

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

PULMONER EMBOLİDE
PULMONER ARTER ŞİDDET SKORU İLE
D-DİMER VE ORTALAMA TROMBOSİT HACİM
İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. AHMET BÜBER

BOLU, 2011

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

PULMONER EMBOLİDE
PULMONER ARTER ŞİDDET SKORU İLE
D-DİMER VE ORTALAMA TROMBOSİT HACİM
İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. AHMET BÜBER

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Yrd. Doç. Dr. Ş. Sevil ALTUNRENDE

BOLU, 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, yetişmemde büyük emekleri olan değerli hocalarım; Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. A. Oktay Işık, tez danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Ş.Sevil Altunrende, Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz Doç. Dr. Safiye Gürel, Doç. Dr. Kamil Gürel, Yrd. Doç. Dr. Öcal Sırmatel'e,

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım asistan, teknisyen, hemşire, sekreter ve tüm personel arkadaşlarıma,

Uzmanlık sınavını kazanmam sırasında bana sabırla katlanan Kütahya sağlık Müdürü Dr. Kamil Türkmen'e,

Büyük fedakârlıklarla beni yetiştirip bu günlere getiren kıymetli annem ve babama,

Hayatın zorluklarını çok erken yaşlardan itibaren birlikte göğüslediğim, her zaman en büyük destek ve moral kaynağım biricik eşime ve nöbetten gelişimi heyecan ve sabırla bekleyen çocuklarıma
Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Ahmet BÜBER, Bolu–2011

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
• TEŞEKKÜR	iii
• İÇİNDEKİLER	iv
• SİMGELER VE KISALTMALAR	v
• ŞEKİLLER	vi
• TABLOLAR	vii
• ÖZET	viii
• ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 PULMONER EMBOLİ	
2.2 Pulmoner arter embriyolojisi	3
2.3 Normal pulmoner dolaşım	3
2.4 Pulmoner vasküler anatomi	4
2.5 Epidemiyoloji	7
2.6 Normal hemotaz ve venöz trombüs oluşumu	8
2.7 Ortalama trombosit hacmi	10
2.8 Predispozan faktörler	11
2.9 Patofizyoloji	15
2.10 Pulmoner Embolide Tanı Yöntemleri	17
2.11 Pulmoner Tromboembolide Algoritmik Tanı ve Tedavi Yaklaşımları	27
2.12 Pulmoner Tromboembolizm Tedavisi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. BULGULAR	33
5. ÖRNEK OLGULAR	41
6. TARTIŞMA	47
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
8. KAYNAKLAR	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	Adenozin difosfat
BT	Bilgisayarlı tomografi
BTPA	Bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiografi
ÇKBT	Çok kesitli bilgisayarlı tomografi
DM	Diyabetes mellitus
DVT	Derin ven trombozu
EDTA	Ethylenediaminotetraacetate
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
MI	Miyokard infarktüsü
MİP	Maksimum intensite projeksiyonu
MPR	Multiplanar rekonstrüksiyon
OTH	Ortalama trombosit hacmi
PE/PTE	Pulmoner emboli/pulmoner tromboemboli
PABTOİÖ	Pulmoner arter bilgisayarlı tomografik obstrüksiyon indeks oranı
SBTPA	Spiral bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiografi
SLE	Sistemik lupus eritematozis
TXA2	Tromboksan A2
USAP	Unstable angina pectoris
V/Q	Ventilasyon perfüzyon
VTE	Venöz tromboemboli

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1. Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanısal yaklaşım	28
2. Masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması	29
3. Sağ ventrikül kısa çapı ölçümü	32
4. Sol ventrikül kısa çapı ölçümü	32

Resim

1. Pulmoner arteriyel yapılar	7
-------------------------------	---

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
1. Virchow triadı: Venöz tromboziste predispozan klinik durumlar	12
2. Pulmoner emboli için risk faktörleri	14
3. Wells klinik olasılık skorlaması	20
4. Modifiye Geneva skorlaması	21
5. Hasta ve kontrol grubunda yaş dağılımı	33
6. Hasta ve kontrol grubunda trombosit dağılımı	33
7. Hasta ve kontrol grubunda trombosit dağılımı	34
8. Hasta ve kontrol grubunda D-dimer dağılımı	34
9. Hasta ve kontrol grubunda D-dimer dağılımı	34
10. Hasta ve kontrol grubunda OTH dağılımı	35
11. Hasta ve kontrol grubunda OTH dağılımı	35
12. Hasta grubunda PABTOİO ve RV/LV oranı dağılımı	35
13. Hasta grubunda korelasyon	36
14. PABTOİO ile RV/LV arasındaki korelasyon	37
15. PABTOİO ile D-dimer arasındaki korelasyon	38
16. OTH ile trombosit sayısı arasındaki korelasyon	38
17. Kontrol grubunda korelasyon	38
18. D-dimer için Roc Curve analizi	39
19. D-dimer için Cut-Off değeri	39
20. OTH için Roc Curve analizi	40
21. OTH için Cut-Off değeri	40

ÖZET

Dr. Ahmet Büber, Pulmoner embolide pulmoner arter şiddet skoru ile D-dimer ve ortalama trombosit hacim (OTH) ilişkisi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2011.

Pulmoner emboli (PE); genellikle derin baldır venlerinden kaynaklanan trombüslerin veya trombüs dışı maddelerin (hava, yağ, tümör hücresi, amniyotik sıvı, septik materyal gibi) embolizasyonu sonucu ortaya çıkan pulmoner arteriyel sistemin değişik derece ve lokalizasyondaki tıkalı hastalığıdır. PE tanısını koymada yalnızca öykü ve fizik muayenenin yetersiz olması nedeniyle; pek çok tanısall test kullanılmaktadır. Bu çalışmada, pulmoner emboli saptanan hastalarda pulmoner arter obstrüksiyon indeksi ve sağ/sol ventrikül oranları kullanılarak tespit edilen pulmoner emboli şiddeti ile D-dimer ve OTH arasındaki ilişkiyi ve OTH'nin pulmoner emboli şiddeti tanısında indikatör olarak kullanılabilirliğini araştırdık.

Çalışmaya 63 PE vakası ve 41 tromboembolisi olmayan kişi dâhil edildi; Bilgisayarlı tomografi görüntülerinden PABTOİO ve RV/LV oranları hesaplandı. D-dimer ve OTH düzeyleri sırasıyla immüno-türbidimetrik ve elektriksel impedans yöntemleriyle belirlendi. İstatistiksel analizde parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, ölçekler arası ilişkileri saptamak için Pearson Korelasyon analizi, Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı.

PE vakalarında OTH düzeyi ile PABTOİO düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($r=-0,027$; $p=0,835>0,05$). Yine OTH düzeyi ile RV/LV oranı düzeyi arasında da istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($r=0,129$; $p=0,312>0,05$). RV/LV oranı ile PABTOİO düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. ($r=0,282$; $p=0,025<0,05$). D-dimer düzeyi ile PABTOİO düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. ($r=0,345$; $p=0,006<0,05$). D-dimer düzeyi ile RV/LV oranı düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır ($r=0,092$; $p=0,471>0,05$).

Çalışmamızda OTH'nin, PE'lilerde yüksek olmakla birlikte PABTOİO ve RV/LV oranı ile korele olmadığını tespit ettik. Klinik risk skorlaması, OTH ve D-

dimer seviyelerini yükselten durumlar göz önünde bulundurularak yapılacak prospektif ve daha geniş vaka serisi içeren çalışmalarda, PABTOİO ve biyokimyasal parametrelerin birlikte kullanımının, PE tanısına katkı sağlayacağına inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner embolizm, pulmoner arter obstrüksiyon indeksi, Bilgisayarlı tomografi, D-dimer, OTH

ABSTRACT

Ahmet Büber, Relationship of pulmonary embolism severity score with D-dimer and MPV levels in pulmonary embolism, Abant İzzet Baysal University, School of Medicine, Department of Radiology, Thesis of Graduation, Bolu 2011

Pulmonary embolism (PE); usually caused by deep calf vein thrombi, or substances in non-thrombus (air, fat, tumor cell, amniotic fluid, septic material), is a various degree and location of pulmonary arterial occlusive disease. Because history and physical examination in diagnosing PE is inadequate, many tests are used. In this study, we investigated patients with pulmonary embolism for pulmonary artery obstruction index, severity of pulmonary embolism determined by right / left ventricular rates, relationship between D-dimer and MPV and availability of MPV usage as indicator in severity of pulmonary embolism.

63 PE and 41 cases of non-thromboembolism were included in the study. PABTOİO and RV / LV ratios were calculated from their computerized tomography images. D-dimer and MPV levels were determined respectively with immuno-turbidimetric and electrical impedance techniques. Statistical analysis for comparing parameters between groups were made with Mann-Whitney U test, for determining relationship between scales were made with Pearson correlation analysis and for comparing qualitative data made with Pearson's chi-square test.

There is no significant relationship between MPV levels and level of PABTOİO in cases of PE ($r=-0,027$; $p=0,835>0,05$). Also, there was no statistically significant relationship between level of RV / LV ratio and level of MPV ($r = 0.129$, $p = 0.312>0.05$). A positive significant relationship was found between the RV / LV ratio and level of PABTOİO ($r = 0.282$, $p = 0.025 <0.05$). D-dimer levels and positive correlation was found between the level of PABTOİO ($r=0,345$; $p=0,006<0,05$). D-dimer levels and the RV / LV ratio relationship was not statistically significant. ($r=0,092$; $p=0,471>0,05$).

In our study we examined that MPV is higher in patients with PE but not correlated with PABTOIO and RV / LV ratio. According to clinical risk score and situations increasing MPV and D-dimer levels, we believe that prospective and larger case series has to be done for clinical value of using PABTOIO and biochemical parameters together.

Key Words: Pulmonary embolism, pulmonary arterial obstruction index, spiral computed tomography, D-dimer, MPV

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pulmoner emboli (PE); genellikle derin baldır venlerinden kaynaklanan trombüslerin veya trombüs dışı maddelerin (hava, yağ, tümör hücresi, amniyotik sıvı, septik materyal gibi) embolizasyonu sonucu ortaya çıkan pulmoner arteriyel sistemin değişik derece ve lokalizasyondaki tıkalı hastalığıdır. Pulmoner damar yatağında tıkanıklık % 90'nın üzerinde bir sıklıkla derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonu olarak derin bacak venlerinden kopan trombüs veya trombüs parçasına bağlı gelişmektedir. Diğer trombüs dışı nedenler nadiren karşımıza çıkmaktadır (1, 2). Pulmoner tromboembolizm (PTE), PTE ve DVT'nin genellikle birlikte olması sebebiyle, tanımlarken iki olayı da ifade eden venöz tromboembolizm (VTE) terimi de kullanılabilir. PTE; mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, tanısı güç olabilen ancak önlenabilir bir hastalıktır.

PE tanısını koymada yalnızca öykü ve fizik muayenenin yetersiz olması nedeniyle; pek çok tanısal test kullanılmaktadır. Bunlar; arteriyel kan gazı, D-dimer, akciğer grafisi, alt ekstremité venöz doppler ultrasonografi, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi (V/Q), bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografisi (BTPA), manyetik rezonans anjiyografisi ve pulmoner arteriyografidir.

D-dimer; çapraz bağlı fibrin polimerlerinin yıkım ürünleridir. Bu sebeple plazmada varlıkları endovasküler trombotik süreci gösterir (54, 55).

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda esansiyel rol oynarlar. Dolaşımdaki trombositler boyut, yoğunluk ve reaktivite açısından heterojendir. Artmış trombosit reaktivitesi, trombosit hacminin artmasına neden olur. Trombosit hacmi ne kadar büyükse trombositler hemostatik olarak o kadar aktiftir (19, 20, 21).

Son yıllarda bilgisayarlı tomografi teknolojisindeki gelişmeler, spiral bilgisayarlı tomografinin ve çok detektörlü tomografinin kullanılmaya başlanması ile tek nefes tutma periyodunda, ince kesit kalınlığında inceleme yapılabilmektedir. SBTPA artık birçok merkezde yüksek oranda şüpheli sonuçlar veren V/Q sintigrafisinin ve invaziv bir yöntem olan pulmoner anjiyografinin yerini almıştır. SBTPA ile sadece trombüsün varlığını değil trombüsün ağırlığını ortaya koyan, objektif sonuçlar veren bilgisayarlı tomografik anjiyografi obstrüksiyon indeksi oranı da (PABTOİÖ) hesaplanabilir (81). Trombüsün arterde yaptığı oklüzyon derecesi ve trombüs distalindeki segmental arter sayısı ile hesaplanan PABTOİÖ'dan yararlanılarak trombüsün ağırlığı belirlenir ve buna göre tedavi planı şekillendirilebilir (87). Pulmoner emboli saptanan hastalarda pulmoner arter obstrüksiyon şiddetinin hızlı şekilde tayini gereksiz veya yetersiz tedavi ile ilişkili risklerden sakınmamızı sağlar. Pulmoner arterlerin proksimalindeki pıhtı ve toplam pıhtı yükünün arteriyel yataktaki obstrüksiyon ve sağ ventrikül disfonksiyonu arasında korelasyon mevcuttur (88).

Bu çalışmada, pulmoner emboli saptanan hastalarda pulmoner arter obstrüksiyon indeksi ve sağ/sol ventrikül oranları kullanılarak tespit edilen pulmoner emboli şiddeti ile D-dimer ve OTH arasındaki ilişkiyi ve OTH'nin pulmoner emboli şiddeti tanısında indikatör olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PULMONER TROMBOEMBOLİZM

Pulmoner emboli (PE); genellikle derin baldır venlerinden kaynaklanan trombüslerin veya trombüs dışı maddelerin (hava, yağ, tümör hücresi, amniyotik sıvı, septik materyal gibi) embolizasyonu sonucu ortaya çıkan pulmoner arteriyel sistemin değişik derece ve lokalizasyondaki tıkalı hastalığıdır. Hastane ölümlerinin %5-10'unu oluşturur (1, 2, 3).

2.2 PULMONER ARTER EMBRİYOLOJİSİ

Pulmoner arterler altıncı embriyonel kıvrımdan meydana gelirler. Embriyonel kıvrımın sol ön kesiminden ana ve sol pulmoner arterler, arka kesiminden duktus arteriozus, sağ kesiminden de proksimal sağ pulmoner arter gelişir (4).

2.3 NORMAL PULMONER DOLAŞIM

Akciğerler iki ayrı dolaşım sistemine sahiptir. Bunlardan biri pulmoner dolaşım, diğeri ise bronşial dolaşımdır. Bronşial dolaşıma arteriyel yolla, pulmoner dolaşıma ise sistemik venöz yolla kan gelir. Pulmoner dolaşım, esas işlevi gaz alışverişi olan, geniş hacim ve kapasiteye, düşük basınç ve rezistansa, yüksek akım ve kompliyansa sahip bir sistemdir. Bu sistemin pompasını sağ ventrikül oluşturur. Pulmoner arter ve arterioller karışık venöz kanı pulmoner kapillerlere taşır. Burada değişen kan, pulmoner ven ve venüllerle sol atriuma taşınır. Başlangıçta arterler ve venler birbirlerine yakın olarak beraber giderler, fakat venler akciğerin periferine doğru lobüllerin arasından geçmek üzere diğerlerinden uzaklaşırlar; oysa arterler ve

bronşlar lobüllerin merkezlerinde yan yana bulunurlar. Kapillerler, alveollerin duvarında yoğun bir ağ oluştururlar. Ağ oluşturan kapillerler birbirine o kadar yakındır ki, alveol duvarında neredeyse kesintisiz kan tabakası oluşur. Bu durum akciğerin esas görevi olan gaz alışverişi için etkin bir ortam sağlar. Kapillerdeki kan ile alveol boşluğu arasında çok ince bir membrandan başka bir engel yoktur. Akciğerlerdeki diğer kan dolaşımı olan bronşial dolaşım, kardiyak output'un % 1'ini oluşturur ve hava yollarının terminal bronşiolle dek beslenmesini sağlar. Bronşial sistemde akım akciğer dolaşımının çok küçük bir bölümünü oluşturur ve bu dolaşım olmadan da akciğerler görev yapabilir (5).

2.4 PULMONER VASKÜLER ANATOMİ

Ana pulmoner arter sağ ventrikülün pulmoner konusunda yer alan pulmoner semiluner kapaktan kaynaklanan kısa ve geniş bir arterdir. Yukarıya, mediale ve posteriora doğru ilerleyerek sağ ve sol pulmoner arterler olmak üzere iki dala ayrılır. Ana pulmoner arter bifurkasyonu değişik görünümde olabilir, bifurkasyon açısının genişliği 100 ile 180 derece arasında değişir. Ana pulmoner arter çapı 20 ile 30 mm arasındadır. Ana pulmoner arter ve dallarının genişlikleri sistol ve diastolde değişiklik gösterir. Yaşla beraber genişlediklerinde değişiklik oranı da hafifçe artar (5).

