

DENEYSEL PULMONER EMBOLİ MODELLERİ VE PULMONER EMBOLİDE NÜKLEER TIP GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

22 BÖLÜM

Aziz GÜLTEKİN

GİRİŞ

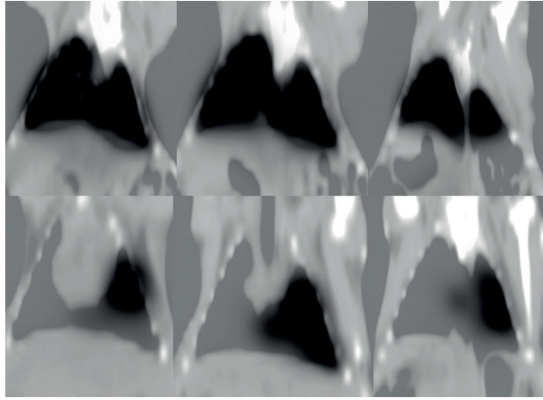
Pulmoner emboli (PE), inme ve kalp krizinden sonra dünya çapında kardiyovasküler nedene bağlı ölümün üçüncü en yaygın nedenidir. Embolilerin çoğu alt ekstremitelerde derin ven trombozlarından kaynaklanır(1). İnsidans Amerika Birleşik Devletleri'nde 300.000/yıl, Avrupa'nın bazı bölgelerinde 600.000/yıl olarak bulunmuştur (2). Pulmoner emboli tedavi edilmediğinde %25'e kadar mortaliteye sahip olabilir. Tedavi olanlarda ise üç aylık kısa süreli ölüm oranı %1-%5'e düşer (3) Pulmoner arterleri pıhtı, tümör, yağ veya hava tıkalabilir. En sıklıkla pıhtı pulmoner dolaşımında obstrüksiyona neden olur (4). Trombüs yükü yüksekse, önemli hemodinamik değişikliklere neden olur. Pulmoner vasküler direnç artar, pulmoner hipertansiyon gelişir, sağ ventrikül yükü artar. Hipoksik vazokonstriksiyon oluşur (5-7). Tromboksan A2 ve histamin gibi enflamatuar araçlar serbest kalır (8). Sağ ventrikülün genişlemesi interventriküler septumun sol ventriküle baskı yapmasına, azalmış sol ventrikül dolumuna ve şoka neden olur (9). Venöz tromboemboli riskini artıran iyi tanımlanmış genetik mutasyonlar vardır. PE tanısı alan hastalarda, bu mutasyonlardan birinin görülme olasılığı %20-52 arasındadır (10,11). Başlıca edinilmiş risk faktörleri ameliyat, hamilelik, ma-

lignite ve yaşlılık (11). Pulmoner emboli oluşturduğu hemodinamik değişikliğe göre üç grupta incelenir: masif, submasif ve düşük riskli PE(9). PE'nin teşhisi zor olabilir. Çünkü semptomlar spesifik değildir. Plöritik göğüs ağrısı (%39) ve istirahatatta dispne, hemoptizi (%20) başlıca bulgularıdır(12). D-dimer, kardiyak troponin, brain natriüretik peptid (BNP), pro BNP ayırıcı tanıda kullanılan başlıca laboratuvar testleridir (13-15). Tanıda alt ekstremitelerde venöz dopler incelemesi, ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografisi (CTPA), Ventilasyon/Perfüzyon (V/P) sintigrafisi en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir. CTPA tanıda altın standarttır. Pulmoner embolide temel tedavi antikoagülanların kullanımıdır(16).

Pulmoner embolinin patofizyolojisini daha iyi anlamak, tanı ve tedavide kullanılan yöntemleri geliştirmek için deney hayvanlarında PE modelleri oluşturulmuş ve araştırmalar yapılmıştır. Bunlardan bir grup çalışma PE tanısında kullanılan laboratuvar testlerini ve görüntüleme yöntemlerini incelemiştir. Önemli sayıda çalışma da PE tedavisini geliştirmek için yapılmıştır. Çalışmalara genel olarak baktığımızda çoğunlukla tavşanların denek olarak kullanıldığını görüyoruz. Bunun yanında köpekler ve domuzlar da bu çalışmalarda kullanılmıştır. Ratlarda yapılmış

Bu çalışmanın sonuçlarına göre pulmoner emboli oluşturulmuş tavşanlarda planar sintigrafinin duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu, sırasıyla %71-84-82, SPECT'in duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu, %77-91-86, SPECT/BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu % 74-94-87 olarak bulunmuştur.

