

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ALT EKSTREMİTE AKUT DERİN VEN TROMBOZU SONRASI
GELİŞEN ASEPTOMATİK PULMONER EMBOLİ
TANISINDA VENTİLASYON / PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ VE
MULTİDETEKTÖR BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ'NİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Eflatun YÜCEDAĞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali RAHMAN

ELAZIĞ
2009

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ali Rahman

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali Rahman

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Danışman

Uzmanlık Sınavı Juri Üyeleri

.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem esnasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Rahman'a, Doç. Dr. Oktay Burma'ya, Yrd. Doç. Dr. Cengiz Çolak'a, birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda görevli hemşire ve personellere sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında katkılarından dolayı Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Hüseyin Özdemir'e, Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Tansel Ansal Balcı'ya ve Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Bilal Üstündağ'a ayrıca teşekkür ederim.

ÖZET

Derin Ven Trombozu (DVT) her yıl 1000 kişiden 1'inde ortaya çıkan yaygın bir hastalıktır. Hastalığın seyri sırasında % 30 mortaliteye sahip pulmoner tromboemboli (PTE) gelişebilir. PTE sistemik venöz sistemde oluşan pıhtıların pulmoner vasküler yatağa göçü ile ortaya çıkan klinik tabloya verilen isimdir. Akut DVT sonrası ortalama %40-60 oranında asemptomatik PTE görülmekte ve bu durum sessiz klinik seyir nedeniyle fark edilmemektedir.

PTE'de tanı yöntemi olarak D-dimer, EKG, arteriyel kan gazı analizi, akciğer grafisi, multi detektor bilgisayarlı tomografi (MDBT), manyetik rezonans (MRI), MR anjiyografi, Ekokardiyografi, ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisi, pulmoner anjiyografi gibi tetkikler yapılabilir.

Bu çalışmamızda akut alt ekstremitte DVT'una bağlı gelişen asemptomatik PTE tanısında hala günümüzde önemli bir yer tutan V/P sintigrafisi ile son yıllarda kullanılmaya başlanan MDBT'nin sensitivite ve spesifitesini karşılaştırmayı amaçladık. Çalışma alt ekstremitte akut DVT nedeniyle kliniğimize yatırılarak tedavisi planlanan 25 hastada gerçekleştirildi. Gebeler, nüks DVT vakaları, müracaat esnasında semptomatik PTE tablosu olanlar, vena kava'ya uzanım gösteren trombüsü olanlar, önceden geçirilmiş PTE öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalarda DVT tanısı renkli doppler USG ile konulup, D-dimer testiyle teyit edildi. Hastalara yatışının 1.ve 8. günlerinde V/P sintigrafisi ve MDBT yapılarak asemptomatik PTE varlığı araştırıldı.

Çalışma sonucunda PTE açısından asemptomatik olan 25 DVT hastasının 24'ünde D-dimer normalin üstünde ölçüldü. MDBT ile 10 hastaya PTE tanısı konuldu. Akut DVT'ye bağlı % 40 oranında asemptomatik PTE geliştiği tespit edildi. MDBT tanı değeri açısından V/P sintigrafisinden daha faydalı bulundu.

Anahtar Kelimeler Derin ven trombozu, pulmoner emboli, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, multi detektör bilgisayarlı tomografi.

ABSTRACT

COMPARISON OF VENTILATION / PERFUSION AND MULTI-DETECTOR COMPUTERIZED TOMOGRAPHY IN ASEPTOMATIC PULMONARY EMBOLISM DIAGNOSIS AFTER DEVELOPED LOWER EXTREMITY DEEP VEIN THROMBOSIS

Deep vein thrombosis (DVT) which occurs in about 1 per 1000 persons per year is a common disease. During course of the disease, pulmonary thromboemboli (PTE) having 30% mortality rate may develop. PTE named due to migration of clots formed in systemic venous system to pulmonary vascular bed is a clinical table. After acute DVT, asymptomatic PTE is seen about 40-60% and this situation can not be discovered because of silent clinical course.

The diagnostic methods such as D-dimer, ECG, arterial blood gas analysis, chest x-ray, multi-detector computed tomography (MDCT), magnetic resonance imaging (MRI), MR angiography, Echocardiography, ventilation/perfusion (V/P) scintigraphy, pulmonary angiography are used for PTE.

In this study, we aimed to compare sensitivity and specificity of MDCT recently used extensively and of V/P scintigraphy formerly used for diagnosis of asymptomatic PTE developed from acute lower extremity DVT. The study was carried out 25 patients who were admitted to our clinic and treated for lower extremity acute DVT. Pregnants, and cases with recurrent DVT, presence of symptomatic PTE during admission, thrombosis extending to vena cava, and history of passed PTE were excluded from the study. DVTs in patients were diagnosed by color doppler, and confirmed by D-dimer test. After patients's admission, V/P scintigraphy and MDCT were used to detect asymptomatic PTE at 1st and 8 th day of the admission.

At the end of the study, D-dimer was measured as higher in 24 of 25 patients with asymptomatic PTE. 10 patients were diagnosed by MDCT. Development of asymptomatic PTE related to acute DVT was determined as 40%. In terms of diagnostic value, MDCT was found more useful than V/P scintigraphy.

Key Words Deep vein thrombosis, pulmonary embolism, ventilation-perfusion scintigraphy, multi detector computerized tomography.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Venöz Tromboembolizm	1
1.1.1. Venöz Tromboembolizmde Patofizyoloji	2
1.1.1.1. DVT’de Fizyopatoloji	5
1.1.1.2. PTE’de fizyopatoloji	6
1.1.1.2.1. Solunum sistemine ait değişiklikler	7
1.1.1.2.2. Kardiyovasküler sisteme ait değişiklikler	9
1.1.2. VTE’de tanı	10
1.1.2.1. VTE’de klinik tanı	10
1.1.2.1.1. DVT’de klinik tanı	10
1.1.2.1.2. PTE’de Klinik Tanı	11
1.1.2.1.2.1. Akut masif pulmoner tromboemboli	12
1.1.2.1.2.2. PTE ile birlikte pulmoner infarktüs	12
1.1.2.1.2.3. İnfarktüs gelişmeksizin ortaya çıkan akut submasif PTE	13
1.1.2.1.2.4. Tekrarlayan multiple PTE	13
1.1.2.2. VTE’de Laboratuar Tanı	15
1.1.2.3. Akciğer grafisi	15
1.1.2.4. Elektrokardiyogram (EKG)	16
1.1.2.5. Ekokardiyografi	16
1.1.2.6. Arteriyel kan gazları	16
1.1.2.7. İmpedans pletismografi	17

1.1.2.8. Görüntüleme yöntemleri	17
1.1.2.8.1. Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)	17
1.1.2.8.2. Kontrast venografi	17
1.1.2.8.3. Ventilasyon-Perfüzyon sintigrafisi	17
1.1.2.8.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)	20
1.1.2.8.5. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)	21
1.1.2.8.6. Spiral tomografi	21
1.1.2.8.7. Multi Detektör Bilgisayarlı Tomografi	21
1.1.2.8.8. Pulmoner anjiyografi	23
1.1.3. VTE tedavisi	23
1.1.3.1. DVT tedavisi	23
1.1.3.1.1. Antikoagülan tedavi	23
1.1.3.1.2. Trombolitik tedavi	24
1.1.3.1.3. Cerrahi tedavi	24
1.1.3.1.4. İstirahat	25
1.1.3.2. PTE'de Tedavi	25
1.1.3.2.1. Antikoagülan tedavi	25
1.1.3.2.2. Trombolitik tedavi	26
1.1.3.2.3. Cerrahi tedavi	27
1.1.3.2.4. Kaval filtre	27
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
3. BULGULAR	30
4. TARTIŞMA	36
6. ÖZGEÇMİŞ	53

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. VTE risk faktörleri	5
Tablo 2. DVT’de Wells puanlaması	12
Tablo 3. PTE’de klinik olasılıklar	14
Tablo 4. PTE’de izlenen sempton ve bulgular	14
Tablo 5. PE için Modifiye edilmiş Wells puanlaması	15
Tablo 6. Yenilenmiş (revize) PIOPED Kriterleri	19
Tablo 7. PIOPED çalışmasında anjiyografi ile PTE tanısı konulmuş hastalarda V/P sintigrafisi ve klinik olasılık esasına göre pozitif prediktif değerler.	20
Tablo 8. 1. gün MDBT ve V/P Sintigrafi sonuçlarının karşılaştırılması	34
Tablo 9. 8. gün MDBT ve V/P Sintigrafi sonuçlarının karşılaştırılması	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Protein C ve Protein S'in etki mekanizması	3
Şekil 2. D-dimer sonuçlarının PTE'de dağılımı	31
Şekil 3. 1.ve 8.gün MDBT'de PTE'nin lokalizasyonu	32
Şekil 4. 1.gün V/P sintigrafi sonuçlarının PIOPED kriterlerine göre dağılımı	32
Şekil 5. 8.Gün V/P Sintigrafi Sonuçlarının PIOPED kriterlerine göre dağılımı	33
Şekil 6. MDBT'de PTE tespit edilen ancak V/P sintigrafisi normal olan hastanın MDBT ve V/P sintigrafi görüntüleri	35
Şekil 7. MDBT'de PTE tespit edilen ve V/P sintigrafisi yüksek olasılıklı değerlendirilen hastanın MDBT ve V/P sintigrafi görüntüleri	35
Şekil 8. V/P sintigrafisi yüksek olasılıklı değerlendirilen ancak MDBT'de PTE tespit edilmeyen hastanın MDBT ve V/P sintigrafi görüntüleri	36
Şekil 9. MDBT'de PTE görülmeyen ve V/P sintigrafisi normal değerlendirilen hastanın MDBT ve V/P sintigrafi görüntüleri	36

KISALTMALAR LİSTESİ

aPC	: Aktive protein C
BNP	: B tip natriüretik peptit
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BTA	: Bilgisayarlı tomografi anjiyografi
DAS	: Data transmission system
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	: Derin ven trombozu
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
FDA	: Food and drug administration
INR	: International normalized ratio
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MDBT	: Multi detektör bilgisayarlı tomografi
MDBTA	: Multi detektör bilgisayarlı tomografi anjiyografi
MRA	: Manyetik rezonans anjiyografi
MRI	: Manyetik rezonans inceleme
PA	: Pulmoner anjiyografi
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PDGF	: Platelet derived growth factor
PIOPED	: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
PTE	: Pulmoner tromboemboli
PVD	: Pulmoner vasküler direnç
RDUS	: Renkli doppler ultrasonografi
rt-PA	: Doku plazminojen aktivatörü
SGOT	: Serum glutamik oksaloasetik transaminaz
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SPECT	: Single-photon emission computed tomography
UFH	: Unfraksiyone heparin
V/P	: Ventilasyon-Perfüzyon
VTE	: Venöz tromboemboli

1. GİRİŞ

1.1. Venöz Tromboembolizm

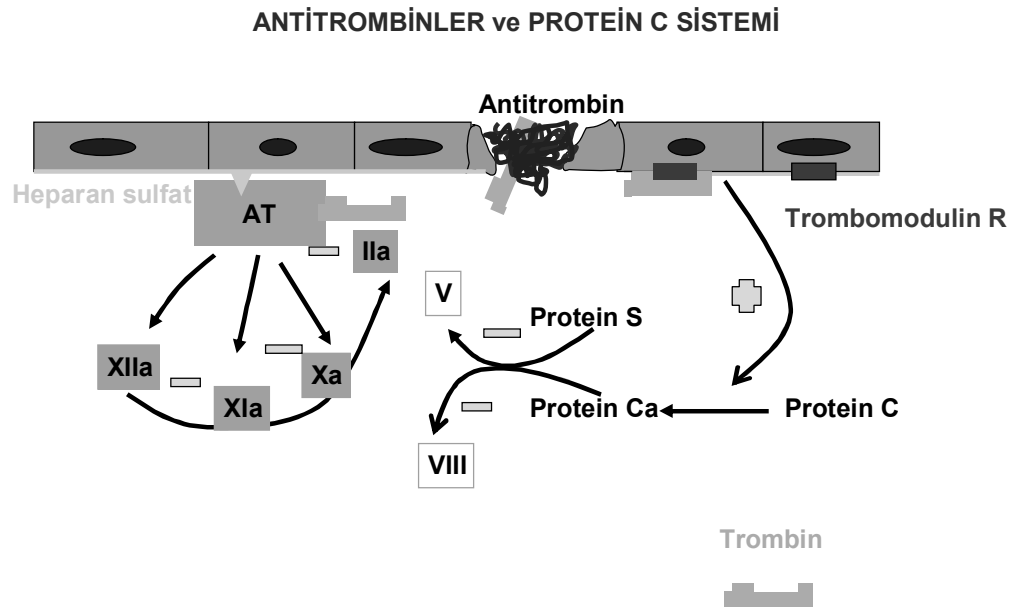
Venöz tromboembolizmin DVT ve PTE olmak üzere iki komponenti mevcuttur. DVT çoğunlukla alt ekstremitelerde derin venlerinde tromboz ile seyreden bir patolojidir. Her yaşta görülmekle birlikte genellikle 40 yaşın üzerinde daha sıktır. Kadın ve erkekte eşit oranda görülür. Alt ekstremitelerde derin ven trombozu; pulmoner tromboemboliye sekonder mortalite ile postflebitik sendrom ve kronik venöz yetmezlik gibi morbiditelere neden olabilen bir patolojidir. Etiyolojinin multifaktöriyel olması nedeniyle VTE gelişen olgularda altta yatan risk faktörlerinin belirlenmesi son derece önemlidir. Hastalığın patofizyolojisinin bilinmesi; korunma, ayırıcı tanı ve tedavi yönünden yol göstericidir. Ayrıca ilişkili olabilecek diğer hastalıklara ait kesin tanı konulması ve etiolojinin saptanması, tedavi protokolünün düzenlenmesi için gereklidir. Derin ven trombozunda erken tanı ve etkin tedaviyle rekanalizasyon sağlanabilir. Kapakçık fonksiyonları korunarak, sonrasında gelişebilecek postflebitik sendrom önlenir. Tıbbi ve mekanik önlemlerin alınmasıyla pulmoner embolizasyon ve buna sekonder mortalite engellenebilir. Pulmoner tromboemboli; pulmoner arter ve dallarının değişik maddeler ile tıkanmasıdır. Tıkanmanın en sık nedeni, proksimal derin venlerde oluşan ve daha sonra koparak venöz kan akımıyla akciğer dolaşımına ulaşan trombüslere (1). DVT ile PTE iki ayrı klinik tanı olarak değerlendirilmesine karşın PTE'li hastaların %80'inde venografi ile gösterilen DVT bulunmaktadır (2). PTE'nin %90'dan fazlası alt ekstremitelerin poplitea üzerindeki derin venlerinden kaynaklanmaktadır. Bunu daha az sıklıkta özellikle pelvik inflamatuvar hastalık, gebelik ya da jinekolojik cerrahi geçiren kadınlarda ve prostat cerrahisi sonrası erkeklerde pelvik venler izler. Yine olguların %10-30'unda üst ekstremitelerde venlerinden kalkan trombüslere sorumlu olabilir. Bu olgular özellikle hastanede yatan kateter gibi invaziv işlemler geçiren ya da maligniteli olgulardır. Bunun dışında renal venler, pulmoner arterler ve sağ ventrikülden kaynaklanan trombüslere embolin kaynağı olabilir. PTE bazı durumlarda trombus dışı nedenlerle gelişebilir. Bunlar doku fragmanları, amnion sıvısı, parazitler ve hava olabilir. Ülkemizde tromboembolik hastalık insidansını bildiren istatistiksel bir çalışma

yoktur. Pulmoner tromboemboli (PTE) sık görülen bir kardiyopulmoner hastalık olup Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı %0.1'in üzerindedir ve tanıyı takiben ilk 3 aydaki mortalite oranı % 15'e varmaktadır (3). Tromboembolik hastalık ve buna bağlı ölüm riski yaşla beraber artar. 55 yaş üstü erkeklerde kadınlara nazaran daha fazla görülür. Bugün PTE'nin etkin tedavisi olumlu sonuçlar vermektedir ve bu nedenle erken tanı son derece önemlidir. Bunun yanında tanı ve tedavisinde zorluklar olmakta ve hastaların yaklaşık %70'inde doğru tanı konulamamaktadır (4). PTE kliniği sessiz formdan, masif emboli nedeniyle ölümle sonuçlanabilen klinik tablo arasında geniş bir yelpaze gösterir. Bazı çalışmalar da V/P sintigrafisi ve pulmoner anjiyografi değerlendirilmesi sonucunda %40-60 sessiz (asemptomatik) PTE rapor edilmiştir (5-11). Bu olguların erken tanı ve tedavileriyle, mortalite azalmış ve yeni embolilerin gelişimi engellenmiş olur.