Sağ pulmoner arter, yatay, bazen de hafif aşağı doğru kalbi çaprazlayarak ilerler. Çıkan aorta, vena kava superior ve sağ üst lob pulmoner veninin arkasında, özefagus ve trakea bifurkasyonunun önündedir. Sağ hilusta sağ akciğer üst lobu besleyen çıkan dal, sağ orta ve alt lobu besleyen inen dal olmak üzere iki dala ayrılır (5). Çıkan dal başlangıçta üst lob bronşunun önündedir, fakat hemen posterolaterale yönelir. İnen dal lateralde üst lob bronşu ile ana bronş arasında yer alır. Daha sonra ana bronşun posterolateralinde oblik fissür içerisinde ilerler orta ve alt lobe arterlere ayrılır.

Sol pulmoner arter ana pulmoner arterin devamı gibidir. Yukarı, arkaya ve sola doğru ilerleyerek sol akciğer hilusunda sola ve aşağıya doğru keskin dönüş yapar. İnen aortanın önünde uzanır, arkus aortanın biraz altında ligamentum arteriozum aracılığıyla aorta ile bağlantılıdır. Akciğer hilusunda üst lobu besleyen çıkan dal, lingular ve alt lobu besleyen inen dala ayrılır.

Pulmoner arterin segmental dalları çeşitli varyasyonlar göstermekle beraber her iki akciğerde segmental bronşları takip ederler. Ancak her iki akciğerde segmental dallara ayrılmayabilir, iki arter tek lobe veya segmental bronşla ilişkili olabilir. Varyasyonlar sıklıkla üst loblarda görülür (5).

Pulmoner arterler genellikle bronşların posterolateralinde bulunurlar, segmental ve subsegmental bronşlara eşlik ederek bölünürler ve alveoler keselerin ve alveollerin duvarında yer alan yoğun kapiller ağda sonlanırlar. Komşu segmental arterler birbirinden bağımsızdır. Pulmoner venler, pulmoner arterlerden ve bronşlardan bağımsız olarak akciğere yerleşmişlerdir. Akciğer hilusunda arter ve bronşlarla bir araya gelirler. Bronşlar posterolateral yerleşimli arterleri ve anteromedial yerleşimli venleri birbirinden ayırırlar. Hilusta arter ve venler ana bronşiyal bölünmeye eşlik ederlerken periferde bronkopulmoner segmentlerde bu ilişki değişir. Genellikle arterlerin eşlik ettiği bronş ve dalları segment içinde santral yerleşimlidir. Pulmoner venlerin birçok dalı ise segmentler arasına yerleşmiştir ve birbirleri arasında bağlantılar vardır. Bundan dolayı bronkopulmoner segment, arter, ven ve bronşu olan tam bir segment değildir.

2.4.1 Sağ Akciğer Arterleri

Sağ akciğer üst lobu sağ pulmoner arterin çıkan dalı (assendan) kanlandırır. Çıkan dal sağ pulmoner arterden ayrıldıktan sonra yukarı doğru ilerleyerek apikal, posterior ve anterior arterlere ayrılır. Apikal segmental arter sağ üst lobun en büyük segmental arteridir. Ana dal daha distalde apikal ve posterior subsegmental arterlere ayrılarak apikal bronkopulmoner segmenti kanlandırır. Posterior ve anterior segmental arterlere ayrılarak sağ pulmoner arter inen dalından kaynaklanabilir. Anterior segmental arter, anteriora doğru ilerleyerek anterior ve lateral subsegmental arterlere ayrılıp anterior bronkopulmoner segmenti kanlandırır. Sağ akciğer orta ve alt lobunu, sağ pulmoner arter inen (interlober) dalı kanlandırır. İnen dal hilustan ayrıldıktan sonra aşağı doğru ilerleyerek aynı düzeyde orta lob arterini ve alt lob superior segmental arterini, daha distalde ise medial bazal ve anterior bazal segmental arterlerini verir. İnen dalın kökü ise posterior ve lateral bazal segmental arterlere ayrılarak sonlanır. Posterior bazal segmental arter sağ akciğerin en büyük segmental arteridir. Segmental arterler aynı adı taşıyan bronkopulmoner segmentleri

kanlandırırlar. Orta lob arteri ise öne ve aşağı doğru ilerleyerek lateral ve medial segmental arterlere ayrılır (5).(Resim 1)

2.4.2 Sol Akciğer Arterleri

Sol pulmoner arter hilustan ayrıldıktan sonra çıkan ve inen dallara ayrılır. Çıkan dal ana arterden ayrıldıktan sonra 2-4cm yukarı doğru ilerleyerek apikoposterior ve daha küçük olan anterior segmental arterlere ayrılır.

İnen dal sol pulmoner arter kavisine düz olarak, aşağı doğru ilerleyip sırasıyla lingular, süperior bazal ve alt lobun diğer segmental arter dallarını verir. Lingular arter sol pulmoner arter bifurkasyonunun yaklaşık 2cm distalinde inen daldan ayrılarak süperior ve inferior lingular dalları verir.

Sol alt lob segmental arterleri sağ alt lob segmental arterleri gibidir. Anteriomedial bazal segmental arterler artık iki ayrı segmental arter olarak kabul edilmektedir (5). (Resim 1)

2.4.3 Pulmoner venler

Sağ akciğer venöz kanını süperior ve inferior pulmoner venler taşır. Süperior pulmoner ven apikal, anterior, posterior ve lateral-medial segmental venlerin orta lob veniyle birleşmesiyle oluşur. Orta lob veni sol atriума veya inferior pulmoner vene ayrı olarak da açılabilir. İnférieur pulmoner ven, süperior ve bazal pulmoner venin birleşmesiyle oluşur. Bazal pulmoner ven ise süperior bazal ve inferior bazal venlerin birleşmesiyle oluşur.

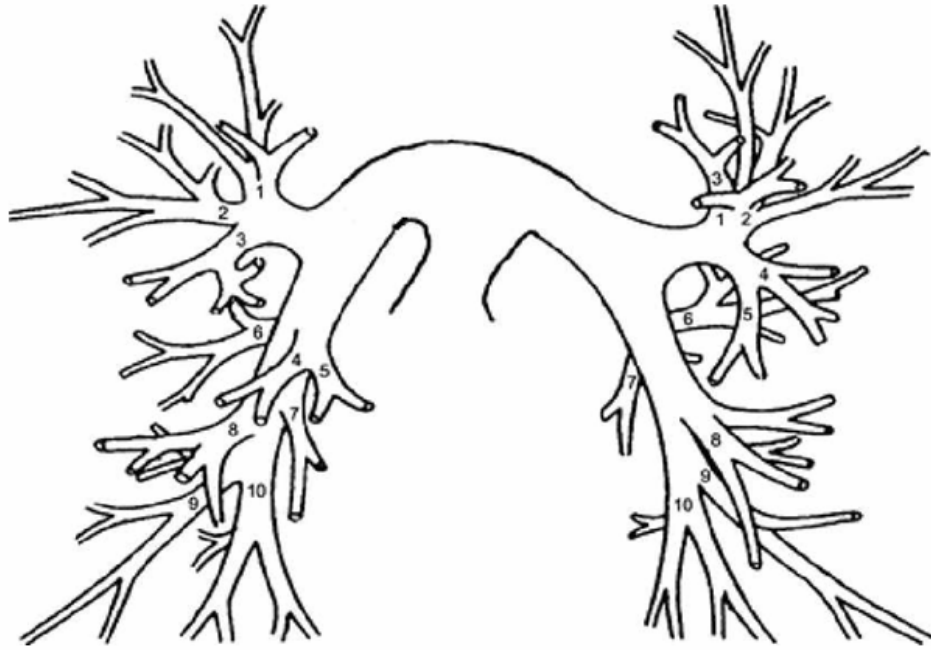
Sol akciğer, süperior ve inferior pulmoner venler ile drene olur. Süperior pulmoner ven; apikoposterior, anterior segmental venler ve lingular venin birleşmesiyle meydana gelir. İnférieur pulmoner ven; süperior ve bazal pulmoner venin birleşmesiyle oluşur. Bazal pulmoner veni, süperior bazal ve inferior bazal pulmoner venler oluşturur. Süperior ve inferior pulmoner venler, sol atriума ayrı ayrı açılabilceği gibi birleşerek de açılabilirler (4).

2.4.4 Bronşial arterler

İnen aorta ve üst interkostal arterlerden çıkarlar, bronşları takip eder ve bu yapıların duvarında dağılırlar.

2.4.5 Bronşial venler

Bronşial venler iki ayrı sistem oluştururlar. Derin bronşial venler, bronşial arterlerin karşılığıdır. Yer yer pulmoner venlerle anastomoz yaparak, bir ana pulmoner venle birleşip sol atriüma dökülürler. Yüzeysel bronşial venler ise visseral plevra, akciğer dışı hava yolları ve hiler lenf bezlerini drene ederler. Bunlar sağda azigos vene, solda hemiazigos ve üst interkostal venlere açılırlar (6).



Resim 1: Pulmoner arteriyel yapılar

2.5 EPİDEMİYOLOJİ

Ülkemizde PTE ile ilgili standardize edilmiş kayıt sistemi olmadığından, hastalıkla ilgili epidemiyolojik veriler oldukça yetersizdir. Sağlık Bakanlığı, 1975 yılına kadar bu hastalıkla ilgili veri vermez iken; 1975-1994 yılları arasında ortalama 115 olan ölü sayısını 1994 yılında 386 olarak bildirmiştir (7). Yine 2001 yılına gelindiğinde 14403 hasta ve 487 ölüm bildirilmiştir (7). ABD’ de yıllık 600 000 den fazla hastanın PTE tanısı aldığı ve hastaların %8.3 ile %33.3’ünün öldüğü bildirilmektedir (7). PTE’den ölümlerin nedeni tedavideki hatalardan ziyade tanı konmasındaki gecikmedir. Tedavi edilmediğinde % 30’a varan mortalite erken tanı ve tedavi ile % 8 oranına indirilebilir (8, 9). Klinik çalışmalarda PTE’li olguların

çoğunun 60-70 yaş arasında ve erkek/kadın oranının yaklaşık 1.24 olduğu görülmektedir. Ölüm oranı erkeklerde daha fazla bildirilmiştir (10).

2.6 NORMAL HEMOSTAZ VE VENÖZ TROMBÜS OLUŞUMU

Normal hemostaz; kanın damarlar içinde pıhtılaşmadan akışkanlığının korunmasını ve damar zedelenmelerinde hızlı, yerel hemostatik tıkaç oluşturarak kanamanın durmasını sağlayan mekanizmaları içerir. Bu mekanizmalarda damar duvarı (endotel ve endotel altı dokular), trombositler ve pıhtılaşma sistemi rol almaktadır (11).

Normal koşullarda ilk yanıt olarak zedelenme sonrası refleks nörojenik mekanizmalarla kısa süren bir vazokonstriksiyon periyodu olur. Endotel kaynaklı endotelin gibi faktörlerin lokal olarak sekresyonu, vazokonstriksiyonu güçlendirir. Bu etki geçicidir, trombosit ve pıhtılaşma sistemi aktive olmaz ise kanama devam eder (12).

Endotel örtüsünün ortadan kalkması ile trombositler, trombojenik olan endotel altı ekstraselüler matriks ile karşılaşır, damar duvarına yapışır ve aktive olurlar. Aktivasyonları süresince şekil değişikliğine uğrar ve sekretuar granüllerini serbestleştirirler. Bu granüllerden açığa çıkan ADP ve endotel hücrelerinde sentezlenen TXA2 daha fazla trombositin kümeleşmesine yol açar ve hemostatik tıkaç oluşur; böylelikle primer hemostaz sağlanır. Bu geçici ve kısa süreli olup kanamayı önler (12, 13).

Zedelenme bölgesinde trombositlerde aktivasyon ve kümeleşme olmasının yanı sıra endotelden prokoagülan olan doku faktörü salınır. Doku faktörü, serbestleşen trombosit faktörleri ve trombosit yüzeyinde fosfolipid kompleks ekspresyonu pıhtılaşma sistemini aktive eder ve bu sistem işleyişi içerisinde trombin oluşur. Trombin dolaşımdaki fibrinojenin monomerize fibrin haline dönüşmesini sağlar. Fibrin trombositlerin kümeleşme gösterdiği bölgede birikir. Trombin daha fazla trombosit kümeleşmesini ve granül serbestleşmesine katkıda bulunur, ayrıca fibrin oluşumunu da artırır. Sekonder hemostaz olarak tanımlanan bu süreç daha uzun zaman alır (12, 14, 15).

Çöken monomerize fibrin, aralarında çapraz bağlar oluşturarak polimerize fibrin yapısını kazanır. Polimerize fibrin trombosit kümesini sıkılaştırır. Böylece

oluşan solid ve kalıcı hemostatik tıkaç ile daha fazla kanama önlenir. Trombositler ve fibrinden oluşan bu hemostatik trombüse dolaşımdaki eritrosit ve lökositler de katılır ve trombüs büyür. Bu dönemde fibrinolitik sistem ve pıhtılaşma sistemini bloke eden karşıt regülasyon mekanizmaları harekete geçer, hemostatik tıkaç zedelenen bölgeye yönlendirilir ve trombozisi oluşumu kontrol altına alınır. Hemostatik trombüsün eritilmesi, fibrinolitik sistem elemanlarından olan ve endotelden sentezlenen doku plazminojen aktivatörleri salınımı ile başlar, endotel yüzeyinden fibrin birikintilerini temizler. Fibrinolitik sistem de, plazminojen aktivatör inhibitörleri ile kontrol altındadır. Normal koşullarda trombüsün ortadan kaldırılması halinde endotel örtüsü yenilenerek hasarlanan bölge onarılır. Kanın akışkanlığı, pıhtılaşma ve pıhtılaşma karşıtı mekanizmalar arasındaki hassas dengenin sürdürülmesi ile sağlanmaktadır (14, 16).

Hemostaz mekanizmalarının arasındaki dengenin bozulması vasküler sistemde trombozise neden olmaktadır. Venöz sistemde trombüs oluşumunda rolü olan üç faktör tanımlanmıştır (11).

Bu faktörler;

1. Staz,
2. Damar duvar değişiklikleri,
3. Hiperkoagülabilitedir.

Vasküler yapılarda yüzeyel zedelenme oluşturulması ya da endotel tabakasının ortadan kaldırılmasıyla, fibrin oluşmaksızın trombositlerin birikim gösterdiği, daha sonra trombosit birikiminin devam etmediği gösterilmiştir. Zamanla trombüs oluşumuna dirençli endotelial yüzey yeniden oluşmaktadır. Media tabakası zedelenmesinde ya da aterosklerotik plaklarda, trombüs oluşumuna dirençli yüzeylerin tekrar oluşturulamaması ve/veya kan akımında oluşan değişiklikler sonucu trombüs eğiliminin devam ettiği düşünülmektedir.

Kan akımı normalde laminardır. Hacmi en büyük olan lökositler orta kesimde, çevresinde eritrositler, en dışta, damar duvarına en yakın bölgede ise en küçük boyutta olan trombositler bulunur. Akım yolunun kenarında, hücresel elemanlardan daha yavaş hareket eden plazma bulunur. Aksiyel akım bölgesinden ilk ayrılan hücreler daha yavaş hareket eden trombositlerdir (11, 12). Venöz kapakların

anatomik yapısı geriye dönüşümlü girdapsı kan akımına (türbülans) ve böylece normal venler de staz alanlarının oluşmasına neden olmaktadır. Venöz trombüs gelişiminde en önemli faktör stazdır. Staz ve türbülans; laminar akımın bozularak trombositlerin endotelle temasını, aktive pıhtılaşma faktörlerinin taze kan ile dilüe olmasını engeller. Pıhtılaşma faktörlerinin bölgeye akışı gecikir, endotelial hücreler aktive olur ve böylece trombüs oluşumuna zemin hazırlanır.

Hiperkoagülabilité; trombüs oluşumunda diğer iki nedene oranla daha az trombotik duruma neden olur. Pıhtılaşma sisteminin aşırı aktivasyonu ya da karşıtı antikoagülan mekanizmanın inhibisyonu şeklinde ortaya çıkar. Trombüsler oluşuktan sonra fibrinolitik aktivasyon ile trombüs eriyebileceği gibi, üzerine trombosit ve fibrin birikmesi ile kan akım yönünde uzama göstererek damar tıkanıklığına ve büyüyen trombüsten kopan parçaların damar içi başka bölgelere gitmesiyle emboliye neden olabilir (12) Embolik materyal, fibrinoliz ve organizasyon ile ortadan kaldırılabilir. Genellikle rezolüsyon ilk haftada başlar ve 4-8 hafta boyunca devam eder (17).

Pulmoner tromboembolinin (PTE) %90'dan fazlası alt ekstremité derin venlerinden köken alır (10, 18). Derin ven trombozunun yerleşim yeri PTE insidansı ile yakından ilişkilidir. Proksimal derin ven trombozlu (popliteal ven ve proksimalindeki venler) hastaların % 50'sinde PTE oluşma riski vardır. Seyrek olarak embolinin kaynağı vena kava süperior ve inferior, renal venler, sağ kalp, üst ekstremité venleri ve özellikle kadınlarda pelvik venlerdir (10, 17).