Son yıllarda Pozitron emisyon tomografisi/ Bilgisayarlı tomografi(PET/BT) ile yapılan akciğer V/P çalışmaları bildirilmektedir (32). PET/BT'nin daha üstün rezolüsyonu ve teknolojik avantajları nedeniyle, ileride pulmoner embolide kullanılması açısından potansiyel bir yöntemdir. Deneysel çalışmalarda Galyum-68 makro agregat albümin PET/BT ile bildirilmiş deneysel çalışmalar mevcuttur. Resim 3' te PE oluşturulmuş bir tavşan modelinde Galyum-68 makro agregat albümin PET/BT ile görüntülenmiş akciğer perfüzyon PET/BT görüntüleri görülmektedir.



Resim 3. Bir tavşan modelinde Galyum-68 makro agregat albümin PET/BT ile görüntülenmiş akciğer perfüzyon PET/BT görüntüleri. 1. Sırada normal akciğer perfüzyonu olan tavşanın koronal kesitleri görülmektedir. 2. Sıradaki tavşanın sağ akciğer loblarında ve sol akciğer alt lobda perfüzyon defekti mevcuttur.

Sonuç

PE, dünyada başlıca ölüm nedenleri arasındadır. İnsanlarda gözlenen PE'nin nedenlerinin, mekanizmalarının ve tedavi yaklaşımlarının araştırılmasında deneysel hayvan modellerinin kullanılması oldukça önemlidir. Birçok hayvan

türünde PE modeli oluşturulmuştur. Ancak özellikle PE'nin hemodinamik sonuçlarıyla ilgili araştırmalarda tavşan, köpek gibi büyük deney hayvanları tercih edilmiştir. Deneysel bir modelin gerçek bir hastalığı tam anlamıyla simüle etmesi mümkün değildir. Hayvan deneyleri bilimin vazgeçilmez bir zorunluluğudur. Deneylere başlamadan önce dikkat edilmesi gereken en önemli konu çok iyi bir planlamanın yapılmasıdır. Deneyin tüm aşamaları düşünülerek ortaya çıkabilecek problemler önceden tahmin edilmelidir. Yeterli miktarda ilaç, anestezi madde, deney hayvanlarının bakımı ve beslenmesi için malzemeler, özel cerrahi malzemeler temin edilmelidir. Pilot çalışma mutlaka yapılmalı, deneyde ortaya çıkacak aksaklıklar ve elde edilecek olası sonuçlar pilot çalışmada prova edilmelidir. Gerekirse yöntemde revizyona gidilmelidir. Deneyin tüm aşamaları kayıt altına alınmalı veri kaybına izin verilmemelidir. Girişimsel ve cerrahi işlemler mutlaka tecrübeli araştırmacılar tarafından yapılmalıdır. Bu işlemler sırasında ulusal ve uluslararası yasal ve etik kurallara uyulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, deneysel hayvan modelleri, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi

KAYNAKLAR

1. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. Arch Intern Med. 2000;160(2):159-64.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost. 2007;98(4):756-64.
3. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, et al. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. J Clin Pathol 2004;57(12):1254-7.
4. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. Br J Haematol 2008;143(2):180-90.
5. Burrowes KS, Clark AR, Wilsher ML, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction as a contributor to response in acute pulmonary embolism. Ann Biomed Eng 2014;42(8):1631-43.
6. Mizera R. Pathophysiology of development of pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism.