1.1.1. Venöz Tromboembolizmde Patofizyoloji

VTE; staz, endotel harabiyeti ve hiperkoagulabiliteden oluşan Virchow triadı'nın bir veya birkaç bileşeni nedeniyle oluşur. İmmobilizasyonlar, ameliyat sonrası devreler, doğum sonrası dönem ve gebelik gibi durumlar staz kriterinin ön planda olduğu klinik durumlardır. Venöz stazda protrombotik etkili selektinler gösterilmiştir. Selektinler endotel hücreleri ve plateletlere etkili olan, lökositlerden salınan mediatörlerdir (12). CD-15 selektin lökositlerden plateletlere iletilen bir doku transfer faktörü içerir, bu faktörün plateletlerde bulunması trombozu başlatır ve çoğaltır (13, 14). Ne var ki staz, tek başına VTE nedeni değildir. Ancak yavaşlamış venöz akım durumunda, bir yandan hipoksi etkisi ile ven duvarından kana plazminojen aktivatörleri devamlı salgılanırken, diğer yandan staz bölgesinde hemokonsantrasyon ve hiperkoagulabilite durumlarında trombositlerin venöz intima ile teması devam eder ve dolayısı ile harcanmaya bağlı plazminojen aktivatör yetmezliği olur; fibrinolitik aktivite azalır ve tromboza eğilim artar. Travma, yanık, alt ekstremitelerde ortopedik cerrahileri, sepsis, varisler ve posttromboflebitik sendromlar ise endotel hasarının ön planda olduğu hastalıklardır. Normal endotelden salınarak vazodilatasyon oluşmasını sağlayan nitrik oksid ve prostoglandin I₂ gibi maddeler hasarlı endotel dokusundan salınamaz ve vazokonstriksiyon oluşur. Yaralı endotelin altında açığa çıkan subendotelyal kollajen aynı zamanda trombosit aktivasyonunu başlatarak vazokonstrikte olan damarın daha da daralmasına yani tromboze olmasına

neden olur. Kişinin tromboza eğilim derecesi, farklı mekanizmalarla ortaya çıkmaları nedeniyle kalıtsal ve edinsel trombofili olmak üzere ikiye ayrılır. Kalıtsal trombofili pıhtılaşma sistemini kontrol altında tutulan doğal mekanizmaların bozukluğudur ve çoğunlukla venöz sistemde, nadiren de arteriyel sistemde tromboza eğilimi arttırır. İlk olarak 1965’de antitrombin III eksikliğinin tarif edilmesi ile saptanan kalıtsal trombofili nedenleri arasına daha sonra sırayla Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Faktör V Leiden mutasyonu, Hiperhomosisteinemi, Faktör VIII yüksekliği (>150 IU/dl), Protrombin 20210 gen varyantı eklenmiştir. Ancak, bilinen bu mutasyon tipleri ile spontan DVT vakalarının ancak %50-55 kadarı açıklanabilmektedir. Koagülasyon faktörlerinin plasma düzeyinin yükselmesi venöz tromboz için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (15, 16). Doğal koagülasyon inhibitörlerinin konsantrasyonunun da azalma veya anormal fonksiyonu VTE için risk faktörü oluşturan hiperkoagülabilité durumlarıdır. Antitrombin, Protein C, Protein S, trombin oluşumunu düzenleyen koagülasyonun doğal inhibitörleridir ve bunlarda meydana gelen genetik yetmezlikler ve mutasyonlar trombofilik durumlara neden olur. Vitamin K’ya bağımlı bir protein olan Protein C, pıhtılaşma sisteminin önemli bir doğal inhibitörüdür. Protein C, pıhtılaşma önleyici etkisini Protein S ile birlikte Faktör Va ve Faktör VIIa’yı inaktive ederek gösterir (Şekil 1).



Şekil 1. Protein C ve Protein S’in etki mekanizması

Bu etkileri gösterebilmesi için, önce trombin tarafından aktive edilerek aktive PC (aPC)'ye dönüşür. Pıhtılaşma sırasında oluşan trombin, endotel yüzeyinde bulunan trombomodüline bağlanınca fibrinojeni fibrine dönüştürme özelliğini kaybeder; aksine Protein C'yi aktive eder. Aktive Protein C Direnci kalıtsal pıhtılaşma eğiliminin en sık nedenidir. Aktive Protein C direncinin en sık nedeni ise Faktör V Leiden mutasyonudur. FV geninde 506. pozisyonundaki arjinin yerine glutamin gelmesi sonucunda aPC, FVa proteinini etkisiz hale getiremez. Bu mutasyonun genel popülasyondaki sıklığı % 2-7 civarındadır. aPC direnci tromboemboli öyküsü olan hastaların %20-60'ından sorumludur. Protein C, Protein S ve Antitrombinin plazma düzeyindeki azalmaların farklı genetik mutasyonlardan oluştuğu tanımlanmıştır. Düşük antikoagülan aktivite ve düşük plazma düzeyi Tip I defektle karakterizedir. Düşük aktivite ve normal plazma düzeyleri Tip II defektlerle ilişkilidir. Klinik durumların ayrılması homozigot ve heterozigot genetik defektler ile ilişkilidir. Her iki durumda PTE'de bir risk faktörü olmakla beraber homozigot Antitrombin III, Protein C, Protein S defekleri nadiren ölümle ilişkilidir (12). Klasik bilgiye göre 40 yaşın altında oluşan ve nedeni açıklanamayan tromboemboli ataklarında, tekrarlayıcı veya masif tromboz öyküsü olanlarda, ailesinde tromboemboli öyküsü saptananlarda veya batin içi damarlar, üst ekstremiteler gibi alışılmadık bölgelerde tromboz gelişen hastalarda dikkate alınması gereken bir durum diye belirtilir. Ancak günümüz pratiğinde, her spontan DVT vakasında bu genetik mutasyonların araştırılması ve tedavinin planlanması gerekliliği ön plana çıkmaktadır. Edinsel trombofili ise genetik bir yatkınlık olmaksızın çeşitli klinik durumların pıhtılaşma sistemi ve kontrol mekanizmaları üzerine olan negatif etkileri ile ortaya çıkan tromboza yatkınlık durumudur. En sık karşılaşılan klinik örneklerden biri major abdominal ve pelvik cerrahidir. Cerrahi travma doğal antikoagulanları, özellikle antitrombin III miktarını azaltır ve fibrinolitik aktivitenin baskılanmasına yol açar. Ayrıca cerrahi müdahalenin süresi, anestezi tipi, ameliyat öncesi ve sonrası hareketsizlik, hastanın hidrasyon düzeyi ve sespis DVT riskini etkiler (17-19). Genel cerrahi hastalarında yapılan çalışmalar bu riskin hastaneden ayrıldıktan sonra da devam ettiğini göstermiştir (20-21). Daha önce herhangi bir nedenle DVT geçirmiş olmak da edinsel trombofili olarak sınıflanır ve önemli risk faktörü olarak kabul edilir (22). Üzerinde önemle durulan ve sık rastlanan bir diğer durum da malignitelerdir.

Trombojenik faktörlerin salınımının nekrotik tümör hücrelerinden prokoagulan maddelerin salınımına yol açması neticesinde hastalarda tromboz gelişme riski artar (23). Uzun süren hareketsizlik bir diğer edinsel trombofili nedenidir. Beş saatten uzun uçak, 10 saatten uzun araba yolculukları riskli sayılmaktadır. Beş saatten fazla uçanlarda %10'lara varabilen DVT insidansı bildirilmiştir (23). Östrojen içeren oral kontraseptifler tromboz eğilimini artırır. Son olarak, gebelik ve postpartum dönem de VTE riskini artırmaktadır. Özetle birçok epidemiyolojik çalışmada elde edilen veriler VTE riskini artıran bazı faktörleri ortaya çıkarmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. VTE risk faktörleri

STAZ	İmmobilizasyonlar, ameliyat sonrası devreler, gebelik ve doğum sonrası dönem, konjestif kalp yetmezliği
ENDOTELİAL HASAR	Yanık, alt ekstremitte ortopedik cerrahileri, sepsis, varisler ve posttromboflebitik sendromlar
HİPERKOAGÜLABİLİTE	Konjenital Antitrombin III eksikliği, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Faktör V Leiden mutasyonu, Hiperhomosisteinemi, Faktör VIII yüksekliği (>150 IU/dl), Protrombin 20210 gen varyantı Kazanılmış Major abdominal ve pelvik cerrahi, daha önce herhangi bir nedenle DVT geçirmiş olmak, maligniteler, östrojen içeren oral kontraseptifler, uzun yolculuklar

1.1.1.1. DVT'de Fiziopatoloji

Bacaklardaki büyük venlerde ani bir tıkanıklık meydana geldiğinde distal venöz basınçta ileri derecede artma olur. Bu artma 115 cm H₂O basıncına ve normalin on katına kadar çıkabilmektedir. Bu basınç artışı parmak uçlarından, inguinal ligamente, kasık ve karnın alt yarısına kadar geniş bir alanda ileri derecede şişlik ve ödeme neden olabilir. Başlangıçta bacağın rengi yatak istirahati sırasında normal olabildiği gibi, genellikle ekstremitte mor ve siyanotik renktedir. Bu renk

değişikliği süperfisiyal venlerin tıkanıklığına bağlıdır. Venlerin çoğunun tıkanması ile bacak bütün pozisyonlarda mavi-mor bir renk alır ve çok ağrılı olabilir. Bu tabloya “phlegmasia cerulea dolens” adı verilmektedir. Olguların %87'sinde trombotik segment rekanalize olsa dahi, kapakçıkların bozulmasına bağlı postflebitik sendrom gelişir. Akut DVT’de ekstremitte arteri de hastalığa katılırsa “phlegmasia alba dolens” gelişir. Tromboz komşu arterin tıkanması ile birlikte ilerler. Öyle ki, arterdeki patoloji vendeki patolojinin önüne geçer ve tabloya hakim olur. Daha az akut bir olaydır. Tıkanma süreci total değildir ve bu nedenle ağrı ve ödem daha azdır. Cilt rengi soluktur (beyaz bacak) ve gergindir. Ekstremitede nekroz bulunmaz, şok tablosu yoktur, beyaz renkli, ödemli, sıcaktır, serttir ve güçlükle gode bırakır ve sedimentasyon yüksektir. Derin ven trombozunun ilerlemesi sonucu ayak ve parmaklarda yer yer gangrenler gelişebilir (venöz gangren). Nekrozla sonuçlanan tüm venöz gangrenlerde venöz trombozlardan şüphe edilmeli ve sorumlu tutulmalıdır. Derin ven trombozunda derin ven sistemi tromboz ile tamamen tıkanmış olduğundan venöz dolaşım yüzeysel ve yan dallarla sağlanır. Birkaç haftaya kadar venlerde rekanalizasyon ve kollateral damarlarda genişlemeler meydana gelinceye kadar ağrı ve şişme devam eder. Rekanalize olan venlerin ve genişleyen kollaterallerin kapakçıkları kompetan değildir. Bunun sonucu kasıklardan itibaren bacak bütünü ile ödemli olarak kalır. Ödemin derecesi kollateral dolaşımın yeterliliği ile orantılıdır. Kollateral dolaşım iyi ise veya derin vendeki tıkanıklık tam değilse ödem azdır, ağrı yoktur, ağırlık hissi vardır. Renk normaldir, ancak ayak sarkıtılınca hafif morarır. Her iki bacak arasında ağrı açısından farklılık olduğundan hasta yürürken tromboflebitli bacağını kullanmak için daha çok efor sarf eder, dolayısıyla efora bağlı yorgunluk ağrısı görülür. Yıllar geçtikçe kronik ödem, endürasyon, hiperpigmentasyon, sekonder varis ve staz ülserleri gibi postflebitik sendroma bağlı komplikasyonlar gelişir.

1.1.1.2.PTE’de fizyopatoloji

PTE birçok ciddi pulmoner ve kardiyak etkilere yol açabilir. Ortaya çıkabilecek fizyopatolojik ve klinik etkiler tıkanan pulmoner arter yatağının genişliği, tromboembolinin akciğerde oluşturacağı sekonder değişiklikler (lokal nörohumoral maddelerin salınımı, reseptörler aracılığıyla refleks nöral

mekanizmanın işleyerek akciğer ve dolaşıma etkileri) ve hastanın PTE öncesi kardiyopulmoner durumuna ve rezervine bağlıdır.

1.1.1.2.1. Solunum sistemine ait değişiklikler

Pulmoner vasküler yatağa trombus yerleşmesini takiben pulmoner vasküler direnç (PVD) artar. Bu etkilenimde, başlatıcı ve belirleyici olan mekanik tıkanma olsa da pulmoner arteriyel yataktaki direnç artışı trombus boyutunun ötesinde olur; çünkü trombus üzerine yığılan trombositlerden, hasarlı endotelden hücrelerinden ve akciğerdeki mast hücrelerinden çeşitli nörohüümöral maddeler (serotonin vb.) salınır (24, 25). Serotonin, araşidonik asit metabolitleri, peptidolokotrienler, PAF ve PDGF vazokonstrüktördürler. Bu vazokonstrüktör maddeler pulmoner yatakta spazm yaparak hem PVD'in artmasına katkıda bulunurken, hem de pulmoner yatakta dolaşımı azaltarak ventilasyonun devam ettiği alanlarda ventilasyon-perfüzyon dengesinin bozulmasına yol açarlar. Bu nörohüümöral maddeler aynı zamanda damar duvarlarındaki reseptörleri etkileyerek refleks yolla da vazospazma katkıda bulunur (26). Oluşan PVD artışının fizyopatolojik sonuçları trombusla tıkanan yatağın genişliğine ve önceki kalp-akciğer fonksiyonlarının kapasitesine bağlıdır. Eğer trombus boyutu küçük ve alttaki kalp-akciğer kapasitesi normal ise klinik düzensizlik olmaz. Hâlbuki kalp-akciğer hastalığı nedeniyle pulmoner arter basıncı zaten yüksek olan hastalarda, büyük boyutta olmayan trombuslarla damar tıkanmaları bile pulmoner hipertansiyonun ciddi boyutlara ulaşmasına yol açabilir. PTE'den ölüm, genellikle ani pulmoner arter basınç yüksekliği ve yüksek PVD gelişiminin yol açtığı akut sağ ventrikül yetmezliği ile ilişkilidir. Sağ ventrikül önündeki yük aniden artarak sağ ventrikülün daha yüksek basınç üretmek zorunda kalmasına yol açar. Ancak ventrikülün bu çabasına rağmen pulmoner arteriyel yaktan geçerek pulmoner venlere dökülecek kan miktarı, PVD artışı nedeni ile azalabilir. Böylece kardiyak kan atım hacmi (kardiyak output) düşebilir. PTE sonrası kardiyak kan atım hacmi düşerse, azalan kardiyak kan atım hacmine bağlı olarak mikst venöz karışım artar; mikst venöz oksijen içeriğinde azalma olur. Bu da arteriyel-venöz oksijen farkında artmaya neden olur. Ciddi boyutta sağ ventrikül ve atriyum basınç artışlarında foramen ovale de açılabilir. PTE sonrası akciğerde ekstravasküler sıvı miktarı artar. Bu artışın mekanizmaları halen net olarak bilinmemekle birlikte pulmoner arteriyel yataktaki üç değişikliğin sorumlu olduğu düşünülmektedir (26):

1. Pulmoner kapillerlerde gelişen hiperperfüzyon.
2. Nörohümöral ve refleks mekanizmalarla tıkanmamış pulmoner arteriyel yatakta da gelişen hipertansiyon.
3. Endotelyumda hasar sonucu açığa çıkan maddeler.

Akciğer ödemi bulguları olan hastalarda, hasta eğer PTE için risk faktörü taşıyorsa, mevcut tablonun masif bir tromboemboli olup olmadığı iyi bir şekilde değerlendirilmelidir. Kardiyojenik pulmoner ödem zannedilerek verilecek zorlu diüretik tedavisi, masif PTE’de kardiyak kan atım hacmini daha da azaltacak ve sonuç mortal olacaktır. Bu tip bir tablo (akciğer ödemi) ile başvurmuş, ancak altta PTE için risk faktörü öğrenilemeyen hastalarda da, uygun antiödem tedaviye erken cevap alınamaz ve hasta gittikçe kötüleşirse, masif tromboemboli göz önünde bulundurulmalıdır. PTE gelişimini takiben akciğer parankiminde bir dizi fizyopatolojik değişiklik oluşur: Tıkanan damar yatağının beslediği akciğer dokusunda perfüzyon kesilip, ventilasyon devam ettiğinden ‘alveoler ölü boşluk alanı’ doğar. (26)

1-Hipokseminin de katkıda bulunduğu ancak nedeni tam belli olmayan bir ‘hiperventilasyon’ gelişir. Gerek hiperventilasyon, gerekse ölü boşluk ventilasyonu sonucu ‘alveoler hipokapni’ oluşur. Alveollerde oluşan hipokapni ve kesilen pulmoner dolaşım nedeniyle obstrüksiyon distalinde bronkokonstrüksiyon ve alveoler kollaps eğilimi gelişir.

2-Tromboemboliyi takiben obstrüksiyon distalindeki alveoler alanda sürfaktan yapımı bozulur; bu da alveoler kollaps ve alveoler ödeme yol açar. Ventilasyon alanlarının kaybı ile ventilasyon perfüzyon dengesinin bozulduğu akciğer alanları doğmuş olur.

3-Ventilasyon perfüzyon kayıp alanları yaygın ise akciğerin total difüzyonunda da azalma olabilir.

Sonuçta akciğerlerde dinamik kompliyans azalır, hasta da hiperventilasyon, hipoksemi ve hipokapni vardır. Alveolo-arteriyel oksijen farkı artmıştır. PTE sırasında irritan ve jukstakapiller reseptörler, nedeni bilinmeyen bir şekilde uyarı olarak vagus siniri ile oluşturulan refleks yolla hiperventilasyona katkıda bulunurlar (26). PTE’nin etkilediği akciğer alanında enfarktüs gelişmesinin ön şartı o akciğer bölgesine giden kanın yani oksijen naklinin tamamen durması gereğidir. Akciğer

dokusu bilindiği gibi üç kaynaktan oksijen temin eder: Ventilasyon, pulmoner dolaşım ve bronşiyal dolaşım. PTE sırasında ilk iki kaynak durur. Ancak bronşiyal dolaşım sistemik dolaşımdan kan aldığından etkilenen bölgeyi beslemeye devam eder. Ancak bu üç kaynağında yetersiz olduğu hastalarda akciğer enfarktüsü gelişebilir. Dolayısıyla PTE eşliğinde enfarktüsün gelişmesini önceden kalp-akciğer hastalığı olan, bu nedenle bronşiyal dolaşımın, ventilasyonun ya da her ikisinin de durduğu hastalarda beklenir (26). PTE sonrası, yaşayan hastalarda pulmoner artere yerleşen trombusun rezolüsyonu, venlerdeki gibidir. Genellikle ilk hafta içinde, ilk 72 saatten itibaren başlayan fibrinolizis ve rekanalizasyon olur. Tam rekanalizasyon 4-8 haftaya uzanır. Rekanalizasyon sırasında damardan kanın geçmesi için tıkanan alanın %20'sinin açılması yeterlidir (26).