2.7 ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ

Son yıllarda OTH, trombosit fonksiyonlarının ve aktivasyonunun göstergesi olarak değerlendirilmektedir (19, 20). Daha büyük trombositlerin daha aktif olması nedeniyle genel popülasyonda OTH, artmış kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda OTH'nin aterosklerotik hastalıklar için gösterge olduğu saptanmıştır (21). Koroner arter hastalığı, MI, USAP, renal arter stenozu, akut iskemik inme ve gebeliğe bağlı hipertansiyon, hiperfonksiyonel trombositlerle ve trombomegali ile ilişkilidir. Trombosit hacmi sadece aterosklerozda değil, hipertansiyon, hiperlipidemi, DM, son dönem böbrek yetmezliği ve obezite gibi aterosklerozun risk faktörlerinin varlığında da artar (20,

21). Ayrıca artmış OTH, AMI sonrası kötü prognoz ve balon anjioplasti sonrası restenozun habercisidir.

Artmış OTH, daha büyük trombosit hacmini gösterir. Daha büyük trombositlerin daha aktif olması nedeni ile trombosit hacmi, trombosit fonksiyonlarının belirleyicilerinden biridir. Trombositlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, trombosit büyüklüğüne bağlıdır. Büyük trombositler metabolik olarak daha aktiftir (19, 21). Büyük trombositler küçük olanlara göre adezyona ve agregasyona daha yatkındır (19, 20). Hemostazın sağlanmasında küçük trombositlerden daha etkilidirler.

Daha büyük trombositlerin daha aktif olması, büyük trombositlerin daha fazla miktarda tromboksan A2 üretmesinden kaynaklanıyor olabilir (19, 21). Trombosit hacmi artmış agregasyon, artmış TxA2 sentezi, artmış serotonin, trombosit faktör-4 ve P-tromboglobulin salınımı ve adezyon molekülü ekspresyonu gibi trombosit aktivasyonunun göstergeleri ile ilişkilidir (22). OTH, trombosit aktivasyonunun göstergeleri olan GP Ib ve GPIIb-IIIa reseptör ekspresyonu ile de ilişkilidir. Daha büyük trombositlerde daha fazla fibrinojen reseptörünün varlığı, daha fazla aktivasyon ve artmış trombüs gelişmesi riskini gösterir (20).

2.8 PULMONER TROMBOEMBOLİDE PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

Klinik olarak ortaya çıkan PTE'nin % 90'ı alt ekstremitelerin proksimal derin venlerinden kaynaklanır. DVT'lerin 2/3'ü sessiz kalmakta ve gözden kaçmaktadır (23).

PTE için DVT dışında en sık rastlanılan predispozan faktörler kırık veya cerrahi girişim sonrası immobilizasyon olarak saptanmıştır. Gebelik ve doğum, östrojen içeren oral kontraseptiflerin kullanılması da diğer predispoze faktörlerdir (24).

Predispozan faktörler genel olarak 1856 yılında Virchow tarafından 3 ana olay ile açıklanmıştır tablo 1 (25, 26).

Staz • İmmobilite • Anestezi • Konjestif kalp yetmezliği/kor pulmonale • Önceki venöz tromboz
Hiperkoagülopati • Malignite, Antikardiolipin antikorları, Nefrotik sendrom, Östrojen tedavisi • Esansiyel trombositoz, Heparine bağlı trombositopeni, • İnflamatuvar barsak hastalığı, Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri • Dissemine intravasküler koagülopati, Protein C ve S eksikliği • Antitrombin III eksikliği
Damar duvarı hasarı • Travma • Cerrahi

Tablo 1: Virchow Triadı: venöz tromboziste predispozan klinik durumlar

Virchow triadına göre predispozan faktörlerin etkisi (25,27).

Staz: Uzun süre yatağa bağlı kalanlarda vücudun alt bölgelerinde venöz staz ve kan akımı yavaşlaması olur. Bu bölgede biriken koagülasyon faktörleri trombüslere yol açar. Özellikle yaşlı, şişman, gebe ve konjestif kalp yetmezliği olanlarda ve yatalak hastalarda görülür.

Koagülasyon bozuklukları üç grupta incelenmektedir: Konjenital hiperkoagülasyon: Protein C ve S ile antitrombin III eksikliği nedeni ile olmaktadır. Akkiz hiperkoagülasyon nedenleri çok çeşitlidir. Gebelerde östrojen hormonu yükselmesi ve ayrıca karın içi basıncının artması ile damarların daralması sonucu vücudun alt kısımlarında staz gelişir, bu da varis ve tromboflebitlere neden olur. Ayrıca östrojen içeren kontraseptifler de faktör V-VIII ve XII düzeyini yükseltirken, antitrombin III miktarını azaltır ve trombüsler oluşur. Malignitelerde faktör X, SLE’de ise trombosit agregasyonları artırarak venöz tromboza neden olur. Nefrotik sendrom da renal yoldan antitrombin III atılmasına yol açar ve antitrombin III azlığına bağlı olarak

koagülasyonda bozulmaya sebep olur. Tromboembolide rol oynayan risk faktörlerinin birkaçının birden olması halinde, venöz tromboz olasılığı da artar.

Damar duvarı hasarı olanlar: Damar endotelindeki fiziksel değişiklikler, inflamasyon ve travmatik değişiklikler trombüs oluşmasına neden olmaktadır.

2.8.1 Risk Faktörleri

PTE için birden fazla risk faktörü bulunmaktadır ve bu risk faktörlerinin bilinmesi hem profilaksi hem de klinik şüphe için temel oluşturur (28). PTE için risk faktörleri Tablo 2’de verilmiştir (29). Majör cerrahi girişim, venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim VTE riskini 6-22 kat artırır (3, 30).

Çevreye ait faktörler • Uzun süren hava yolculuğu • Obezite • Sigara içiciliği • Hipertansiyon • İmmobilite
Doğal nedenler • İleri yaş
Kadınlara ait sağlık sorunları • Oral kontraseptifler, sadece progesteron içeren ve özellikle üçüncü kuşak ilaçlar • Gebelik • Hormon replasman tedavisi
Medikal hastalıklar • Önceden geçirilmiş PTE ya da DVT • Kanser • Konjestif kalp yetmezliği • Kronik obstrüktif akciğer hastalığı • Diabetes mellitus • İnflamatuvar barsak hastalığı • Antipsikotik ilaç kullanımı • Kronik santral venöz katater • Kalıcı pacemaker • İnternal kardiyak defibrilatör • inme • Yoğun bakım yada hastaneye tekrarlayan yatış • Variköz venler
Cerrahi • Travma • Ortopedik cerrahi, özellikle total kalça replasmanı, kırık bacak cerrahisi, • Genel cerrahi, özellikle kanser için • Jinekolojik ve ürolojik cerrahi, özellikle kanser için • Nörocerrahi, özellikle beyin tümörleri için kraniotomi
Trombofili • Faktör V Leiden mutasyonu • Protrombin gen mutasyonu • Hiperhomosisteinemi(metiltetrahidrofolat redüktaz mutasyonu dahil) • Antifosfolipid antikor sendromu • Antitrombin III, Protein C yada S eksikliği • Faktör VIII yada XI' in yüksek konsantrasyonu • Lipoprotein(a)' nın yüksekliği
Trombotik olmayan etkenler • Hava • Amniotik sıvı • Kemik fragmanları, kemik iliği • Yağ • Sement • Partiküller (intravenöz ilaç kullanımı sonucunda saç, talk gibi)

Tablo 2: Pulmoner Emboli için Risk Faktörleri

2.9 PULMONER TROMBOEMBOLİDE AKCİĞERLERDE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER (PATO FİZYOLOJİ)

Venöz sistemden kaynaklanan trombüs akciğerlere ulaşır PTE oluşması, birçok ciddi pulmoner etkilere yol açabilir. Ortaya çıkabilecek fizyolojik ve klinik etkiler; tıkanan pulmoner arter yatağının genişliğine, lokal olarak nörohumoral maddelerin salınımına, reseptör aracılığı ile refleks nöral mekanizmalara ve hastanın PTE öncesi kardiopulmoner durumuna bağlıdır.

PTE oluşunca pulmoner vasküler dirençte artış başlar. Pulmoner arteriyel yataktaki direnç artışı sadece trombüs boyutuyla ilişkili değildir. Trombüs üzerine yığılan trombositlerden, hasarlı endotel hücrelerinden ve akciğerdeki mast hücrelerinden salınan çeşitli nörohumoral maddeler direnç artışına katkıda bulunur (31, 32). Serotonin, araşidonik asit, peptidolökotrienler, trombosit aktive edici faktör(PAF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi maddeler vazokonstrüktör etki yaparak pulmoner vasküler yatakta daralmaya, hem pulmoner vasküler direnç artmasına, hem de pulmoner vasküler yatakta dolaşımı azaltarak ventilasyonun devam ettiği alanlarda V/Q dengesinin bozulmasına neden olurlar (31, 33).

Eğer trombüs boyutu küçük ve kalp-akciğer kapasitesi normal ise, hastada belirgin fizyopatolojik ve klinik düzensizlik olmaz. Normal kişilerde tıkanan damar genişliği ile pulmoner arteriyel hipertansiyon arasında ilişki varken, önceden kardiopulmoner hastalığı olanlarda trombüs büyüklüğü ile gelişen pulmoner arter basınç yüksekliği arasında uyumsuzluk söz konusudur.

PTE' lilerde ölüm genellikle ani pulmoner arter basınç yüksekliği ve yüksek pulmoner vasküler direnç geliminin yol açtığı akut sağ ventrikül yetmezliğine bağlıdır (34). Pulmoner artere yerleşen trombüs, büyükse ya da önceden pulmoner hipertansiyon varsa, sağ ventrikül önündeki yükü aniden arttırarak daha yüksek basınç üretmek zorunda kalmasına yol açar. Ventrikülün bu çabasına rağmen pulmoner arteriyel yaktan geçerek pulmoner venlere dökülecek kan miktarı, pulmoner vasküler direnç artışı nedeniyle azalabilir; böylece kan atım hacmi düşebilir (33).

Eşlik eden hastalığı olmayan kişilerde meydana gelen PTE'lerde Pulmoner arteriyel yatak % 20 civarında trombüsle tıkanırsa pulmoner arteriyel genişleme ve

yeni akım alanlarının açılımı gibi destekleyici mekanizmalarla pulmoner arter basıncı normale yakın tutulmaya çalışılır. Sağ ventrikül kan atım hacmi ve kalp hızı artırılarak kardiyak output normale yakın oranda devam ettirilir. Ancak pulmoner arteriyel yatak % 30-40 tıkanırsa destekleyici mekanizmalar yeterli olmaz ve vasküler direnç artışına yanıt olarak sağ kalpte orta derecede basınç artışı olur (35).

Pulmoner arteriyel yatak % 50 oranında trombüsle aniden tıkanırsa ortalama pulmoner arter basıncı kolaylıkla 30-40mmHg'yı geçebilir. Oluşan ani pulmoner vasküler dirençle ilgili pulmoner arter basınç artışı; sağ ventrikül dilatasyonuna, kan atım hacminde düşmeye ve sistemik hipotansiyona yol açabilir (35).

Kalp-akciğer hastalığı olan kişilerde ise trombüs çapı damar yatağının % 50'sinden fazlasını tıkayabilecek boyutta olmasa dahi artan pulmoner vasküler direnç aynı şekilde sonuçlanabilir (32). Ciddi derecede sağ ventrikül ve atrium basınç artışlarında foramen ovale de açılabilir. Odacıklar arasında defekt bulunan hastalarda hipoksi oldukça derin ve oksijen tedavisine dirençli hale gelebilir (34).

PTE sonrası pulmoner kapiller hiperperfüzyon, nörohumoral ve refleks mekanizmalarla tıkanmamış pulmoner arteriyel yatakta gelen hipertansiyon ve endotel hasarı sonucu açığa çıkan muhtemel maddeler sebebiyle ekstrasvasküler sıvı miktarı artar. Önceden sol kalp yetmezliği olan kişilerde ekstrasvasküler sıvıdaki artış kolaylıkla akciğer ödeme yol açabilir. Kliniği ve radyolojisi akciğer ödemiyle uyumlu hasta eğer PTE için risk faktörü taşıyorsa, mevcut tablonun masif PTE olup olmadığı iyi değerlendirilmelidir. Çünkü kardiojenik pulmoner ödem tanısıyla zorlu diüretik kullanılabilir. Ancak sorun PTE ise diüretik ile kardiyak output'taki düşme artmış mortaliteyi daha da yükseltecektir (31).

PTE gelişimini takiben tıkanan damar yatağının beslediği akciğer dokusunda perfüzyon durup, ventilasyon devam ettiğinden alveoler ölü boşluk alanı ortaya çıkar. Bu bölgelerde alveoler ölü boşluk ventilasyonu meydana gelir. Hipokseminin katkıda bulunduğu hiperventilasyon gelişir. Hem hiperventilasyon, hem de ölü boşluk ventilasyonu sonucu alveoler hipokapni meydana gelir. Oluşan alveoler hipokapniyle kesilen pulmoner dolaşım nedeniyle tıkanan alanın distalinde bronkokonstrüksiyon ve alveoler kollaps eğilimi doğar. PTE'yi takiben bir süre sonra tıkanan yerin distalindeki alveoler alanda sürfaktan yapımı bozularak azalır; bu da alveoler kollaps-atelektazi ve alveoler ödeme neden olur. Ventilasyon alanlarının

kaybı ile V/Q dengesinin bozulduğu akciğer alanları ortaya çıkar. V/Q kayıp alanları yaygın ise akciğerin total difüzyonunda da azalma meydana gelebilir (36, 37, 38).

Sonuç olarak akciğerde komplians azalır. Hastada hiperventilasyon, hipoksemi, artmış alveolo-arteryel oksijen farkı ve hipokapni meydana gelir. PTE’li hastaların % 80’i hipoksemiktir. Bronkokonstrüksiyon ve V/Q dengesinin bozulması, azalan kardiyak output nedeniyle arteriyel–venöz oksijen farkında artma, şant gelişimi ve difüzyon yeteneğinde genel bir azalma nedeniyle hipoksi gelişir (36, 37).

PTE’nin etkilediği akciğer parankiminde oksijen nakli tamamen durursa doku kaybı ve dolayısıyla akciğer infarktüsü gelişmiş olur. Akciğerler ventilasyon, pulmoner dolaşım ve bronşiyal dolaşım ile oksijen temin ederler. PTE sırasında pulmoner dolaşım durur. Bronşiyal dolaşım sistemik dolaşımdan kan aldığından etkilenen bölgeyi beslemeye devam eder. Bu sebeple akciğerde infarktüs önceden kalp-akciğer hastalığı olup, bu nedenle ventilasyonun durduğu hastalarda beklenir (39).

2.10 PULMONER TROMBOEMBOLİYE YÖNELİK TANI YÖNTEMLERİ

- 1. Klinik bulgu-belirtiler ve klinik olasılık belirlenmesi**
- 2. Laboratuvar**
- 3. Elektrokardiyografi ve Ekokardiyografi**
- 4. Göğüs grafisi**
- 5. Ventilasyon/Perfüzyon sintigrafisi**
- 6. Pulmoner anjiyografi**
- 7. Manyetik Rezonans anjiyografi**
- 8. Spiral bilgisayarlı tomografik anjiyografi**
- 9. Alt ekstremité derin venlerinin incelenmesi**

2.10.1 Pulmoner Embolide Tanı Yöntemleri

Pulmoner embolide klinisyenin şüphesi tanıya varmada en temel noktadır. Erken ve doğru tanı birçok acil hastalıkta olduğu gibi PE’de de hayat kurtarıcıdır. Hastalara zamanında ve doğru tanı konduğunda mortalite % 10’un altına

düşmektedir. PE tanısında genel olarak belirtilerin ve klinik bulguların duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür (40).

2.10.1.1 Klinik

Klinik bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolusyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına ve hastanın kardiyopulmoner kapasitesine göre değişebilir. Klinik bulgular ve belirtiler; nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi ve bacak şişliğidir. Fizik muayene bulguları ise; takipne, taşikardi, inspiryum sonu raller, P2 sesinde şiddetlenme, ateş, konfüzyon, wheezing, plevral frotman, siyanoz, hipotansiyon ve şok olabilir (2,32). Olguların % 90'ında nefes darlığı, göğüs ağrısı veya bayılma şikayetlerinden biri veya birkaçı bulunur (41). Önceden bilinen kalp-akciğer hastalığı olmayan PTE'li olgularda % 97 oranında nefes darlığı, taşikardi veya göğüs ağrısı izlenmektedir (42). Nefes darlığı ile birlikte veya yalnız plörotik göğüs ağrısı PTE'nin en sık klinik bulgusudur. Bu ağrı distal vasküler yapılarda bulunan embolinin plevral irritasyonuna ve pulmoner infarkta bağlıdır. İzole nefes darlığı daha çok santral arterlerdeki embolilerde görülür. Nefes darlığı ile birlikte substernal angina benzeri ağrı bulunması sağ ventriküler iskemiye gösterir. Bilinen kalp akciğer hastalığı bulunanlarda PTE durumunda progresif seyirli nefes darlığı tek bulgu olabilir. Ciddi hemodinamik bozukluğa neden olan santral PTE'li olgularda bayılma ve şok meydana gelebilir. Bu klinik bulguların duyarlılıkları ve özgüllükleri düşüktür (43). Ancak klinik bulgular, özellikle en sık karşımıza çıkan tablo olan submasif embolide yetersiz kalmaktadır. Dispne, takipne, taşikardi, plevral ağrı, öksürük ve hemoptizi gibi belirtiler sadece PTE'ye özgül değildir. Dolayısıyla tek başına klinik yaklaşım pulmoner emboli tanısı için yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır (44).

