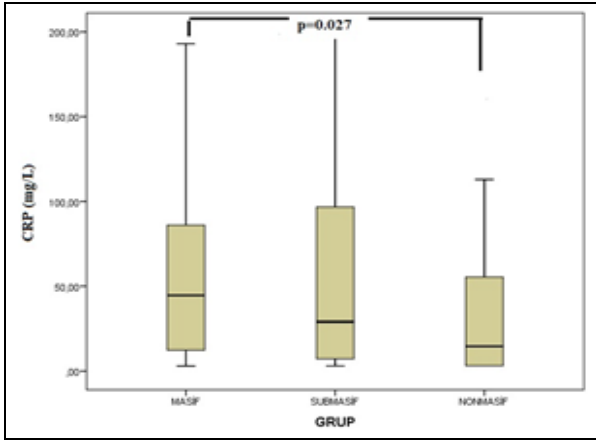
	Masif (n =28)	Submasif (n =33)	Nonmasif (n =49)	P
Yaş	64.39±19.70	59.63±19.77	60.36±17.89	0.06
Cinsiyet (E/K)	13/15	15/18	24/25	0.94
BNP (pg/dl)	314.14±98.25	114.06±27.85	77.06±47.62	0.001
cTnI (ng/ml)	0.47±0.25	0.25±0.22	0.04±0.06	0.001
RVD (mm)	18.17±3.38	14.37±2.78	13.69±2.55	0.001
D-Dimer (mg/L)	4.12±2.46	2.54±2.21	1.56±1.69	0.001

Albumin düzeyleri masif grupta submasif ve nonmasif gruba göre istatistiksel olarak daha düşüktü (sırasıyla, 3.00±0.59 g/dl, 3.58±0.77g/dl, 3.79±80g/dl $p = 0.003$, $p = 0.001$). Gruplar arasında serum albumin düzeyleri şekil 1'de verildi.



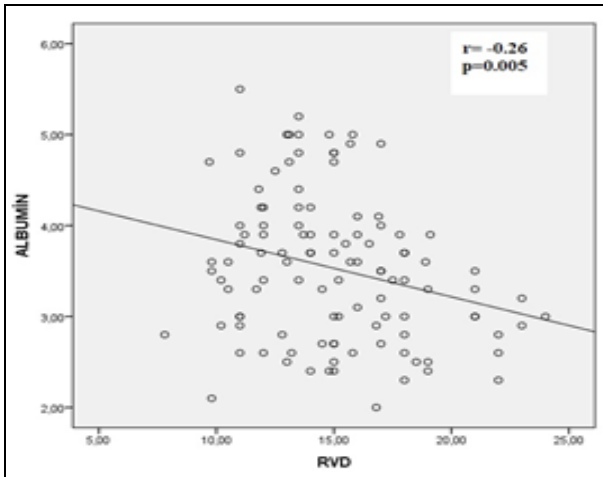
Şekil 1. Gruplar arasında albumin düzeyleri.

Masif, submasif ve nonmasif gruplarda ortalama CRP düzeyleri (sırasıyla, 62.87±60.12mg/l, 53.10±53.46 mg/l ve 35.02±46.41mg/l) olarak bulundu. CRP düzeyleri masif grupta nonmasif gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p = 0.027$). Gruplar arasında CRP düzeyleri şekil 2'de verildi.



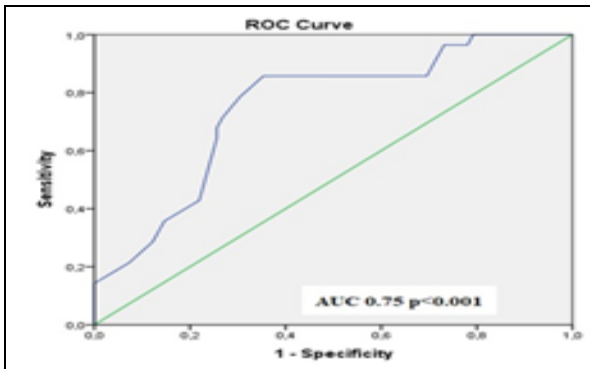
Şekil 2. Gruplar arasında CRP düzeyleri.

PE'li olgularda serum albumin ile RVD arasında negatif korelasyon saptandı ($r = -0.26$, $p = 0.005$). PE'li olgularda albumin ile RVD arasında ki korelasyon şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. PE'li olgularda albümin ile RVD arasındaki korelasyon.