1.1.1.2.2. Kardiyovasküler sisteme ait değişiklikler

Bu değişiklikler tıkanan vasküler yatağın oranına ve altta yatan vasküler hastalığa bağlı olarak artan pulmoner arter basıncı ile ilişkilidir. Pulmoner hipertansiyonun temel nedeni tıkanan vasküler yatağa bağlı olmakla birlikte ayrıca humoral ve refleks mekanizmalarda pulmoner arteriyel konstriksiyona neden olurlar. Artan pulmoner vasküler resistansı sağ ventrikül afterload artışı takip eder. Sağ ventrikül afterloadındaki ani artış, sağ ventrikül dilatasyonu, hipokinezi, triküspit kapağın annüler dilatasyonu sonucu triküspit yetmezliği ve sağ ventrikül yetmezliği ile sonuçlanabilir (27, 28). Sağ ventrikül yetmezlikli hastalarda hızlı progresyonla sistemik arteriyel hipotansiyon ve kardiyak arrest görülebilir. Sağ ventrikül basıncı çok arttığında, sağ ventriküldeki genişleme interventriküler septumda sola doğru şift yapar, bunun sonucunda sol ventrikülün normal kavitesi bozulur. Diastol süresince sol ventrikülün dolumu azalır ve kardiyak output düşer (27, 28). Sağ ventrikül basıncı aşırı yükseldiğinde duvarda stres ve esnekliğin sınırlanmasıyla miyokardiyal oksijen isteği artar ve sağ ventrikül disfonksiyonu meydana gelir (27). Sağ ventrikül duvarındaki stres (basınç) artışı, kardiyak iskemiye sebep olabilir. Çünkü sağ ventrikül sağ koroner arteri sıkıştırır subendokardiyal perfüzyon azalır ve miyokardın oksijen ihtiyacı artar. Sağ ventrikül mikroinfarktı sonucunda troponinler yükselir, sağ ventrikülün yüklenmesiyle B-tip Natriüretik Peptid (BNP) ve pro-BNP'nin her ikisinde kan düzeyleri yükselir (28). Daha önce sağlıklı bir kişide eğer trombus küçük ise her hangi bir değişiklik olmazken daha önce pulmoner hipertansiyonu olan

bir kişide kk bir trombüs bile ciddi semptom ve bulgulara yol açabilmektedir. Eğer pulmoner vasküler yatağın %50'sinden daha fazlası tıkanır (masif PTE) hastada ani yükselen pulmoner arter basıncı sağ ventrikül dilatasyonuna ve akut kor pulmonaleye neden olmaktadır. Bu hastalarda sistemik hipotansiyon, taşıkardi, pulmoner hipertansiyon, kardiyak outputta azalma ve şok tablosunun görülebileceği akut kor pulmonale gelişir. Akut kor pulmonalenin bilinen en önemli nedeni masif PTE'dir.

1.1.2. VTE'de tanı

VTE'nin iki farklı formu olan DVT ve PTE tanısı D-dimer gibi biyokimyasal testler ortak olmasına rağmen gerek klinik, gerekse görüntüleme yöntemleri açısından farklılık gösterir.

1.1.2.1. VTE'de klinik tanı

1.1.2.1.1. DVT'de klinik tanı

Trombozun erken tanısı ayakta gezip yürüyen hastalarda yatan hastalara göre daha kolaydır. Gezen hastalarda venöz trombozun başlangıç semptomu olarak baldır ağrıları ve tek taraflı bacak ödemi ortaya çıkar. Yatan hastalarda bunlar pek belirgin değildir. Derin venler bulundukları yerde kaslar arasında saklı olduğundan tanıda zorluk olabilir. Fatal emboli ile sonuçlanan venöz trombozların ancak %55'i ölümden önce teşhis edilebilmektedir. Postoperatif derin ven trombozu gelişen olgularda genellikle klinik belirtiler 8-12. günler arasında ortaya çıkmaktadır. Tutulan venlerin trasesine uyan bölgelerde ağrı olur. Çoğu kez bu ağrı hekimin dikkatini venöz tromboza yöneltir. Bu ağrı semptomun gözlem ile birlikte değerlendirilmesi tanıya yardımcı olabilir. Bu venler boyunca basınç hassasiyeti ve ağrı çoğu kez bacadaki demden önce çıkar. Palpasyonla ekstremitte ısısının artmış olduğu tespit edilir. Ancak ağır olgularda ısı azalması görülebilir. Bunun yanında motor ve duyu kusurları da tabloya eklenebilir. Hastalarda izah edilemeyen ateş yükselmesi ve taşıkardi olabilir. Sedimentasyon çoğu kez hafif yükselmiş olabilir. Muayenede en önemli testlerden biri de ekstremitte evre ölçümleridir. Baldırın en kalın ve ayak bileğinin en ince yerlerinin çevresi ölçülerek diğer ekstremitte ile karşılaştırılır. Tanıda önemli olan hastanın kliniğidir. İyi bir klinik değerlendirme ile kesin tanı konulabilir. Ancak sessiz seyreden tromboz olgularında tanıda güçlük olabilir. Bu nedenle hastanın dikkatli muayenesi ve incelenmesi şarttır. Venöz trombozların en

çok görülen semptomu addüktör loj ve baldırdaki basınç hassasiyetidir. Derin ven trombozlarında tanı zorluğu olduğunda bazı otörler tarafından tarif edilen belirli bölgelerin muayenesi oldukça önemlidir. Bu belirtiler:

Homans belirtisi Ayak dorsifleksiyonu ile baldırda ağrı olması,

Pratt belirtisi Diz arkası bölgede hassasiyet olması,

Tschmarke belirtisi Baldırı sıkma ile ağrı olması,

Ducuing belirtisi Baldır ballotmanında ağrı olması,

Bisgard belirtisi Ayak tabanına basma ile ağrı olması,

Payr belirtisi Aşıl tendonunu sıkma ile ağrı olması,

Neageli-Natis belirtisi Öksürme esnasında bacakta ağrı veya yürüme esnasında baldırda kramp olması,

Löwenberg belirtisi Tansiyon aleti ile uylukta sistemik basıncın üzerinde basınç uygulandığında hasta bacak baldırında ağrı olmasıdır. Löwenberg belirtisinin trombotik hastalığın erken tanınmasında önemi büyüktür. Sağlam bir bacakta 180-200 mmHg bir basınç ağrı meydana getirmediği halde, venöz trombotik süreç bulunan bir bacakta 150 mmHg ve hatta 100 mmHg'lık bir basıncın altında dahi ağrı ortaya çıkabilir.

DVT ekstremitelerde farklı oranda renk değişikliğine neden olabilir. Venöz tıkanıklık nedeniyle kırmızı-mor renk izlenebilir. Masif iliofemoral tromboza bağlı arteriyel spazm gelişirse şiddetli ağrı ve solukluk ortaya çıkabilir (phlegmasia alba dolens). Yine masif iliofemoral tromboza bağlı ödem, ağrı, iskemi, siyanoz ve nöral kompresyon sonucu motor defisit görülebilir (phlegmasia cerulea dolens).

Risk faktörü bulunan olgularda DVT kliniği mevcutsa tanıda ısrarcı olmak gerekir. Bu nedenle DVT'li olgular risk faktörleri, klinik bulgular ve ayırıcı tanıları esas alınarak klinik olasılık düzeyleri bir skala ile belirlenmiştir (Tablo 2). (29)

1.1.2.1.2. PTE'de Klinik Tanı

PTE'de klinik bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına, (tek/multiple), infarktüs gelişip gelişmemesine ve hastanın kardiyopulmoner rezervine göre değişir. Ancak hiçbir klinik bulgu PTE tanısı için spesifik değildir. PTE dört klinik şekilde ortaya çıkmaktadır.

Tablo 2. DVT’de Wells puanlaması

Akut kanser (Tedavisi süren veya son 6 ay içinde küratif palyatif tedavi uygulanmış	1
Alçı veya paralizisi nedeniyle immobilizasyon	1
3 günden uzun yatak istirahati veya son 1 ay içinde major cerrahi girişim	1
Derin venöz sistem üzerinde lokalize hassasiyet	1
Tüm bacakta ödem	1
Ünilateral bacak ödemi (asemptomatik bacak ile >3 cm çap farkı	1
Semptomatik bacakta daha fazla gode bırakan ödem	1
Variköz olmayan yüzeysel ven kolleterallerinin varlığı	1
DVT dışında alternatif tanı olasılığının yüksek olması	-2
3 puan ve üzeri yüksek (%75), 1-2 puan orta (%17), 1> düşük (%3) risk olasılığı olarak yorumlanır (25).	

1.1.2.1.2.1. Akut masif pulmoner tromboemboli

Genellikle büyük bir trombüsün (en az iki lobe arterde yada pulmoner arter sisteminin en az %50’sinin tıkanığı) pulmoner arteri tıkaması sonucu oluşur. Hastadan hastaya altta yatan alt hastalığa ve kardiyopulmoner rezerve göre değişen farklı klinik bulgularla karşımıza gelebilir. Bu olguların önemli bir kısmı ani den ölümle sonuçlanırken bir kısmın da da akut kor pulmonale ve şok tablosu gelişir. Bu hastalarda sistemik hipotansiyon, vital organlarda perfüzyon bozukluğu, yaygın intarvasküler kuagülasyon olabilir. PTE’li hastada solukluk, apati, halsizlik, terleme, bulantı ve oligüri tespit edilir. Takipne ve taşikardi vardır. Pulmoner hipertansiyonun ağırlığı ile orantılı fizik muayene bulguları tabloya eklenir. Pulmoner arterin akut dilatasyonu nedeniyle sternumun yanında sol ikinci interkostal aralıkta pulmoner arterin atışı gözle yada palpasyonla hissedilebilir. İkinci kalp sesinin pulmoner kapak komponenti (P2) şiddetlenir ve ikinci kalp sesi çiftleşir. Sağ ventrikül yetmezliği aklandığı taktirde; sağ ventrikül S3 galo ve triküs pit odakta triküs pit yetmezliğine bağlı pansistolik üfürüm duyulur. Bu klinik bulgularla birlikte EKG bulguları da ortaya çıkar.

1.1.2.1.2.2. PTE ile birlikte pulmoner infarktüs

Olguların %10 kadarında ve genellikle alt hastalık varlığında ortaya çıkar. Ani başlayan plöretik tipte göğüs ağrısı, nefes darlığı ve hemoptizi en sık görülen bulgularıdır. Ağrı infarktüsün olduğu bölgeye lokalizedir. Bu nedenle omuz yada

karın ağrısı ile de başvuran hastalar olmaktadır. Ağrı miyokard enfarktüsü ile karışabilir ancak EKG değişikliklerinin desteklememesi ve nitrogliserine cevap vermemesi tipiktir. İnfarkt alanı daima visseral plevraya yakın bir alanda lokalizedir. Rutin akciğer grafisinde zamanla bir yada birden fazla plevral tabanlı, kama şeklinde dansiteler oluşur. Bu görünüme ‘Hampton hörgücü’denir.

1.1.2.1.2.3. İnfarktüs gelişmeksizin ortaya çıkan akut submasif PTE

En sık görülen klinik antitedir. Dispne ve substernal rahatsızlık hissi en sık görülen semptomlarıdır. Takipne ve taşikardai en sık tespit edilir. Plöretik ağrı bulunabilir ve bazan emboli bölgesinde raller işitilebilir. Nadiren lokalize ronküsler duyulabilmektedir. Özellikle bu grup embolilerde tanı için yeterli olmayan klinik bulguları risk faktörleri eşliğinde değerlendirilerek klinik olasılıkların belirlenmesi yoluna gidilmiştir (4). (Tablo 3)

1.1.2.1.2.4. Tekrarlayan multiple PTE

İki sub grubu vardır.

Tekrarlayan pulmoner emboli atakları tespit edilen hastalar: Bu grupta emboli yıllar içerisinde tekrarlayarak pulmoner hipertansiyon ve korpulmonale gelişir.

Tanı konmadan emboli atakları geçiren hastalar: Bu hastalara genellikle emboli atakları sırasında tanı konulamaz. Nonspesifik semptomları anksiyete ile karıştırılabilir. Ancak trombüsler çözülmediği takdirde aylar ya da yıllar sonra pulmoner hipertansiyon kliniği ile başvuran hastalarda etyoloji araştırılırken tanınabilir. PTE’de klinik olasılık “**düşük, orta ve yüksek**” olarak tanımlanıp diğer laboratuvar incelemeleri ile birlikte değerlendirilmelidir (Tablo 3) (30).

Tablo 3. PTE’de klinik olasılıklar

Yüksek klinik olasılık	PTE için risk faktörleri var Açıklanamayan dispne, takipne veya plöritik göğüs ağrısı Açıklanamayan radyolojik bulgular, kan gazı anormallikleri
Orta klinik olasılık	Yüksek ve düşük olasılık kriterlerine uymayan
Düşük klinik olasılık	Risk faktörü yok Başka hastalıkla açıklanan dispne, takipne veya plöritik göğüs ağrısı Başka hastalıkla açıklanan radyolojik bulguların ve kan gazı anormallikleri

Akut PTE’de şüphe tanıya varmada en temel noktadır. Erken ve doğru tanı birçok acil hastalıkta olduğu gibi pulmoner tromboembolide de hayat kurtarıcıdır. Hastalara zamanında ve doğru tanı konulduğunda mortalite %8’in altına düşmektedir. Hiçbir klinik bulgu PTE tanısı için spesifik değildir. Ancak Bazı klinik bulgular destekleyebilir. PTE’de izlenen semptom ve bulgular Tablo 4’de görülmektedir.

Tablo 4. PTE’de izlenen semptom ve bulgular

Semptomlar	1. Terleme	5. Hemoptizi
	2. Çarpıntı	6. Senkop
	3. Nefes darlığı	7. Korku ve endişe
	4. Öksürük	
Bulgular	1. Takipne (> 20/dakika)	7. Plevral frotman
	2. Plöretik göğüs ağrısı	8. 3. kalp sesi
	3. İnspiryum sonu raller	9. Siyanoz
	4. Pulmoner 2. seste şiddetlenme	10. Hipotansiyon, şok
	5. Taşiaritmi (> 100/dakika)	11. Ateş, konfüzyon
	6. Paradoksal arteriyel emboli bulguları	12. Wheezing

Pulmoner emboli için hastanın hikâyesi, fizik muayene bulgularından faydalanılarak Wells klinik sınıflaması (Tablo 5) risk belirlemede uygulanabilir (31).

Tablo 5. PE için Modifiye edilmiş Wells puanlaması

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

Bu puanlamaya göre 6< puan yüksek, 2-6 puan orta, 2> düşük olasılığı gösterir.

1.1.2.2. VTE’de Laboratuvar Tanı

Serumda artmış LDH, normal SGOT ve artmış serum bilirubin düzeyleri saptanabilir. Ancak bu bulgular hastaların ancak %10’unda görülmektedir (30). D-dimer spesifik bir fibrin parçalanma ürünüdür. D-dimer, sadece çapraz bağlı fibrinin yıkımı ile oluşur. Komşu fibrin birimlerinden kaynaklanan D-fragmanlarının faktör XIII etkisiyle birleşmeleri sonucunda meydana gelmektedir (32). Diğer fibrinojen yıkım ürünlerinin tersine D-dimer düzeyi ölçümü, koagülasyonu gösterebilir. Tromboembolik hastalıkta D-dimer düzeyi yükselmektedir. Kan düzeyleri latex aglutinasyon veya ELISA ile ölçülebilmektedir. PTE veya DVT şüpheli hastalarda özellikle ELISA yöntemi kullanıldığında serum düzeyi 500 ng/ml altında bulunursa venöz tromboembolizmi %95–99 oranlarında dışlayabilmektedir (30). D-dimer testinin sensitivitesi ve spesivitesi geniş oranda değişkenlik gösterir. Yeni çalışmalarda düşük riskli klinik belirteçler bulunan hastalarda ikinci jenerasyon negatif lateks testi VTE’nin dışlanmasında etkili bulunmuştur. Pozitif D-dimer testi VTE tanısı hakkında kesin bir bilgi vermez ancak klinikte negatif prediktif değeri önemlidir (33). D-dimer testinin normal değerde olması VTE’yi ekarte etmede önemlidir. Travma, cerrahi girişim, SLE ve böbrek hastalıklarında D-dimer yükselebilir ve D-dimer testi yanlış pozitif sonuç verebilir. Protein C, protein S, antitrombin III, faktör V Leiden, protrombin 20210A mutasyon ve antifosfolipit antikor düzeyleri VTE ile ilgili diğer laboratuvar testleridir.

Protein C eksikliği kalıtsal veya edinsel nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Medikal ve farmakolojik nedenler dışlandıktan sonra, Protein C düzeyi, normalin %55’inin altında bulunan kişilerde kalıtsal Protein C eksikliği düşünülmelidir. Bunun dışında BNP submassif PTE hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonu varlığında yükselmektedir (34). Akut pulmoner embolide sağ ventrikül disfonksiyonu ile troponin yüksekliği arasında bağlantı bulunmuştur (34).

1.1.2.3. Akciğer grafisi

Akciğer grafisi bulguları nonspesifiktir (30). PTE’nin yaygınlığına, infarktüs bulunup bulunmamasına göre farklılıklar gösterir. Genellikle santral pulmoner arterin belirginleşmesi, periferik pulmoner vasküleritenin bazı alanlarda azalması ve kama şeklinde infiltratların görülmesi hastaların ancak %25’inde izlenmektedir. Beklenen bulgular; sağ inen pulmoner arter çapının 1.7 cm. den geniş olması, tıkanan damarın

ilerisinde hiç vasküler çizgilenme olmamasına bağlı o bölgenin daha radyolüsen görülmesi (westermark bulgusu, oligemi bulgusu, cut-off sign), tek ya da iki taraflı lineer atelektaziler (fleischner çizgileri, plate atelektazi), pulmoner infarktüs gelişen olgularda tabanı plevrada tepesi hilusta üçgen infiltrasyon (Humpton sign), tek veya iki taraflı diyafragmada yükselme, tek veya iki taraflı plevral effüzyon ve kardiyotorasik indekste sağ ventrikül lehine artış tespit edilebilir. Akciğer grafisinin normal olması tanıyı ekarte ettirmez.

1.1.2.4. Elektrokardiyogram (EKG)

EKG bulguları PTE için spesifik değildir. Masif embolide sağ ventrikül yüklenme bulguları ile birlikte S₁Q₃T₃ paterni izlenebilir. Dal blokları, ST-T değişiklikleri, taşiaritmiler görülebilir. EKG'nin asıl önemi klinik semptomların benzerliğinde karışabilen hastalıkların dışlanmasıdır.