Pulmoner tromboemboli hastaları klinik olarak üç grupta incelenir:

1. Masif PTE: Dolaşımsal kollapsa yol açacak kadar büyük bir embolinin santral pulmoner artere yerleşerek pulmoner damar yatağının büyük kısmından geçen kan akımının durması halidir. PTE'nin ağır formu olup hastalarda tedaviye dirençli hipotansiyon ve hipoksemi mevcuttur. Genel olarak bu etkilerin oluşması için

pulmoner arteriyel dolaşımın % 40-50'sinden fazlasının tıkanması gerekir (45). Masif PTE'ye bağlı şok ve/veya hipotansiyon, yeni başlamış aritmi, sepsis veya hipovolemi olmaksızın sistemik kan basıncının <90 mmHg olması olarak tanımlanır (41). Pulmoner ve kardiyak hastalığı olanlarda, daha az pulmoner arter oklüzyonlarında bile masif PTE bulgu ve belirtileri görülebilir. Masif PTE tüm PTE olgularının % 5'inde görülür ve mortalitesi % 40 civarındadır (45).

2. Submasif PTE: Daha hafif bir klinik olan submasif PTE oksijen tedavisi ile düzeltilebilen hipoksemi ve normal sistemik hemodinami şeklinde görülür. Eğer zamanında tanı konur ve tedavisi yapılırsa mortalitesi % 2 civarındadır. Teşhis ve tedavideki yetersizlik durumunda ise mortalite 10 kat artmaktadır (45). Submasif PTE grubunda normal sistemik basınç olmasına rağmen aynı zamanda orta derecede veya şiddetli sağ ventrikül disfonksiyonu saptanabilir. Eğer tedavi edilmezse bu durum sağ ventrikül infarktüsüne ilerleyerek, hipotansiyon ve ölümle sonuçlanabilir. Bu durumdaki hastalar için basit antikoagülan tedaviden ziyade daha agresif tedaviler düşünülmelidir (46).

3. Non-masif PTE: Sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal bulunur. Küçük trombüslerin neden olduğu tekrarlayan emboliler sonucu kronik pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Uzun süreli nedeni açıklanamayan nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde azalma ve pulmoner hipertansiyonu olan olgularda non-masif PTE düşünülmelidir (47).

2.10.1.2 Pulmoner Embolide Klinik Skorlama

PTE'nin tanısı klasik belirti ve bulguların çoğu vakada olmaması nedeniyle çok zordur. PTE, önceden kardiyak rezervi çok iyi olan sağlıklı hastalarda silik bulgular ile ortaya çıkabilir. İleri yaşta, akut koroner sendrom yada KOAH alevlenmesi gibi bazı hastalıklarda PTE maskelenebilir. PTE'nin doğru tanısı KKY veya pnömoni ile birlikte olduğunda zordur (48). Çok merkezli bir çalışma olan Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) çalışmasında olgular yüksek, orta ve düşük klinik olasılık, olarak gruplara ayrılmıştır. Buna göre yüksek olasılık grubundakilerden % 68'ine, orta olasılık grubundakilerden

% 30'una, düşük klinik olasılık grubundakilerden % 9'una PTE tanısı konulmuştur (49). PTE kuşkusu olan hastaların belirti, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. Bu amaçla iki skorlama yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skorlamalardan ilki; Wells skorlaması olup, "Canadian" skorlaması olarak da bilinir (Tablo 3). İkinci skorlama ise modifiye Geneva skorlamasıdır (Tablo 4).

Değişken	Puan
DVT belirti/bulguları	3
Muhtemel PTE tanısı	3
Kalp hızı>100	1.5
4 hafta öncesinde immobilizasyon/cerrahi	1.5
Geçirilmiş DVT/PTE	1.5
Hemoptizi	1
Malignite	1
Toplam puan	Test olasılığı
<2	Düşük
2-6	Orta
>6	Yüksek

Tablo 3: Wells Klinik Olasılık Skorlaması

Bulgu	Puan
> 65 yaş	1
Daha önce DVT veya pulmoner tromboemboli öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94/dakika	3
Kalp hızı: >95/dakika	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4
0-3 puan: Düşük olasılık	
4-10 puan: Orta olasılık	
≥11 puan: Yüksek olasılık	

Tablo 4: Modifiye Geneva Skorlaması

2.10.2 Laboratuvar:

Biyokimya: Rutin laboratuvar tetkiklerinden lökositoz, artmış sedimantasyon hızı, LDH, AST ve ALT değerlerinde yükselme tanıyı destekleyebilir, ancak özgül değildir (50, 51, 52, 53).

Arteriyel Kan Gazı Hipoksi, hipokapni, solunumsal alkaloz bulunur. Masif pulmoner tromboembolide solunumsal kollaps ve hipotansiyon, hiperkapniye, solunumsal ve metabolik asidoza neden olur (41, 50, 51, 52, 53).

D-dimer: D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (54, 55). D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür (56, 57). Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır enfeksiyonlar, SLE, gebelik vb. durumlarda da test pozitif bulunabilir (56). D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir (57). Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri, kalitatif ölçümler için

Mikrolateks , “ Red cell “ aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır (56). Bu testler arasında klasik Lateks aglütinasyon testi ve Red cell aglütinasyon testi (SimpliRED) en az duyarlı, ELISA ve Turbidimetrik test ise en duyarlı olanlardır (58). D-dimer negatifliği özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PTE’nin dışlanmasında kullanılır (56, 57, 59, 60, 61). Normal serum D-dimer düzeyi, yüksek klinik olasılıklı hastalarda PTE’yi dışlatamaz. Hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Bu nedenle kullanımı önerilmemektedir. PTE yönünden yüksek riskli gruplarda (kanser, yoğun bakım hastası, ileri yaş hastanede yatanlarda) düşük serum D-dimer düzeyi, tek başına PTE’yi dışlamaz (negatif prediktif değer <%80) (56).

2.10.3.1 Elektrokardiyografi (EKG): Akut PTE'nin EKG bulguları genellikle nonspesifik olmakla birlikte T-dalga, ST segment değişiklikleri ve sol veya sağ eksen sapması şeklindedir. Görülen değişiklikler sağ ventrikül dilatasyonuna bağlıdır. Pulmoner embolinin en sık rastlanan EKG bulgusu sinüs taşikardisidir (62).

2.10.3.2 Ekokardiyografi (EKO): Noninvaziv olması ve birçok merkezde acilen uygulanabilir olması nedeniyle PTE tanısında EKO kullanımı yararlıdır. Pulmoner embolide görülen EKO bulguları; sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülde hipokinezi ve triküspit yetmezliğidir (63).

2.10.4 Akciğer Grafisi:

Akciğer grafisi, PTE tanısını koymak veya dışlamak için kullanılmaz. Ancak pnömoni, pnömotoraks, kosta kırığı ve KKY'nin tanısını koyabildiği için ayırıcı tanıda faydalıdır.

Olguların yaklaşık yarısından fazlasında anormal bulgular olmasına karşın, akciğer grafisi normal ya da normale yakın olarak değerlendirilen fakat solunum sıkıntısı olan hastalarda PE olasılığı yüksektir. PE'si olanlarda gözlenen bulgular plevral effüzyon, atelektazi, hemidiyafram yüksekliği, oligemi alanları (Westenmark bulgusu), ve kama şeklinde infiltrasyondur (Hampton hörgücü) (64).

2.10.5 Ventilasyon Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi: PTE'nin karakteristik bulgusu ventilasyonu normal, perfüzyonu bozulmuş parankim alanı (mismatch defekt) görülmesidir (65). Akciğer perfüzyon sintigrafisinin pulmoner emboli tanısı için ne kadar yardımcı olduğu sorusuna PIOPED çalışması cevap vermektedir ve tanı kriterleri aşağıda belirtildiği gibidir (49):

a) Yüksek olasılık: İki veya daha fazla geniş mismatch bulunmasıdır. İki geniş segmental mismatch defekti yüksek olasılık için sınır kabul edilir.

b) Orta olasılık: Bir orta dereceden, iki geniş mismatch defekte kadar ya da onların asimetrik toplamına eş olan orta veya geniş defektir. Düşük ya da yüksek olasılık olarak değerlendirmede zorluk çekilen durumlar orta olasılık olarak değerlendirilmelidir.

c) Düşük olasılık: Nonsegmental perfüzyon defektleri (kardiomegali, genişlemiş aort, genişlemiş hilus, diafragma yükselmesi) akciğer grafisindeki anomaliden daha büyük her perfüzyon defekti akciğer grafisi normalken her sayıdaki küçük perfüzyon defekti.

d) Normal: Perfüzyon defekti yoksa veya akciğer grafisinde görülen akciğer alanları perfüzyon sintigrafisinde de tam olarak seçilebiliyorsa sintigrafi normal olarak tanımlanır.

2.10.6 Pulmoner Anjiyografi: Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PTE tanısında altın standart olarak kabul edilen tanı yöntemidir. Yine de belli ölçüde morbidite ve mortaliteye sahip olduğu, teknik ve değerlendirme güçlüklerinin olduğu unutulmamalıdır (50, 66). En sık kullanılan algoritmik endikasyonu; V/Q sintigrafisinin tanısal olmayışı ve hala yüksek klinik şüphenin devam etmesidir. Masif emboli şüphesinde bir an önce yapılması, acil tedavi yöntemini belirler. Spiral tomografi, DVT tetkikleri, D-dimer ve sintigrafik incelemelerin yer aldığı algoritmalarda tanı için pulmoner anjiyografiye ihtiyaç büyük ölçüde azalmıştır. PIOPED çalışmasında anjiyografi %3 oranında non-diagnostik bulunmuştur (41, 50, 52, 67). Konvansiyonel anjiyografinin avantajları büyük bir alanın incelenebilmesi, rezolüsyonun yüksek olması, koopere olmayan hastalarda bile tanı kabiliyetinin yüksek olmasıdır. Dezavantajları ise pahalı olması, özel eğitilmiş uzmanlara ve teknik

ekipmana gerek duyulması, invaziv olması ve komplikasyon riski ile subsegmental ve daha küçük arterlerde tanı değerinin düşük olmasıdır (68, 69, 70).

2.10.7 Manyetik Rezonans Anjiyografi: Pulmoner tromboemboli araştırılmasında kullanılabilen, kateterizasyon ve iyotlu kontrast madde gerektirmeyen görüntüleme yöntemidir. Son yıllarda güçlü gradiyent sistemlerin kullanımı ve ardışık ince kesitli üç boyutlu gradiyent eko puls sekansları sayesinde tek nefes tutma süresinde pulmoner damarların görüntülenmesi mümkün olabilmektedir. MR anjiyografi ile iki boyutlu veya üç boyutlu inceleme yapılabilir. Pulmoner damarların incelenmesinde üç boyutlu görüntüleme tercih edilir. Üç boyutlu TOF anjiyografi ile segmental pulmoner arterler daha iyi görüntülenebilir. Multiplanar görüntüleme, maksimum intensite projeksiyon (MIP) ve rekonstrüksiyonlar daha küçük vasküler anormalliklerin görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Tekniğin önemli dezavantajı yavaş kan akımına ve harekete duyarlı olmasıdır. Yavaş akımdan kaynaklanan segmental damar artefaktları trombüsten net olarak ayırt edilemez. Görüntü kalitesi küçük arterlerdeki pulsatil akımdan etkilenir. Kontrastlı üç boyutlu MR anjiyografi, konvansiyonel TOF anjiyografinin dezavantajını ortadan kaldırdığı için daha çok tercih edilmektedir. Uzaysal çözünürlük ve nefes tutmada limitasyonlar segmental ve subsegmental pulmoner arter incelemesini zorlaştırmaktadır (71, 72).

2.10.8 Spiral Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi

Spiral BT kullanılmaya başlandığı günden itibaren, özellikle ekipman ve tekniğin geliştirilmesi ile PTE tanısında en popüler görüntüleme yöntemi olmuştur (71). Spiral BT ile toraks incelemeleri bir nefes tutma süresinde tamamlanabilmekte, pulmoner arterler maksimum kontrastlanma sırasında görüntülenebilmektedir. Bu yöntemle mediastinal ve parankimal yapıların değerlendirilmesinin yanı sıra trombüsün direkt görüntülenmesi de mümkündür. Pulmoner emboli şüphesi ile yapılan bu test ile çoğu hastada aort diseksiyonu, pnömoni, akciğer kanseri ve pnömotoraks gibi hayatı tehdit edebilecek diğer hastalıklara da tanı konabilir (73). Çoğu olguda kontrast madde ile pulmoner arterlerin mükemmel vasküler görüntülenmesine rağmen konvansiyonel göğüs BT'nin tanısal sınırlılığı, pulmoner arterin distal dallarındaki küçük embolileri saptamadaki başarısızlığıdır. Ayrıca

hacim ortalamasına bağlı olarak sağ orta lob ve lingulada horizontal olarak yönelmiş damarlar kötü görüntülenebilir. Üst ve alt lobların periferik alanlarının incelenmesi yetersiz olabilir ve intersegmental lenf nodlarının varlığı yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir (28). Hem santral hem de periferik arterler incelendiğinde spiral BT'nin tanı değeri değişkendir. Hassasiyeti % 53-100, özgüllüğü % 81-100 olup negatif prediktif değeri ise % 98 dolayındadır (73). Spiral BT'de PTE tanısı damar içindeki hipodansitenin damar santralinde veya duvarında olması, parsiyel ya da total dolma defekti yapması temel alınarak konur. Akut PTE'de spiral BT kesitlerinde en güvenilir bulgu, arter içerisinde çevresinde kontrast madde geçişi olan santral dolum defektidir. Trombüs arter lümenini tamamen tıkadığında tam dolum defekti görülür. Damar duvarı ile dar açısı yapan ve lümenine doğru uzanan dolum defektleri de akut emboli lehinedir (74). BT anjiyografi pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegment ve ötesi periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar. Çok detektörlü spiral BT ile yapılan PIOPED II çalışmasında düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda yöntemin negatif prediktif değeri sırasıyla %96 ve %89 bulunmuştur. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı PTE kuşkulu hastalarda ise ancak %60 olarak saptanmıştır (75). BT anjiyografi ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda BT anjiyografinin duyarlılığı daha yüksek bulunmuştur (76, 77). Yine bu tekniğin sintigrafiye göre önemli bir avantajı vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir. Bu da ayırıcı tanıda önemli bir özelliktir (78).

2.10.8.1 Pulmoner arter obstrüksiyon indeksleri

2.10.8.1.1 Mastora ve arkadaşlarının tanımladığı skorlama;

Bu sistemde 5 mediastinal (Ana pulmoner arter, sağ ve sol pulmoner arterler, sağ ve sol interlober pulmoner arterler), 6 lobar pulmoner arter ve 20 segmental arter şiddet skoru her bir arterin luminal tıkanıklık derecesi esasına dayanır ki luminal tıkanıklık 0-5 arasında puanlanır (0=%0, 1=%1-24, 2=%25-49, 3=%50-74, 4=%74-99, 5=%100). % 100 tıkanıklık karşılığında en yüksek 155 skoru elde edilebilir (79).

2.10.8.1.2 Venkatesh ve arkadaşlarının tanımladığı skorlama (Central clot score);

Bu sistemde 5 mediastinal ve 6 lobar pulmoner arter olmak üzere 11 santral pulmoner arter skorlamaya dahildir. Proksimal artere distaline giden segmental arter sayısı kadar skor verilir ve oklüzyonun derecesi evrenir. (0=%0, 1=%1-24, 2=%25-49, 3=%50-74, 4=%74-99, 5=%100). Mümkün olan en yüksek skor 55'tir ki bu %100 tıkanmanın karşılığıdır (79).

2.10.8.1.3 Qanadli ve arkadaşlarının tanımladığı skorlama;

Akut pulmoner tromboemboli tanısı pulmoner arter içerisinde santral veya periferik yerleşimli kontrast madde ile çevrelenmiş düşük dansiteli alan görülmesi veya damar içindeki kontrast maddenin aniden sonlanması ile konur (80).