- Cesk Fysiol 2012;61(1):4–8 [in Czech].
7. Delcroix M, Melot C, Vermeulen F, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange in acute canine pulmonary embolism. *J Appl Physiol* 1996;80(4):1240–8.
8. Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101(4):163S–71S.
9. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the american heart association. *Circulation* 2011 Apr 26;123(16):1788–830.
10. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344(16):1222–31.
11. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(1):1–7.
12. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: Initial report of EMPEROR (multicenter emergency medicine pulmonary embolism in the real world registry). *J Am Coll Cardiol* 2012 ;30(9):1774–81.
13. Barth BE, Waligora G, Gaddis GM. Rapid systematic review: age-adjusted D-Dimer for ruling out pulmonary embolism. *J Emerg Med* 2018 Oct;55(4):586–592.
14. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism a meta-analysis. *Circulation* 2007;116(4):427–33.
15. Jime'nez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism. *Chest* 2009;136(4):974–82.
16. Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. *Med Clin North Am.* 2019 May;103(3):549–564.
17. Zhang LJ, Wang ZJ, Lu L, et al. Dual energy CT ventilation imaging after aerosol inhalation of iodinated contrast medium in rabbits. *Eur J Radiol.* 2011;78(2):266–71.
18. Chai X, Zhang LJ, Yeh BM, et al. Acute and subacute dual energy CT findings of pulmonary embolism in rabbits: correlation with histopathology. *Br J Radiol.* 2012 May;85(1013):613–22.
19. Zhang LJ, Chai X, Wu SY, et al. Detection of pulmonary embolism by dual energy CT: correlation with perfusion scintigraphy and histopathological findings in rabbits. *Eur Radiol.* 2009 Dec;19(12):2844–54.
20. Zhang LJ, Zhao YE, Wu SY, et al. Pulmonary embolism detection with dual-energy CT: experimental study of dual-source CT in rabbits. *Radiology.* 2009 Jul;252(1):61–70.
21. Tang CX, Zhou CS, Zhao YE, et al. Detection of pulmonary fat embolism with dual-energy CT: an experimental study in rabbits. *Eur Radiol.* 2017 Apr;27(4):1377–1385.
22. Davidson JT, Rosenmann E, Weinberg H, et al. The role of hypovolemic stress in the production of fat embolism in rabbits. 2. Changes in arterial blood gas levels and static compliance. *Chest.* 1976 May;69(5):660–4.
23. Karthick SR, Sen RK, Gopinathan NR, et al. Can IL-6 predict the development of fat embolism in polytrauma? A rabbit model pilot experimental study. *J Clin Orthop Trauma.* 2020 Feb;11(Suppl 1):S86–S92.
24. Woo OH, Yong HS, Oh YW, et al. Experimental pulmonary fat embolism: computed tomography and pathological findings of the sequential changes. *J Korean Med Sci.* 2008 Aug;23(4):691–9.
25. Nilsson KF, Gustafsson LE, Adding LC, et al. Increase in exhaled nitric oxide and protective role of the nitric oxide system in experimental pulmonary embolism. *Br J Pharmacol.* 2007;150:494–501.
26. Dias-Junior CA, Souza-Costa DC, Zerbini T, et al. The effect of sildenafil on pulmonary embolism-induced oxidative stress and pulmonary hypertension. *Anesth Analg.* 2005 Jul;101(1):115–20.
27. Watts JA, Marchick MR, Kline JA. Right ventricular heart failure from pulmonary embolism: key distinctions from chronic pulmonary hypertension. *J Card Fail.* 2010 Mar;16(3):250–9.
28. Evlakhov VI, Poyassov IZ, Shaidakov EV. Peculiarities of Blood Flow Changes in Venae Cavae during Experimental Pulmonary Embolism. *Bull Exp Biol Med.* 2016 Oct;161(6):759–762.
29. Chen HM, Duan YY, Li J, et al. A rabbit model with acute thrombo-embolic pulmonary hypertension created with echocardiography guidance. *Ultrasound Med Biol.* 2008 Feb;34(2):221–7.
30. Tang CX, Yang GF, Schoepf UJ, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Comparison of dual-energy computed tomography and single photon emission computed tomography in canines. *Eur J Radiol.* 2016 Feb;85(2):498–506.
31. Yang GF, Yang X, Zhang LJ, et al. Pulmonary enhancement imaging with dual energy CT for the detection of pulmonary embolism in a rabbit model: comparison to perfusion planar scintigraphy, SPECT and SPECT-CT modalities. *Acad Radiol.* 2011 May;18(5):605–14.
32. Le Roux PY, Hicks RJ, Siva S, et al. PET/CT Lung Ventilation and Perfusion Scanning using Galligas and Gallium-68-MAA. *Semin Nucl Med.* 2019 Jan;49(1):71–81.