1.1.2.5. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi ile kalp boşlukları, pulmoner artere ait patolojiler ve anormal kan akımı belirlenebilmekte, pulmoner arter basıncı ölçülebilmektedir. Pulmoner hipertansiyon belirlenip etyolojisine yönelik bilgiler edinilebilir. PTE'nin ekokardiyografi bulguları pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikülde genişleme ve duvar kalınlığında artma, interventriküler septumda paradoks hareket ve triküspit yetmezliği olarak sayılabilir. Ekokardiyografi ile hemodinamik bozukluğa yol açan PTE'li hastalar daha yüksek oranda tanınabilmektedir. Pulmoner hipertansiyon yapacak masif PTE'yi tanımada doppler ekokardiyografinin sensitivitesi %92- 100 olarak belirlenmiştir. Ancak sağ ventrikül genişlemesi başka nedenlerle de olabileceğinden spesifikite düşüktür. Bölgesel sağ ventrikül disfonksiyonu ile apeksten ayrılan ciddi serbest duvar hipokinezi (McConnell bulgusu) PTE için spesifiktir. Transözefajiyal ekokardiyografi sağ ventrikül ve ana pulmoner arter içindeki trombüsün gösterilmesinde standart transtorasik ekokardiyografiye göre daha duyarlıdır (35).

1.1.2.6. Arteriyel kan gazları

PTE tanısında tanıyı destekleme açısından önemlidir. PaO₂ düşük, PCO₂ ise normal ya da düşüktür. Hastaların %10-15'inde arteriyel kan gazları normaldir (36). Alveolerarteriyel O₂ gradyenti (P(A-a)O₂) yükselmiş olabilir. Hastada nedeni belli olmayan hipoksi ile birlikte normokapni ya da hipokapni mevcutsa PTE araştırmasını

derinleştirmek lazımdır. Arteriyel kan gazları PTE'nin şiddetinin belirlenmesinde ve tedavisinin izlenmesinde de faydalıdır.

1.1.2.7. İmpedans pletismografi

Bazı ülkelerde ilk uygulanan non-invazif tanı yöntemidir. Bu test venöz outflow ile ilişkili olan ekstremitelerdeki kan akımındaki değişikliklerin belirlenmesi temeline dayanır. Ekstremitelere dairesel olarak yerleştirilen 2 elektrottaki rezistans değişiklikleri ölçülür (37).

1.1.2.8. Görüntüleme yöntemleri

1.1.2.8.1. Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)

Real time ultrasonografik görüntüleme ve doppler akım çalışmalarının kombinasyonu DVT tanısında altın standarttır (38) USG, şüpheli DVT'li hastalarda en çok uygulanan yöntemdir. Özellikle proksimal ven trombozlarında duyarlılık ve özgüllüğü %98'lere ulaşır. Klinik kanıtlarla kombine edilerek kullanıldığında pozitif USG çalışmasıyla antikoagulan ihtiyacına kesin karar verilir. Ancak normal USG çalışmasıyla yüksek olasılıklı hastalarda DVT'yi dışlamadan önce ilave çalışmalara ihtiyaç duyulabilir. USG uygulamasını sınırlandıran durumlar operatöre bağımlılık, eski yeni pıhtı ayrımı, pelvik ve küçük baldır venlerindeki trombus, obez veya ödemli hastaların doğru değerlendirilememesidir. Süperfisiyal flebit, popliteal kist ve abse durumlarında yalancı pozitif değerlendirme olabilir (31).

1.1.2.8.2. Kontrast venografi

Kontrast venografi DVT tanısında kullanılan noninvaziv testlerle karşılaştırıldığında altın standarttır, ancak sık olarak uygulanamaz. Kontrast venografinin; flebit ve kontrast ajana hipersensitivite veya kontrast toksisitesinden dolayı kullanımı sınırlıdır. Obezite, ödem, venöz yetmezlik durumlarında test zor veya imkansızdır (31). Bu nedenle tanıda altın standart olma özelliğini kaybetmeye başlamış ve yerini dubleks ultrasonografi gibi noninvaziv testlere bırakmıştır (39).

1.1.2.8.3. Ventilasyon-Perfüzyon sintigrafisi

V/P sintigrafisi akciğerlerin bölgesel kanlanma ve havalanmasını değerlendiren güvenilir, noninvaziv bir yöntemdir. Bu teknik sıklıkla PTE şüphesi olan hastalarda kullanılmaktadır. Tetkik iki aşamalı olarak yapılır. Akciğerlerin kanlanma fonksiyonunu değerlendirmede perfüzyon sintigrafisi yapılır ve sıklıkla teknesyum 99m işaretli magroagregat albumin (Tc99m MAA) kullanılır. Perfüzyon

sintigrafisi normal ise %95-98 oranında pulmoner emboli ekarte edilir. Perfüzyon defekti mevcutsa tetkikin özgüllüğünü arttırmak amacıyla yapılan ventilasyon sintigrafisinde ise Tc99m DTPA (diethylenetriaminepentaaceticacid) gibi radyo aerosoller veya Xenon 133 (Xe133) kullanılır. Gama kamera ile 6 standart planar pozda değerlendirilen akciğerlerde, kapiller blokaj mekanizması ile lokalize olan perfüzyon ajanlarına ait nonperfüze alanlarda ventilasyonun korunduğu akciğer segmentlerini belirlemek V/P sintigrafisini yorumlamada esastır. Perfüzyonun bozulduğu ancak ventilasyon fonksiyonunun korunduğu görünüm ‘mismatch defect’ olarak kabul edilip öncelikle PTE lehine değerlendirilir. Hem perfüzyonun hem de ventilasyonun bozulduğu durumlar ise ‘match defect’ olarak kabul edilir ve sıklıkla parankimal akciğer hastalığı olan kişilerde izlenir. Son yıllarda planar çalışmanın yanısıra SPECT (single-photon emission computed tomography) görüntüleme de yapılarak incelenmesi güçlük yaratan her iki akciğerin alt lobları da değerlendirilmektedir (40). Bu görüntüleme ile subsegmenter lezyonların tespiti de daha güvenle yapılmaktadır. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi anjiyografi gibi pıhtı lokalizasyonu yapmadığı için tanıda prediktif değildir, ancak hastaların değerlendirilmesinde önem taşıyan öncelikli bir testtir (41). Amaç, sintigrafik olarak anormal olan bulgular ile hastaları kliniklerine uygun bir şekilde kategorize etmek ve doğru tedaviye yönlendirmektir (42, 43). Bu nedenle çoğu merkezde 1990’lı yıllarda geliştirilen ve 1995 yılında yeniden gözden geçirilen PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) kriterleri (44, 45) kullanılmaktadır. PIOPED, çok merkezli ve en kapsamlı çalışma olup, altın standart olarak pulmoner anjiyografinin (PA) kabul edildiği akut PTE için V/P sintigrafisinin tanısal etkinliğinin araştırıldığı prospektif bir çalışmadır. Tetkikin diagnostik performansının cinsiyetler ve yaşlar arasında anlamlı bir değişiklik göstermediği belirlenmiştir. Hastalar normal, yüksek, orta ve düşük olasılıklı PE ile uyumlu olarak sınıflandırılmıştır. Revize PIOPED’de kriterler gözden geçirilmiş, orta olasılıklı gruptaki hasta sayısını azaltmaya yönelik değişiklikler yapılmıştır (Tablo 6).

Sonraki yıllarda pekçok klinik destekli çalışmalar yapmışlar ve V/P sintigrafisinin önemini vurgulamışlardır (46, 47). Ancak bu çalışmalarda farklı değerlendirme kriterleri kullandığından PIOPED çalışmaları ile tam karşılaştırma mümkün olamamıştır. PIOPED kriterlerinin oluşturulması sırasında altın standart

Tablo 6. Yenilenmiş (revize) PIOPED Kriterleri

Yüksek olasılık	• Eşlik eden ventilasyon kaybı veya direkt grafi bulgusu olmadan; ✓ 2'den fazla büyük segmental (segmentin %75'i) perfüzyon kaybı ✓ 1 büyük segmental ve 2'den fazla orta büyüklükte segmental (segmentin %25-50'si) perfüzyon kaybı ✓ 4'den fazla orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı
Orta olasılık	• Eşlik eden ventilasyon kaybı veya direkt grafi bulgusu olmadan 1 orta ile 2'den fazla segmenter perfüzyon kaybı • Alt akciğer zonunda direkt grafide opasite olması ile birlikte V/P kaybı • Küçük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/P kaybı • Normal, yüksek veya düşük olasılıklı olarak sınıflandırılmayanlar
Düşük olasılık	• Normal direkt grafi ile birlikte çok sayıda uyumlu V/P kaybı • Üst ve orta akciğer zonunda direkt grafide opasite olması ile birlikte V/P kaybı • Büyük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/P kaybı • Herhangi bir perfüzyon kaybının daha büyük direkt grafi bulgusu ile birlikte olması • Perfüzyon kaybı olan alanların normal doku ile çevrilmiş olması • Normal direkt grafi ile birlikte çok sayıda küçük (segmentin %25'inden küçük) perfüzyon kaybı olması • Nonsegmental perfüzyon kayıpları
Normal	• Perfüzyon kaybı olan alan izlenmemesi

olarak pulmoner anjiografinin (PA) belirlenmesi V/P sintigrafisinin tanısal değerini belirlerken yanlış yönlendirici olmaktadır. Zira PA değerlendirilmesinde dahi çalışmayı yapanlar arasındaki uyum % 45-66 arasında değişmektedir. Böylece V/P sintigrafisinin özgüllüğünün düşük olduğu izlenimi çıkmaktadır. V/P sintigrafisi ile perfüzyon kaybı olan segmental alanların tespit edilmesi yüksek bir duyarlılık ile olmaktadır. Subsegmental seviyedeki lezyonların tespiti ise tomografik (single-photon emission computed tomography) görüntüleme ile sağlanmaktadır. Hasta bazında %21, lezyon bazında %53 daha fazla perfüzyon kaybının SPECT ile gösterildiği belirlenmiştir (48). Klinik semptomlar PTE için çoğu durumda tanısal olmamakla birlikte PIOPED çalışma sonuçları klinik bulguların yorumlamada önem taşıdığını göstermektedir. Klinik olarak ve V/P sintigrafisinde yüksek olasılıklı PTE

düşünüldüğünde PTE prevalansı %96 iken, aksi şartlarda PTE prevalansı %4 olmaktadır (Tablo 7) (44).

Tablo 7. PIOPED çalışmasında anjiyografi ile PTE tanısı konulmuş hastalarda V/P sintigrafisi ve klinik olasılık esasına göre pozitif prediktif değerler.

Sintigrafik olasılık	Yüksek klinik olasılık	Orta klinik olasılık	Düşük klinik olasılık
Yüksek	%96	%88	%56
Orta	%66	%28	%16
Düşük	%40	%16	%4
Normal	%0	%6	%2

Tabloda görüldüğü gibi yüksek klinik ve sintigrafik olasılık bulunan hastalarda pulmoner anjiyografi ile %96 oranında pulmoner emboli bulunmuştur. Düşük klinik ve sintigrafik olasılıkta bu oran %4'e düşmektedir. Hastaların tedavinin hemen akabinde (7. günde) veya 3 ay sonra takip sintigrafisi çekirtmesi önerilmektedir. V/P sintigrafilerini yanlış değerlendirmeye neden olan faktörler; geçirilmiş PE, pulmoner damarlara olan bası (kitle, adenopati, fibrozis), çevre damarsal yapılara bağlı kompresyon, pulmoner damarların intraluminal obstruksiyonu, hipoplazisi ve arteriti sayılabilir. V/P sintigrafisi'nde lobar seviyedeki lezyonlar kolayca tespit edilirken (%96 oranında) segmental seviyede %66, subsegmental düzeyde ise %16 düzeyinde olmuştur. V/P sintigrafisinde hastanın aldığı radyasyon dozu 2, 5 mSV dir (49).

1.1.2.8.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

MRI, DVT tanısında giderek artan oranlarda kullanılmaktadır. Bu tekniğin ana avantajı inferior vena kava ve pelvik venlerin mükemmel rezolüsyonudur. Erken tecrübeler tanısal doğruluğuyla kontrast venografi ve ultrasonografik görüntülemeye rakip olduğunu, pelvik venlerdeki trombusun tesbitinde ayrıca akut ve kronik DVT'nin ayrımında daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Yüksek oranda operatöre bağımlıdır ve çok daha pahalıdır (31, 50).

1.1.2.8.5. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)

PTE'nin araştırılmasında kullanılabilen, kateterizasyon ve iyotlu kontrast madde gerektirmeyen görüntüleme yöntemidir. Kontrast madde olarak gadolinium kullanılır. MR görüntüleme ile pulmoner dolaşım, toraks, mediastinal yapılar hakkında bilgi edinilebilir. Aynı seansta alt ekstremité, pelvik ve santral venöz yapılar da değerlendirilebilir (51). MR anjiyografinin PTE dışında pulmoner hipertansiyon, pulmoner ven trombozu, vasküler anormallikler, interlober sekestrasyon ve pulmoner arterlerin malign tümörlerinin tanısında önemli yararları vardır (52). PTE tanısında MR görüntülemenin en önemli dezavantajları görüntüleme süresinin uzun olması, maliyetin yüksek olması, subsegmental embolilerde sensitivite ve spesifitenin düşük olmasıdır.

1.1.2.8.6. Spiral tomografi

Pulmoner BT anjiyografi ile eş zamanlı olarak yapılan alt pelvik venografi protokolünde, göğüs ve alt ekstremité uygun bir şekilde değerlendirilebilir. PIOPED II çalışmasında spiral tomografiyle DVT'li hastalar hata yapmadan değerlendirilmiştir (53). Kontrast madde yan etkisi mevcuttur ancak şu anda alt ekstremité DVT tanısında kompitörize tomografi, doppler ultrasonografiye göre daha üstün gözükmetedir (53).

1.1.2.8.7. Multi Detektör Bilgisayarlı Tomografi

1998 yılından itibaren de ilk MDBT sistemleri kullanılmaya başlanılmıştır (54). Spiral BT'lerde gantry rotasyon zamanının 1 saniyenin altına inmesi MDBT'nin geliştirilmesinde önemli bir basamak olmuştur. Günümüzde gantry rotasyon süresi 0.5 saniyenin altındadır. Gantry rotasyon süresinin bu denli kısalması hareket artefaktlarını belirgin olarak azalttığı gibi aynı süre içinde daha geniş anatomik bölgelerin taranabilmesi olanağını sağlamış ve longitudinal (z eksen) çözünürlüğü de artırmıştır. Tarama zamanının 1 sn'nin altına indirilmesi için gantry çiziminde (design), gantry motorunda, veri ileti düzeninde (data transmission system-DAS) ve X ışını tüpünde bazı değişikliklerin yapılması gerekmiştir (54). Yine, tarama zamanı kıaldıkça birim zamanında ölçülen veri miktarı artmaktadır. MDBT cihazları, bu alışılmamış hızları sayesinde, konvansiyonel helikal cihazlardan farklı olarak, klasik kesit taramasından çok, bir anlamda "hacim taraması" yapmaktadır. Yüksek kalitede hacim bilgisi için longitudinal düzlemdeki (Z eksenindeki)

Çözünürlüğün yeterli olması gerekmektedir. Z eksen çözünürlüğünü belirleyen baslıca etken kesit kalınlıdır. Çok kesitli BT cihazlarında detektör, çok sayıda detektör sırasından oluşan iki boyutlu bir matriks yapısındadır. Bu detektör sıralarının farklı kombinasyonlarının seçilmesiyle değişik kesit kalınlıklarında multislice incelemeler yapılmaktadır (54). Detektör sıralarından veya bunların kombinasyonlarından alınan kesit bilgileri daha sonra DAS'lara aktarılmaktadır. DAS'lara gelen analog veriler diğital verilere dönüştürölmektedir. MDBT cihazlarında, konvansiyonel helikal cihazlarda kullanılan 180 derece lineer interpolasyon algoritması değil, çok noktalı (multipoint) interpolasyon ile görüntüler rekonströkte edilmektedir (55). Bu şekilde konvansiyonel helikal tekniğe göre daha yüksek kalitede görüntü kalitesi elde edilebilmektedir. Tarama hızının konvansiyonel helikal cihazlara göre MDBT sisteminde artması daha geniş hacimlerin daha kısa sürelerde taranması olanağını getirmiştir. İncelemelerin daha kısa sürelerde (nefes tutma süresinde) bitirilmesi solunum yetmezliğinden kaynaklanan artefaktları gidermiştir. Örneğin toraksın incelemesi konvansiyonel helikal bir cihazda 30 sn sürerken çok kesitli cihazlarda daha ince kesit kalınlıkları ile 5-9 sn arasında tamamlanabilmektedir. Tarama hızındaki artış alınan total kontrast miktarında azalmaya yol açmıştır. Örneğin pulmoner arter MDBT anjiyografide daha önceleri 140-160 mL arasında değişen kontrast madde gereksinimi yeni cihazlarla 100 mL'nin altına indirilmiştir. MDBT'nin geliştirilmesi BT anjiyografi uygulamalarında çığır açmıştır. PTE hastalarında önceleri mümkün olmayan subsegmental düzeydeki embolilerin değerlendirilmesi MDBT cihazlarıyla mümkün olabilmektedir. MDBT teknolojisindeki gelişim minimum kesit kalınlığında azalmayla paralel seyretmiştir. Günümüzde MDBT cihazlarında minimum kesit kalınlığı 0.5-0.62 mm arasında değismektedir. Daha ince kesit kalınlıkları uzaysal çözünürlüğü arttırmakta ve kısmi hacim etkisini azaltmaktadır. Çok kesitli dedektörler sayesinde bu denli ince kesit kalınlıkları ile birçok anatomik bölge taranabilmektedir. PTE dışında pulmoner arter anevrizmaları, pulmoner arteriyovenöz malformasyonlar, anormal pulmoner venöz dönüş, pulmoner sekestrasyonda ki aberran arteriyel beslenme ve pulmoner venöz varisler gibi diğer pulmoner vasküler patolojiler de MDBT ile invaziv yöntemlere gerek kalmadan değerlendirilebilir (56). Radyasyon dozu MDBT için zorlayıcı bir

konudur. Rutin bir göğüs BT tetkikinde 4-6 mSv arasında doza maruz kalma söz konusudur.