Qanadli ve arkadaşlarının belirlediği indekste önce her iki akciğerde pulmoner arterler 10 dala ayrılır. (3 üst lob, 2 orta lob ve lingula, 5 alt lob). Trombüs lokalizasyonuna göre; proksimal pulmoner arterlerde (ana, lobar) trombüs izlendiğinde trombüs distalindeki her bir segmental arter 1 puan kabul edilir ve toplam segmental arter sayısınca puan verilir. Proksimal pulmoner arterlerde trombüs olmayıp segmental arterde izole trombüs görülmesi 1 puan olarak kabul edilir. Damarın tıkanma derecesine göre; arterde dolma defekti komşuluğunda kontrast madde görülmesi durumunda parsiyel, arterin tamamen trombüsle dolu olması, distal pulmoner vasküler yapılarda kontrastlanma olmaması tam tıkayıcı trombüs kabul edilerek parsiyel tıkayıcı trombüsler parsiyel obstrüksiyon, tam tıkayıcı trombüsler tam obstrüksiyon olarak kabul edilir. Trombüs izlenmemesi durumunda katsayı 0, parsiyel obstrüksiyon bulunması durumunda kat sayı 1, tam obstrüksiyon bulunması durumunda 2 olarak alınır. Pulmoner arteriyel BT obstrüksiyon indeksi (PABTOİ); trombüs distalindeki segmental arter sayısı (n: en az 1 en fazla 20) ile (d: en az 0, en çok 2) çarpımı ile hesaplanır.

$$\text{PABTOİ} = n \times d$$

Pulmoner Arteriyel BT Obstrüksiyon İndeksi belirlendikten sonra Pulmoner Arteriyel obstrüksiyon Oranı (PABTOİÖ); Pulmoner arteriyel BT obstrüksiyon indeksi x 100 / maksimal total skor (40) ile hesaplanır (79, 81).

$$\text{PABTOİÖ} = E (n \times d) \times 100 / 40$$

2.10.9 Alt ekstremite venlerinin incelenmesi

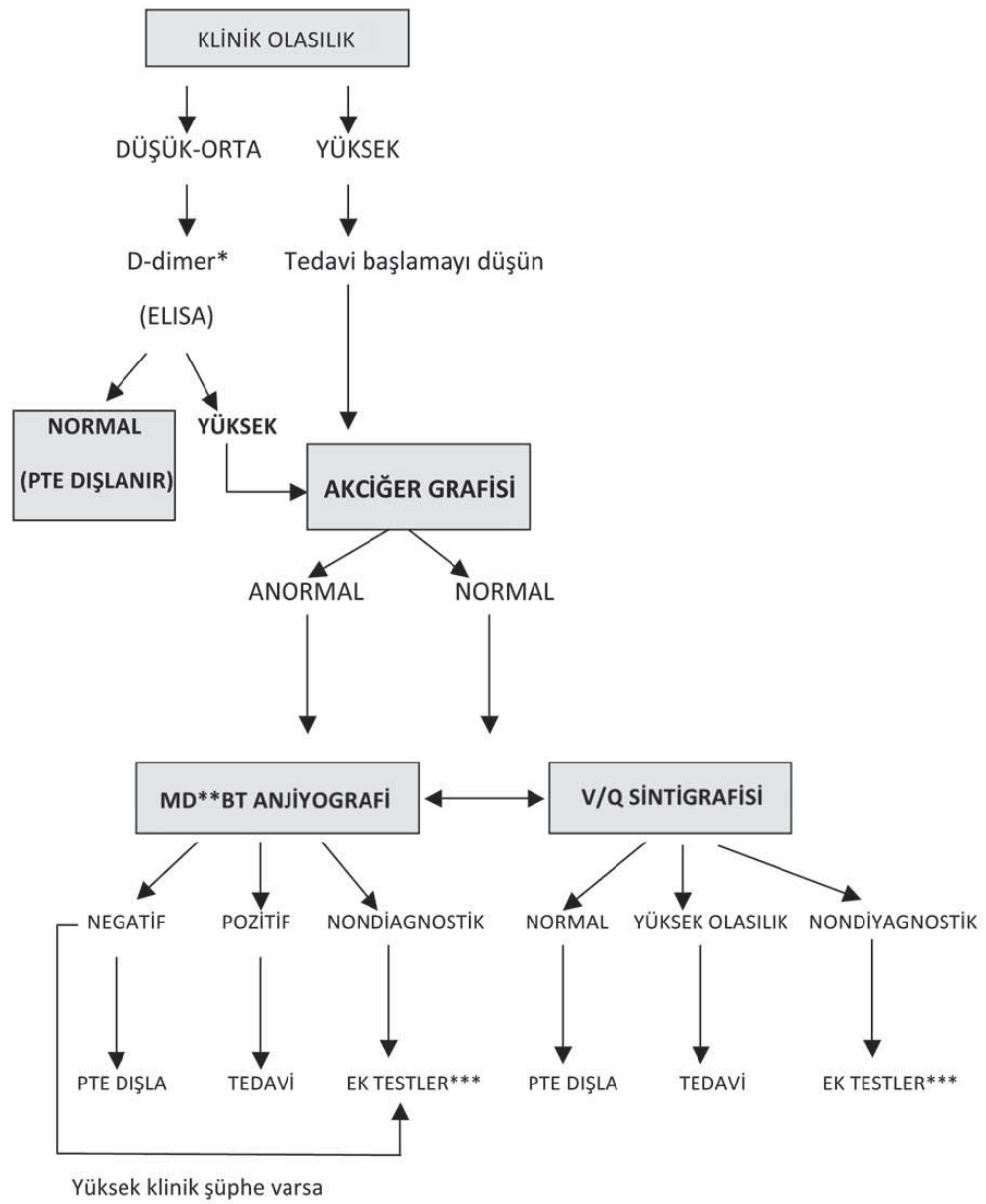
Pulmoner tromboemboli düşünölen hastalarda derin ven trombozunun (DVT) gösterilmesi tanı algoritması içerisindeydir. Bazı merkezlerde DVT tespit edildiğinde PTE'ye yönelik ileri araştırmaya gerek görölmemekte, antikoagölan tedaviye başlanmaktadır (71).

DVT'nin tespitinde birkaç tanısal görüntöleme yöntemi kullanılabilir. Bunlar; Ultrasonografi (USG), Kontrast Venografi, İmpedans Pletismografi, Manyetik Rezonans Görüntölemedir (28).

2.11 Pulmoner Tromboembolide Algoritmik Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Pulmoner emboli kuşkusu ile başlanan antikoagölan tedavinin yüksek kanama riski taşıması, tanının en kısa sürede doğrulanmasını ya da dışlanması gerektirir. PTE kuşkulu hastaların ancak %25'ine objektif testlerle (spiral BT, Doppler USG) doğrudan tanı konulabilmektedir (49, 82, 83). Klinik bulguların nonspesifik olması, klinik tanıyı çoğu kez olanaksız kılar. Noninvaziv tanı stratejilerinin ana hedefi, PTE kuşkulu hastalarda invaziv ve pahalı bir yöntem olan pulmoner anjiyografiye gereksinimi mümkün olduğu kadar azaltmaktır. Bu amaçla ampirik klinik değeriendirme, D-dimer, alt ekstremite kompresyon ultrasonografisi, seri venöz ultrasonografi, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ve spiral BT anjiyografi gibi değışik tanı yöntemlerini içeren farklı tanı algoritmaları üretilmiştir (43, 84, 85).

Şekil 1 ve 2'de acil polikliniğe başvuran PTE kuşkulu ve masif PTE düşünölen hastalarda uygulanabilecek algoritmik tanı yaklaşımları görölmektedir.

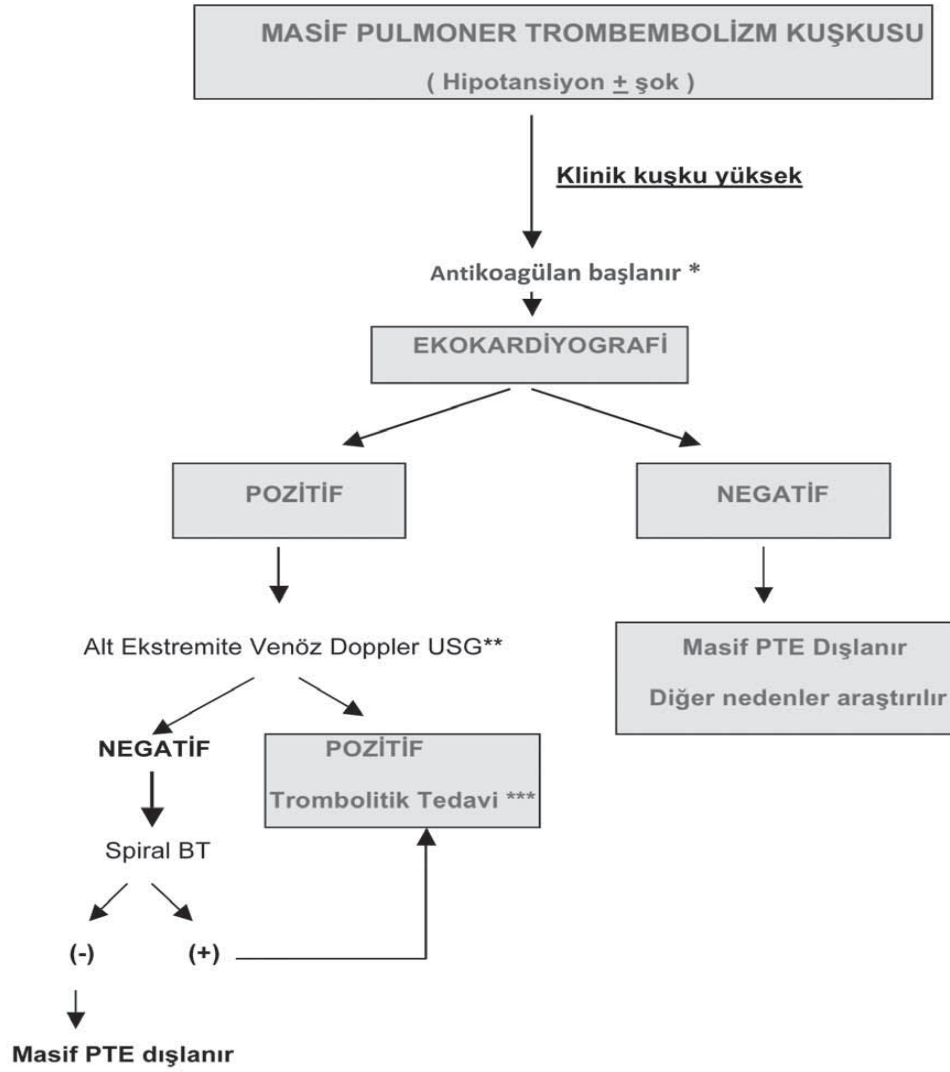


Şekil 1: Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanısal yaklaşım (86)

* Klinik olasılık düşük ise orta duyarlıklı testler (Latex, simpli-RED) kullanılabilir.

** Multidetektörlü

*** Alt ekstremité kompresyon ultrasonografisi, seri ultrasonografi, pulmoner anjiyografi



Şekil 2: Masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması (86)

* Hemodinamik instabilite mevcut ise: sıvı ve vazopressör tedavisi yapılır

** Doppler USG olanağı bulunmayan merkezlerde algoritmik yaklaşım Spiral BT ile devam eder

*** Trombolitik tedavi kontrendike ise pulmoner embolektomi düşünülmelidir

2.12 Pulmoner Tromboembolizm Tedavisi

Derin ven trombozu ve akut pulmoner tromboembolizm, aynı hastalığın yani VTE' in klinik tabloları olduğundan tedavileri de birlikte ele alınmalıdır. DVT ve PTE'nin tedavi ilkeleri aynıdır. Üç temel tedavi yaklaşımı söz konusudur;

Antikoagölan Tedavi, Reperfüzyon Tedavisi (Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomi), Vena Kava İnferior Filtreleri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mart 2007 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji anabilim dalında yapılan Toraks BT Anjiyografi tetkikleri retrospektif olarak değerlendirildi ve pulmoner emboli saptanan 63 hasta ile venöz tromboemboli saptanmayan, D-dimer ve OTH verilerine ulaşılabilen 47 hasta kontrol grup olarak dahil edildi.

Değerlendirilen tetkiklerden pulmoner emboli saptanmayan olgular ile D-dimer çalışılmamış olan 1 PE olgusu çalışma dışı bırakıldı. 63 hastanın 33'ü erkek 30'u kadındı. Hastaların yaş aralığı 21 ile 89 arasında değişmekte idi.

Hastaların dosyalarından başvuru anındaki laboratuvar tetkiklerinden D-dimer düzeyi (Normal<0.25mg/l), hemogram tetkiklerinden trombosit ve ortalama trombosit hacim düzeyleri kaydedildi.

Oda sıcaklığında antekubital venden alınan kan numuneleri OTH için EDTA'lı tüpe alındıktan sonra hemogram tayini, Abbott CELL-DYN 3700 (Abbott Diagnostics Division, Abbott Laboratories, Illinois, USA) analizöründe elektriksel impedans metodu kullanılarak yapıldı.

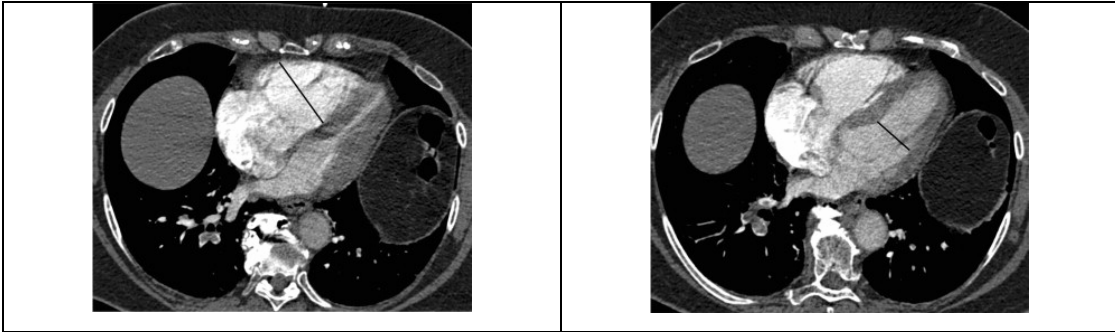
D-Dimer tayini, STA-Liatest D-di kiti kullanılarak, STA analizöründe immüno-türbidimetrik metodla yapıldı.

Hastaların SBTPA kesitsel görüntüleri görüntüleme arşiv sisteminden temin edildi. Tüm BT çalışmaları iki dedektörlü BT cihazı (Siemens Somatom Emotion Duo,Erlangen,Almanya) ile Toraks BT anjiyografi protokolü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Toraks BT anjiyografi tetkikinde 120-150 ml (1-2ml/kg) noniyonik kontrast madde (300 mg/ml) verildi. Hastanın kardiyak performansına

göre 15-25 sn gecikme zamanı uygulanarak kesit kalınlığı 3mm, kV 110, mAs 40-60 şeklinde parametreler kullanıldı ve tüm incelemeler kranyokaudal yönde ve tek nefes tutma periyodunda yapıldı.

Ardışık aksiyel BT kesitleri ve farklı planlardaki 2 (MIP, MPR) ve 3 boyutlu (3D) reformat görüntüler genel radyoloji alanında 4 yıllık deneyime sahip değerlendirici tarafından mediasten (pencere genişliği 350-400 HÜ, pencere seviyesi 50 HÜ) penceresinde incelendi. Ana, sağ ve sol pulmoner arterde, lobar ve segmental dallarda lümen içi dolum defektinin lokalizasyonu ile damarın tıkanma derecesi (parsiyel veya tam), Qanadli ve arkadaşlarının belirlemiş olduğu Pulmoner Arteriyel Bilgisayarlı Tomografik Obstrüksiyon İndeks Oranı (PABTOİO) kullanılarak hesaplandı.

Sağ/sol ventrikül oranları mediasten penceresinde aksiyel görüntülerden; sağ ventrikül kısa çapı triküspit kapak düzeyinde ventrikülün en geniş görüldüğü kesitte, sol ventrikül kısa çapı mitral kapak düzeyinde ventrikülün en geniş görüldüğü kesitte iç duvardan iç duvara ölçüldü. Ölçümün yapılışı şekil 3 ve 4'te gösterilmiştir.



Şekil 3

Şekil 4

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılmıştır. D-dimer ve OTH İçin Cut-off araştırılması, duyarlılık ve özgüllüğü incelemek için Roc Curve analizi ve Crosstabs kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Ölçekler arası ilişkileri saptamak için Pearson Korelasyon analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde çift yönlü olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada yaşları 21 ile 89 arasında pulmoner embolisi olan hastalar ile, yaş aralığı 21-84 arasındaki kontrol grubuna dahil 51'i (%46,4) kadın; 59'u (%53,6) erkek toplam 110 olgu yer aldı. Hastaların cinsiyet oranı (K/E = %47,6) ile kontrol grubundakilerin cinsiyet oranı (K/E = %44,7) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

	Hasta (n=63)		Kontrol (n=47)		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
Yaş	65,937	13,589	64,106	14,474	1373	0,516

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda yaş dağılımı

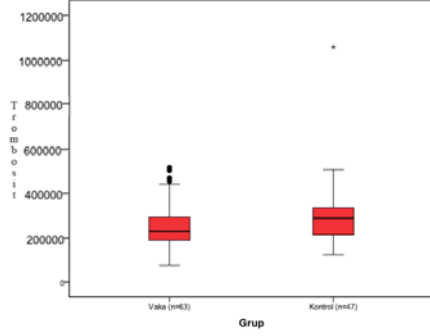
Hasta ve kontrol grubundaki olguların yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$).

	Hasta (n=63)		Kontrol (n=47)		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
Trombosit	248650	100621	297446	144492	1115	0,027*

*** $p<0,05$**

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunda trombosit dağılımı

Hasta grubundaki olguların trombosit sayısı ortalamaları, kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu. ($p<0,05$).

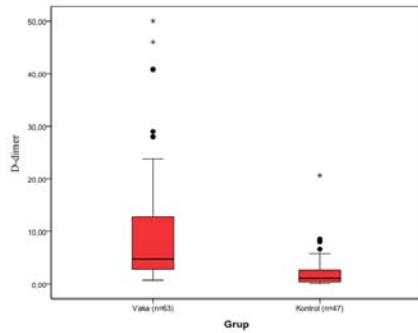


Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunda trombosit dağılımı

	Hasta (n=63)		Kontrol (n=47)		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
D-dimer	9,737	10,721	2,220	3,392	450	0,000
**p<0,01						

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunda D-dimer dağılımı

Hasta grubundaki olguların D-dimer ortalamaları, kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$).