Masif emboliyi öngörmeye ROC analizi ile albumin kesme değeri $\leq 3,35$ olarak alındığında, albumin duyarlılığı %79 ve özgüllüğü %70 ($AUC = 0.75$, % 95 CI = $0.64-0.85$, $p = 0,001$) olarak bulundu (Şekil 4).



Şekil 4. Masif emboliyi öngörmeye ROC analizi ile albumin kesme değeri $\leq 3,35$ olarak alındığında, albumin duyarlılığı %79 ve özgüllüğü %70 ($AUC = 0.75$, % 95 CI = $0.64-0.85$, $p = 0,001$).

TARTIŞMA

Çalışmamız, serum albumin düzeylerinin masif PE grubunda, diğer PE gruplarına göre anlamlı olarak düşük olduğunu göstermiştir. Düşük albumin düzeylerinin masif PE'yi öngörmeye orta derecede özgüllük ve duyarlılığa sahipti ve albumin ile RVD arasında negatif korelasyon tespit edildi.

PE'nin, tanı ve prognozunda inflamatuvar belirteçlerin potansiyel değeri inflamatuvar yanıtı doğrular şekilde gösterildi (10). PE, iskemi, hipoksi, endotelial lezyon gibi sebeplerden dolayı lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtı indüklemektedir. İnflamasyon, PE'nin nedeni veya sonucu olabilir. Ayrıca, inflamasyon belirteçlerinin trombüs çözünürlüğü ve pulmoner damar duvarının yeniden şekillenmesindeki rolü açıklanmıştır (11). Önceki retrospektif çalışmalarda nefrotik sendromu olmayan genel popülasyonda düşük albumin düzeyleri ile venöz tromboembolizm arasında ilişki doğrulanmıştır (11).

Serum albümini, dolaşımda en fazla bulunan protein olup inflamasyona tepki olarak azalan negatif bir akut faz proteindir. Endotel hücrelerinde adezyon moleküllerini inhibe ederek fizyolojik konsantrasyonda anti-inflamatuvar etki gösterir (13). Ayrıca, serum albumininin çoklu bağlanma bölgeleri mevcuttur ve serbest radikal yakalama özelliklerinden dolayı antioksidan aktivitesine sahiptir (14).

Düşük albumin ile artmış trombotik riskler arasındaki ilişkiyi açıklamak için birkaç teori öne sürülmüştür. Albuminin fibrin polimerizasyonunu ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek antikoagülan özelliklere sahip olduğu bulunmuştur (13, 15). Ek olarak, albumin, antitrombin III'ün etkisini artırarak heparin benzeri bir etki göstermektedir (12). Bir negatif akut faz reaktanı olan albumin düzeyleri, dolaşımda artan transkapiller sızıntının veya interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin etkisi ile karaciğerde sentezi azalarak serum düzeyleri düşebilmektedir (12, 16). Düşük serum albümin düzeyleri, genel sağlık durumunun kötü olduğunun bir göstergesidir veya hiperinflamatuvar veya hiperkoagülasyon gibi bir durumu yansıtan gerçek bir venöz tromboembolizm nedeninin bir belirteçidir. Düşük serum albümininin daha yüksek fibrinojen ve faktör VIII seviyeleri ve daha kısa aPTT ile ilişkili olduğu gerçeği, düşük serum albümininin gerçekten de hiperkoagülasyon eğilimini yansıtabileceğini düşündürmektedir (17).

Omar ve ark. (3) yaptıkları çalışmada masif PE'li olgularda, nonmasif PE'li olgulara göre daha düşük albumin düzeyleri tespit edilmiş ve masif PE'yi öngörmeye albumin kesme değeri ≤ 3 g/dL olarak saptanmıştır. Olson ve ark. (18) yaptıkları çalışmada daha yüksek CRP seviyesi ve daha düşük serum albümin seviyesinin, artmış venöz tromboemboli riski ile ilişkili olduğu görülmüştür. İnflamasyonun iyi bilinen bir belirteci olan CRP, mortalite ve mortaliteye neden olabilen kanama komplikasyonları için iyi bir öngörü değerine sahiptir (19). Başka bir çalışmada, inflamatuvar bir belirteç olan CRP'nin PE'de, prognostik değeri olan sağ

ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve kötü prognozu belirlediği gösterilmiştir (20). Bizim bulgularımızdan farklı olarak masif, submasif ve nonmasif PE tanılı hastalarda yapılan çalışmada CRP ve serum albumin açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (21). Hoskin ve ark. (8) yaptıkları çalışmada, PE tanısı ile hastaneye yatırılan hipoalbuminemi ($<3,5$ g/dL) olan hastaların akut ve kısa vadeli ölüm oranları normal serum albumin düzeyine sahip PE'li hastalara göre 2,5 kat daha fazla bulunmuştur. Folsom ve ark. (17) 20.000 daha fazla katılımcının olduğu çalışmada düşük serum albümini düzeyinin venöz tromboemboli için artmış riskin ılımlı bir belirteci olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda, bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Retrospektif olan bu çalışma nispeten küçük bir örneklem büyüklü-

ğüne sahipti. Hastaneye ilk başvuruda ölçülen bu inflamatuvar belirteç değerleri masif PE grubunda şok ve hemodinamik instabiliteden kaynaklanıyor olabilir.

Sonuç olarak; düşük serum albümin düzeyleri akut pulmoner embolinin şiddetini göstermede bir indikatör olabilir. Albümin ve PE şiddeti arasındaki bu ilişki bir neden ve sonuç ilişkisini yansıtmaz, daha çok altta yatan inflamasyon için bir belirteçtir. Bir negatif akut faz reaktanı olan albüminin masif PE'de ki düşük seviyeleri artmış bir inflamatuvar durumu yansıyor olabilir. Hipoalbumineminin tromboembolizm riski taşıyan kişileri belirleyip belirleyemeyeceğini ortaya koyabilmek için daha ileri ve geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Huang J, Chen Y, Chai. Z, Chen P. Diagnostic value of platelet indexes for pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 760-63.
- Wang M, Zhang J, Ji Q et al. Evaluation of platelet distribution width in chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary embolism. *Biomark Med* 2016; 10: 587-96
- Omar HR, Mirsaeidi M, Rashad R et al. Association of Serum Albumin and Severity of Pulmonary Embolism. *Medicina* 2020; 56: 26-34.
- Maskell NA, Butland RJ. A normal serum CRP measurement does not exclude deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1582-3.
- Bucek RA, Reiter M, Quehenberger P, Minar E. C-reactive protein in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 119: 385-9
- Abul Y, Karakurt S, Ozben B et al. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. *J Investig Med* 2011; 59: 8-14.
- Caironi P, Tognoni G, Masson S. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 1412-21.
- Hoskin S, Chow V, Kritharides L, Ng ACC. Incidence and impact of hypoalbuminaemia on outcomes following acute pulmonary embolism. *Heart Lung Circ* 2020; 29: 280-7
- Vaishnavi R. A study on the role of serum calcium, albumin as predictor of neurological severity and short-term outcome in acute ischaemic stroke. Masters thesis, Kilpauk Medical College, Chennai 2020.
- Gok M, Kurtul A. A novel marker for predicting severity of acute pulmonary embolism: systemic immuneinflammation index. *Scand Cardiovasc J* 2020; 2: 1-6.
- Milić R, Boris D, Bojana S et al. The significance of C-reactive protein for the prediction of net-adverse clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Vojnosanit Pregl* 2020; 77: 35-40.
- Chi G, Gibson, C.M, Liu Y et al. Inverse relationship of serum albumin to the risk of venous thromboembolism among acutely ill hospitalized patients: Analysis from the APEX trial. *Am J Hematol* 2019; 94: 21-8.
- Tanık VO, Çınar T, Karabağ Y et al. The prognostic value of the serum albumin level for long-term prognosis in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Respir J* 2020; 14: 578-85
- Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett* 2008; 582: 1783-7.
- Mikhailidis DP, Ganotakis ES. Plasma albumin and platelet function: relevance to atherogenesis and thrombosis. *Platelets* 1996; 7: 125-37.
- Brenner D, Buck M, Feitelberg S, Chojkier M. Tumor necrosis factor-alpha inhibits albumin gene expression in a murine model of cachexia. *J Clin Invest* 1990; 85: 248-55.
- Folsom AR, Lutse, PL, Heckbert SR, Cushman M. Serum albumin and risk of venous thromboembolism. *Thromb. Haemos* 2010; 104: 100-4.

18. Olson NC, Cushman M, Lutsey PL et al. Inflammation markers and incident venous thromboembolism: The Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1993-2001.
19. Jovanović L, Subota V, Stavrić M et al. Different predictive value for short-term all-cause mortality with commonly used biomarkers regarding the cause of pulmonary embolism. *Vojnosanitetski preglod* 2021. <https://doi.org/10.2298/VSP190226103J>
20. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. *J. Investig Med* 2011; 59: 8-14.
21. Yıldız Aİ. Akut pulmoner tromboemboli olgularında kardiyak biyobelirteçlerin ve ekokardiyografik verilerin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi; Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2013.

Selda TELO 0000-0003-3655-0269
Mutlu KULUÖZTÜRK 0000-00003-3654-0087