1.1.2.8.8. Pulmoner anjiyografi

Halen altın standart olma özelliğini korumasına rağmen, diğer görüntüleme tetkiklerindeki sürekli gelişmeler pulmoner anjiyografiyi oldukça seyrek yapılır hale getirmiştir. Sağ kalp kateterizasyonunu takiben kontrast madde verilerek pulmoner vasküler lümen görüntülenir. Pulmoner arteriyel lümen içi dolma defekti, arter dallarında ani sonlanma, budanma ya da incelme, üçgen şeklinde avasküler alan izlenmesi PTE için diagnostiktir.

1.1.3. VTE tedavisi

VTE ile en etkin mücadele DVT riski taşıyan hastalıklarda profilaktik yaklaşım sağlanmasıdır. Profilaksiste unfraksiyone heparin, DMAH, oral antikoagulan ve kompresyon çorapları kullanılır.

1.1.3.1. DVT tedavisi

Günümüzde mevcut tedavi seçenekleri arasında 3 tedavi şekli öne çıkmaktadır.

1.1.3.1.1. Antikoagülan tedavi

Kullanımı on yıl öncesine kadar çok yaygın olan klasik heparin ile, heparinin parçalanması ile elde edilen düşük molekül ağırlıklı heparinler birçok çalışmada kıyaslanmışlardır. Yapılan meta-analizler ışığında DMAH'lerin en az heparin kadar, hatta bazı çalışmalarda daha etkili oldukları ve kanama ile uzun dönem mortalite ve morbidite açısından heparine üstünlükleri gösterilmiştir (57-60). Bu nedenle modern DVT tedavisinde klasik heparin yerini DMAH'lere devretmiştir. Bu ajanların antitrombotik aktiviteleri daha çok anti-faktör Xa ile sınırlı olup trombin üzerine etkileri son derece kısıtlıdır. Bu özellik, DMAH'lerin heparine göre kanama açısından daha güvenli bir ilaç olmalarını sağlamaktadır. Ayrıca endotele ya da plazma proteinlerine bağlanmadıkları için kan dozu verilen dozla paralel olup biyoyararlanımları daha iyidir. Tüm bu özellikler nedeni ile DMAH'ler subkutan uygulandıklarında kanda istenilen düzeye erişilebilir ve kanama zamanı takibi gerektirmezler. Son yıllarda ise günde iki kere, hastane şartlarında subkutan uygulanan DMAH'ların, günde bir kez ev şartlarında uygulanması tartışılmaktadır (60-62). Yapılan bu çalışmalarla evde tek doz tedavinin güvenli ve etkili bir yaklaşım olduğu ortaya konmuştur. Tedavinin etkili olması ve özellikle nükslerin önlenmesi

için tedavinin en az 3 ay olması gerekmektedir. Bu nedenle tedavinin heparinden sonraki aşaması oral antikoagulanlarla sürdürülmektedir. Ancak oral antikoagulanın istenen anti-trombotik aktiviteyi sağlaması için yaklaşık bir hafta süre gerektiğinden, tanı konduğu anda DMAH ile oral antikoagulan da başlanmalı ve 3-4 gün sonra hastada protrombin zamanı ölçülmelidir. INR'si 2-3 arasında olduğunda DMAH tedavisi kesilerek yalnızca oral antikoagulanla tedaviye devam edilir. Genelde yapılan 3 aylık tedavi birçok derin ven trombozu için yeterli olmaktadır. Ancak hiperkoagulabilite sendromları olanlarda tedavi süreleri değişmektedir. Basit bir hiperkoagulabilite sendromunda (izole heterozigot mutasyonlar, izole ve hafif protein eksiklikleri, kanser, Behçet hastalığı) ortalama 6 ay yeterli olurken; kombine veya homozigot gen mutasyonlarının olduğu, nüks risklerinin artacağı vakalarda ömür boyu tedavi bile düşünülebilmektedir. Ayrıca trombofilik hastalarda atipik lokalizasyonlu (mezenter ven trombozu, hepatik ven trombozu, sinus cavernosum trombozu gibi) venöz tromboz olaylarında da nüksleri çok tehlikeli olacağı için ömür boyu tedaviler tercih edilmelidir. Tedavi süresi ile ilgili en büyük komplikasyon kanamadır. Uzun süreli tedavilerde yılda %3 majör kanama komplikasyonları tespit edilmiştir. Kısa süreli tedavide nüks oranının fazla olması uzun süreli tedavilerde de kanama komplikasyonunun fazla olması nedeni ile her hastaya göre tedavi seklini düşünüp, ona göre karar vermek gerekir. Tedavi devam ettikçe nüks riski düşer.

1.1.3.1.2. Trombolitik tedavi

Trombolitik tedavi venöz trombektomilerin medikal tipidir. Sistemik trombolitik tedavinin etkinliği gösterilmemişken trombozun içine bir katater koyularak trombolizis en başarılı tedavi seçeneğidir. En büyük avantajı erken yapıldığında trombüs temizleneceğinden ileriye dönük posttromboflebitik sendrom komplikasyonunun daha az olmasıdır (63, 64). Sistemik uygulamalar kanama komplikasyonlarının, hatta ölümcül kanamalarının olması nedeni ile günümüzde rutine girmemiş bir tedavidir. Streptokinaz, ürokinaz ve alteplaz bu amaçla kullanılan trombolitik ajanlardır. Tedavide 6-12 saat aralıklarla flebografi veya doppler USG ile lizisin kontrolü gerekir (65-67).

1.1.3.1.3. Cerrahi tedavi

Cerrahi trombektomi özellikle masif iliofemoral ven trombozu nedeniyle ekstremitte viabilitesini tehdit eden phlegmasia cerulea dolens kliniğinde tercih

edilecek bir yöntemdir (68, 69). Cerahi tedavinin amacı trombotik materyalin uzaklaştırılması ve PTE'nin önlenmesidir. Buna ek olarak venöz potensin sağlanması yanında venöz valvüler fonksiyonlar da korunmuş olur. Trombektomiye ek olarak yapılan arteriyovenöz fistül venöz potensi artırır. Ayrıca kros-pubik venöz bypass, venöz potensin elde edilemediği olgularda bir diğer seçenektir (70).

1.1.3.1.4. İstirahat

İstirahat konusu tartışmalı bir konudur. Birçok hekim antikoagulan tedaviye ilave olarak DVT sırasında kopan pıhtıların fetal PTE'ye yol açacağı korkusuyla özellikle ilk 2-4 gün mutlak yatak istirahatının uygulanması gerektiğine inanır. Bununla beraber bu teorik düşünce asla belgelenememiştir. Günümüzde ki guideline'lar (American College of Chest Physicians) klinik çalışmalar ışığında en az 5 gün süreyle ya UFH ya da vücut ağırlığına göre ayarlanmış DMAH tedavisinin verilmesini ve 3 ay oral antikoagulanla tedaviye devam edilmesini önermişler, yatak istirahati konusunda kesinlik belirtmemişlerdir (71, 72). 3 küçük ölçekli çalışmada alt ekstremité proksimal DVT olan hastalarda yatak istirahati ile kompresyon ve yürüme grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır (73-75).

1.1.3.2. PTE'de Tedavi

PTE tedavisini 4 grupta incelemekte fayda vardır.

1.1.3.2.1. Antikoagulan tedavi

Akut PTE düşünülen hastaya tanısal yaklaşımlara başlamadan mutlaka antikoagülasyon uygulanmalıdır. Kısa etki süresine sahip ve intravenöz yoldan uygulanan unfraksiyone heparin (UFH), 80 U/kg bolusu takiben 18U/kg /saat dozunda infüzyon şeklinde verilir. Hedef aPTT zamanı 60-80 sn arası veya kontrol değerinin 1.5-2.5 katı olmalıdır. 4-6 saatte bir aPTT kontrol edilir. Faktör IIa, IXa ve Xa'yı inaktive eden antitrombin III'ü katalize ederek etkisini gösteren heparin aynı zamanda trombin aracılığı ile faktör V ve VIII'in aktivasyonunda engeller. PTE'de doz DVT'den yüksek tutulmalıdır. Bunun sebebi PTE'de trombositlerden açığa çıkan vazoaktif ajanların oluşturduğu vazokonstriktif etki nedeniyle heparinin geç etki göstermesidir.

Antikoagulan tedavide kullanılan bir diğer grup düşük molekül ağırlıklı heparinlerdir. DMAH antikoagulan etkisini, faktör Xa inhibisyonu üzerinden

gerçekleştirir, unfraksiyone heparini bağlayan proteinlere daha az bağlanır, endotele bağlanmaz, renal yolla atılır, plasentayı geçmez, protaminle nötralizasyonu tam değildir, yatış süresini kısaltır, monitörizasyonu gereksizdir, kanama riski daha azdır, uzun süreli kullanımda osteoporoz riski UFH'ye göre çok daha azdır ve heparin aracılı trombositopeniye daha az yol açar.

Uygun dozda ve etkin düzeyde antikoagülasyon sağlayacak şekilde UFH veya DMAH başlandıktan hemen sonra warfarin tedaviye eklenmeli ve stabil warfarin dozuna ulaşana kadar 5-7 gün boyunca tedavi bir arada yürütülmelidir. Pulmoner emboli tedavisinde INR 2-3 arasında tutulacak şekilde hasta antikoagüle edilmelidir. Warfarin tedavisinin kesilmesinden sonra rekürrens önemli bir klinik problem olduğundan nedeni bilinmeyen venöz tromboembolilerde 6 aydan az olmamak kaydıyla antikogülasyon yapılması gereklidir.

1.1.3.2.2. Trombolitik tedavi

Masif PTE, vazopressör ajanların kullanımını gerektirecek düzeyde sistemik hipotansiyon, şok, dispne, takipne, taşikardi, mental durumda değişme, oligüri gibi bulgularla kendini belli eder. Acil serviste masif emboli tanısı konan hastaya önce O₂ desteği, vazoaktif tedavi ve gerekli durumda entübasyon-mekanik ventilasyon desteği sağlanmalı ve vakit kaybetmeden trombolitik başlanmalıdır, çünkü hayat kurtarıcıdır. Hemodinamik instabilitenin eşlik ettiği masif PTE trombolitik tedavi için en net endikasyondur (76). Trombolitik ilaçlardan ürokinaz; insan embriyosu, idrar veya böbrek hücre kültüründen elde edilir ve 4.400 IU 10 dakikada yükleme sonrası 4.400 IU/kg/saat dozunda 12-24 saatlik infüzyon yapılır. Streptokinaz C grubu b-hemolitik streptokoklardan elde edilir ve 250.000 IU 30 dakikada yükleme sonrası 100.000 IU 24 saatlik infüzyon şeklinde verilir. Rekombinan DNA teknolojisi ile elde edilen rt-PA yükleme gerektirmez toplam 100 mg, 2 saatlik infüzyon yeterlidir (77). Trombolitik ilaçlar tanıdan sonraki 14 gün içinde verilebilir fakat zaman geçtikçe etkinliğinde azalma meydana gelir. Trombolitik infüzyonu esnasında, reoklüzyon klinik bir problem olarak ortaya çıkmadığından heparin kesilmektedir. Günümüzde, yeni kuşak fibrinolitiklerin içinde FDA tarafından kabul gören tek ajan rt-PA'dır (78). Sistemik arteriyel basıncın korunduğu orta ve ağır derecede sağ ventrikül disfonksiyonunun eşlik ettiği submasif PTE olgularında, trombolitik tedavi yönünde masif PTE'de olduğu kadar fikir birlikteliği yoktur.

1.1.3.2.3. Cerrahi tedavi

Masif PTE’de trombolitik tedavinin uygulanamadığı veya trombolitik tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda uygulanabilir. Açık cerrahi embolektominin gelişmelere rağmen hala mortalitesi yüksek seyretmektedir. Mortaliteyi azaltmak için pıhtının katater yardımıyla çıkarılması veya parçalanması (trombofragmantasyon) üzerinde durulmaktadır. Pulmoner embolektomide bir aspirasyon kateteri femoral veya juguler ven yolu ile sağ kalbe, oradan da pulmoner arter ve dallarına ilerletilir. Trombofragmantasyon ise femoral venden perkütanöz olarak uygulanan bir kateter ile pulmoner arterdeki pıhtının parçalanması esasına dayanan bir uygulamadır (79). Diğer bir yöntem açık cerrahi embolektomi yöntemidir. Bu yöntem sırasında hipotermik veya normotermik kardiyopulmoner bypass gereklidir. Mediyan sternotomi, bikaval kanülasyon ve aorta kros-klemp konduktan sonra pulmoner kapağın distalinden kesi yapılarak trombüsler çıkarılır. Bu işlemin sonuçları yüz güldürücü değildir. Perioperatif mortalite %50’ye yakındır.

1.1.3.2.4. Kaval filtre

Vena kava inferior filtreleri PTE’nin mekanik bir bariyerle önlenmesi esasına dayanır. Antikoagulan tedaviye bağlı hemorajik komplikasyonlar, antikoagulasyonun kontrendike olduğu durumlar, yeni veya rekürren DVT ve uygun antikoagulasyona rağmen oluşan PTE’de kaval filtreler endikedir. Geçici ve kalıcı kaval filtreler mevcuttur.

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada akut alt ekstremitte DVT sonucu oluşan asemptomatik PTE'nin MDBT ve V/P sintigrafisi ile tespiti yapılarak PTE'de MDBT'nin tanı değeri pulmoner anjiyografi'ye yakın olması nedeniyle V/P sintigrafisinin spesifite ve sensitivitesini araştırdık.

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda ekstremitte akut DVT nedeniyle yatırılarak tedavisi planlanan ve PTE semptomları olmayan 25 hasta alındı. 17'si erkek 8'i kadın olan hastaların yaşları 17 ile 83 arasındaydı (ortalama: 54.5 yıl). Gebeler, nüks DVT vakaları, müracaat esnasında semptomatik PTE tablosu olanlar, vena kava'ya uzanım gösteren trombüsü olanlar, önceden geçirilmiş PTE öyküsü olanlar, renal fonksiyonları bozulmuş olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Öykü ve fizik muayene ile akut DVT'den şüphelenilen her hastaya plazma D-dimer bakılarak (Mitsubishi Kagaku Latron, Pathfast Compact Immunoanalizer, Japonya) ve renkli doppler USG (Toshiba medikal sistemleri, Aplio SSA-770 A, Japonya) yapılarak akut DVT tanısı konuldu. Sadece proksimal alt ekstremitesinde akut DVT'si olan hastalar çalışmaya dahil edilerek hastalara yatışının 1.ve 8. günlerinde V/P sintigrafisi (GE Medikal Sistemleri, İnfina 2, İsrail) ve MDBT (Toshiba Medikal Sistemleri, Aquilion 64, Japonya) incelemeleri yapılarak PTE varlığı araştırıldı. V/P sintigrafisi ile MDBT incelemeleri en geç 48 saat ara ile yapıldı.

Perfüzyon sintigrafi hastalara 5 mCi Tc 99m işaretli MAA ('macro-aggregated'serum albumini) intravenöz olarak verildikten sonra gama kamera ile yapıldı. Ventilasyon sintigrafisi görüntüleri hastalara 35 mCi Tc 99m DTPA (diethylenetriaminepentaaceticacid) inhale ettirilerek elde edildi. Posterior, anterior, sağ ve sol lateral, sağ ve sol posterior-oblik, sağ ve sol anterior-oblik pozisyonlarda statik imajlar alındı. V/P sintigrafisi tecrübeli bir nükleer tıp uzmanı tarafından Tablo 6'da anlatılan yenilenmiş PIOPED kriterlerine göre normal, düşük olasılıklı, orta olasılıklı ve yüksek olasılıklı olarak yorumlandı.

MDBT 100 ml intravenöz kontrast madde (350 mg/ml) verilerek yapıldı. Görüntüler tecrübeli bir radyolog tarafınca değerlendirilerek ana, lobar, segmental ve subsegmental pulmoner emboli varlığı araştırıldı. Değerlendirmeler yapılırken

Remy-Jardin ve arkadaşlarının kullandığı modifite kriterler kullanıldı (80). Bu kriterlere göre 1. santral ya da marjinal, düzgün ya da düzensiz sınırlı, çevresinden kontrast geçişi gösteren intraluminal hipodens dolum defekti; 2. arter lümenini dolduran, çevresinde kontrast geçişi göstermeyen hipodens dolum defekti; 3. arter duvarında izlenen hipodens mural defekt; 4. arter içinde uzanan, akımla yer değiştirebilen intravasküler dolum defekti PTE olarak kabul edildi.

Hastalara alt ekstremitte elavasyonu ve immobilizasyon uygulandı. Hiçbir hastaya trombolitik verilmedi ve antikoagülan olarak 12 saat ara ile DMAH başlandı. Tedavinin 3. gününde tedaviye oral antikoagulan eklendi ve günlük INR takibi yapıldı. INR 2.0-3.0 olunca DMAH kesilerek tedaviye en az 3 ay süre ile oral antikoagülanla devam etmesi önerildi.

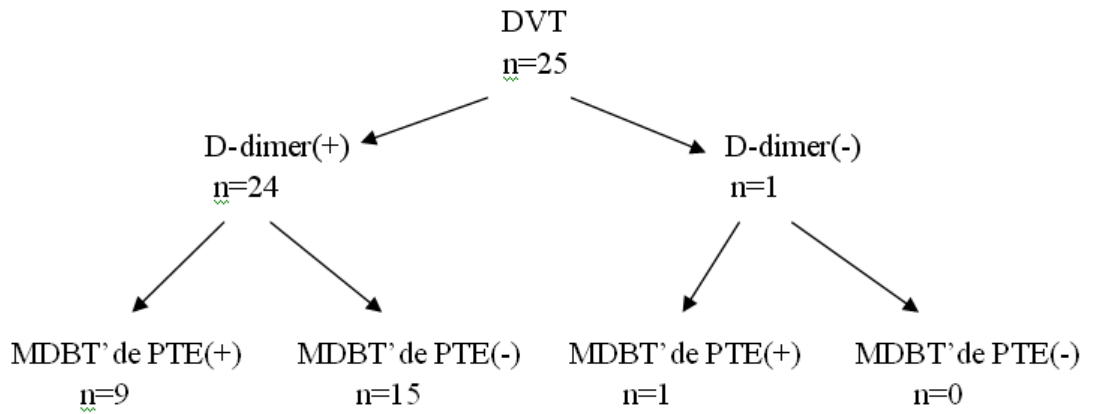
Hastalar kliniğimize yatışının 8. gününde yapılan V/P sintigrafi ve MDBT'den sonra taburcu edildi ve 3 ay süre ile poliklinik takibine alındı.