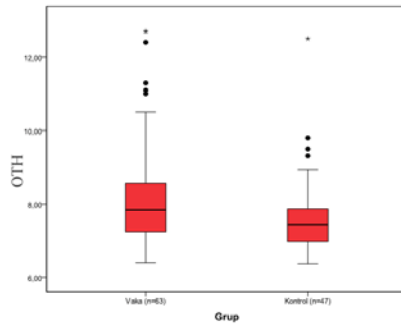
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunda D-dimer dağılımı

	Hasta (n=63)		Kontrol (n=47)		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
OTH	8,221	1,528	7,635	1,071	1108	0,024*

***p<0,05**

Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunda OTH dağılımı

Hasta grubundaki olguların OTH ortalamaları, kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p<0,05$).



Tablo 11: Hasta ve kontrol grubunda OTH dağılımı

	N	Ort.	S.s	Min.	Max.
PABTOİÖ	63	39,41	23,12	2,5	100
RV/LV oranı	63	1,13	0,24	0,68	1,78

Tablo 12: Hasta grubunda PABTOİÖ ve RV/LV oranı dağılımı

Hastaların PABTOİÖ düzeyi $39,41 \pm 23,12$ (2,5 – 100), RV/LV oranı $1,13 \pm 0,24$ (0,68 – 1,78) olarak bulundu.

Boyutlar	Boyut	N	r	p
RV/LV oranı	PABTOİÖ	63	0,282	0,025*
Trombosit	PABTOİÖ	63	-0,057	0,655
D-dimer	PABTOİÖ	63	0,345	0,006**
OTH	PABTOİÖ	63	-0,027	0,835
Trombosit	RV/LV oranı	63	-0,156	0,221
D-dimer	RV/LV oranı	63	0,092	0,471
OTH	RV/LV oranı	63	0,129	0,312
D-dimer	Trombosit	63	-0,195	0,126
OTH	Trombosit	63	-0,274	0,030*
OTH	D-dimer	63	0,210	0,099
*p<0,05 **p<0,01				

Tablo 13: Hasta Grubunda Korelasyon

Hasta grubundaki olguların; RV/LV oranı ile PABTOİÖ düzeyi arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda, puanlar arasında %28,2 düzeyinde pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. ($r=0,282$; $p=0,025<0,05$). Buna göre PABTOİÖ düzeyi arttıkça RV/LV düzeyi artmaktadır.

Trombosit düzeyi ile PABTOİÖ düzeyi arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda, puanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($r=-0,057$; $p=0,655>0,05$).

D-dimer düzeyi ile PABTOİÖ düzeyi arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda, puanlar arasında %34,5 düzeyinde pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. ($r=0,345$; $p=0,006<0,05$). Buna göre PABTOİÖ düzeyi arttıkça D-dimer düzeyi artmaktadır.

OTH düzeyi ile PABTOİÖ düzeyi arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda, puanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($r=-0,027$; $p=0,835>0,05$).

Trombosit düzeyi ile RV/LV oranı düzeyi arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda, puanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($r=-0,156$; $p=0,221>0,05$).

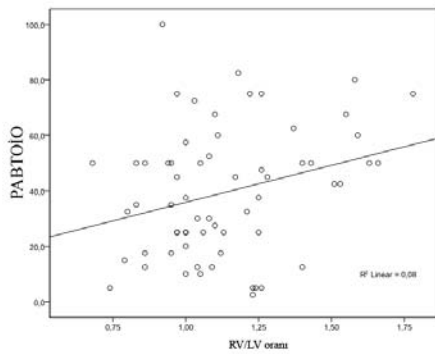
D-dimer düzeyi ile RV/LV oranı düzeyi arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda, puanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($r=0,092$; $p=0,471>0,05$).

OTH düzeyi ile RV/LV oranı düzeyi arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda, puanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($r=0,129$; $p=0,312>0,05$).

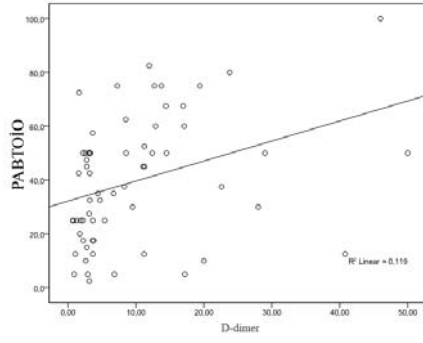
D-dimer düzeyi ile trombosit düzeyi arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda, puanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($r=-0,195$; $p=0,126>0,05$).

OTH düzeyi ile trombosit düzeyi arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda, puanlar arasında %27,4 düzeyinde negatif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. ($r=-0,274$; $p=0,030<0,05$). Buna göre OTH düzeyi arttıkça trombosit düzeyi azalmaktadır.

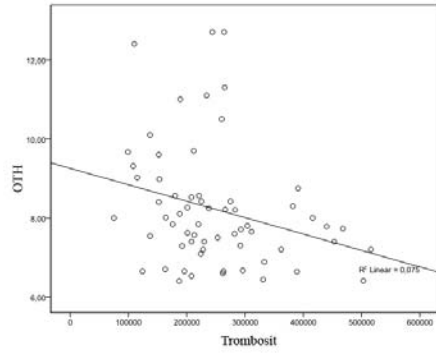
OTH düzeyi ile D-dimer düzeyi arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda, puanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($r=0,210$; $p=0,099>0,05$).



Tablo 14: PABTOİO ile RV/LV arasındaki korelasyon



Tablo 15: PABTOİO ile D-dimer arasındaki korelasyon



Tablo 16: OTH ile trombosit sayısı arasındaki korelasyon

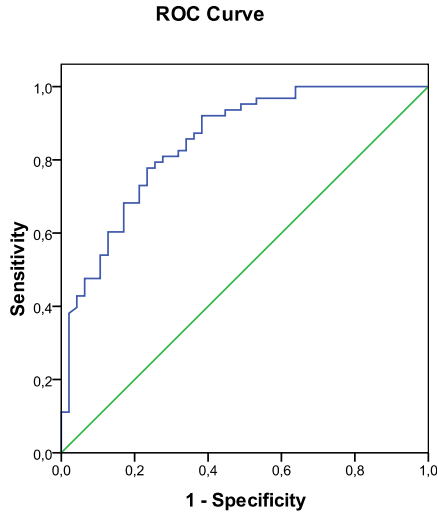
Boyutlar	Boyut	N	r	p
D-dimer	Trombosit	47	-0,062	0,678
OTH	Trombosit	47	0,004	0,979
OTH	D-dimer	47	0,149	0,318

Tablo 17: Kontrol grubunda korelasyon

Kontrol grubundaki olguların, D-dimer düzeyleri ile trombosit düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda, puanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($r=-0,062$; $p=0,678>0,05$).

OTH düzeyleri ile trombosit düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda, puanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($r=0,004$; $p=0,979>0,05$).

OTH düzeyleri ile D-dimer düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda, puanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($r=0,149$; $p=0,318>0,05$).



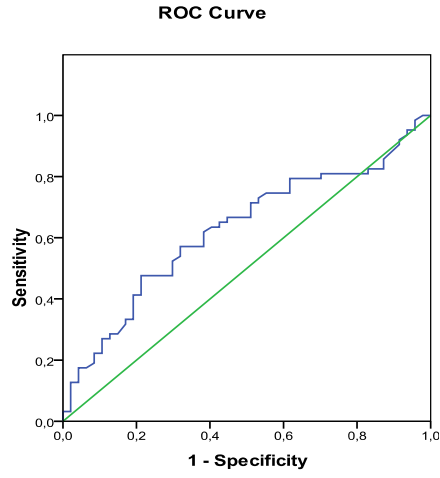
Tablo 18: D-dimer için Roc Curve Analizi

Eğri altında kalan alanın %84,8 (güven aralığı 0,775 – 0,920 $p<0,001$) anlamlı olduğu bulundu. En uygun duyarlılık (%78) ve özgüllük (%77) değerleri 2,71 cut off değeri için gözlemlendi

		Hasta (n=63)		Kontrol (n=47)	
		N	%	N	%
D-dimer	<2,71	14	% 22,2	36	% 76,6
	>2,71	49	% 77,8	11	% 23,4

Tablo 19: D-dimer için Cut-Off Değeri

Hastaların 14'ü (%22,2) <2,71, 49'u (%77,8) >2,71 idi. Kontrol grubundaki olguların 36'sı (%76,6) <2,71, 11'i (%23,4) >2,71 idi.



Tablo 1 :OTH için Roc Curve Analizi

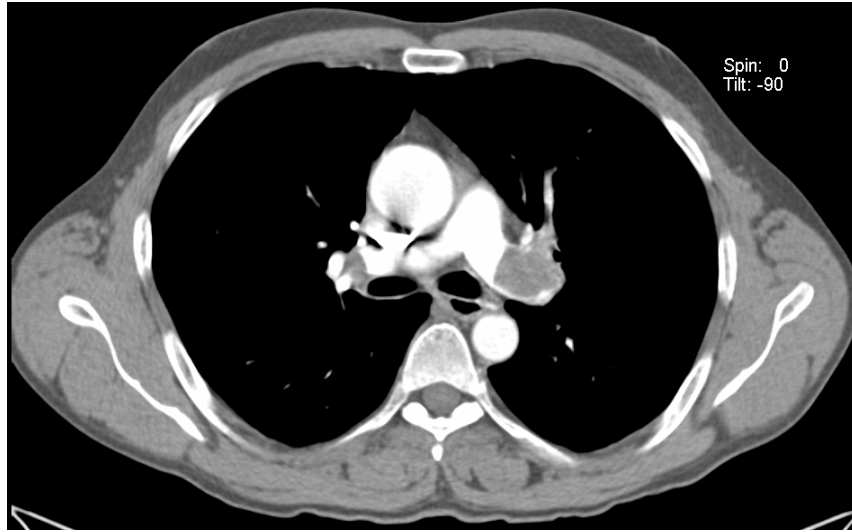
Eğri altında kalan alanın %62,6 (güven aralığı 0,521 – 0,731; $p < 0,05$) anlamlı olduğu bulundu. En uygun duyarlılık (%48) ve özgüllük (%79) değerleri 7,95 cut off değeri için gözlemlendi.

		Hasta (n=63)		Kontrol (n=47)	
		N	%	N	%
OTH	<7,95	33	% 52,4	37	% 78,7
	>7,95	30	% 47,6	10	% 21,3

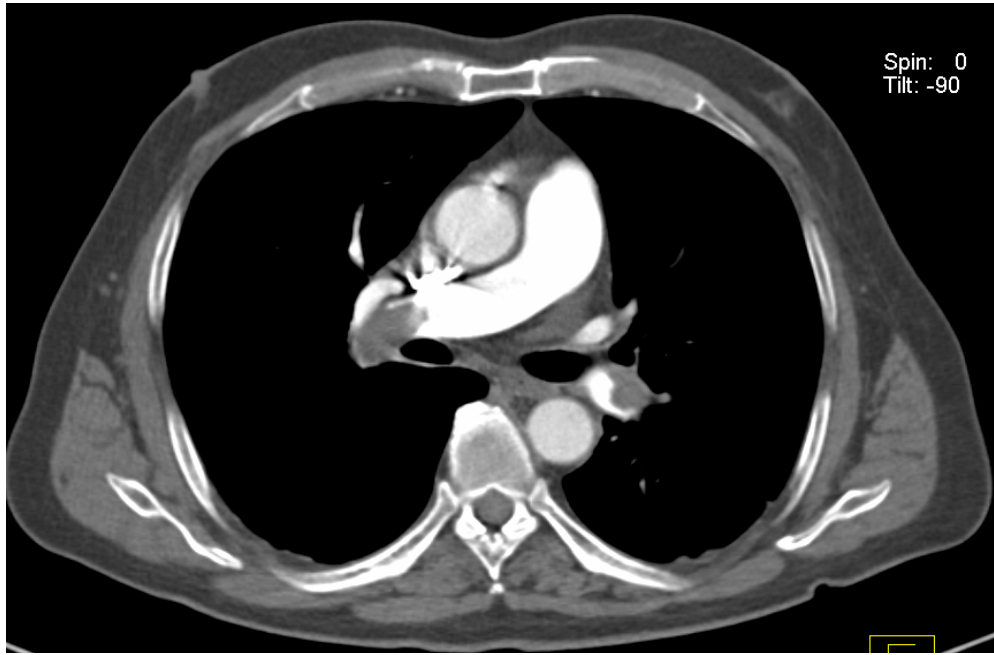
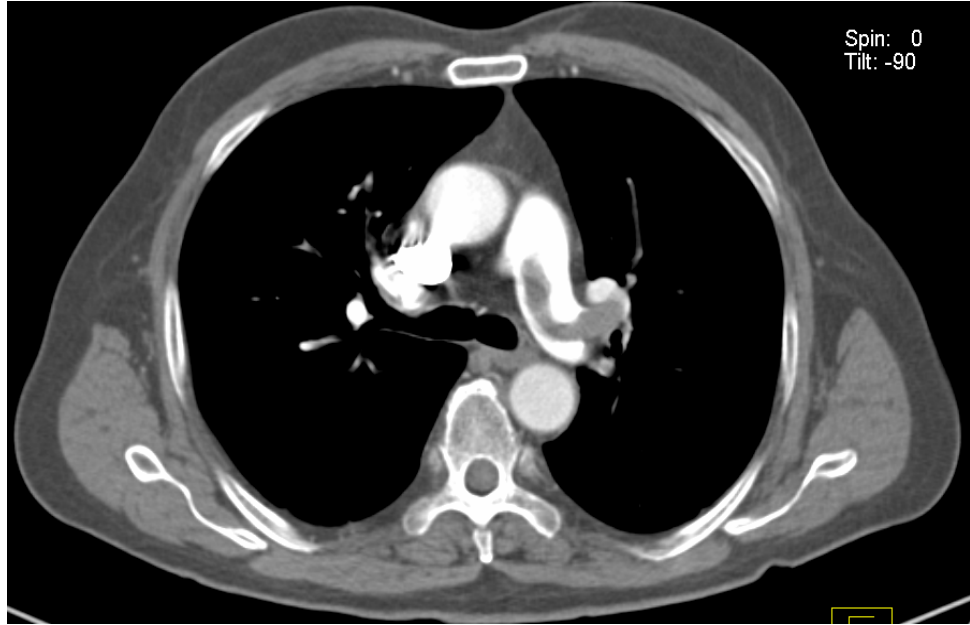
Tablo 2 :OTH için Cut-Off Değeri

Hasta grubundaki olguların 33'ü (%52,4) <7,95, 30'u (%47,6) >7,95 idi. Kontrol grubundaki olguların 37'si (%78,7) <7,95, 10'u (%21,3) >7,95 idi.

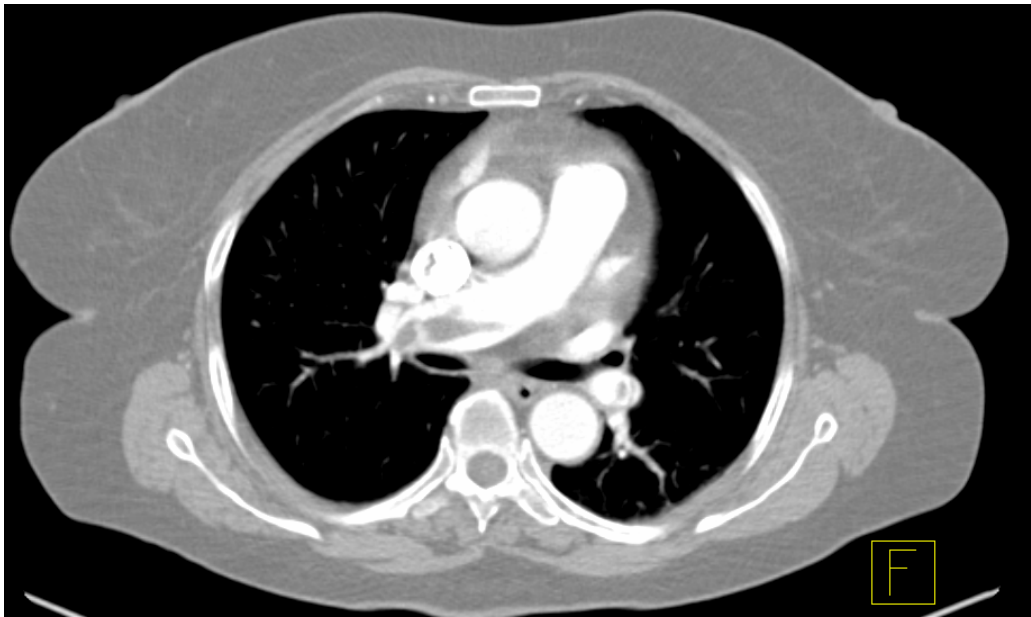
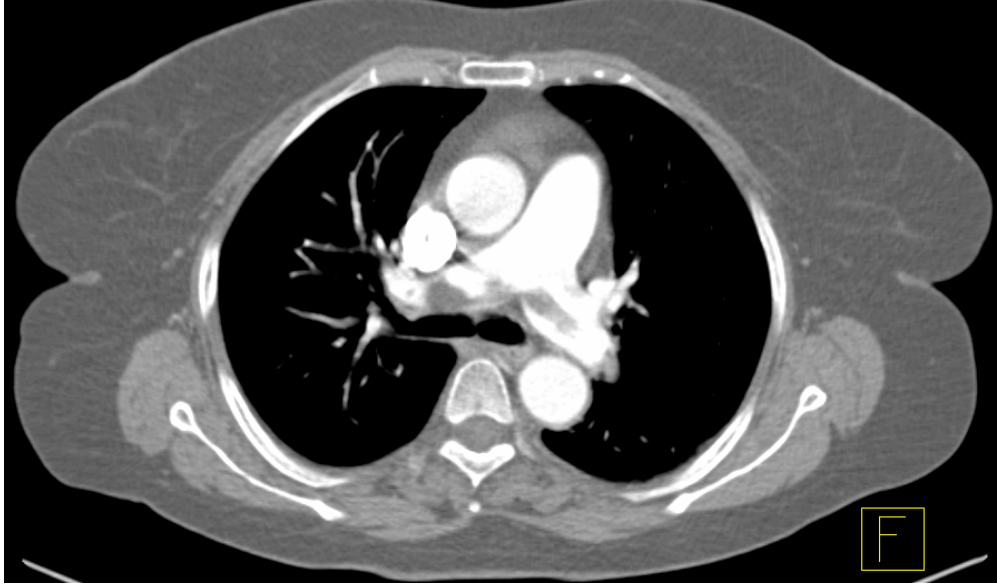
ÖRNEK OLGULAR

OLGU 1

Olgu 1: 52 yaşında erkek olgu sağ ana pulmoner arterde parsiyel, sol ana pulmoner arterde tam tıkanıklık yapan trombüs PABTOİÖ:% 75 (Mediasten penceresi, koronal ve aksiyel MİP imajlar)

OLGU 2

Olgu 2: 70 yaşında erkek olgu sol ana pulmoner arterde parsiyel, sağ orta ve alt lob arterlerinde tam tıkanıklık yapan trombüs PABTOİÖ:%60 (Mediasten penceresi, aksiyel MİP imajlar)

OLGU 3

Olgu 3: 72 yaşında bayan olgu. Her iki ana pulmoner arterde parsiyel tıkanıklık yapan trombüs PABTOİÖ: %50 (Mediasten penceresi, aksiyel MİP imajlar)

OLGU 4

Olgu 4: 49 yaşında bayan olgu sol ana pulmoner arterde parsiyel, sağ ana pulmoner arterde tam tıkanıklık yapan trombüs PABTOİÖ: %75 (Mediasten penceresi, sagittal MİP imajlar)

OLGU 5

Olgu 5: 56 yaşında erkek olgu sağ üst lob segmenter arterde ve sağ orta ve alt lob lob arterlerinde parsiyel tıkanıklığa yol açan trombüs. PABTOİÖ: %20 (Mediasten penceresi, aksiyel ve koranal MİP imajlar)

TARTIŞMA

Pulmoner emboli (PE); genellikle derin baldır venlerinden kaynaklanan trombüslerin veya trombüs dışı maddelerin embolizasyonu sonucu ortaya çıkan pulmoner arteriyel sistemin değişik derece ve lokalizasyondaki tıkanıcı hastalığıdır. Pulmoner damar yatağında tıkanıklık % 90'ın üzerinde bir sıklıkla derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonu olarak derin bacak venlerinden kopan trombüs veya trombüs parçasına bağlı gelişir. Trombüs dışı nedenler nadiren karşımıza çıkmaktadır. PTE; mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, tanısı güç olan ancak önlenabilir bir hastalıktır (1, 2, 3).

Pulmoner tromboemboli tanısında ilk basamak klinik değerlendirmedir. Öykü ve fizik muayene tanıda yetersiz kaldığı için; pek çok tanısal test kullanılmaktadır. Bunlar; arteriyel kan gazı, D-dimer, akciğer grafisi, alt ekstremité venöz Doppler ultrasonografi, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi (V/Q), bilgisayarlı tomografi, pulmoner anjiyografisi (BTPA), manyetik rezonans anjiyografisi ve pulmoner arteriyografidir.

Trombositlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, büyüklüğüne bağlıdır. OTH, tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak da kabul edilmektedir. Böyle bir parametrenin rutin olarak otomatik cihazlarda tam kan sayımı ile beraber bakılabiliyor olması avantaj sağlamaktadır. OTH'deki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olayların erken tanısı açısından çok önemlidir (19, 20, 21).

Büyük trombositler küçük olanlara göre daha fazla granül ve daha fazla trombosit kaynaklı maddeler içerirler ve adezyona-agregasyona daha yatkındırlar(19, 20, 21).

Büyük trombositlerin sitoplazması içerisinde, kalsiyum, tromboksan A₂, serotonin, PF₄ ve 3-tromboglobulin gibi maddelerde ve trombosit aktivasyonunun göstergesi kabul edilen adezyon molekülü ekspresyonunda normal hacimdekilere nazaran artış tespit edilmiştir(19, 20, 21). Bu da büyük trombositlerin metabolik olarak daha aktif olduğunu ortaya koymuştur. Literatürde; diyabetes mellitus, akut koroner sendrom, inme, preeklampsi, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda da OTH artışı olduğu gösterilmiştir (92, 93, 94). Daha büyük trombositlerin daha aktif olması nedeni ile trombositlerin hacmi, fonksiyonlarının da belirleyicilerinden biridir(19, 20, 21, 89, 90, 91).

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (54, 55). D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür (56, 57). PTE tanısı konmasından çok tanının dışlanması göz önünde bulundurulan bir belirteçdir. Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır infeksiyonlar, SLE, gebelik vb. durumlarda da test pozitif bulunabilir (56). D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir (57). D-dimer negatifliği özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PTE'nin dışlanmasında kullanılır (56, 57, 59, 60, 61). Normal serum D-dimer düzeyi, yüksek klinik olasılıklı hastalarda PTE'yi dışlatamaz. Hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Bu nedenle kullanımı önerilmemektedir. PTE yönünden yüksek riskli gruplarda (kanser, yoğun bakım hastası, ileri yaş hastanede yatanlarda) düşük serum D-dimer düzeyi, PTE'yi tek başına dışlayamaz (negatif prediktif değer <%80) (56). Hastanemizde olduğu gibi pek çok sağlık merkezinin acil servislerinde daha hızlı sonuç alınan LATEKS aglütinasyon yöntemi ile belirlenen D-dimer ölçümü kullanılmaktadır.

Hemodinamik dengeyi bozacak derecede pıhtı yükü bulunan PE vakalarında akut sağ kalp yetmezliği gelişebilir ve ani ölüme yol açabilir (95). Çoğu zaman şok tablosu ile gelen bu hastalara klinik ön tanıya dayanılarak antikoagülan tedavi

başlansa bile, ileri tetkikler için hastalar yoğun bakımdan çıkarılmadan ve tedaviye başlanmadan kaybedilmektedirler. Klinisyenin hızlı bir şekilde tanı koyması için kolay ulaşılabilir ve duyarlılığı yüksek olan algoritmayı seçmesi gerekmektedir. Son yıllarda teknik gelişmelerin de katkısı ile SBTPA'nın PTE saptanmasındaki duyarlılığı ve özgüllüğünün yükseldiğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Bu durumda SBTPA'nın bu özelliklere sahip olması tanıdaki önemini belirgin ölçüde artırmaktadır.

PE tanısında altın standart halen pulmoner anjiyografi olmakla birlikte invaziv, pahalı ve her merkezde yapılamayan bir incelemedir. Ayrıca bazı çalışmalar özellikle subsegmental arter düzeylerinin değerlendirilmesinde kusursuz bir inceleme yöntemi olmadığını ortaya koymuştur. Yine subsegmental trombüsler için tedavi verilmemesi halinde klinik seyrinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (96).

Çok dedektörlü Bilgisayarlı Tomografilerin (ÇDBT) izole subsegmental PTE'de duyarlılığı daha yüksektir. ÇDBT'ler, daha geniş alanı, daha kısa sürede ve daha ince tarayabilirler. Böylece uzaysal çözünürlük artar ve parsiyel volüm artefaktı azalır. Qanadli ve arkadaşları (97). Prospektif olarak yaptıkları 157 olgulu çalışmada pulmoner anjiyografi referans yöntem olarak kabul edilerek ÇDBT duyarlılığını %90, özgüllüğünü %94 bulmuşlardır.

Bilgisayarlı Tomografi teknolojisinde tüm gelişmelere rağmen, PTE tanısında yanılgılara yol açan durumlar ve SBTPA'nın limitasyonları bulunmaktadır (98, 99, 100, 101, 102). Bunlar tekniğe ve değerlendiriciye bağlı olarak ortaya çıkan problemlerdir. En sık karşılaşılan teknik problem, yetersiz vasküler kontrastlanmadır. Yetersiz vasküler kontrastlanma sonucu pulmoner arterlerde yalancı trombüs görünümü meydana gelebilir. Süperior vena kavada yoğun kontrast madde bulunması ışın sertleşmesi nedeniyle çizgi artefaktı meydana getirebilir, sağ ana ve üst lob pulmoner arterin değerlendirilmesi zorlaşırken, yalancı trombüs görünümü meydana gelebilir. Yoğun bakım hastalarında da solunum artefaktları, yetersiz kardiyak rezerve bağlı vasküler kontrastlanma zamanındaki gecikme ve kateterlere bağlı artefaktlar görülmektedir.

Opasifiye olmamış pulmoner venler, mukus dolu bronşlar, hiler veya bronkopulmoner lenf nodları trombüsle karışarak yorumcuya bağlı problemlere sebep olurlar.

Spiral Bilgisayarlı Tomografik Pulmoner Anjiyografi'nin PTE tanısındaki etkinliğinin yanında Qanadli ve arkadaşları (81); arteriyel obstrüksiyon miktarını

saptayan Miller anjiyografik arteriyel obstrüksiyon indeksini SBTPA'ya uyarlayarak, Pulmoner Arteriyel Bilgisayarlı Tomografik Obstrüksiyon İndeks Oranını (PABTOİO) tanımlamışlardır. Qanadli ve arkadaşları tanımladıkları PABTOİO'nun etkinliğini göstermek için Miller ve arkadaşları (165) tarafından tanımlanmış anjiyografik arteriyel obstrüksiyon indeksi ile karşılaştırmış ve tanımlanan bu indeks ile PTE'nin ağırlığını gösteren pulmoner arteriyel basınç ve sağ ventrikül fonksiyon ilişkisini araştırmışlardır. Miller anjiyografik indeksi; objektif olarak arteriyel obstrüksiyon ve subjektif olarak periferik akciğer perfüzyonun karşılaştırılması ile oluşturulmuştur (81). Qanadli ve arkadaşları (81) ise proksimal arterdeki obstrüksiyonun tam veya parsiyel olmasının bu arterlerle kanlanan akciğer parankiminin perfüzyonu ile ilişkili olabileceği düşünerek proksimal arterdeki obstrüksiyon miktarı belirlenerek elde edilen perfüzyon komponentini eklemişlerdir. Puanlamada, segmental pulmoner arterleri temel birim kabul ederek, ağırlığı etkileyen faktör olarak embolinin tam veya parsiyel oklüzyon oluşturmalarını kullanmışlardır.

Pulmoner Arteriyel Bilgisayarlı Tomografik Obstrüksiyon İndeks Oranının tanımlanması ile PTE'li olgularda objektif değerlendirilme yapılabilir. Tedavinin etkinliğini değerlendirirken objektif verilerin olması önemlidir. Ayrıca bu indeks belirlenmesi ile PTE'li hastanın prognozu hakkında fikir sahibi olup tedavi planı değiştirilebilir (87).

Son yıllarda brain natriüretik faktör, Troponin I ve T seviyesi ile PTE'li hastaların prognozu arasında ilişki olduğu saptanmıştır (104, 105, 106). Böylece PTE'li hastalarda PABTOİO'ya bu biyokimyasal parametreler eklenerek hastaların hem prognozu ve tedavi seçenekleri bu faktörlere göre belirlenebilir.

Pulmoner emboli saptanan hastalarda, pulmoner arter obstrüksiyon şiddetinin hızlı şekilde tayini gereksiz veya yetersiz tedavi ile ilişkili risklerden sakınmamızı sağlar (88). Pulmoner arterlerin proksimalindeki pıhtı ve toplam pıhtı yükü ile arteriyel yataktaki obstrüksiyon ve sağ ventrikül disfonksiyonu arasında korelasyon mevcuttur. Singanayagam ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada SBTA'da sağ ventrikülde dilatasyon görülmesi ve $RV/LV \geq 1$ saptanması şiddetli PE için ilave bir belirleyici ve 30 günlük mortalite açısından bağımsız bir prediktördür (107).

Bu çalışmada, pulmoner embolide, pulmoner arter obstrüksiyon indeksi ve sağ/sol ventrikül oranları kullanılarak tespit edilen pulmoner emboli şiddeti ile D-dimer ve OTH arasındaki ilişkiyi ve OTH'nin PE tanısında güvenle kullanılabilecek biyokimyasal bir indikatör olup olamayacağını araştırdık. Çalışmamızda Qanadli ve arkadaşlarınca tanımlanan vasküler obstrüksiyon indeksini kullandık (PABTOİÖ).

Çalışmamızda PE'li hastalarda trombosit aktivasyonunun göstergesi olan OTH'yi ve endojen fibrinolitik yolun yıkım ürünü olan D-dimeri çalıştık. Bilgilerimize göre PE'li hastalarda OTH çalışması hakkında yalnızca 2 veri vardır ve çalışmamız OTH ile PABTOİÖ ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır.

Varol ve arkadaşları, PE saptanan hastalarda klinik risk arttıkça OTH'nin arttığını, trombositlerin azaldığını ve RV çapı ile OTH arasında korelasyon olduğunu, OTH ile D-dimer arasında ise korelasyon olmadığını bulmuşlardır (108).

Kostrubiec ve arkadaşları ise düşük riskli PE hastalarında OTH'nin orta ve yüksek riskli PE'lilere göre düşük olduğunu yani tüm PE'lerde OTH'nin yüksek olmadığını, zayıf da olsa RV çapıyla korelasyon bulunduğunu; özellikle başvuru sırasında OTH'nin 10.9 fl üzerinde olduğu hastalarda 7 ve 30 günlük mortalite oranının yüksek olduğunu göstermişlerdir (109).

Bu alandaki yapılan diğer çalışmalarda PE de PABTOİÖ ile D-dimer ve İMA ilişkisi araştırılmış ve RV/LV oranı ile PABTOİÖ arasında, PABTOİÖ, D-dimer arasında ve D-dimer ile RV/LV oranı arasında pozitif korelasyon olduğu (110), obstrüksiyon indeksinin %40 ve üzerinde olan hastalarda PE'den ölüm riskinin arttığı (111), PE de PABTOİÖ ve D-dimer düzeylerinin yüksek olduğu (105) gösterilmiştir.

Çalışmamızda PE vakalarında OTH düzeyi ile PABTOİÖ düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($r=-0,027$; $p=0,835>0,05$). Yine OTH düzeyi ile RV/LV oranı düzeyi arasında da istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($r=0,129$; $p=0,312>0,05$). Bulgularımız bu konudaki ilk literatür bilgileridir. Korelasyon bulunmamasının vaka sayımızın az oluşuna bağlı olabileceğini düşündük.

OTH düzeyi ile D-dimer düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($r=0,210$; $p=0,099>0,05$) Bulgularımız bu konuda bizden önce yapılmış tek çalışma olan Varol ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerdir.

RV/LV oranı ile PABTOİÖ düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. ($r=0,282$; $p=0,025<0,05$). Buna göre RV/LV düzeyi arttıkça PABTOİÖ düzeyi artmaktadır. Bulgu literatür ile benzerlik göstermektedir.

D-dimer düzeyi ile PABTOİÖ düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. ($r=0,345$; $p=0,006<0,05$). Buna göre PABTOİÖ düzeyi arttıkça, D-dimer düzeyi de artmaktadır. Bu da Türedi ve arkadaşlarının çalışmalarıyla benzerdir.

D-dimer düzeyi ile RV/LV oranı düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır ($r=0,092$; $p=0,471>0,05$).

OTH düzeyi ile trombosit düzeyi arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. ($r=-0,274$; $p=0,030<0,05$). OTH düzeyi arttıkça trombosit düzeyi azalmaktadır ki bu da bize artmış trombosit hacminin azalmış trombosit sayısı ile ilişkisini ve trombositlerin kullanılıp azalırken genç ve hacmi büyük yeni trombositlerin dolaşıma çıktığını göstermektedir. Bu veri literatürle benzerlik göstermektedir.

Dastjerdi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EDTA'lı tüpte saklanan kan numunelerinin trombosit hacimlerini % 30 yükselttiği bu nedenle sitratlı tüpe kan alınması önerilmiştir (112). Çalışmamızda kan örnekleri EDTA'lı tüpe alınmış olmakla birlikte kontrol grubunda da aynı tüplerin kullanılmış olması nedeniyle çalışmanın istatistiksel sonuçlarını etkilemeyeceğini düşündük.