İstatiksel analiz için Medcalc (Medical calculator, Belçika) version 16.1.6.0 programında Diagnosis testi kullanıldı. MDBT'nin PTE'de tanı değeri yapılan birçok çalışmada (81, 82). pulmoner anjiyografi ile eşdeğer bulunduğundan MDBT'de PTE tespit edilen hastalar PTE kabul edilerek buna göre V/P sintigrafisinin sensitivitesi ve spesifitesi hesaplandı.

3. BULGULAR

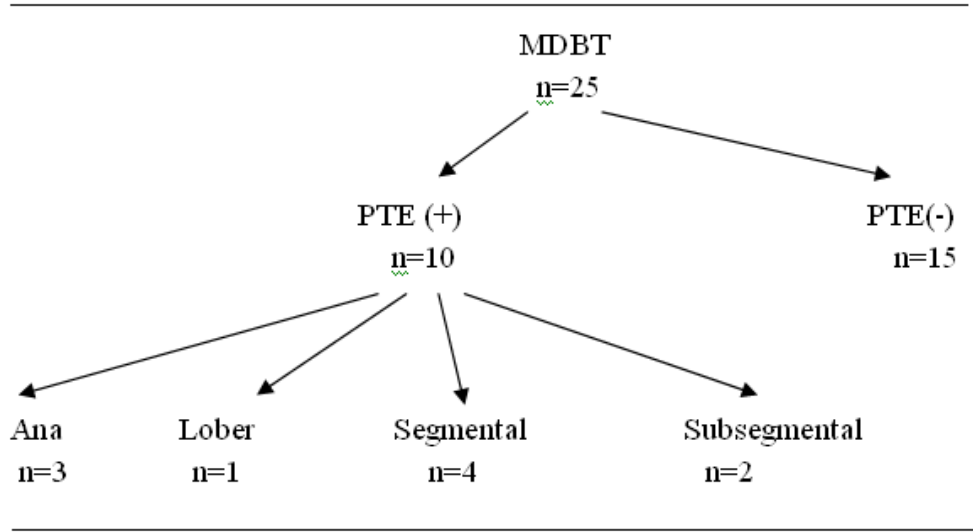
Akut alt ekstremite DVT bulunan ama PTE kliniği olmayan 25 hastanın 17'si (%68) erkek, 8'i (%32) kadındı. En küçük yaş 17, en büyük yaş 83 olup ortalama yaş 54.5'di. Klinik bulgular, fizik muayene, plazma D-dimer ve RDUS ile 25 hastaya alt ekstremite akut DVT tanısı konuldu. Bu hastaların 15'inde (%60) sol alt ekstremite, 10'unda (%40) sağ alt ekstremite DVT mevcuttu. Bu 25 hastanın hiçbirinde Tablo 4'de anlatılan semptom ve bulgulara rastlanılmadı. Hastalarımız Tablo 5'de anlatılan PTE için modifiye edilmiş Wells puanlamasına göre DVT'nin klinik bulgu ve semptomlarının olması (3 puan) nedeniyle orta risk grubuna dahil edildi. 2 hastada atel hikayesi, 1 hastada beraberinde kronik tıkalıcı arter hastalığı, 1 hastada hemipleji, 1 hastada ALS ve 1 hastada da akciğerde maling olmayan kitle nedeniyle 1 yıl önce operasyon hikayesi mevcuttu ve bu hastanın MDBT'sinde PTE tespit edilmemesine rağmen V/P sintigrafisi yüksek olasılıklı olarak değerlendirildi.

25 DVT hastasının 24 tanesinde akut dönemde D-dimer normal değerinin üzerinde tespit edildi. 1 hastada kesin tanı konmuş DVT olmasına rağmen D-dimer normal bulundu. Bu hastada MDBT ile sağ ana pulmoner arterde emboli gösterilmiş ve V/P sintigrafisi yüksek olasılıklı olarak yorumlanmıştır.



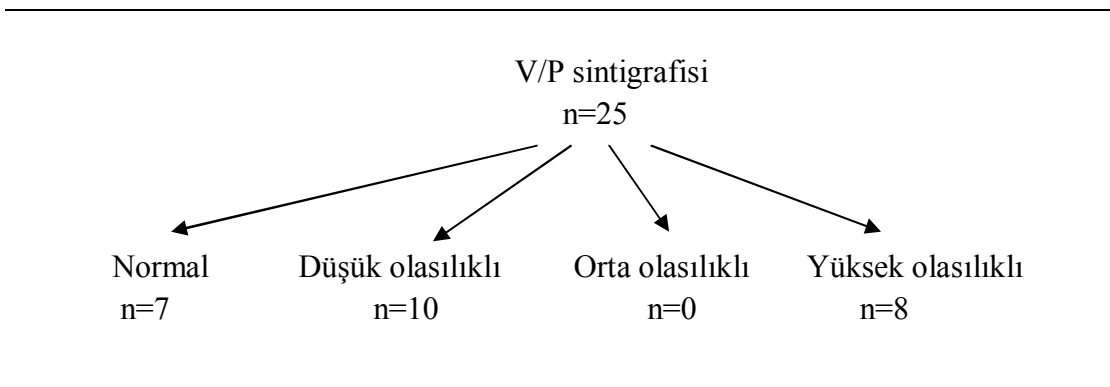
Şekil 2. D-dimer sonuçlarının dağılımı

Hastaların yatışının 1.günü yapılan MDBT incelemelerinde 25 hastanın 10 tanesinde (%40) PTE tespit edildi. Bu hastaların 3 tanesinde (%30) ana pulmoner arter, 1 tanesinde (%10) lobar arter, 4 tanesinde (%40) segmental arterde ve 2 tanesinde (%20) subsegmental arterde PTE tespit edildi. PTE 2 hastada sağ akciğerde geri kalan 8 hastada ise bilateral idi. Hastaların yatışının 8. günü yapılan MDBT incelemelerinde de 10 hastada da mevcut trombüslerin devam ettiği görüldü.



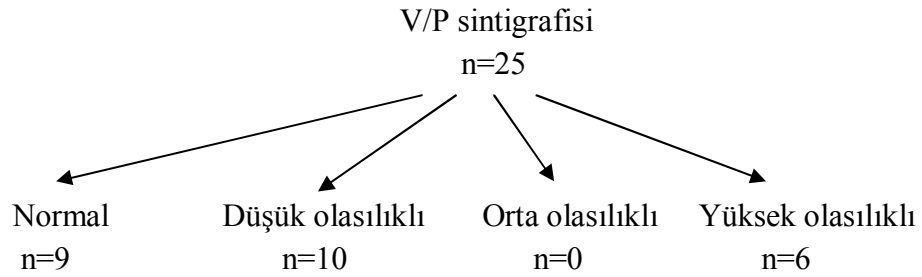
Şekil 3 1.ve 8.gün MDBT’de PTE’nin lokalizasyonu

Hastaların yatışının 1.günü yapılan V/P sintigrafisinde 8 hastaya yüksek olasılıklı PTE tanısı kondu. 10 hasta düşük olasılıklı PTE ve 7 hasta normal olarak değerlendirildi.



Şekil 4 1.Gün V/P Sintigrafi Sonuçlarının PIOPED kriterlerine göre dağılımı

Hastaların yatışının 8.günü yapılan V/P sintigrafisinde 6 hastaya yüksek olasılıklı PTE tanısı kondu. 10 hasta düşük olasılıklı PTE ve 9 hasta normal olarak değerlendirildi. 1.gün yapılan V/P sintigrafide yüksek olasılıklı olarak değerlendirilen 2 hastanın 8. gün yapılan kontrol V/P sintigrafisinde perfüzyon defektlerinin kaybolduğu tespit edildi ve V/P sintigrafi sonucu normal olarak değerlendirildi



Şekil 5. 8.Gün V/P Sintigrafi Sonuçlarının PIOPED kriterlerine göre dağılımı

1.gün yapılan MDBT’de PTE tespit edilen 10 hastanın 6 tanesinde V/P sintigrafisi yüksek olasılıklı olarak değerlendirildi ve bu hastaların 3 tanesinde emboli ana pulmoner arterdeydi. V/P sintigrafisin de yüksek olasılıklı PTE tespit edilen 2 hasta da ise MDBT’de pulmoner emboli görülmedi. Bu hastalardan 1 tanesinin 8.gün sintigrafisi normal değerlendirildi. Diğer hastanın ise 1. ve 8.gün sintigrafisi yüksek olasılıklıydı ve MDBT’sinde PTE tespit edilmedi. V/P sintigrafisinde düşük olasılıklı PTE tespit edilen 3 hastanın 2 tanesinde MDBT ile subsegmental pulmoner tromboemboli, 1 tanesinde ise segmental pulmoner tromboemboli görüldü. V/P sintigrafisi normal olan 1 hastada MDBT’de sağ akciğerde segmental pulmoner emboli görüldü.

1.gün yapılan MDBT’de PTE tespit edilen 10 hastanın 4’ünde V/P sintigrafisi normal ve düşük olasılıklı olarak değerlendirilirken 6 hastanın V/P sintigrafisi yüksek olasılıklı değerlendirildi. MDBT’de PTE tespit edilmeyen 15 hastanın V/P sintigrafisi 2 hastada yüksek olasılık, 13 hastada ise düşük olasılık ve normal değerlendirildi. Bu sonuçlar Tablo 8’de gösterilmiş olup V/P sintigrafisinde düşük olasılık ve normal sonuç PTE (-), orta ve yüksek olasılık PTE (+) olarak

değerlendirilerek yapılan Diagnosis testinde (Medcalc version 16.1.6.0 programında) V/P sintigrafisinin sensitivitesi %75.0 (Güven aralığı: %35.0-96.0) spesivitesi %76.4 (Güven aralığı: %50.1-93.0), pozitif prediktiv değeri %60.0 (Güven aralığı: %26.4-87.6) negatif prediktiv değeri %86.7 (Güven aralığı: %59.5-97.9) olarak bulundu.

Tablo 8. 1.gün MDBT ve V/P Sintigrafi sonuçlarının karşılaştırılması

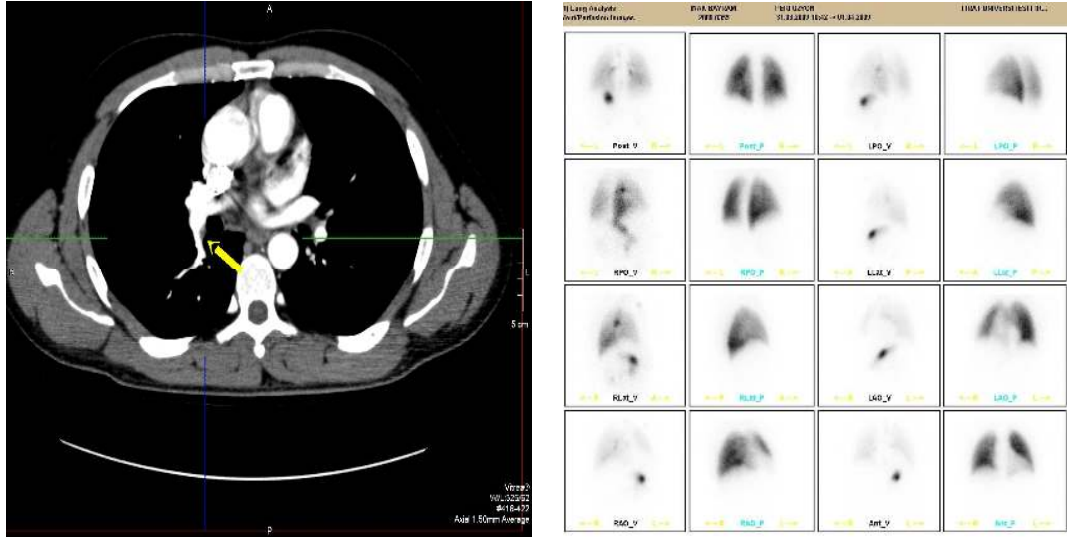
MDBT	V/P sintigrafisi				Toplam
	Normal	Düşük olasılıklı	Orta olasılıklı	Yüksek olasılıklı	
PTE (+)	1	3	-	6	10
PTE (-)	6	7	-	2	15
Toplam	7	10	-	8	25

8. gün yapılan MDBT’de PTE tespit edilen 10 hastanın 5’inde V/P sintigrafisi normal ve düşük olasılıklı olarak değerlendirilirken 5 hastanın V/P sintigrafisi yüksek olasılıklı değerlendirildi. MDBT’de PTE tespit edilmeyen 15 hastanın V/P sintigrafisi 1 hastada yüksek olasılık, 14 hastada ise düşük olasılık ve normal değerlendirildi. Bu sonuçlar Tablo 9’de gösterilmiş olup V/P sintigrafisinde düşük olasılık ve normal sonuç PTE (-), orta ve yüksek olasılık PTE (+) olarak değerlendirilerek yapılan Diagnosis testinde (Medcalc version 16.1.6.0 programında) V/P sintigrafisinin sensitivitesi %83.3 (Güven aralığı: %36.1-97.2) spesivitesi %73.6 (Güven aralığı: %48.8-90.7), pozitif prediktiv değeri %50.0 (Güven aralığı: %18.8-81.1) negatif prediktiv değeri %93.3 (Güven aralığı: %67.9-98.8) olarak bulundu.

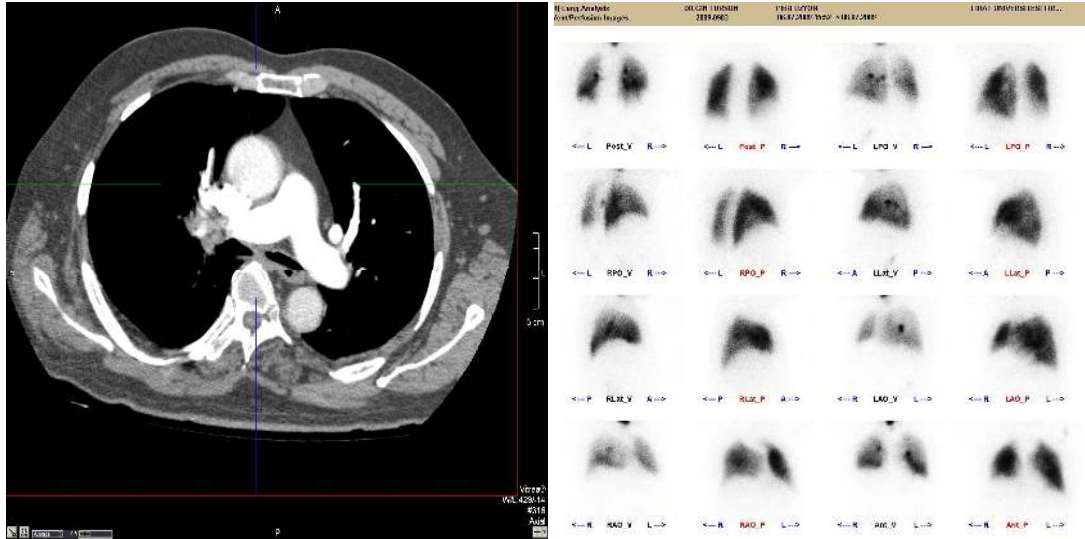
Tablo 9. 8.gün MDBT ve V/P Sintigrafi sonuçlarının karşılaştırılması

MDBT	V/P sintigrafisi				Toplam
	Normal	Düşük olasılıklı	Orta olasılıklı	Yüksek olasılıklı	
PTE (+)	2	3	-	5	10
PTE (-)	7	7	-	1	15
Toplam	9	10	-	6	25

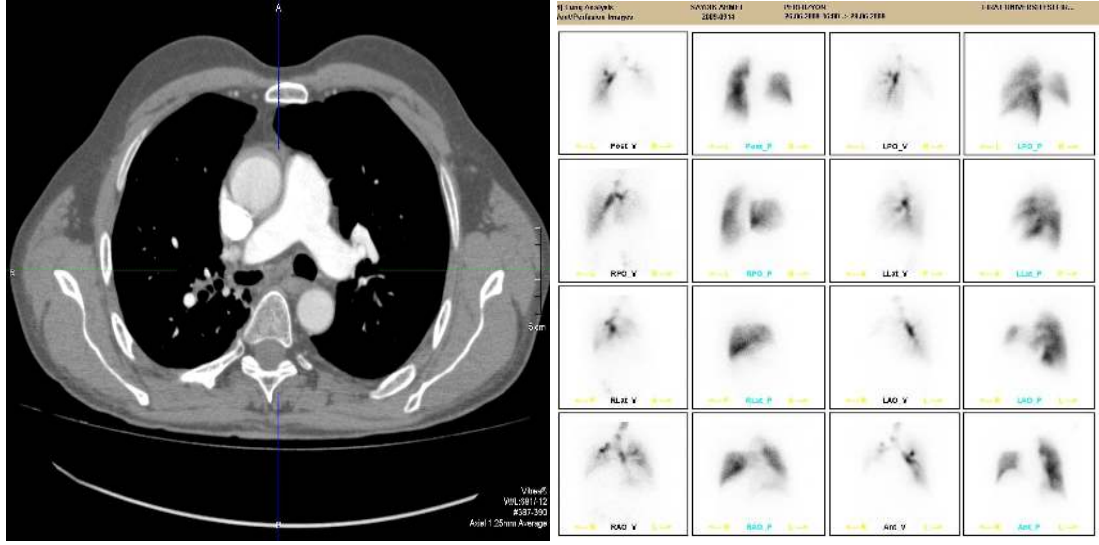
Hastaların MDBT’de aldığı radyasyon dozu en düşük 1.9 mSV, en yüksek 16.5 mSV olup ortalama 10.5 mSV ölçülmüştür. V/P sintigrafisinde ise aldığı ortalama radyasyon dozu 2.5 mSV ölçülmüştür.