Biyokimyasal parametreler pek çok hastalığın teşhis ve takibinde kullanılmakta ve gereksiz invaziv ve pahalı işlemlere engel olmaktadır. Çok kesitli BT'nin klinik pratiğe girmesi PE için klinisyene yüksek sensitivitede bilgi vermekle birlikte güvenilir biyokimyasal parametrelere de ihtiyaç devam etmektedir.

Çalışmamızda OTH ve D-dimer birlikte yüksekliğinin tanısal anlamda korelasyon göstermediğini, OTH'nin, PE'lilerde yüksek olmakla birlikte PABTOİÖ ve RV/LV oranı ile korele olmadığını tespit ettik. PE'lilerde klinik risk sınıflamasının yapılması, OTH ve D-dimer seviyelerini yükselten durumların ve

DVT vakalarının da göz önünde bulundurulması; yapılacak olan çalışmaların tanısallığını arttıracaktır.

Çalışmamızın bir takım sınırlamaları vardı. Retrospektif olması ve diğer iki çalışmadan farklı olarak hastalarımızın OTH ve D-dimer seviyelerini etkileyebilecek malignite, DM, obezite, hiperlipidemi ve sigara içiciliği gibi eşlik eden hastalıklarını ve başvuru sırasında tespit edilen PE klinik risk sınıflamasını verilerin tamamına ulaşamadığımız için değerlendirmeye alamadık.

Bu veriler ışığında prospektif olarak ve daha geniş vaka serileriyle yapılacak çalışmalarda, PABTOİO ve biyokimyasal parametrelerin birlikte kullanımının, PE tanısına katkı sağlayacağına inanıyoruz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Hasta grubundaki olguların trombosit sayısı ortalamaları, kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).
- 2- Hasta grubundaki olguların D-dimer ortalamaları, kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$).
- 3- Hasta grubundaki olguların OTH ortalamaları, kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).
- 4- Hasta grubundaki olguların; RV/LV oranı ile PABTOİÖ düzeyi arasında, pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0,282$; $p=0,025<0,05$). Buna göre PABTOİÖ düzeyi arttıkça RV/LV düzeyi artmaktadır.
- 5- D-dimer düzeyi ile PABTOİÖ düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0,345$; $p=0,006<0,05$). Buna göre PABTOİÖ düzeyi arttıkça D-dimer düzeyi artmaktadır.
- 6- OTH düzeyi ile PABTOİÖ düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır ($r=-0,027$; $p=0,835>0,05$).
- 7- D-dimer düzeyi ile RV/LV oranı düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır ($r=0,092$; $p=0,471>0,05$).
- 8- OTH düzeyi ile RV/LV oranı düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır ($r=0,129$; $p=0,312>0,05$).
- 9- OTH düzeyi ile D-dimer düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır ($r=0,210$; $p=0,099>0,05$).

Çalışmamızda OTH ve D-dimer birlikte yüksekliğinin tanısal anlamda korelasyon göstermediğini, OTH'nin, PE'lilerde yüksek olmakla birlikte PABTOİÖ ve RV/LV oranı ile korele olmadığını tespit ettik.

Klinik risk sınıflaması belirlenmiş, OTH ve D-dimer seviyelerini yükselten durumlar göz önünde bulundurularak yapılacak prospektif ve daha geniş vaka serisi içeren çalışmalarda, PABTOİÖ ve biyokimyasal parametrelerin birlikte kullanımının, PE tanısına katkı sağlayacağına inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *GumGemet* 2001; 109:369-384.
2. Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary thromboembolik disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA (eds). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: International Edition McGraw Hill, 1998: 1297-1329.
3. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-619.
4. Kadir S. Pulmonary Arterial and Venous anatomy. In: Kadir S eds. *Atlas of Normal and Variant Anjiographic Anatomy*. Philadelphia: W.B Saunders company, 1991: 227-230.
5. Barton RE, Lakin PC, Rösch J. Pulmonary Arteriography: Indications, Tecnique, Normal Findings, and Complications. In: Baum S, eds. *Abram's Angiography Vascular and Interventional Radiology*. 4th ed. Boston: Little, Brown and Company 1997:768-785.
6. Osma E. Solunum sistemi radyolojisi normal ve patolojik. 1. baskı. İzmir: Çağdaş ofset 2000;1-18
7. Özsu S, Özlü T, Bülbul Y. Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli. *Tuberk Toraks* 2009;57(4)466-482
8. Stein PD, Henry JW: Prevelance of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108:978-981.
9. Ferrari E, Boudony M, Cerboni P, et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Results of a French multicenter registry. *Eur Heart J* 1997; 18: 685-691.
10. 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 1999:1773-1843.

11. Mitchell RN, Cotran RS. Hemodynamic disorders, thrombosis, and shock. In: Cotran RS, ed. Robbins pathologic basis of disease. 6 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999; pp: 13130.
12. Yenerman M. Genel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. S:526-534,1994.
13. Prendergast, T.J., Ruoss, S.J., Mcphee, S.J.: Ed. Pathophysiology of Disease. 2nd Ed. Stamford: Appleton&Lang, Pp:211-214,1997.
14. Kuhn , C, West ,W.W., Craihhead ,J.E.,Gibbs ,A.R.:Lung In; Damjonov I ed. Anderson's Pathology. Vol 2.10TM Ed. St. Louis: Mosb S:1498,1996.
15. Moore S. Vascular system. ImDamjanov I, ed. Anderson's Pathology. Vol 2. 10th ed. St. Louis: Mosby, pp:1414-1415,1996.
16. Hans, P., Kohler C, Peter ,J.:Plasminogen-Activator Inhibitor Type 1 and Coronary Artery Disease.The New England Journal Of Medicine .1792: 15-17,2000.
17. Fedullo PF: Pulmonary Thromboembolism. In: Murray JF, Nadel JA (Eds). Textbook of Respiratory Medicine. 3th.Ed. Philadelphia: Saunders Company 2000:1503-1530
18. Moser KM. Venous thromboembolism. Am Rev Respir Dis 1990; 141:235-249.
19. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. J Diabetes Complications. 2004; 18(3): 173-176.
20. Park Y, Schoene N, Haris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. Platelets. 2002; 13 (5-6): 301-306.
21. Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. Kidney Blood Press Res. 2002; 25(2): 103-108.
22. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. Stroke. 2004; 35: 622-626.
23. Arseven O. Akut pulmoner embolism. Göğüs hastalıkları acilleri. Ekin N, Türktas H, eds. Ankara: BilimselTıp Yayınevi, 2000: 247-265.

24. Kıyan E, Erelel M, Ece T ve ark. Pulmoner embolide klinik belirti ve bulgular. Solunum 20: 775-778, 1995
25. Ercüment E. Akciğer tromboembolisi. Nonspesifik akciğer hastalıkları. Özyardımcı N, ed. Cilt II. Bursa: UÜ Kitabevi; s: 1011-1025, 1999
26. Öngen G. Akciğer Embolisi. Erk M. (ed). Göğüs Hastalıkları (1. cilt). İstanbul; İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 551-579, 2001
27. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. New Eng J Med 339: 93-104, 1998
28. Topson VF. Pulmonary Embolism. In: Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, (eds), Hurts's The Heart(10th ed). Vol. 2. New York, McGraw-Hill Co, 16251643, 2001
29. Samuel Z Goldhaber. Pulmonary Embolism. Lancet 363:1295-305, 2004
30. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. Arch Intern Med 2000; 160: 761-768.
31. Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary Tromboembolic disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman AJ, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds. Fishman's pulmonary disease and disorders, vol 1. 3 ed. New York: McGraw-Hill, 1998;1297-1331.
32. Task force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2000; 21:13011336.
33. Eliot CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. Chest 1992; 101:163-171.
34. McIntyre KM, Sasahara AA. Hemodynamic and ventricular response to pulmonary embolism. Prog Cardiovasc dis 1974; 17: 174-190.
35. Fedullo PF. Pulmonary thromboembolism. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of respiratory medicine, vol 2 3.Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000; 1503-1533.
36. Santolucando A, Prediletto R, Fornai E, Formichi B, et al. Mechanisms of hypoxemia and hypocapnia in pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med.1995;152(1):336-47.

37. Mainer G, Castaing Y, Guenard H. Determinants of hypoxemia during the acute phase of pulmonary embolism in humans. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:332-338.
38. D'Alonzo GE, Bower JS, Dehart P, et al. The mechanism of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:170-172.
39. Naeije R, Leeman M. Physiopathology of pulmonary arterial hypertension and gas exchange in acute pulmonary embolism. *Rev Mal Respir*. 1999;16: 877-84.
40. Okyay K, Cemri M, Cengel A. Acute pulmonary embolism. *Anadolu Kardiy. Derg* 2005;5: 221-6.
41. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-1336.
42. Stein PD, Terin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1992;100: 598-603.
43. Miniati M, Prediletto R, Formichi B et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 864-71.
44. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DH, et al. Factors Associated with An Antemortem Diagnosis of Major Pulmonary Embolism. *Am J Med* 1982;73: 822-826.
45. Schoenfeld CN. Pulmonary Embolism. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds) , *Emergency Medicine: A comprehensive Study Guide* (5th ed). New York, McGraw-Hill Co 2000: 396-401.
46. Cannon CP, Goldhaber SZ. Cardiovascular risk stratification of pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1996;78: 1149-1151.
47. Harold IP, Mark AK, Alfred PF. Pulmonary thromboembolic disease .In: Fishman AP(ed). *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. Ed: AP Fishman. Mc Graw- Hill Newyork; pp.1998:1297-1329.
48. Samuel Z Goldhaber. Pulmonary Embolism. *Lancet* 2004; 363: 1295-1305

49. PIOPED Investigators. The value of the ventilation/ perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263: 2753-2759.
50. Dalen, J.E.:Pulmonary Embolism;Natural History, Pathophysiology, and Diagnosis. *Chest*. 122:1440-1456, 2002.
51. Ginsberg ,J.S., Keoran ,C.:Diagnosis of Venous Thromboembolism. *Hematology*. Pp:209-217,1999.
52. Metintaş M, Akkoçlu A, Alataş F, Alper D, Arseven O. Pulmoner Tromboemboli. 2001
53. Riedel M. Venous Thromboembolic Disease, Acute Pulmonary Embolism:
54. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Canadian Pulmonary Embolism Diagnosis Study (CANPEDS) Group. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 812-821.
55. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602
56. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162: 747-756.
57. Uresandi F, Blanquer J,Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-594.
58. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1006-1011.
59. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138: 941-951.
60. Lee AY, Hirsh J. Diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Annu Rev Med* 2002; 53: 15-33.
61. Michiels JJ. Rational diagnosis of pulmonary embolism (RADIA PE) in symptomatic outpatients with suspected PE; an improved strategy to exclude

- or diagnose venous thromboembolism by the sequential use of a clinical model, rapid ELISA D-dimer test, perfusion lung scan, ultrasonography, spiral CT, and pulmonary angiography. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 413-418.
62. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest* 120: 474-81, 2001
 63. Miniati M, Monti S, Pratali L, et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med.* 110: 528-535, 2001
 64. Forbes KP, Reid JH, Murchison JT Do preliminary chest X-ray findings define the optimum role of pulmonary scintigraphy in suspected pulmonary embolism? *Clin Radiol.* 2001;56:397-400
 65. James H. Thrall, Harvey A Ziesmann. *Nuclear Medicine: Requisites.* London: Mosby 2th ed. 2002:145-167.
 66. Janke, R.M, McGovern, P.G, Folsom, A.R: Mortality, Hospital Discharges, and Case Fatality for Pulmonary Embolism in the Twin Cities. 1980-1995. *J.Clin Epidemiol.* 53:103-109,2000.
 67. Parker ,A., Coleman ,R.E., Siegel ,B.A., et al.: Procedure Guideline for Lung Scintigraphy. *JNM.* 37:1906-1910,1996.
 68. Barton RE, Lakin PC, Rösch J. Pulmonary Arteriography: Indications, Technique, Normal Findings, and Conmplications. In: Baum S, eds. *Abram's Angiography Vascular and Interventional Radiology.* 4th ed. Boston: Little, Brown and Company 1997:768-785.
 69. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462-468.
 70. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, Zucker RJ, Grebe PJ. Effects of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR*1998;171:1085-1089.
 71. Smith TP. Pulmonary embolism; what's wrong with this diagnosis? *AJR* 2000; 174:1489-1497

72. Hoffman U, Schima W, Herold C. Pulmonary magnetic resonance angiography. *Eur Radiol*.1999; 9:1745-1754.
73. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109: 2160-2167.
74. Kuzo SR, Goodman RL. CT Evaluation of Pulmonary Embolism. *AJR* 1997;169: 959-965.
75. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multi- detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-2327.
76. Mayo JR, Remy-Jardin MR, Müller NL, et al. Pulmonary embolism: Prospective comparison of spiral CT with ventilation perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205: 447-452.
77. Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, et al. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patient with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2004; 116: 84-90.
78. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation perfusion scan. *Clin Chest Med* 2003; 24: 29-38.
79. Sudhakar Kundapur et al. *Ann Acad Med Singapore*. 2010;39:442-7
80. Remy-Jardin M, Remy J, Wattrinne L, et al. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique-comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992; 185:381-387.
81. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:1415-1420.
82. Nicole L. Whitlatch, M.D. and Thomas L. Ortel, M.D. Ph. D. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2008; 29:25-39.
83. Stein PD, Hull RD, Saltzman HA, Pineo G. Strategy for diagnosis of patients with suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1993; 103: 1553-1559.

84. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-899.
85. Van Belle, A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172.
86. Türk Toraks Dergisi, Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu, Cilt 10, Ek 11, Eylül 2009, S:20-30.
87. Wu AS, Pezzulo JA, Cronan JJ, Hou DD, Mayo-Smith WW. CT Pulmonary Anjiography: Quantification of Pulmonary Embolus as a Predictor of Patient Outcome-Initial Experience. *Radiology* 2004; 230:831-835.
88. H.Shokooi et al. The correlation between elevated cardiac troponin I and pulmonary artery obstruction index in ED patients with pulmonary embolism. *ACEP NEWS* vol 26, october 2007,page 10.
89. Martin JF, Shaw T, Heggie J, Penington DG, Measurement of the density of human platelets and its relationship to volume. *Br J Haematol.* 1983;54(3:337-52)
90. S Karpatkin Heterogenety of human plateletes. VI. Correlation of platelet function with platelet volume. *Blood* 1978 51:307-316
91. Karpatkin S, Khan Q, Freedman M. Heterogenety of platelet function. VI. Correlation with platelet volume *Am J Med.* 1978;64(4):542-6
92. Tschoepe D, Esser J, Schwippert B, Rosen P, Kehrel B, Niewuenhuis HK, Gries FA: Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Haemost* 1991; 17: 433-439.
93. Bath PM, Butterwoth RJ: Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7: 157-161.
94. Bath PM, Missouris CG, Buckenham T, MacGregor GA: Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Clin Sci (Lond)*1994; 87: 253-257.

95. Harold IP, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary tromboembolic disease. In: Alfred P. Fishman. Textbook of Fishman's Pulmonary disease and disorders, Third Edition 1998.-1327.
96. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, Zucker RJ, Grebe PJ. Effects of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR* 1998; 171:1085-1089.
97. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, et al. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology* 2000; 217:447-455.
98. Patel S, Kazerooni EA. Helical CT for the Evaluation of Acute Pulmonary Embolism. *AJR* 2005; 185:135-149.
99. Beigelman C, Chartrand-Lefebvre C, Howarth N, Grenier P. Pitfalls in diagnosis of pulmonary embolism with helical CT angiography. *AJR* 1998; 171:579 -585.
100. Remy-Jardin M, Remy J. Spiral CT Angiography of the Pulmonary Circulation *Radiology* 1999; 212:615-636.
101. Gotway MB, Patel RA, Webb WR. Helical CT for the evaluation of suspected acute pulmonary embolism: diagnostic pitfalls. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24:267 -273.
102. Remy-Jardin M, Remy J, Artaud D, Deschildre F, Fribourg M, Beregi JP. Spiral CT of pulmonary embolism: technical considerations and interpretive pitfalls. *J Thorac Imaging* 1997; 12:103 -117.
103. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *BMJ* 1971; 2:681-684.
104. ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107:2082-2084.
105. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107:2545-2547.

- 106.Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106:1263-1268.
- 107.A.Singanayagam et al. Right ventricular dilation on CT pulmonary angiogram independently predicts mortality in pulmonary embolism. doi:10.1016 / j.rmed.2010.02.004
- 108.E.Varol et al.. Platelet indices in patients with acute pulmonary embolism. Informa Healthcare 2011. DOI: 10.3109/00365513.2010.547596
- 109.Kostrubiec et al. Mean platelet volume predicts early death in acute pulmonary embolism. *Heart* 2010;96:460 – 5.
- 110.Türedi et al. Investigation of relationship the D-dimer and ischemia-modified albumin levels with the radiological imaging-based pulmonary embolism severity skor in acute pulmonary embolism.*Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10:346-352
- 111.Van der Meer RW, Pattynama PMT, Van den Berg-Huijsmans AA. Right Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: Prediction of clinical outcome during 3-month follow –up in patients with acute pulmonary embolism *Radiology* 2005;235:798-803
- 112.Dastjerdi MS, Emami T, Najafian A, Amini M. Mean platelet volume measurement, EDTA or citrate? *Hematology*. 2006 Oct;11(5):317-9.