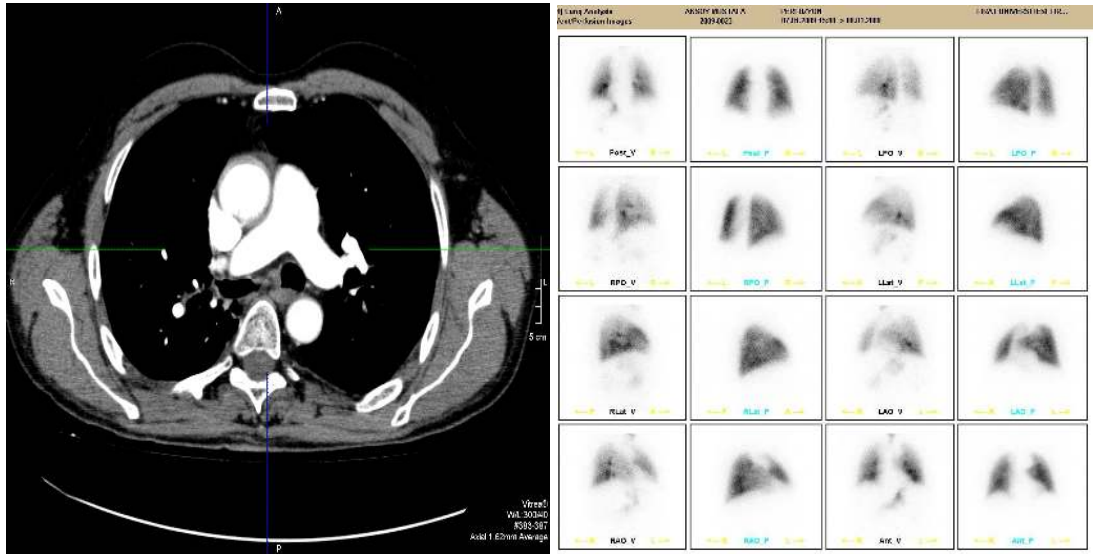
Şekil 6. MDBT’de PTE tespit edilen ancak V/P sintigrafisi normal olan hastanın MDBT ve V/P sintigrafi görüntüleri



Şekil 7. MDBT’de PTE tespit edilen ve V/P sintigrafisi yüksek olasılıklı değerlendirilen hastanın MDBT ve V/P sintigrafi görüntüleri



Şekil 8. V/P sintigrafisi yüksek olasılıklı değerlendirilen ancak MDBT’de PTE tespit edilmeyen hastanın MDBT ve V/P sintigrafi görüntüleri (1 yıl önce malign olmayan kitle nedeniyle akciğer operasyonu hikâyesi mevcut).



Şekil 9. MDBT’de PTE görülmeyen ve V/P sintigrafisi normal değerlendirilen hastanın MDBT ve V/P sintigrafi görüntüleri

4. TARTIŞMA

Derin Ven Trombozu (DVT) yılda her 1000 kişiden 1'inde ortaya çıkan yaygın bir hastalıktır. DVT tanısı için rutinde klinik muayene ve renkli Doppler yeterli olmaktadır. Tanının doğrulanmasında bir fibrin yıkım ürünü olan D-dimer önemli olabilecek bir inceleme olarak göze çarpmaktadır. Doppler USG DVT tanısında altın standarttır. DVT seyri sırasında % 30 mortaliteye sahip PTE gelişebilir. Pulmoner tromboemboli; pulmoner arter ve dallarının venöz yolla sağ kalbe ulaşan trombüs parçalarıyla tıkanmasıdır. PTE'in en sık nedeni, alt ekstremitte proksimal derin venlerinde oluşan trombüslerdir (1). DVT ile PTE, VTE'in iki ayrı klinik formu olmasına karşın PTE'li hastaların %80'inde venografi ile gösterilen DVT bulunmaktadır (2). PTE mortalitesi yüksek bir hastalık olmakla beraber tanı ve tedavisinde ciddi zorluklar yaşanmaktadır. Tedavi edilmeyen hastalarda mortalite oranı %30'un üzerinde olup tedaviyle bu oran %3'e kadar düşmektedir (83).

Bazı çalışmalar da V/P sintigrafisi ve pulmoner anjiyografi değerlendirilmesi sonucunda %40-60 sessiz (asemptomatik) PTE rapor edilmiştir (5-11). Bizim yaptığımız çalışmada da 25 DVT hastasının 10 tanesinde MDBT anjiyografi ile asemptomatik PTE tespit edildi ve bu oran %40 olarak bulundu.

Akciğer grafisi klinik olarak PTE şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde yapılan ilk görüntüleme yöntemi olmasına rağmen tanı değeri oldukça düşük ve nonspesifiktir. Günümüzde akciğer grafisi PTE'yi klinik olarak taklit eden hastalıkların (kronik obstruktif akciğer hastalığı, pnomoni, pnomotoraks gibi) ayırıcı tanısında ve V/P sintigrafisin yorumlanmasında perfüzyon defekti olan alanların karşılaştırmasında kullanılmaktadır (84). Elliot ve arkadaşları, 2454 olguluk pulmoner emboli serilerinde, akciğer grafisinde en sık görülen bulguların; kardiyomegali (%27), normal akciğer (%24), plevral efüzyon (%23), diyafram yüksekliği (%20), pulmoner arter genişlemesi (%19), atelektazi (%18) ve pulmoner infiltrasyon (%17) olduğunu tespit etmişlerdir (85).

D-dimer fibrin çapraz bağlarının spesifik yıkım ürünüdür ve plazmada koagülasyon ve/veya fibrinoliz aktivasyonunda belirgin olarak yükselmektedir. Sınır değerinin altındaki düzeylerde olması DVT ve/veya PTE tanısını dışlamak için faydalı bir test olarak önerilmektedir (86). Brotman ve arkadaşlarının çalışmasında

hastanede yatan hastalarda D-dimer testinin tromboemboli olgularında kullanılabilirliği araştırılmış ve sensitivitesi %96, spesifisitesi %23 bulunmuştur. Kalitatif non-ELISA testlerinde daha yüksek spesifisite, fakat daha düşük sensitivite (<%70) elde edilmiştir (87). İngiltere Toraks Birliği tarafından yapılan bir çalışmada ise, D-dimer testinin sensitivitesi %87-98 arasında saptanırken spesitifitesinin oldukça düşük olduğu bildirilmiştir (88). Ginsberg'in 221 olguluk çalışmasında; embolili olgularda ELISA yöntemi ile bakılan D-dimer'in sensitivitesi %98, spesifitesi %39 olarak tespit edilmiştir (89). Benzer şekilde Bates ve arkadaşları (90) çalışmalarında D-dimer lateks negatif olup düşük ya da orta klinik olasılığa sahip DVT olgularında daha ileri araştırmalara gerek olmadığı kanısına varmışlardır. Goldhaber'in (91) 173 olguluk çalışmasında; tüm olgulara D-dimer testi ve pulmoner anjiyografi yapılmış, D-dimer'i negatif 35 olgunun sadece 3'ünde pulmoner anjiyografide patoloji tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda kesin DVT tanısı almış 25 hastanın 24'ünde (%96) D-dimer normal değerinden yüksek bulunmuş, 1 hastada (%4) ise MDBT ve V/P sintigrafisi ile PTE tespit edilmesine rağmen D-dimer normal değerinde bulunmuştur. D-dimer testinin yalancı pozitifliği; karaciğer hastalıkları, romatoid faktör yüksekliği, inflamasyon, maligniteler, travma, gebelik, geçirilmiş cerrahi gibi birçok sebebe bağlı olabilir. Yalancı negatifliğine dair birkaç hipotez öne sürülse de bu konuda literatürde kesin bir görüş birliği yoktur.

Alt ekstremitte venöz yapılarının renkli doppler USG ile incelenmesi DVT tanısı için oldukça spesifik ve non-invaziv bir yöntemdir. Real time ultrasonografik görüntüleme ve doppler akım çalışmalarının kombinasyonu DVT tanısında altın standarttır (38). USG, şüpheli DVT'li hastalarda en çok uygulanan yöntemdir. Özellikle proksimal ven trombozlarında duyarlılık ve özgüllüğü %98'lere ulaşır. Lensing ve ark.(91) tarafından yapılan bir çalışmada RDUS'nin DVT'de tanı koymada spesivitesinin %99, sensitivitesinin %100 olduğu tespit edilmiş ve özellikle proksimal ven trombozlarında basit, güvenilir, non-invaziv bir test olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda DVT'den şüphelenilen hastalara yapılan RDUS ile 25 hastaya kesin DVT tanısı konuldu. 25 hastanın 15'inde (%60) sol alt ekstremitede, 10'unda (%40) sağ alt ekstremitede trombus tespit edildi. Hastalarımızın hepsinde femoral vende trombus mevcuttu ve 5 hastada iliak vene uzanım göstermekteydi. 25 hastanın 10'unda (%40) MDBT'de değişik anatomik

dağılımlarda PTE görüldü ve bu hastaların hiçbirinde PTE'nin semptom ve bulguları yoktu.

Pulmoner anjiyografi PTE tanısı için halen altın standart olma özelliğini korumasına rağmen, diğer görüntüleme tetkiklerindeki sürekli gelişmeler pulmoner anjiyografiyi oldukça seyrek yapılır hale getirmiştir. Yöntemin invazif olması, mortalite (%0.5) ve morbiditesinin (%6) yüksek olması kullanımını kısıtlamıştır. Pulmoner anjiyografi MDBT anjiyografiyle eşdeğer doğruluk oranlarına sahip olması nedeniyle artık tercih edilmemektedir (81-82).

PTE tanısında kullanılan spiral tomografi günümüzde yerini MDBT'ye bırakmıştır. PTE tanısında spiral BT'nin tanı değeri ile ilgili ilk çalışma Remy-Jardin ve ark.(92) tarafından yapılmış sensitivitesi %100 spesifitesi %96 olarak bulunmuştur. Bilgisayarlı tomografi (BT) sisteminde multidetektor teknolojisinin gelişmesi, MDBT anjiyografi teknolojisinde harekete bağlı görüntü bozukluğu ve buna bağlı küçük periferel emboli izlenmeme riskinin ortadan kalkması nedeniyle birçok merkezde PTE şüphesi olan hastalar MDBT ile değerlendirilmekte ve tanısal algoritmada en önde yer almasının daha ekonomik olduğu vurgulanmaktadır. Coche ve ark.(93) yapmış olduğu bir çalışmada PTE'de MDBT'nin duyarlılığı %96 özgüllüğü %98 bulunmuştur. Blachare ve ark.(94) PTE'de 4 kesitli MDBT ile V/P sintigrafisini karşılaştırmış; sensitivite, spesivite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerler açısından MDBT'nin V/P sintigrafisine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu bulmuşlardır. Biz çalışmamızda PTE açısından asemptomatik 25 akut DVT hastasının 10 tanesinde MDBT ile PTE tespit ettik. MDBT ile tespit edilen 10 PTE olgusunun 3'ü (%30) ana pulmoner, 1'i (%10) lobar, 4'ü (%40) segmental ve 2'si (%20) subsegmental seviyedeydi. MDBT ile tespit edilen 3 ana, 1 lobar ve 2 segmental PTE V/P sintigrafisi ile yüksek olasılıklı PTE olarak değerlendirilmesine rağmen 4 segmental embolinin 2'si ve 2 subsegmental emboli V/P sintigrafisi ile normal-düşük olasılıklı olarak değerlendirildi. Kavanagh ve ark.(95) yapmış olduğu bir çalışmada MDBT ile 102 PTE'li hastadan sadece 1'ine yanlış negatif tanı konuldu. MDBTA'nın avantajlarında biride PTE şüphesi olan hastalarda alternatif tanı verebilmesidir (94).

MDBT'nin iki önemli limitasyonu vardır ki, sanırız hasta seçiminde önem taşımaktadır. Bunlardan en önemlisi şüphesiz hastaya verdiği radyasyon dozudur.

Tek kesitli ve çok kesitli BT çalışmalarında hastaya verilen radyasyon dozu çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Dört kesitli BT çalışmalarında düşük geometrik doz etkinliği nedeni ile verilen radyasyon dozu yüksek olmaktadır. Prensip olarak kesit sayısı arttıkça radyasyon dozu %30-100 arasında artmaktadır (96). Ancak 16 kesitli tomografi cihazlarında ince kolimasyon kullanılması ile dedektor etkinliği artmakta, bu da verilen radyasyon dozunu kısmen azaltmaktadır (97). Rutin bir göğüs BT tetkikinde 4-6 mSv arasında doza maruz kalma söz konusudur. Bizim çalışmamızda 64 kesitli BT kullanıldı. Hastaların aldığı en düşük doz 1.9 mSV, en yüksek doz 16.5 mSV ve ortalama doz 10.9 mSV tespit edildi. Bu değerler özellikle 35 yaş altı genç hasta grubunda önem taşımaktadır. Öte yandan V/P sintigrafisinde hastanın aldığı radyasyon dozu 2, 5 mSV dir (49). BT'nin bir diğer limitasyonu ise yüksek volümlü (80-120 ml) kontrast ajan verilmesi ihtiyacıdır ki non-iyonik düşük ozmolalitede kontrast verilmesinden sonra %3 hastada yan etki izlenmektedir. Bu nedenle yaşlılarda, diabetli hastalarda ve renal disfonksiyonu olan hastalarda kullanımı sınırlı olmaktadır (98).

Tanıda kullanılan önemli bir noninvaziv yöntemde ventilasyon/perfüzyon sintigrafisidir ve normal bulunması pulmoner emboliyi yüksek oranda ekarte ettirir. Halen çoğu merkezde 1990'lı yıllarda geliştirilen ve 1995 yılında yeniden gözden geçirilen PIOPED kriterleri kullanılmaktadır (44, 45). PIOPED, çok merkezli ve en kapsamlı çalışma olup, altın standart olarak pulmoner anjiografinin (PA) kabul edildiği akut PTE için V/P sintigrafisinin tanısal etkinliğinin araştırıldığı prospektif bir çalışmadır. PIOPED çalışmasında pulmoner emboli tanısı klinik, radyolojik ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi bulgularına dayanır (44). V/P sintigrafisi pıhtıyı direkt olarak göstermeyip ikincil etkilerini ortaya koymaktadır ve değerlendirme olasılıklara dayanmaktadır. V/P sintigrafisi bulguları tanımlanırken klinik bulgular ve akciğer grafisine ihtiyaç duyulmaktadır (44, 51, 94, 99). Buna rağmen yüksek pozitif ve negatif prediktif değere sahip olması nedeniyle algoritma içinde önemli bir yere sahiptir. Yüksek klinik olasılıkla birlikte orta-yüksek olasılıklı perfüzyon sintigrafisi, kesin pulmoner emboli tanısını koydurur. Eğer klinik olasılık düşük ve perfüzyon sintigrafisi de düşük olasılıklı ise pulmoner emboli tanısından uzaklaştırır. Düşük olasılıklı sintigrafi bulguları ve yüksek olasılıklı klinik birlikte ise veya tam tersi sözkonusu ise tanı diğer yöntemlerle desteklenmelidir (44, 100, 101, 102, 103).

PIOPED çalışmasında klinik olasılıklar (yüksek, orta, düşük) ve sintigrafik olasılıklar (yüksek, orta, düşük, normal) birlikte değerlendirildiğinde PTE için doğru tanı olasılığının daha yüksek olduğu pulmoner anjiyografiyle (PA) teyit edilmiştir. Tablo 7’de de açıklandığı gibi PIOPED’in bu çalışmasında klinik olarak yüksek olasılıklı olan ve V/P sintigrafisi yüksek olasılıklı PTE olarak değerlendirilen hastalarda PA ile %96 PTE tespit edilmiş buna karşılık düşük klinik olasılıklı ve V/P sintigrafisi düşük olasılıklı PTE olarak değerlendirilen hastalarda ise PA ile %4 PTE tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre PTE için klinik olarak orta olasılığa ek olarak sintigrafik olarak yüksek olasılık durumunda %88, orta olasılık durumunda %28, düşük olasılık durumunda %16 ve sintigrafi normal olduğunda ise %6 oranında PTE tespit edilmiştir. (44, 94, 99) Bizim klinik olarak orta olasılıklı hastalardan oluşan çalışma grubumuzda düşük sintigrafik olasılıklı PTE olarak değerlendirilen 10 hastanın 3 tanesinde (%30) ve sintigrafisi normal olarak değerlendirilen 7 hastanın 1 tanesinde (%14.2) MDBT ile PTE tespit edildi. Bu oranların PIOPED çalışmasına göre yüksek olmasının nedeni çalışma grubumuzda ki hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Coche ve ark. (93) yapmış olduğu bir çalışmada V/P sintigrafisinin sensitivitesi %86, spesifitesi %88 olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada da V/P sintigrafisinin sensitivitesi %80.8, spesifitesi %82 olarak bulunmuştur (94). Çalışmamızda 1.gün yapılan V/P sintigrafisinin değerlendirilmesi sonucunda 6 hastada orta-yüksek olasılıklı PTE tespit edilirken sensitivitesi %75.0, spesifitesi %76.4, pozitif prediktif değeri %60.0, negatif prediktif değeri %86.7 olarak bulundu. Bizim yaptığımız 8.gün V/P sintigrafisinin değerlendirilmesi sonucunda ise 5 hastada orta-yüksek olasılıklı PTE tespit edildi ve sensitivitesi %83.3, spesifitesi %73.6, pozitif prediktif değeri %50.0, negatif prediktif değeri %93.3 olarak bulundu. Bizim çalışmamızda spesivite ve sensitivitenin düşük çıkmasının en önemli nedeni çalışmaya aldığımız hasta grubunun yüksek klinik olasılıklı PTE grubunda olmayıp orta klinik olasılıklı PTE grubunda olmasıdır (Wells klinik skorlaması’na göre). Ayrıca 8.gün yapılan V/P sintigrafisinde orta-yüksek olasılıklı PTE sayısındaki azalma 1.gün sintigrafisindeki perfüzyon defektinin 1 hafta içinde kaybolmasından kaynaklanmaktadır. V/P

sintigrafilerini yanlış değerlendirmeye neden olan faktörler; geçirilmiş PTE, pulmoner damarlara olan bası (kitle, adenopati, fibrozis), çevre damarsal yapılara bağlı kompresyon, pulmoner damarların intraluminal obstruksiyonu, hipoplazisi ve arteriti sayılabilir.

MDBT'nin spiral BT'ye göre en önemli üstünlüğü küçük periferik embolileri başarıyla görüntüleyebilmesidir. Bu durum MDBT ile daha ince kesit kalınlığı alınabilmesine bağlıdır. Ghaye ve ark. (104) MDBT ile 1.25 mm. kesit kalınlığı kullanılarak periferik pulmoner arterlerin ve 5.dereceye kadar distalinin başarıyla gösterilebileceğini bildirmişlerdir. Günümüzde kesit kalınlığı 0.6 mm altına inmiştir. Böylece segmental ve subsegmental embolilerin saptanmasında önemli bir artış olmuştur. Bizim çalışmamızda V/P sintigrafisi ile normal-düşük olasılıklı olarak değerlendirilen 4 hastada MDBT ile 2 segmental ve 2 subsegmental PTE tespit edildi. Buda bize segmental ve özellikle subsegmental tromboembolilerde MDBT'nin V/P sintigrafisine göre daha tanısal olduğunu düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda subsegmental tromboembolilerin tanısında MDBT'nin uygun bir tanı yöntemi olduğu belirtilmektedir (93, 104, 105)

Çalışmamızda MDBT ile 2 hastada sağ akciğerde geri kalan 8 hastada ise bilateral PTE tespit edildi. Daha önce yapılan çalışmalarda da emboli sıklığının sağ akciğerde olduğu vurgulanmıştır (106, 107).

MDBT'nin avantajlarından biride değerlendiren radyologlar arasındaki uyumdur. Ghanima ve ark. (108) radyologlar arasındaki uyumu proksimal ve subsegmental embolilerde hesaplamış ve sonuçlarını çok iyi olarak yorumlamışlardır. Yaptığımız bu çalışmaya göre akut DVT nedeniyle acil servis veya poliklinikte görülen, anemnez ve fizik muayene ile PTE düşünülmeyen hastalarda % 40 oranında PTE gelişebileceği unutulmamalıdır. PTE tanısında kullanılan MDBT; tanı oranının yüksek olması, emboliyi direkt gösterebilmesi ve emboli dışındaki akciğer hastalıklarının tespitini yapabilmesi açısından oldukça önemli bir tanı yöntemidir. Bunun yanında yüksek radyasyon alımı ve kontrast madde kullanımı dezavantajlarıdır. PTE tanısında kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemi V/P sintigrafisidir. V/P sintigrafisinin tanı değeri MDBT'ye oranla daha düşük

bulunmasına rağmen hastanın aldığı radyasyon oranının düşük olması, gebelik dışında (relatif kontrendikasyon) herhangi bir kontrendikasyonun olmaması ve negatif prediktif değerinin yüksek olması nedeniyle özellikle yüksek klinik olasılık içermeyen hastalarda uygulanabilir bir yöntemdir.

5. KAYNAKLAR

1. Iliçin S, Biberoglu K, Suleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. Güneş kitabevi, İstanbul 2003; 2: 815-822.
2. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. Chest 1999; 116: 903-908.
3. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) Lancet 1999; 353: 1386-1389.
4. Arseven O. Akut pulmoner embolizm. Göğüs Hastalıkları Acilleri. Editörler: Ekim N, Türктаş H. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2000; 247-265.
5. Dorfman GS, Cronan JJ, Tupper TB, Messersmith RN, Denny DF, Lee CH. Occult PE: a common occurrence in deep venous thrombosis. AJR Am J Roentgenol 1987; 148: 263-266.
6. Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, Van Royen EA, Vreeken J, Kertsen MJ, et al. Unexpected high prevalence of silent PE in patients with deep venous thrombosis. Chest 1989; 95: 498-502.
7. Partsch H, Oburger K, Mostbeck A, König B, Köhn H. Frequency of PE in ambulant patients with pelvic vein thrombosis: a prospective study. J Vasc Surg 1992; 16: 715-722.
8. Moser KM, Fedullo PF, LitteJohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. JAMA 1994; 271: 223-225.
9. Kalodiki E, Domjan J, Nicolaides AN, Cunningham D.A, Al-Kutoubi A, Birch R, et al. V/Q defects and deep venous thrombosis following total hip replacement. Clin Radiol 1995; 50: 400-403.
10. Lusiani L, Visona A, Bonanome A, Pesavento R, Zanco P. The characteristics of the thrombi of the lower limbs, as detected by ultrasonic scanning, do not predict PE. Chest 1996; 110: 996-1000.

11. Partsch H, Kechavarz B, Mostbeck A, Köhn H, Lipp C. Frequency of PE in patients who have iliofemoral DVT and are treated with once- or twice-daily low-molecular-weight heparin. *J Vasc Surg* 1996; 24: 774-782.
12. Becattini C, Agnelli G. Pathogenesis of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 360-364.
13. Eppihimer MJ, Schaub RG. P-Selectin-dependent inhibition of thrombosis during venous stasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2483-2488.
14. Kawai T, Annich GM, Meinhardt JP, Ichiba S, Brant D, Bartlett R. Effect of blood flow rate on thrombogenesis in a rabbit extracorporeal circulation model. *ASAIO J* 1999; 45: 478-481.
15. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000; 83: 5-9.
16. Lowe GD. Factor IX and thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 115: 507-513.
17. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of result of randomized trials in general, orthopedic and urologic surgery. *N. Engl J Med* 1988; 318: 1162-1173.
18. Kakkar VV, Howe CT, Nicolaides AN, Renney JTG, Clark MB. Deep vein thrombosis of the leg. Is there a high risk group. *Am J. Surg* 1970; 120: 527-530.
19. Sue-Ling HM, Johnston D, McMahon MJ, Philips PR, Davies JA. Preoperative identification of patients at high risk of deep venous thrombosis after elective major abdominal surgery. *Lancet* 1986; 1: 1173-1176.
20. Scurr JH, Coleridge-Smith PD, Hasty JH. Deep venous thrombosis: a continuing problem. *BMJ* 1988; 297: 28-29.
21. Arcelus JJ, Caprini JA, Traverso CI. Venous thromboembolism after hospital discharge. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19 Suppl 1: 142 -146.
22. Anderson F, Wheeler HB. Venous thromboembolism risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med* 1995; 2: 235-251.

23. The Urokinase Pulmonary Embolism Trial: A national cooperative study. *Circulation* 1973; 47(suppl): 1-108.
24. Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary thromboembolic disease. Fishman AP, Elias JA, Fishman AJ, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*, vol 1. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1998; pp: 1297-1331.
25. Task force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism (Task Force Report). *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-1336.
26. Metintaş M. Pulmoner Tromboemboli 3.baskı ASD Toraks Yayınları Kitap no: 02, 2001; 65–72.
27. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism. Part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114; 28-32.
28. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: Part I: epidemiology and pathophysiology. *Circulation* 2003; 108: 2726-2729.
29. Anand SS, Wells PC, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 1998; 279: 1094-1099.
30. Arseven O. Pulmoner Tromboemboli 3.baskı. ASD Toraks Yayınları. Kitap no: 02, 2001; 95–110.
31. Ramzi DW, Leeper KV. DVT and pulmonary embolism: Part I. Diagnosis. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2829-2836.
32. Gaffney PJ, Edgell T, Creighton-Kempsford LJ, Wheeler S, Tarelli E. Fibrin degradation product (FnDP) assays: analysis of standardization issues and target antigens in plasma. *Br J Haematol* 1995;90: 187– 94.
33. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227-35.
34. Fengler BT, Brady WJ. Fibrinolytic therapy in pulmonary embolism: an evidence based treatment algorithm. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 84-95.

35. Tapson VF, Carrol BA, Davidson BL, Elliott CG, Fedullo PF, Hales CA, et al. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism: Clinical practice guideline. American Thoracic Society. *Am J respir Crit Care Med* 1999; 160: 1043-1066.
36. Stein PT, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
37. Ginsberg JS, Wells PS, Hirsh J, Panju AA, Patel MA, Malone DA, et al. Reevaluation of the sensitivity of impedance plethysmography in the diagnosis of clinically suspected deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1930-1933.
38. Tschersich HU. Diagnosis acute deep venous thrombosis of the lower extremities: prospective evaluation of color Doppler flow imaging versus venography. *Radiology* 1995; 19: 289.
39. Redman HC. Deep venous thrombosis: Is contrast venography still the diagnostic gold standart? *Radiology* 1998; 168: 277-278.
40. Alderson PO, Doppman JL, Diamond SS, Mendenhall KG, Bar- ron EL, Girton M. Ventilation–perfusion lung imaging and selective pulmonary angiography in dogs with experimental pulmonary emboli. *J Nucl Med* 1978; 19: 164-171.
41. Juni J, Alavi A. Lung scanning in the diagnosis of pulmonary embolism: The emperor redressed. *Semin Nucl Med* 1991; 21: 281- 296.
42. The urokinase-pulmonary embolism trial: A national cooperative study (phase 1: results). *Circulation* 1973; 47: 46-50.
43. Biello DR, Mattar AE, McKnight RC, Siegel BA. Ventilation perfusion studies in suspected pulmonary embolism. *AJR* 1973; 133: 1033-1037.
44. The PIOPED Investigators: Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. *JAMA* 1990; 263: 2753-2759.

45. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. J Nucl Med 1995; 36: 2380-2387.
46. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA, Gill GJ. A new noninvasive management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. Arch Intern Med 1989; 149: 2549-2555.
47. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: Results of the prospective investigative study of acute pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1387-1393.
48. Reinartz P, Schirp U, Zimny M, Sabri O, Nowak B, Schafer W, et al. Optimizing ventilation-perfusion lung scintigraphy: parting with planar imaging. Nuclearmedizin 2001; 40: 38-43.
49. Valentin J. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 2 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 80. Ann ICRP 1998; 28: 1.
50. Topol E.J. Textbook of Cardiovascular Medicine, Lippincott Williams& Wilkins Güneş Kitabevi, Ankara 2008; 110; 1569-1584.
51. Smith TP. Pulmonary embolism; what's wrong with this diagnosis? AJR 2000; 174: 1489–1497.
52. Hoffmann U, Schima W, Herold C. Pulmonary magnetic resonance angiography. Eur Radiol 1999; 9: 1745–1754.
53. Gottschalk A, Stein PD, Goodman LR, Sostman HD. Overview of Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II. Semin Nucl Med 2002; 32: 173-182.
54. Katada K. Half-second, half millimeter real time multislice helical CT: CT diagnosis using Aquillon. Medical Review 68: 1-8.
55. Saito Y. Multislice CT scanner. Medical Review 1999; 66: 1-8.
56. Akın O, Coşkun M. Multidetektör BT anjiyografi: teknik ve klinik uygulamalar Türk tanısal ve girişimsel radyoloji dergisi Haziran 2003, cilt 9, sayı 2: 139–145.

57. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparin and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: Meta-analysis. *BMJ* 1994; 309: 299-304.
58. Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis of deep venous thrombosis with low molecular weight heparins. *Arch Intern Med* 1995; 155: 601- 607.
59. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg JS. Low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: Results of a metaanalysis. *Am J Med* 1996; 100: 269-277.
60. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DPM, et al. Treatment of venous thrombosis with unfractionated heparin administered in hospital as compared with subcutaneous low molecular weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334: 682-687.
61. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low molecular weight heparin administered at home with unfractionated heparin administered in hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677-681.
62. Kurtoglu M, Güloglu R, Kurtoglu M, Necefli A. Ambulatory treatment of proximal DVT with low molecular weight heparin (Enoxiparine). *Eurosurgery* 2000 20-24 June 2000, İstanbul.
63. Wells PS, Forster AJ. Thrombolysis in deep vein thrombosis: Is there still an indication? *Thromb Haemost* 2001; 86: 499-508.
64. Forster AJ, Wells PS. Tissue plasminogen activator for the treatment of deep venous thrombosis of the lower extremity: a systematic review. *Chest* 2001; 119: 572-579.
65. Comerato AJ. Thrombolytic therapy for acute DVT's. In: Comerato AJ, ed. *Thrombolytic Therapy for Peripheral Vascular Disease*. Philadelphia: JB lippincott 1995: 175-195.

66. Semba CP, Dake MD. Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter directed thrombolysis. *Radiology* 1994; 191: 487-494.
67. Molina JF, Hunter D, Yedlina JW. Thrombolytic therapy for iliofemoral venous thrombosis. *Vase Surg* 1992; 26: 630-637.
68. Comerota AJ, Aldridge SC, Cohen G, Ball DS, Pliskin M, White JV. A strategy of aggressive regional therapy for acute iliofemoral venous thrombosis with contemporary venous thrombectomy or catheter-directed thrombolysis. *J Vase Surg* 1994; 20: 244-254.
69. Eklof B, Juhan C. Revival of thrombectomy in the management acute iliofemoral venous thrombosis. *Contemp surg* 1992; 40: 21-30.
70. Plate G, Einarsson E, Ohlin P, Jensen R, Qvarfordt P, Ekiof B. Thrombectomy with temporary arteriovenous fistula in acute iliofemoral venous thrombosis. *J Vase Surg* 1984; 1: 867-876.
71. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119(suppl): 176–193
72. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119(suppl): 22-38.
73. Partsch H, Blattler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg* 2000; 32: 861–869.
74. Aschwanden M, Labs KH, Engel H, Schwob A, Jeanneret C, Mueller-Brand J, et al. Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 85: 42–46.
75. Schellong SM, Schwarz T, Kropp J, Prescher Y, Beuthien-Baumann B, Daniel WG. Bed rest in deep vein thrombosis and the incidence of scintigraphic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1999; 82(suppl): 127–129.
76. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003; 24: 73- 91.

77. Goldhaber SZ. Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. *Chest* 1995; 107 (1 Suppl): 45-51.
78. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part II: risk stratification, treatment, and prevention. *Circulation* 2003; 108: 2834-2838.
79. Cho KJ, Dasika NL. Catheter technique for pulmonary embolectomy or thrombofragmentation. *Semin Vasc Surg* 2000; 13: 221-235.
80. Remy-Jardin M, Louveigny S, Remy J, Artaud D, Deschildre F, Bauchart JJ, et al. Acute central thromboembolic disease: posttherapeutic follow-up with spiral CT angiography. *Radiology* 1997; 203: 173-180.
81. ACCP Consensus Committee on Pulmonary Embolism. Opinions regarding the diagnosis and management of venous thromboembolic disease. *Chest* 1996; 109: 233-237.
82. Stein PD, Athanasoulis C, Greenspan RH, Henry JW. Relation of plain chest radiographic findings to pulmonary arterial pressure and arterial blood oxygen levels in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992; 69: 394-396.
83. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-1245.
84. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Thrombosis and thromboembolism. In: Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD, eds. *Diagnosis of disease of the chest*. 4th ed. Philadelphia: W.B Saunders company 1999; pp: 1773-1843.
85. Elliot G, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. *Chest* 2000; 118: 33-38.
86. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002; 122: 1440-1456.
87. Brotman DJ, Segal JB, Jani JT, Petty BG, Kickler TS. Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med* 2003; 114: 276-282.

88. Miller AC. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470–483.
89. Ginsberg JS, Edwards PA, Demers C. D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Chest* 1993; 104: 1679-1684.
90. Goldhaber SZ, Simons GR, Elliot CG, Haire WD, Toltzis R, Blacklow SC, et al. Quantitative plasma D-dimer levels among patients undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. *JAMA* 1993; 270: 2819-2822.
91. Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, Huisman PM, Vigo M, Tomasella G, et al. Detection of Deep-Thrombosis by Renal-Time B-Mode Ultrasonography. *The New Eng J* 1989; 320: 342-345.
92. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique-comparison with pulmonary angiography. 1992; 185: 381-387.
93. Coche E, Verschuren F, Keyeux A, Goffette P, Goncette L, Hainaut P, et al. Diagnosis of acute pulmonary embolism outpatients: comparison of thin-collimation multi-detector row spiral CT and planar ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 2003; 229(3): 757-765.
94. Blachere H, Latrabe V, Montaudon M, Valli N, Couffinhal T, Raherisson C, et al. Pulmonary embolism revealed on helical CT angiography: comparison with ventilation-perfusion radionuclide lung scanning. *AJR* 2000; 174: 1041–1047.
95. Kavanagh EC, O'Hare A, Hargaden G, Murray JG. Risk of Pulmonary embolism After Negative MDCT Pulmonary Angiography Findings. *AJR* 2004; 182: 499-504.
96. Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: State of the art. *Radiol* 2004; 230: 329-337.
97. Hartmann IJC, Prokop M. Pulmonary embolism is multislice CT the method of choice? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 103-107.
98. Thomsen HS, Morcos SK. Management of acute adverse reactions to contrast media. *Eur Radiol* 2004; 14: 476-481.

99. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med* 1995; 36: 2380–2387.
100. Oger E, Leroyer C, Bressollette L, Nonent M, Le Moigne E, Bizais Y, et al. Evaluation of a new, rapid and quantitative D-dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 65-70.
101. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 1996; 93: 2212-2245.
102. Grant B. Noninvasive tests for acute venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1044-1047.
103. Kadakal F, Çetinkaya E, Yıldız P, Soysal F, Tekin A, Yılmaz V. Klinik olarak yüksek olasılıklı pulmoner emboli olgularında tanı. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 140-143.
104. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001; 219: 629-636.
105. Schoepf UJ, Holzknecht N, Helmberger TK, Crispin A, Hong C, Becker CR, et al. Subsegmental pulmonary embolism: improved detection with thin-collimation multi-detector row spiral CT. *Radiology* 2002; 222: 483-490.
106. Mayo JR, Remy-Jardin M, müller NL, Remy J, Worsley DF, Hossein-Foucher C, et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of helical CT with ventilation-perfusion radionuclide lung scanning. *Radiology* 1997; 205: 447-452.
107. Ferretti GR, Bosson JL, Buffaz FD, Ayanian D, Pison C, Blanc F, et al. Acute pulmonary embolism: role of helical CT in 164 patients with intermediate probability at ventilation-perfusion scintigraphy and normal results at duplex US of the legs. *Radiology* 1997; 205: 453-458.
108. Ghanima W, Nielssen BE, Holmen LO, Witwit A, Al-Ashtari A, Sandset PM. Multidetector Computed Tomography (MDCT) in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: Interobserver Agreement among Radiologists with Varied Levels of Experience. *Acta Radiologica* 2007, Volume 48, Issue 2: 165 – 170.

6. ÖZGEÇMİŞ

Elazığ'da 1969 yılında doğdum. İlk ve ortaöğrenimi Elazığ'da tamamladım. Üniversite eğitimime 1986 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başlayıp, 1994 yılında mezun oldum. Sırasıyla Kastamonu ve Elazığ illerinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2003 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım ve aynı klinikte araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım.