

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**PULMONER BT ANJİOGRAFİDE FARKLI kV DEĞERLERİNİN  
ETKİNLİĞİ ve OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Gürsel ÇETİNKAYA**

**UZMANLIK TEZİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**I. Danışman**

**Doç. Dr. Mustafa KAYAN**

**II. Danışman**

**Yrd. Doç. Dr. Mustafa SAYGIN**

**ISPARTA – 2015**

## TEŞEKKÜR

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda 2011-2015 yılları arasında asistanlık eğitimim süresince bana her konuda desteğini esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez danışmanım sayın Doç. Dr. Mustafa KAYAN'a, tezimde ikinci danışman olarak her türlü konuda yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Mustafa SAYGIN'a, yanında çalışmaktan mutluluk duyduğum, desteklerini hissettiğim, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, yetişmemde büyük emekleri olan değerli hocalarım Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Bumin DEĞİRMENCI, Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz Doç. Dr. Ömer YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Aykut R. AKTAŞ, Yrd. Doç. Dr. Mustafa KARA, Yrd. Doç. Dr. Hakan DEMİRTAŞ, Yrd. Doç. Dr. Ayşe UMUL ve Yrd. Doç. Dr. A.Orhan ÇELİK'e teşekkür ederim.

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım, dostluklarından onur duyduğum, uyum içinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, bilgi ve becerileriyle eğitimimiz süresince katkıları olan tüm radyoloji teknisyenlerimize, hemşirelerine, sekreterlerimize ve radyoloji ailemizin diğer tüm mensuplarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu zor süreçte her zaman en büyük destek ve moral kaynağım eşime, büyük fedakârlıklarla beni yetiştirip bu günlere getiren maddi, manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen aileme

Sonsuz teşekkürlerimle...

**Dr. Gürsel ÇETİNKAYA**

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>iii</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ .....</b>	<b>vii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ .....</b>	<b>ix</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ .....</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Pulmoner Arter Embriyolojisi .....	3
2.2. Normal Pulmoner Dolaşım.....	3
2.3. Pulmoner Arterlerin Anatomisi .....	3
2.4. Pulmoner Tromboemboli .....	5
2.4.1. Epidemiyoloji .....	6
2.4.2. Patogenez.....	6
2.4.3. Risk Faktörleri .....	6
2.4.4. Klinik .....	7
2.4.5. Tanı .....	8
2.4.5.1. Göğüs Röntgenogramı .....	8
2.4.5.2. Elektrokardiyogram.....	9
2.4.5.3. Arteriyel Kan Gazları.....	10
2.4.5.4. D-dimer .....	10
2.4.5.5. Akciğer Sintigrafisi .....	10
2.4.5.6. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi .....	11
2.4.5.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	12
2.4.5.8. Ekokardiyografi.....	12
2.4.5.9. Pulmoner Anjiyografi.....	12
2.5. Bilgisayarlı Tomografi .....	13
2.5.1. Bilgisayarlı Tomografi Tarihçesi.....	13
2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi Temel Fizik Prensipleri.....	14
2.5.3. ÇKBT Fizik Özellikleri .....	16
2.5.3.1. Gantri Rotasyon Süresi .....	16
2.5.3.2. Temporal Çözünürlük .....	17
2.5.3.3. Uzaysal Çözünürlük .....	17

2.5.3.4. Çok Kesit Dedektör.....	17
2.5.3.5. İnce Kesit Kalınlıkları ve Veri Elde Etme Sistemi (Data Acquisition System).....	18
2.5.3.6. Görüntü Rekonstrüksiyonu .....	18
2.5.4. ÇKBT'deki Yeniliklerin Parametrelere Yansıması .....	18
2.5.4.1. Tarama Hızında Artış.....	18
2.5.4.2. Gantri Rotasyon Süresinin Kısalması .....	19
2.5.4.3. Kesit Kalınlığında Azalma.....	19
2.5.4.4. X-Işını Yararlanma Faktöründe Artış .....	20
2.6. Pulmoner Arterlerin Değerlendirilmesinde ÇKBT .....	20
2.6.1. PTE'de ÇKBT Bulguları .....	21
2.7. ÇKBT'nin Avantajları ve Dezavantajları .....	21
2.8. Rekonstrüksiyon ve Reformasyonların Oluşturulması .....	23
2.8.1. Multiplanar Reformasyon.....	23
2.8.2. Maksimum İntensite Projeksiyon .....	23
2.8.3. Surface Shaded Display .....	23
2.8.4. Üç Boyutlu Volüm Rendering Tekniği.....	24
2.8.5. Curved Planar Reformat (CPR).....	24
2.9. Kontrast Maddeler.....	25
2.9.1. Kontrast Maddelerinin Sınıflandırılması .....	25
2.9.2. Kontrast Maddelerin Yan Etkileri .....	25
2.9.3. BT Anjiyografide Kontrast Madde Kullanımı.....	26
2.9.4. ÇKBT Anjiyografide Kontrast Madde Enjeksiyonu ile İlgili Parametreler.....	27
2.10. Radyasyon Dozu .....	28
2.10.1. Radyasyon Enerjisi Birimi.....	29
2.10.2. Absorplanmış (Soğrulan) Doz Birimi.....	29
2.10.3. Biyolojik Doz Birimi (Doz Eşdeğeri).....	29
2.10.4. Radyasyonun Hücre Üzerine Etkileri .....	29
2.10.5. Radyasyonun Somatik ve Genetik Etkileri.....	30
2.10.5.1. Radyasyonun Somatik Etkileri.....	30
2.10.5.2. Radyasyonun Genetik Etkileri .....	30
2.11. Vücudun Normal Fizyolojik Dengesi, Oksidan ve Antioksidanlar.....	31
2.11.1. Serbest Radikaller.....	31

2.11.2. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri .....	32
2.11.3. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	33
2.11.4. Total Oksidan Kapasite - Antioksidan Kapasite – Oksidatif Stres İndeksi.....	34
2.11.5. DNA Hasarı ve Comet Assay Analizi .....	35
2.11.5.1. DNA Hasarı.....	35
2.11.5.2. Comet Assay .....	36
2.11.5.2.1. Tarihçe.....	36
2.11.5.2.2. Klinik Araştırma ve Comet Assay.....	37
2.11.5.2.3. Comet Assay Analizi.....	38
2.11.5.2.4. Ölçüm Sonuçlarını Değerlendirme.....	38
2.11.5.2.5. Comet Analizinde DNA Hasar Seviyesini Etkileyen Faktörler	38
<b>3. MATERYAL ve METOD .....</b>	<b>39</b>
3.1. Çalışma Kapsamı.....	39
3.2. Hasta Seçimi ve Hazırlığı.....	39
3.3. Çekim Protokolü .....	39
3.4. Görüntülerin Değerlendirilmesi ve Yorumlanması.....	40
3.5. Pulmoner BT Anjiyografide Alınan Radyasyon Doz Hesaplaması .....	42
3.6. Hastalardan Kan Numunesi Toplanması.....	42
3.7. Comet Analizi .....	43
3.8. Kullanılan Malzemeler ve Aletler .....	43
3.9. Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	44
3.10. Comet Analizi ve Oksidan Antioksidan Enzim Tayinleri İçin Kullanılan Çözeltiler .....	44
3.11. Comet Analiz Basamakları ve Değerlendirme .....	47
3.11.1. Comet Analiz Basamakları .....	47
3.11.2. Değerlendirme .....	49
3.12. Antioksidan Enzim Yöntemleri.....	50
3.12.1. MDA Düzeyinin Saptanması.....	50
3.12.2. Dokuda Protein Tayini.....	50
3.12.3. Total Oksidan Sistem Tayini (TOS).....	50
3.12.4. Total Antioksidan Sistem Tayini (TAS).....	51
3.12.5. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....	51
3.13. İstatistiksel Analiz .....	52

<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>53</b>
4.1. Hasta Populasyonu .....	53
4.2. Klinik ve Patolojik Bulgular .....	54
4.3. Pulmoner BT Anjiografi Tetkikinde Pulmoner Arterlerin Dansite Ölçüm Sonuçları.....	59
4.4. Pulmoner BT Anjiografi Skorlama Sonuçları .....	59
4.5. Pulmoner BT Anjiyografide Alınan Radyasyon Doz Miktarları .....	61
4.6. Comet Analizi Sonuçları .....	62
4.7. MDA, TAS, TOS ve OSI Sonuçları .....	66
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>67</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....</b>	<b>76</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>76</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>78</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>80</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>Ana pulmoner arter</b>	: APA
<b>Bilgisayarlı tomografi</b>	: BT
<b>Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi</b>	: ÇKBT
<b>Dakika</b>	: dk
<b>Data Acquisition System</b>	: DAS
<b>Deoksiribonükleik Asit</b>	: DNA
<b>Dimethyl Sulphoxide</b>	: DMSO
<b>Dose-length product</b>	: DLP
<b>Düşük Erime Noktalı Agaroz</b>	: LMA
<b>Elektrokardiogram</b>	: EKG
<b>Field of view</b>	: FOV
<b>Fosfat Tamponu</b>	: PBS
<b>Glutasyon Peroksidaz</b>	: GPx
<b>Glutasyon-S-Transferaz</b>	: GST
<b>Hidroklorik Asit</b>	: HCL
<b>Hidroksil Radikali</b>	: OH <sup>-</sup>
<b>Hidrojen Peroksit</b>	: H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
<b>Hounsfield unit</b>	: HU
<b>Kilovolt</b>	: kV
<b>Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı</b>	: KOAH
<b>Magnetik Rezonans Görüntüleme</b>	: MRG
<b>Maksimum İntensite Projeksiyon</b>	: MIP
<b>Malondialdehid</b>	: MDA
<b>Miliamper- Saniye</b>	: mAs
<b>Mililitre</b>	: ml
<b>MiliSievert</b>	: mSv
<b>Multiplanar Reformasyon</b>	: MPR
<b>Normal Erime Noktalı Agaroz</b>	: NMA
<b>Oksidatif Stres İndeksi</b>	: OSİ
<b>Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis</b>	: PIOPED
<b>Pulmoner Tromboemboli</b>	: PTE

<b>Reaktif Oksijen Türleri</b>	: ROT
<b>Region of interest</b>	: ROI
<b>Roswell Park Memorial Institute</b>	: RPMI
<b>Saniye</b>	: sn
<b>Surface shaded display</b>	: SSD
<b>Süperoksit Dismutaz</b>	: SOD
<b>Süperoksit Radikali</b>	: O <sub>2</sub> <sup>-</sup>
<b>Tetraethoxypropane</b>	: TEP
<b>Tiobarbitürik asit</b>	: TBA
<b>Total Antioksidan Status</b>	: TAS
<b>Üç boyutlu</b>	: 3D
<b>Ventilasyon/perfüzyon</b>	: V/Q
<b>Volüm rendering tekniği</b>	: VRT



**TABLolar DİZİNİ**

<b>Tablo 1.</b> Venöz tromboembolide risk faktörleri .....	7
<b>Tablo 2.</b> Pulmoner tromboembolide semptom ve bulgular .....	8
<b>Tablo 3.</b> Serbest Radikallerin Etkileri .....	33
<b>Tablo 4.</b> Antioksidanlar .....	33
<b>Tablo 5.</b> Hastaların gruplara göre PTE tanıları .....	54
<b>Tablo 6.</b> Hastaların demografik verileri ortalama±std sapma .....	54
<b>Tablo 7.</b> Grup I için hastaların demografik verileri ortalama±std sapma.....	55
<b>Tablo 8.</b> Grup II için hastaların demografik verileri ortalama±std sapma .....	55
<b>Tablo 9.</b> Grup III için hastaların demografik verileri ortalama±std sapma.....	56
<b>Tablo 10.</b> Pulmoner arterlerin değerlendirilmesinde istatistiksel ölçümler.....	59
<b>Tablo 11.</b> Pulmoner arter dışı parametrelerin değerlendirilmesinde skorlar.....	61
<b>Tablo 12.</b> Radyasyon dozlarının değerlendirilmesinde istatistiksel ölçümler.....	62
<b>Tablo 13.</b> Grup içerisinde çekim öncesi ve sonrası comet analizinde istatistiksel veriler. ....	62
<b>Tablo 14.</b> Grup içerisinde çekim öncesi ve sonrası farka göre comet analizinde istatistiksel veriler .....	63
<b>Tablo 15.</b> Gruplardaki oksidan-antioksidan parametre dağılımı .....	66

**RESİMLER DİZİNİ**

<b>Resim 1.</b> Comet skorlama kriteri .....	50
<b>Resim 2.</b> Pulmoner trunkusta (APA) 80(A), 100(B) ve 120(C) kV'de dansite ölçüm örnekleri .....	57
<b>Resim 3. (A-C).</b> 80, 100 ve 120 kV'de çekilen pulmoner BT anjiyografi tetkiklerinde pulmoner trunkus (APA), sağ ve sol ana pulmoner arterlerde emboli örnekleri .....	57
<b>Resim 4.</b> Apikal pulmoner arterde sırasıyla 80, 100 ve 120 kV'de dansite ölçümü .	58
<b>Resim 5.</b> Bazal pulmoner arterde sırasıyla 80, 100 ve 120 kV'de dansite ölçümü ...	58
<b>Resim 6.</b> Comet 0+ lenfosit hücresi.....	64
<b>Resim 7.</b> Comet +1 ve +2 lenfosit hücresi.....	64
<b>Resim 8.</b> Comet +3 lenfosit hücresi.....	65
<b>Resim 9.</b> Comet +4 lenfosit hücresi.....	65

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE) sıklıkla derin bacak 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 tıkaçıcı 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). Sonuç olarak etkilenen bölgede dolaşım bozukluğu meydana gelir. PTE tekrarlama riski, mortalite ve morbiditesi yüksek olan, önlenemez bir hastalıktır (3). PTE'nin mortalitesi tedavi edilmemiş olgularda yaklaşık % 25-30 iken, tedavi edilenlerde % 2-8'e düşer (4-8). Klinik ve fizik muayene bulguları PTE tanısı için özgün olmadığı için PTE tanısında en başta ve öncelikli olan hastalıktan şüphelenilmesidir. PTE'de altın standart test pulmoner anjiyografidir (9, 10). Ancak deneyimli kişilerce yapılabilir olması, pahalı ve invaziv olması yanında her merkezde bulunmaması kullanımını kısıtlamaktadır (11).

Son yıllarda bilgisayarlı tomografi (BT) teknolojisindeki gelişmeler ve çok kesitli bilgisayarlı tomografinin (ÇKBT) kullanılmaya başlanması ile tek nefes tutma periyodunda, ince kesit kalınlığında inceleme yapılabilmektedir. Bu gelişmeler neticesinde invaziv tanılama uygulamaları yerini non-invaziv BT anjiyografik işlemlere bırakmıştır. BT pulmoner anjiyografi (BTPA) hem anjiyografik tetkikler içerisinde hem de PTE tanısında en sık kullanılan yöntem haline gelmiştir. BTPA artık birçok merkezde, yüksek oranda şüpheli sonuçlar veren V/P sintigrafisinin ve invaziv bir yöntem olan pulmoner anjiyografinin yerini almıştır (12, 13).

Günümüzde pek çok klinisyen acil servise başvuran ya da başka nedenlerle yataklı serviste takipli olan, göğüs ağrısı ve nefes darlığından yakın hastalar için BTA talebinde bulunmaktadır. Bu yüksek talep nedeniyle gereksiz inceleme sayısı giderek artmaktayken hastanın maruz kaldığı radyasyon pek akla gelmemektedir. Oysaki iyonizan radyasyonun akciğer, tiroid ve meme üzerine karsinojenik etkisi olduğu bilinmektedir. Bunun yanında PTE tanısında BTA yaygın olarak kullanılmaya başlamasına rağmen farklı merkezlerde farklı çekim protokolleri

uygulanmakta olup, ortak bir konsensüs bulunmamaktadır. BT anjiyografik işlemlerde alınan kesit sayısı ve süre fazla olduğu için alınan radyasyon dozu diğer BT uygulamalarına göre daha fazladır. Bununla birlikte teorik olarak bilinen “kilovolt (kV) değerleri ne kadar düşerse alınan radyasyon dozu da orantılı olarak düşecektir (14)” bilgisine istinaden radyolojik tanıyı etkilemeyecek en küçük kV değerini uygulayarak hasta tarafından alınan radyasyon dozunu mümkün olduğunca en aza indirmek olasıdır.

Bu çalışmada PTE ön tanısı ile başvuran 123 hastaya 80, 100 ve 120 gibi üç farklı kV değeri kullanılarak çekim gerçekleştirildi. Farklı kilovolt değerleri kullanılmış toplam üç grup oluşturuldu. Her bir hastanın aldığı radyasyon dozu tek tek hesaplanarak her bir parametrede hasta başına alınan ortalama radyasyon dozu belirlendi. Bununla korele olarak oksidan stres parametrelerinin ve deoksiribonükleik asit (DNA) hasar göstergelerinin alınan radyasyon dozu ile ilişkisini belirlemek amacıyla her hastadan tetkikin hemen öncesinde ve sonrasında venöz kan örneği alınmıştır. Tüm gruplardaki her bir hastada ana pulmoner arter, her iki tarafta apikal ve bazal düzeylerde orta-distal kesimdeki pulmoner arter segmentlerinde kontrastla dolu lümen santralindeki atenüasyon değerleri ölçüldü. Her üç grubun atenüasyon değerleri arasında istatistiksel olarak fark olup olmadığı karşılaştırıldı. Ayrıca tüm gruplardaki olgular; pulmoner arter kontrastlanması, görüntü kalitesi ve hareket artefaktları açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığına bakılarak 128 kesit BT cihazı ile çekilen pulmoner BT anjiyografi uygulamalarında en uygun kV değeri belirlenerek minimal radyasyon dozuna maruziyet ile tetkikin uygun görüntü kalitesinde yapılabilirliği araştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Pulmoner Arter Embriyolojisi

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 (15).

### 2.2. Normal Pulmoner Dolaşım

Akciğerler iki ayrı dolaşım sistemine sahiptir. Bunlardan biri pulmoner dolaşım, diğeri ise bronşial dolaşımdır. Bronşial dolaşıma arteryel 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 kapillere 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 diğlerinden uzaklaşırlar; oysa arterler ve bronşlar lobüllerin merkezlerinde yan yana bulunurlar. Kapillerler, alveollerin duvarında yoğun bir ağ oluştururlar. Ağ oluşturan kapiller yapılar 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 diğ kan dolaşımı olan bronşial dolaşım, kardiyak output'un % 1'ini oluşturur ve hava yollarının terminal bronşiolle kadar beslenmesini sağlar. Bronşial sistemde akım akciğer dolaşımının çok küçük bir bölümünü oluşturur ve bu dolaşım olmadan da akciğerler görev yapabilir (16).

### 2.3. Pulmoner Arterlerin Anatomisi

Ana pulmoner arter (APA) deoksijenize kanı sağ ventrikülden akciğerlere taşır. Ortalama 5 cm uzunluğunda ve 3 cm genişliğindedir. Kardiyak damarların en

önde olanıdır (17). Çıkan aortanın önce önünde, sonra solunda seyredir. Arkus aortanın altında, 5. torakal vertebra hizasında, orta hattın hemen solunda ikiye ayrılmasıyla sağ ve sol pulmoner arterleri oluşturur. Pulmoner arter ayrımı trakea bifurkasyonunun altında, önünde ve solunda yer alır.

Ana pulmoner arter ile sağ ve sol pulmoner arterler perikard içerisinde yer alır. Sağ ve sol pulmoner arterler akciğer hiluslarına doğru uzanırlar. Akciğer dokusuna girerken her iki taraftaki arterler segmental ve subsegmental bronşlara eşlik eden dallara ayrılır. Arterler genellikle bronşların dorsolateralinde seyredir (18).

Pulmoner arter çapları normal bireylerde ve pulmoner hipertansiyon hastalarında değişkenlik gösterir. Çalışmalar sonucunda APA çapı için üst sınır 28,6 mm olarak belirlenmiştir. Sağ ve sol pulmoner arter çapları birbirine yakındır. Ancak sol pulmoner arter çapı çoğu kişide hafif daha büyüktür. Kuriyama ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada normal bireylerde proksimalde sağ pulmoner arter çapı ortalama  $18,7 \pm 2,8$  mm, sol pulmoner arter çapı  $21 \pm 3,5$  mm bulunmuştur (19).

Sağ pulmoner arter, vena kava superiorun arkasında ve sağ ana bronşun önünde çıkan dal (trunkus anterior) ve inen dala (interlober dal) ayrılır. Trunkus anterior apikal ve anterior segmentler başta olmak üzere sağ üst lobu besler. İnterlober dal büyük oranda orta ve alt lobu besler. Ancak % 90 oranında interlober daldan çıkan bir arter üst lob posterior segmente gider. Adına uygun olarak interlober dalın büyük kesimi majör fissürde uzanır (17).

Sol pulmoner arter sol ana bronşun üzerinden geçtikten sonra genellikle inen veya sol interlober pulmoner arter olarak devam eder. Bu arter de üst ve alt loblara giden segmental dallara ayrılır. Bazen sol pulmoner arter kısa çıkan bir dal verir; bu dal da üst loba giden segmental dallara ayrılır.

Pulmoner arterler iki dal şeklinde bölünme gösterir. Bunlar yaklaşık aynı çaptadır veya biri belirgin daha büyüktür. Pulmoner arter bifurkasyondan itibaren yaklaşık 17 bölünme noktasına sahiptir. Periferal dallarının çapı 0,1 ile 1,5 mm arasında değişir.

Pulmoner arterler iki gruba ayrılır: çapı 0,5 mm'den büyük olanlar elastik arterlere karşılık gelir (tipik olarak subsegmental arterleri içerir) ve sağ ventrikülden

gönderilen kan için depo vazifesi yaparlar. Çapı 0,5 mm'den küçük olanlar musküler arterlere karşılık gelir ve terminal bronşiyollere kadar periferik hava yollarına eşlik ederler.

Lober, segmental ve subsegmental arterler tipik olarak bronşlara eşlik eder. Ancak arterlerin dallanma paternleri çeşitli varyasyonlar gösterir. Varyasyonlar üst loblarda daha fazla görülür.

Çapı 0,15 mm'den küçük olan pulmoner arterler arteriyol adını alır. Çapı 300 µm kadar küçük olan arteriyoller ÇKBT'de görülebilir. Bunlar terminal ve proksimal repertuar bronşiyol düzeyindeki 16. dallanma seviyesinde bulunan asiner arterlere karşılık gelir. Ancak bu damarlar akciğer parankim penceresinde sadece yumuşak doku dansitesinde yapılar olarak görülür ve kontrast madde sonrası opasifikasyonları görülemez (17).

Pulmoner arterlerin terminal dalları alveol duvarlarında kapillerlere ayrılır (18).

#### **2.4. Pulmoner Tromboemboli**

“Emboli” sözcüğü Yunancada “tıkaç” ya da “tıpa” anlamına gelen sözcüklerden köken alır (20).

PTE genellikle derin ven trombozunun bir komplikasyonudur. Sıklıkla bacak derin venlerindeki trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter dallarını tıkaması sonucu oluşur (9). Sonuçta bölgesel dolaşım bozukluğu meydana gelir (21).

Pulmoner arter içerisinde trombüs oluşumu nadirdir.

PTE; tekrarlama olasılığı ve mortalite-morbiditesi yüksek olan, önlenemez bir hastalıktır (3). Eşlik eden hastalıklara bağlı olarak klinik belirtiler maskelenebilir ve tanı koymak zor olabilir (9).

### 2.4.1. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre PTE'nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000 olup yaşla birlikte artar (22-24). Erkeklerde daha sık görüldüğüne ve mevsimsel farklılık gösterdiğine dair bulgular vardır (23, 24).

Tedavi edilmeyen olgularda mortalite yaklaşık % 25-30 iken, tedavi edilenlerde % 2-8'e düşer (25, 26).

Hastanede gerçekleşen ölümlerin % 10'unun sebebi PTE'dir (27).

### 2.4.2. Patogenez

Embolinin damarı tıkanmasıyla birlikte önce ölü boşluk ventilasyonu, daha sonra histamin, serotonin gibi mediyatörlerin salınımına bağlı olarak terminal bronşiyollerde bronkokonstrüksiyon, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, difüzyon azalması ve şant sonucu hipoksemi gelişir (28). Perfüzyonu bozulan segmentte takipneye bağlı hipokapni ve azalmış sürfaktana bağlı 24-48 saat içerisinde çizgisel atelektaziler oluşur.

Hastaların yaklaşık % 10'unda küçük çaplı periferik damarların tıkanması sonucu infarktüs gelişir. İnfarkt alanları tam rezolüsyon veya fibröz skar dokusu ile iyileşir; bazen enfekte olarak abseye dönüşebilir (29).

Bir iki gün içerisinde vücudun trombolitik sisteminin aktive olması ile tıkanan damarların rekanalizasyonu başlar ve 10-14 gün içerisinde büyük ölçüde tamamlanır. Tamamen rekanalize olması 4-8 haftayı bulur. Olguların sadece yarısında tam rezolüsyon gelişir, diğer yarısında trombüs organize olur ve rezidü trombüs kalır (30-32).

### 2.4.3. Risk Faktörleri

PTE'de trombüslerin büyük kısmının kaynağını bacaklardaki derin ven (özellikle proksimal ven) trombüsleri oluşturur (33-35). Kadınlarda PTE'nin en önemli kaynağı pelvik venlerdir. Özellikle doğum ve jinekolojik cerrahi girişimler emboli oluşumu için predispozan faktörlerdir (36).



Virchow, damar içi pıhtılaşmaya neden olan etmenleri damar endotel hasarı, hiperkoagülabilité ve staz olarak tanımlamıştır. Trombozla sonuçlanan bu etmenlere yol açan edinsel ve kalıtsal faktörler Tablo 1’de yer almaktadır.

**Tablo 1.** Venöz tromboembolide risk faktörleri (37)

<b>Genetik risk faktörleri</b>	<b>Kazanılmış risk faktörleri</b>
Antitrombin III eksikliği	İleri yaş
Protein C eksikliği	Nefrotik sendrom
Protein S eksikliği	Şişmanlık
Aktive Protein C rezistansı: (Faktör V Leiden)	Uzun süreli seyahat
Protrombin G20210A mutasyonu	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Hiperhomosisteinemi	İmmobilizasyon
Faktör VIII artışı	Kanser
Konjenital disfibrijojenemi	Konjestif kalp yetersizliği
Antikardiyolipin antikoları	Miyokard infarktüsü
Plazminojen eksikliği	İnme
Faktör VII eksikliği	Oral kontraseptif kullanımı
Faktör IX artışı	Hormon replasman tedavisi
	Kemoterapi
	Santral venöz kateter
	Spinal kord yaralanması
	Polisitemia Vera
	Gebelik/Lohusalık
	Travma

Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı olgularda gizli kanser ve trombofili olasılığı daha yüksektir (24, 38).

#### **2.4.4. Klinik**

Pulmoner emboli olgularında dispne, takipne, taşikardi ve göğüs ağrısı gibi sık görülen semptom ve fizik muayene bulgularının yalnızca bu hastalığa özgü olmadığı bilinmelidir. Klinik bulgular, semptomsuz bir tablodan masif bir atak sonucu ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir. Travma veya yoğun bakım hastalarında klinik tanı çok daha güç ve güvenilmezdir. Pulmoner embolide önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, ani gelişen dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Dispne ve takipneyle birlikte plöretik ağrı olguların yarısından fazlasında bulunur. Hemoptizi olguların % 10’undan daha azında görülür. Klinik semptom ve bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, enfarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon

hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir. PTE'ye ilişkin başlıca semptom ve bulgular Tablo 2'de görülmektedir. Yaşlılarda senkop ile başvuru gençlere göre daha sıktır. Buna karşılık yaşlılarda yan ağrısı ve hemoptizi daha az görülmektedir (39).

PTE ile ilişkili başlıca belirti ve bulgular Tablo 2'de görülmektedir.

**Tablo 2.** Pulmoner tromboembolide semptom ve bulgular (9)

Semptomlar	Bulgular
Dispne	Takipne (>20/dk)
Batıcı göğüs ağrısı	Taşikardi (>100/dk)
Hemoptizi	Raller
Çarpıntı	Derin ven trombozu bulguları
Retrosternal göğüs ağrısı	Ateş
Senkop / presenkop	Gallop ritmi

#### 2.4.5. Tanı

Pulmoner tromboembolizm tanısında en başta ve öncelikli olan hastalıktan şüphelenilmesidir. Klinik ve fizik muayene bulguları PTE tanısı için özgün değildir. Akciğer grafisi, elektrokardiyogram (EKG), biyokimyasal incelemeler ve arteriyel kan gazları kesin tanı için yeterli değil ancak klinik değerlendirmeye katkı sağladığı için önemlidir.

##### 2.4.5.1. Göğüs Röntgenogramı

Akciğer grafisinde en sık; fokal infiltrasyon, segmenter-subsegmenter kollaps, yüksek diyafragma ve plevral sıvı ya da bunların kombinasyonlarından biri görülür. Benzer bulgular pnömoni, akciğer malignitelerinde, plörit ve konjestif kalp yetmezliğinde de görülebilir. Bu nedenle akciğer grafisi bulguları non-spesifiktir (40).

Pulmoner tromboembolizmde, akciğer grafisinde çoğunlukla anormal bulgular olmakla birlikte bu bulgular non-spesifiktir. Akciğer grafisinin esas rolü

PTE'yi taklit eden pnömotoraks, pnömoni gibi nedenleri ekarte etmek, V/Q sintigrafisine gönderilecek olguları seçmek ve V/Q sintigrafisini yorumlamada yardımcı olmaktadır (21).

Kardiyopulmoner hastalığı olmayan PTE olgularının yaklaşık % 20'sinde göğüs röntgenogramı normaldir. PTE'li hastalarda görülebilen göğüs röntgenogramı bulguları şunlardır (9, 29, 36):

- Çizgisel (subsegmental) atelektazi (Fleischner çizgileri)
- Plevral sıvı
- Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)
- Diyafragma yükselmesi
- Pulmoner arter genişlemesi
- Ani damar kesilmesi (amputasyon bulgusu-cut off sign)
- Sağ ventrikül belirginleşmesi
- Lokal damarlanma azalışı – radyolusensi artışı (Westermark işareti)

#### **2.4.5.2. Elektrokardiyogram**

Akut PTE'de EKG'lerin % 25'inden azı normaldir (20).

EKG, özellikle akut miyokard infarktüsü ve perikardit gibi kardiyak kökenli hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcı olur. PTE'de en sık rastlanan EKG bulguları nonspesifik ST-T değişiklikleridir. EKG'de temel değişiklikler, sağ ventrikül basınç yüküyle ilişkilidir.

PTE olgularında görülebilen EKG bulguları şu şekildedir (41):

- Sinüs taşikardisi
- Atriyal ekstrasistol / fibrilasyon
- Sağ dal bloğu
- Akut sağ ventrikül disfonksiyonu örneği (S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub>)
- Sağ aks sapması
- Sağ ventrikül yüklenme bulguları

### 2.4.5.3. Arteriyel Kan Gazları

Akut PTE'li olgularda hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz sık görülür (42). Hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır (42, 43). Arteriyel kan gazları hastalığın derecesi hakkında bir fikir verebilir. Oksijen saturasyonu % 95 ve üzerinde ise hipoksemik hastalara göre mortalite daha düşüktür.

### 2.4.5.4. D-dimer

D-dimer, yeni oluşmuş trombusün fibrinolitik sistem tarafından parçalanması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (44, 45). D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür (46, 47). Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır enfeksiyonlar, sistemik lupus eritematozis, gebelik gibi durumlarda da test pozitif olabilir (47).

D-dimer negatifliği özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan, düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PTE'nin dışlanması için kullanılır (46-49). Normal serum D-dimer düzeyi, yüksek klinik olasılıklı hastalarda PTE'yi dışlatamaz. PTE yönünden yüksek riskli gruplarda (kanser, yoğun bakım hastası, ileri yaşta hastanede yatanlarda) düşük serum D-dimer düzeyi, PTE'yi tek başına dışlayamaz (Negatif prediktif değer < % 80) (47).

### 2.4.5.5. Akciğer Sintigrafisi

Eskiden yaygın olarak kullanılan sintigrafi, özellikle ÇKBT cihazlarının kullanıma girmesiyle daha az sıklıkta kullanılmaktadır. Klinik olasılığın yüksek olduğu ancak BT ile tanı konulamayan hastalarda, kontrast madde alerjisi bulunanlarda veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda sintigrafi alternatif bir yöntemdir.

Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir. Ventilasyon sintigrafisi; akut PTE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ancak ventile olmayan anormal

akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin duyarlılığını artırır. Ventilasyon sintigrafisi çekilemediği durumlarda perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilebilir. Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan, normal akciğer grafisine sahip olan PTE kuşkulu hastalarda çekilecek perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması PTE tanısının dışlanması için yeterlidir. Normal perfüzyon sintigrafisi bulguları saptanan PTE kuşkulu hastalarda PTE riski %1'in altında bulunmuştur (50, 51).

Tek başına orta, düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi (tanı koydurucu olmayan) PTE'yi dışlayamaz veya PTE tanısı koyduramaz. V/Q sintigrafisi klinik skorlama ile birlikte değerlendirilmelidir. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PTE'yi büyük ölçüde dışlar (50).

Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin pozitif prediktif değeri pulmoner anjiyografi ile karşılaştırmalı çalışmalarda % 85 civarında bulunmuştur. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED ) çalışmasında yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan PTE kuşkulu hastaların % 96'ında anjiyografi ile pulmoner emboli saptanmıştır (27). Bu durumda antikoagülan tedavi başlanması önerilir. Yüksek olasılıklı sintigrafisi bulguları saptanan hastalarda eskiden geçirilmiş PTE öyküsü mevcut veya benzer eski sintigrafik bulgular var ise ya da klinik düşük olasılıklı ise tanı koydurucu değildir (50, 52).

#### **2.4.5.6. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi**

Özellikle ÇKBT cihazlarının yaygın olarak kullanıma girmesiyle PTE tanısında BT anjiyografi tetkiki çoğu merkezde ilk sırada yerini almıştır (14).

PTE, BT anjiyografide damarda dolma defekti veya distali dolmayan damar şeklinde görülür (21). BT anjiyografi ile akciğer sintigrafisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda BT anjiyografinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu bulunmuştur (53). Bu yöntemin önemli bir avantajı da pulmoner arterlerin yanında torakstaki diğer yapılara ait patolojileri de gösterebilmesidir (54-56).

Çekim esnasında kontrast madde verileceğinden kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir.

#### **2.4.5.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) pulmoner arterler içinde trombüsün doğrudan görüntülenmesini sağlar. Kontrast madde kullanılarak anjiyografik görüntüleme yapılabilir. MRG'nin non-invaziv olması, pulmoner dolaşım, toraks, mediastinal yapılar hakkında bilgi edinilebilmesi avantajları arasında sayılabilir. İyonize radyasyon içermemesi nedeniyle gebelerde kullanılabilir (9). Ancak uzaysal rezolüsyonunun düşük olması ve incelemenin uzun sürmesi gibi dezavantajları vardır. PTE açısından santral, lobar, segmental arterler büyük bir doğruluk oranıyla değerlendirilirken subsegmental düzeydeki embolilerin değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır.

#### **2.4.5.8. Ekokardiyografi**

Renkli Doppler ekokardiyografi ile kalp boşlukları, pulmoner artere ait patolojiler ve anormal kan akımı belirlenebilmekte, pulmoner arter basıncı ölçülebilmektedir. Pulmoner hipertansiyon belirlenip etyolojisine yönelik bilgiler edinilebilir. PTE'nin ekokardiyografi bulguları pulmoner arter basıncında yükselme, sağ ventrikülde genişleme ve duvar kalınlığında artma, interventriküler septumda paradoks hareket ve triküspit yetmezliği olarak sayılabilir. Ekokardiyografi ile hemodinamik bozukluğa yol açan PTE'li hastalar daha yüksek oranda tanınabilmektedir. Pulmoner hipertansiyon yapacak masif PTE'yi tanımada Doppler ekokardiyografinin sensitivitesi % 92- 100 olarak belirlenmiştir. Ancak sağ ventrikül genişlemesi başka nedenlerle de olabileceğinden spesifite düşüktür. Saptanan bulgular büyük ve tekrarlayıcı embolide görülebileceği gibi, KOAH alevlenmesi gibi sağ ventrikül genişlemesine yol açabilen patolojilerle de kolayca karışabilir (57).

#### **2.4.5.9. Pulmoner Anjiyografi**

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PTE'nin tanısında lümenin direkt olarak değerlendirilmesini sağlayan ve embolinin varlığını ortaya koyabilen bir görüntüleme yöntemidir. Pulmoner emboli tanısında altın standart özelliği taşır (58). Ancak bu tanısal testin invaziv olması, pahalı olması, her yerde yaygın bir şekilde

kullanılmaması ve radyologların bu tanısal testle ilgili deneyimlerinin giderek azalması gibi nedenlerle, günümüzde nadir kullanılmaktadır (59, 60). PE'nin en belirgin bulguları; tam tıkanıklık olmadan santral veya periferik lümen içi dolma defektlerinin görülmesi, distal uçta kan akımına izin vermeyen lümen içi radyolüsensinin bulunmasıdır. Sekonder bulgular; pulmoner arterdeki ani sonlanma ile oligemi ve avasküler alanlar, arteryel fazın uzun sürmesi, ince kıvrımlı periferik damarlar ve azalmış vasküler dallanma şeklinde görülen asimetrik perfüzyon defektleri şeklindedir. Kronik PE'de bulgular, damar duvarında düzensizlik, arteriyel ağ ve damar çapında azalma şeklinde görülür (61).

## **2.5. Bilgisayarlı Tomografi**

### **2.5.1. Bilgisayarlı Tomografi Tarihçesi**

BT cihazlarındaki gelişmeler teknolojideki ilerlemelerle birliktelik göstermiştir. İlk kez 1967' de G. Hounsfield tarafından BT ile ilgili ilk başarılı klinik uygulamalar gerçekleştirilmiş ve 1971 yılında hastane şartlarında uygulanmaya başlanmıştır.

Birinci nesil cihazlarda ince bir X ışını ve tek dedektör kullanılıyorken tüp bir derece dönüyor, veri işleniyor ve tekrar bir derece dönüş yapıyordu. Bu işlem tüp ve dedektör 180 derece dönene kadar tekrarlanıyordu. Bu cihazlarda kesit alım süresi oldukça uzundu.

İkinci nesil BT cihazlarında yelpaze şeklinde bir ışın ve birden fazla sayıda dedektör sistemi bulunmaktaydı. Tüp hareketi 10 derecelik açılarla 180 dereceye tamamlanıncaya kadar devam ediyordu. Böylece daha hızlı tarama zamanı ve aynı anatominin birden fazla dedektörle izlenmesi sayesinde ayrıntıda artış sağlanmaktaydı.

Üçüncü nesil BT cihazlarında kolime edilmiş yelpaze şeklindeki X-ışını demetinin karşısında ışın demetini gören çok sayıda dedektör kullanılmaktadır.

Dördüncü nesil cihazlarda gantri boşluğunu 360 derece çevreleyen çok sayıda dedektör kullanılmaktadır. Dedektörler sabittir ve hasta çevresinde sadece X-ışını tüpü döner.

Beşinci nesil cihazlarda tüp ve dedektör hareketi ortadan kaldırılmıştır. Gantri çok büyük bir X-ışını tüpü haline getirilmiştir. Elektron-Beam Tomografi olarak adlandırılan bu sistem devreye girdikten bir süre sonra ÇKBT geliştirilmiştir (62, 63).

BT konusundaki teknolojik gelişmeler ile ilk ÇKBT 1998'de 4 x 1mm kesitli olarak klinik kullanıma girmiştir. Bunu 2000 yılında 8, 2001'de 16, 2004 yılında 64, 2008 yılında 128 kesitli sistemler izlemiştir.

### **2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi Temel Fizik Prensipleri**

BT sayesinde üç boyutlu yapılardan iki boyutlu görüntüler oluşturulur. BT aygıtı 3 bölümden oluşur. Bunlar tarayıcı, bilgisayar ve görüntüleme ünitesidir. Hasta masası ve gantri tarayıcıyı oluşturan bölümlerdir. Gantri içerisinde tüp ve dedektör sistemi bulunur. Tetkik sırasında kesitler arasında masa bir miktar hareket ettirilerek hastanın incelenen bölgesinden ardışık kesitler alınabilir. BT kesit alma esasına dayanan bir görüntüleme yöntemi olduğundan, tüpten çıkan X-ışınları kolime edilerek istenilen kesit kalınlığına eşit kalınlıkta yelpaze şeklinde bir X-ışın demeti gönderilir. Işın demetinin kalınlığı operatör tarafından belirlenir. Hasta vücudundan geçirilen bu X-ışını demeti diğer uçta X-ışınlarına hassas bir dedektör zincirine ulaşır. Hasta vücudundan geçerken vücudun değişik dokularında değişen oranlarda zayıflamaya uğrayan X-ışınları dedektörlere ulaşır ve dedektörlerde saptanan bu zayıflama miktarı bilgisayarlarla değerlendirilir. Tarayıcı sistemden gelen bilgiler bilgisayar ünitesinde birçok matematiksel işlem ve algoritmalarla değerlendirilerek işlenir. Sonrasında bu işlemlerden elde edilen sonuçlar, tarama alanını temsil edecek, sayılardan oluşmuş bir haritaya dönüştürülür. Bu işleme rekonstrüksiyon adı verilir (62).

Sistemde X-ışınını zayıflatma (atenüasyon) değeri en yüksek piksellere beyaz renk atanır, azalan değerleri giderek daha koyu gri tonlarla renklendirilir ve en düşük değerleri siyaha boyanır. Bu sayede bilgisayar ekranında, harita elemanları siyahtan beyaza dek değişen noktacıklar içeren bir resme dönüştürülür. Resmin en küçük elemanı olan bu noktacıklara piksel; resimdeki piksel sayısını belirten, noktacıkların ve çizgilerin birleşiminden oluşan örgüye de matriks (256X256 gibi) adı verilir.



Organizmadaki bir odağın, kesit düzlemine paralel x-birim uzunluğunda ve y-birim genişliğinde iki boyutu vardır. Bunun yanı sıra X-ışını demet kalınlığına eşit derinlik boyutu da olacaktır. Bu durumda noktasal odağımızı hacim boyutunda ele almamız gerekmektedir. Bu hacme voksel adı verilir (62). Hounsfield skalası olarak adlandırılan bir referans sistemi kullanılarak BT’de her bir vokselde hesaplanan X-ışını zayıflatma değeri standart bir değer ile belirtilir. X-ışını atenuasyon değerleri; -1000 ve 1000 arasında 2000 birim içerisinde Hounsfield skalasında sınıflandırılmıştır. Bu skalaya göre suyun atenuasyon değeri sıfır, kemik gibi çok yoğun oluşumlar için bu değer 1000, hava için -1000 olarak kabul edilmiştir. Pencereleme (windowing) denilen bir işlemle, bilgisayar ekranındaki görüntü renkle kodlanmış bir harita olduğundan bu haritanın renklendirme kriterleri kolayca değiştirilebilir. Pencerelemeden amaç, siyahtan beyaza dek değişen bir spektrumda yaklaşık 20 tonu ayırt edebilen bir insan gözünün Hounsfield skalasındaki -1000 ve +1000 aralığında istediği oluşumları seçmesini sağlamaktır. Pencereleme işleminde pencere genişliği (window width) ve pencere seviyesi (window level) olmak üzere ayarlanabilen iki parametre vardır. Pencere genişliği değiştirilerek görmek istediğimiz oluşumların Hounsfield unit (HU) değerlerini içine alıp, ilgilenmediklerimizi dışarıda bırakacak şekilde seçilen bir Hounsfield skalası bandı ayarlanabilir. Bu durumda sadece seçtiğimiz bant içerisinde kalan HU değerleri gri bir renk tonu alırken bandın dışında kalan HU değerleri ya beyaz ya da siyah renk ile boyanırlar. Seçtiğimiz pencere genişliğinin orta noktası pencere seviyesidir. Örnekleyecek olursak -50, +150 arasındaki oluşumları iyi göstermek istersek, bu durumda pencere genişliğinin 200 HU, pencere seviyesinin ise orta nokta olan +50 HU olması gereklidir. Görüldüğü gibi parametrelerin bu şekilde seçilmesiyle her bir 10 ünite için ayrı bir gri ton kullanılacağından, X-ışını biribirinden farklı zayıflatılan doku ve oluşumların (-50 ve + 150 arasındaki) farklı bir renk değeri ile temsil edilme şansları artacaktır. Diğer taraftan 50 HU altında kalan değerlerin tümü siyah, +150 HU üzerindeki tüm değerler ise beyaz görülecektir. Farklı organ ve oluşumları incelemek için pencere seviyesi ve genişliği oldukça yararlı bir işlev görmektedir. İncelemenin en uygun olabilmesi için pencere seviyesi ve genişlik ayarlarının, istenilen organ ve oluşumların en iyi görüntülenebilecekleri şekilde seçilmesi gerekir. Seçilen ayarlamalarda bazı oluşumların tam siyah ya da tam beyaz renklerle

gösterilmesi nedeniyle izlenememeleri söz konusu olabilir. Pencerelemenin en güzel örneği, akciğer parankim incelemesi yapılırken mediastinal oluşumların ayrıntılarının kaybolması ya da tam tersine mediastinal oluşumlar için ayarlanmış pencere değerlerinde, akciğer parankim ayrıntılarının izlenememesidir (62).

### **2.5.3. ÇKBT Fizik Özellikleri**

ÇKBT cihazları z-ekseninde ya da tarama yönünde çeşitli dedektör sıralarına sahiptir. ÇKBT cihazlarında dedektör sıralarının sayısı, dönüş başına rekonstrükte edilen kesitlerin sayısından az, eşit ya da fazla olabilir. Çoğu ÇKBT cihazında rekonstrükte edilen en küçük kesit kalınlığı, her bir dedektör sırasının kalınlığına eşittir. ÇKBT taramadan önce seçilen kesit kalınlığından farklı değerlerde de rekonstrüksiyon imkanı sağlar. Ayrıca daha hızlı tarama zamanları sayesinde ÇKBT cihazları, daha geniş bir alanı daha ince kesitlerle inceleyebilir.

#### **2.5.3.1. Gantri Rotasyon Süresi**

Gantri rotasyon süresinin 1 saniyenin (sn) altına inmesi hareket artefaktlarını belirgin olarak azalttığı gibi aynı süre içinde daha geniş anatomik bölgelerin taranabilmesi olanağını doğurmuş ve longitudinal (z-eksen) çözünürlüğü de artırmıştır. Tarama zamanının 1 sn.nin altına indirilmesi amacıyla gantri çiziminde (design), gantri motorunda, veri ileti düzeninde (Data transmission system-DAS) ve X-ışını tüpünde bazı değişikliklerin yapılması gerekmiştir. Tarama zamanı 1 sn.nin altına inmesiyle gantriye uygulanan merkezkaç kuvvetinde büyük artış oluşmaktadır. Bu kuvvet artışını karşılamak üzere gantrinin yeniden biçimlendirilmesi gerekmektedir. Yine, tarama zamanı kısaltıldıkça birim zamanda ölçülen veri miktarı artmaktadır. Bu miktardaki verinin iletimi düşük voltajlı slip-ring yönteminden farklı, daha yüksek hacimli ve hızlı veri iletim sistemlerine ihtiyaç doğurmuştur. Tarama zamanının kısalması tüpe uygulanan merkezkaç kuvvetini arttırdığı gibi tüpün ürettiği X-ışını miktarının artmasını ve dolayısıyla tüpün soğutma yeteneğinin iyileştirilmesini de gerektirmiştir (64).

### **2.5.3.2. Temporal Çözünürlük**

Gantri rotasyon süresinin yarısına eşit olan temporal çözünürlük, görüntü rekonstrüksiyonu için gerekli tarama verilerinin elde edilmesi sırasında harcanan zamandır. ÇKBT için temporal çözünürlük tarayıcının tek bir gantri rotasyonunu tamamlama süresine bağlıdır. Bununla birlikte kısmi tarama yöntemlerinin kullanılması ile yaklaşık 240 derecelik gantri rotasyonu sonucu elde edilen verilerden yeniden görüntü oluşturulabilir.

### **2.5.3.3. Uzaysal Çözünürlük**

Uzaysal çözünürlük birbirine komşu iki yapının ayırt edilebilme gücünü gösterir.

### **2.5.3.4. Çok Kesit Dedektör**

ÇKBT teknolojisinin ana komponenti dedektör yapısıdır. Helikal BT cihazlarında dedektör tek sıra halinde dizilmiş dedektör elemanlarının oluşturduğu tek boyutlu bir yapı iken, ÇKBT cihazlarında çok sayıda dedektör sırasından oluşan iki boyutlu bir matriks yapısındadır. Farklı firmalarca üretilen farklı dedektör geometri dizaynları mevcuttur. Bu dedektörler minimum kesit kalınlığı ve bu minimum kesit kalınlığında uygun kesit sayısı, seçilebilen kesit kalınlığı ve z-aksı boyunca maksimum hacim tarama yeteneğine sahiptirler. Paralel sıralanmış, eşit genişlikteki dedektör dizilerine matriks dedektör, santralden perifere doğru genişleyen dedektör dizisine adaptif dedektör, matriks ve adaptif dedektör yapılarını bir arada bulunduranlara da hibrid dedektör adı verilir. Hibrid dedektörlerde dedektör dizisi santralinde eşit kalınlıkta ince dedektör dizisi kullanırken, kenarlarda eşit kalınlıkta daha geniş dedektör dizileri içerir (63).

### **2.5.3.5. İnce Kesit Kalınlıkları ve Veri Elde Etme Sistemi (Data Acquisition System)**

Kesit bilgileri dedektör sıralarından veya bunların kombinasyonlarından sonra data acquisition system'e (DAS'lara) aktarılmaktadır. Örneğin 16 segmentli bir sistemde 16 dedektör kanalı/kanal kombinasyonundan alınan veriler 16 adet DAS aracılığıyla işlenmekte, yani DAS'lara gelen analog veriler dijital verilere dönüştürülmektedir. DAS sayısının artmasıyla elektronik devre gereksinimi de artmıştır. Fazla miktardaki elektronik devrenin yer ihtiyacı bunların yüksek yoğunlukta monte edilmesiyle çözümlenmiştir (65-67).

### **2.5.3.6. Görüntü Rekonstrüksiyonu**

Aksiyel kesitler almak için veri interpolasyonu gereklidir. ÇKBT'de dedektörler iki boyutlu olduğu için tüpten çıkan X-ışını demeti de iki boyutludur ve koni şeklindedir. Dedektör elemanlarına belli bir açıyla ve koni şeklinde gelen X-ışını demeti gantri merkezinin dışında kalan bölgelerde artefaktlara neden olabilir. Artefakt oluşumunu önlemek ve daha yüksek kalitede görüntüler elde edebilmek için helikal BT'de kullanılan lineer interpolasyondan farklı algoritmalar uygulanmalıdır (68). Çok kesitli lineer interpolasyon, Z-filtre interpolasyonu ve koni demeti interpolasyonu bu algoritmalarından bazılarıdır.

### **2.5.4. ÇKBT'deki Yeniliklerin Parametrelere Yansıması**

#### **2.5.4.1. Tarama Hızında Artış**

ÇKBT sistemlerinde hızın artmasını sağlayan esas olarak iki neden: Gantri rotasyon süresinin kısılması (0,5 sn.ye ve altına inmesi) ve pitch faktörünün artmasıdır. Bu iki etki birleştirildiğinde, örneğin 4 segmentli bir cihaz konvansiyonel helikal cihaza göre 8 kat, 8 segmentli bir cihaz 16 kat hızlı tarama yapabilmektedir. Ancak tarama hızındaki bu 8 ya da 16 kat artış her kesit kalınlığı için geçerli değildir. Düşük kesit kalınlıklarında maksimum hız (yani 4 ya da 8 segment tarama) mümkün olmakta, ancak kesit kalınlığı arttıkça bu şans azalmaktadır. Pitch 360 derece

rotasyon süresince olan masa hareket miktarının tek kesit kalınlığına oranı olarak hesaplanabileceği gibi, 360 derece rotasyon süresince olan masa hareket miktarının toplam ışın demeti genişliğine oranı şeklinde de hesaplanabilir. Örneğin 4 segmentli bir cihazda ikinci yöntemin 3 olarak verdiği pitch değeri birinci yöntemde 0,75'tir. İkinci yöntemde, örneğin 3 ve 6 gibi pitch değerleri kullanılmaktadır. Bu sistemlerde pitch'in 3 olarak kullanıldığı tarama modları yüksek kalite, pitch'in 6 olarak kullanıldığı tarama modları hızlı olarak tanımlanmaktadır. Uzaysal çözünürlüğün önemli olduğu klinik durumlarda 3 pitch'in, yüksek hacimlerin kısa zamanda taranmasının gerekli olduğu durumlarda 6 pitch'in kullanılması önerilmektedir (69).

#### **2.5.4.2. Gantri Rotasyon Süresinin Kısılması**

Gantri rotasyon süresi 128 ÇKBT cihazında 0,3 sn. ye inmiştir. Böylelikle 150 milisaniyeye (msn) inen temporal çözünürlük sağlanabilmektedir. Gantri rotasyon süresinin bu denli kısılmasıyla hareket artefaktları belirgin olarak azalır, aynı süre içinde daha geniş anatomik bölgeler taranabilir ve longitudinal (z eksen) çözünürlüğü de artar (67).

#### **2.5.4.3. Kesit Kalınlığında Azalma**

Günümüzde ÇKBT cihazlarında minimum kesit kalınlığı 0,5-0,62 mm arasında değişmektedir. İnce kesit kalınlıkları uzaysal çözünürlüğü arttırmakta ve kısmi hacim etkisini azaltmaktadır.

ÇKBT sayesinde bu denli ince kesit kalınlıkları ile birçok anatomik bölge taranabilmekte, elde olunan izotropik görüntülerle yüksek kalitede reformat, multiprojektasyon, volüm reformat ve 3 boyutlu rekonstrüksiyonlar yapılabilmektedir. Çalışmamızda kullandığımız 128 ÇKBT cihazında dedektör 64 sıralı 0,6 mm'lik elemanları ve birbirinden bağımsız olarak 128 adet data toplama kanalına sahip olup 0,3 mm'lik dolayısıyla 128 x 0,33 mm'lik izotropik rezolüsyon oluşturabilmektedir.

#### **2.5.4.4. X-Işını Yararlanma Faktöründe Artış**

X-ışını demetinin longitudinal yöndeki toplam kalınlığının ÇKBT'de konvansiyonel helikal cihazlara göre daha fazla olması dolayısıyla, ÇKBT cihazlarında X-ışını yararlanma faktörü konvansiyonel helikal cihazlara göre daha yüksektir. Böylece konvansiyonel helikal cihazlarda kullanılmayan, bir anlamda ziyan edilen X-ışınları çok kesitli sistemlerde veri eldesi amacıyla kullanılmaktadır. X-ışını yararlanma faktöründeki bu artış tüp yüklenmesini azaltmakta, helikal taramanın tüp soğuması için bekleme süresi olmaksızın daha uzun süreler devam edebilmesine olanak tanımaktadır. Aynı zamanda tüp ömrü de belirgin olarak uzamaktadır (67).

#### **2.6. Pulmoner Arterlerin Değerlendirilmesinde ÇKBT**

Son yıllarda kullanıma giren ÇKBT cihazları ile oldukça ince kesitler alınarak yapılan tetkiklerde segmental, subsegmental ve daha küçük çaplı arterlerdeki emboliler gösterilebilmektedir (36).

PTE tanısında ÇKBT anjiyografi tetkikinin etkinliği, etkilenen arterin ve embolinin boyutuna bağlıdır. Büyük arterlerdeki emboliler % 100 doğrulukla saptanabilir (14).

ÇKBT tetkikinde tarama apeksten diyafragma düzeyine kadar (kraniokaudal) veya nefes darlığı bulunan olgularda diyafragma seviyesinden başlayarak apekse kadar (kaudakranial) yapılır. Çekime başlamadan önce hastaya nefesini tutması söylenir. İspiratuar apne artmış pulmoner vasküler dirence neden olarak pulmoner arteriyel kontrastlanmanın belirginleşmesini sağlar. Modern ÇKBT cihazlarında sadece 5 sn kadar kısa bir süre nefes tutulması yeterlidir (14). Pulmoner arterdeki optimal kontrastlanmayı sağlamak için 100-120 ml non-iyonik kontrast madde bolus tracking yöntemiyle 4-5 ml/sn hızla otomatik enjektörle 18-20 gauge kateter ile ön kol veninden enjekte edilir. Sonrasında daha az kontrast madde kullanılmasını sağlayan salin enjeksiyonu yapılır. 7-10 sn gibi kısa bir gecikme süresinden sonra saniyede bir çekim yapılır ve pulmoner arterdeki threshold değeri 160-180 HU olunca çekim başlar ve 4-5 sn'de tamamlanır (14, 36).

Multiplanar reformat görüntüleri oblik seyir gösteren küçük arterleri ve kronik PTE'yi değerlendirmede oldukça yararlıdır. Karışık anatomik ilişkileri anlamak için 3-boyutlu rekonstrüksiyon görüntüleri ve volüm rendering tekniği (VRT) faydalı olabilir (14).

### **2.6.1. PTE'de ÇKBT Bulguları**

Akut PTE lümen içi dolun defekti şeklinde görülür. Kontrast madde ile çevrili santral veya periferik yerleşimli trombus görülmesi akut PTE tanısı koydurur. Bazı hastalarda akut PTE damar duvarına komşu eksantrik trombus şeklinde de görülebilir, fakat bu bulgu daha çok kronik PTE için tipiktir. Opasifiye olmamış tıkalı bir arter hem akut hem kronik PTE'de görülebilir (14).

BT'de görülen akciğer parankim atenüasyonunun % 50'den fazlası pulmoner kan akımına bağlıdır. Bu yüzden pulmoner kan akımındaki değişiklikler akciğer parankim homojenitesinin bozulmasına ve mozaik perfüzyon görünümüne neden olur.

Periferik konsolidasyonlar pulmoner hemorajiyi veya infarktı temsil edebilir. Özellikle kama şekilli ve subplevral yerleşimli olanlar infarkt açısından anlamlıdır.

Plevral efüzyon sıklıkla görülebilir; ancak spesifik değildir (14).

### **2.7. ÇKBT'nin Avantajları ve Dezavantajları**

En önemli avantajı tarama hızındaki artıştır. Tarama hızının konvansiyonel helikal cihazlara ve sisteme göre 8 ya da 16 kata varan miktarlarda artması daha geniş hacimlerin daha kısa sürelerde taranması olanağını getirmiştir. Buna bağlı avantajlar şöyle sıralanabilir (69):

1) ÇKBT'de tetkik esnasında solunum hareketlerine bağlı artefaktların azaltılması için hastanın nefesini tutması gerekmektedir. İncelemelerin daha kısa sürelerde bitirilmesi solunumla ilgili hareket artefaktlarını azaltmaktadır. 30 cm genişliğindeki toraks incelemesi konvansiyonel helikal bir cihazda 30 sn sürerken multidedektör cihazlarda daha ince kesit kalınlıkları ile 5-9 sn arasında tamamlanabilmektedir. Bunun yanında tarama hızının artması solunum ve barsak

hareketlerinden kaynaklanan artefakları bertaraf ederek yüksek uzaysal rezolüsyonla geniş volümlerin taranabilmesiyle sanal endoskopi uygulamalarının temelini oluşturmaktadır.

2) Travma hastalarında, çocuk yaş grubunda ve kooperasyon gösteremeyen hastalarda incelemenin son derece hızlı bir biçimde tamamlanabilmesini sağlamaktadır.

3) PTE hastalarında önceleri mümkün olmayan subsegmental düzeydeki embolilerin değerlendirilmesi, aort diseksiyonu, aort anevrizması, ekstremitelerinin arterlerinin aterosklerotik lezyonları, renal arter patolojileri, mezenter iskemisi, pankreas, biliyer sistem, karaciğer ve böbrek neoplazmlarında arteriyel/venöz tutulumun araştırılması, karaciğer transplantasyonlarında, hepatik arteriyel, portal ve hepatik venöz anatomisinin preoperatif değerlendirilmesi gibi birçok BT anjiyografi uygulaması ÇKBT cihazlarıyla daha yüksek rezolüsyonla yapılabilmekte ve longitudinal çözünürlüğün artmasıyla daha kaliteli 3 boyutlu uygulamalar mümkün olmaktadır. Yüksek tarama hızının ince kesit kalınlıklarıyla birleştirilmesi sayesinde Willis poligonu damar yapıları BT anjiyografi ile de değerlendirilebilir hale gelmiştir (70-72). Akut inme hastalarında rutin BT incelemelerinde patolojinin belirlenemediği ilk 6 saatlik dönemde ÇKBT teknolojisi software desteği ile serebral kan akımı, serebral kan volümü ve ortalama geçiş zamanı değerlendirilerek beyin perfüzyonunun değerlendirilmesi olanaklı hale gelmiştir.

4) ÇKBT sistemleri çok fazlı kontrastlı çalışmalara olanak sağlamaktadır. Örneğin karaciğerde üst üste iki kere arteriyel faz taraması yapılabilmektedir. Bu şekilde siroz hastalarında daha çok sayıda erken evre karaciğer kanseri yakalandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (73).

5) Tarama hızının artması özellikle BT anjiyografi uygulamalarında kontrast madde dozundan tasarruf edilmesine imkân vermektedir. Tetkik süresinin kısalmasına bağlı olarak kullanılan kontrast miktarı da azalmaktadır. Pulmoner arter BT anjiyografide daha önceleri 140 -160 ml arasında değişen doz gereksinimi yeni cihazlarla 100 ml'nin altına indirilmiştir (71).



6) ÇKBT teknolojisi koroner arterlerde stenoz varlığının belirlenmesinde, plakların görüntülenmesi, miyokardiyal perfüzyonun değerlendirilmesinde non-invazif bir yöntem olarak umut vericidir.

## **2.8. Rekonstrüksiyon ve Reformasyonların Oluşturulması**

Olgularda aksiyel plandaki kaynak görüntülerin tamamının mutlaka değerlendirilmesi gereklidir. Bununla birlikte özel bilgisayar yazılımları ile ‘multiplanar reformasyon (MPR)’, ‘surface shaded display (SSD)’, ‘maksimum intensite projeksiyon (MIP)’ veya ‘volume rendering tekniği (VRT)’ yöntemleri ile iki veya üç boyutlu değişik planlarda görüntüler oluşturulabilir (71, 74). Bu görüntüler aksiyel plandaki görüntülerin incelenmesinde gözden kaçan ayrıntıların saptanmasında yardımcı olabilir. Ayrıca klinisyenler patolojinin kafada daha kolay canlandırılması nedeniyle bu görüntüleri tercih etmektedir.

### **2.8.1. Multiplanar Reformasyon**

MPR’da damarlar koronal, sagittal ya da bu iki plana göre değişik açılardaki planlarda kesitsel olarak gösterilir. Reformat planının dışındaki damar ve yapılar vizüalize edilmez.

### **2.8.2. Maksimum İntensite Projeksiyon**

MIP yönteminde incelenen volüme giren en parlak vokseller seçilerek görüntü oluşturulur. MIP’te belirli volüm içerisinde farklı lokalizasyondaki voksellerden tek bir düzlemde iki boyutlu görüntüler elde edilir. Damar duvarındaki kalsifikasyonu lümendeki kontrast maddeden en iyi ayıran tekniktir (75).

### **2.8.3. Surface Shaded Display**

SSD yönteminde eşik değerleri seçilerek belirli atenüasyona (Hounsfield Units) sahip voksellerden bilgi elde edilir. Elde edilen hacim bilgisi yüzey bilgisine çevrilerek objelerin üç boyutlu yüzey görüntüleri oluşturulur. Seçilen eşik değerlere

göre görüntü deęiŖeceęi için küçük çaplı damarların görüntülenmesinde yalancı stenoz ve oklüzyon gibi durumlar ortaya çıkabilir. Bu yüzden en az kullanılan yöntemdir (76) .

#### **2.8.4. Üç Boyutlu Volüm Rendering Tekniği**

Özellikle koroner arteryal ağacın üç boyutlu (3D) gösterimi için kullanılan en yaygın teknoloji volüm rendering tekniğidir. Çoğunlukla iki boyutlu aksiyel imajları 3D anatomik görüntüler olarak hayal etmek, özellikle radyolog olmayanlar için zordur. 3D postprosesing genellikle tortiyöz koroner arterlerin komplike anatomilerinin gösterimi ve bilgisinin taŖınımında kullanılan güncel bir yöntemdir (77, 78).

Hem 3D volüm evirim (rneğin MIP, VRT) hem de 3D yüzey evirim (SSD), ilgilenilen volümü tanımlayan ve onu 3D imajda temsil edilmemesi gereken yapılardan ayırdeden bir iŖleme (segmentasyon) ihtiyaç duyar. evrimde hangi yapıların katılacağı veya dıŖlanacaęını kontrol amacıyla data kümesinin manipülasyon iŖlemine tabi tutulmasına kurgulama (editing) denir. Pozitif editing 3D imajda kalmasını istediğimiz, negatif editing ise uzaklaŖtırmak istediğimiz yapıları iŖaretleme iŖlemidir. Segmentasyon için optimum eŖik değeri, bir yapıyı gerçek-tam büyüklüğünde belirleyen değerdir. Segmentasyona uğratılacak volümü tanımlamak için bir eŖik değer ya da BT sayıları aralığı kullanılır; bu iŖleme threshold tekniği denir. Threshold azaltıldığında daha çok voksel gösterilen objeye iŖtirak edeceğinden obje çap-hacmi artar. Bu durum parsiyel volüm etkisini kompanse edip daha kk objelerin daha gerçekçi tanımlanmasını sağlayabilir. Threshold arttırıldığında daha az sayıda voksel obje gösterimine gireceğinden objenin görülen çap-hacmi azalır. Bu, uçan pikseller ve dŖk atenasyonlu yapıların sperimpozisyonunu elimine edebilir, ama yalancı darlık görünümü gibi artefaktları arttırır (79).

#### **2.8.5. Curved Planar Reformat (CPR)**

Bu gösterim, özellikle kalsifiye yapıda tek bir damarın incelenmesinde kullanılan bir tekniktir. Curved planar reformat tekniğinde kullanıcı farklı referans imajları kullanarak reformat planı elde etmektedir. Günümüzde curved planar

reformat görüntüleri oluşturan otomatik, yarı-otomatik yazılım programları kullanılmaktadır (80, 81).

## **2.9. Kontrast Maddeler**

Bir organ ya da yapının radyolojik olarak görünebilir olması için farklı yoğunlukta yapı veya doku ile komşuluk göstermesi, çevrenmesi gerekir. Etraf yapılardan yeterli düzeyde ayrıştırılmayan dokuların görünür hale getirilebilmesi için verilen maddelere kontrast madde denir (82).

### **2.9.1. Kontrast Maddelerinin Sınıflandırılması**

Radyoloji pratiğinde kullanılan kontrast maddeleri pozitif ve negatif kontrast maddeler olmak üzere ikiye ayrılır (83). Negatif kontrast madde olarak hava, oksijen, karbondioksit gibi ajanlar kullanılabilir. Nispeten daha yaygın olarak kullanılan pozitif kontrast maddeler ise alt gruplara ayrılarak incelenebilir: Ağır metal tuzları (baryumlu kontrast maddeler) ve iyotlu bileşikler (84, 85).

İyotlu bileşikler suda çözünen (triiodobenzoik asit) ve yağlı-suda çözünmeyen (di-iyodopiridin) olarak iki gruba ayrılabilir. Suda çözünenler ise kendi içinde iki alt gruba daha ayrılır: iyonik ve iyonik olmayan. Bu iki grup da kimyasal formülasyonuna göre mono ve dimerik olarak sınıflandırılabilirler. Bu gruplandırmaya ek olarak iyotlu kontrast maddeler osmolalitelere göre de sınıflandırılabilirler: Yüksek, eşit (izoosmolar) ve düşük osmolaliteli. Ancak düşük osmolaliteliden kastedilen, osmolalitenin kana göre düşük olması değil, yüksek osmolalitedeki kontrast maddelere göre düşük osmolalitede olmasıdır.

### **2.9.2. Kontrast Maddelerin Yan Etkileri**

Kontrast maddelerin yan etkilerinin büyük kısmı tedavi gerektirmez ve minör reaksiyonlar olarak adlandırılır. % 1-2 oranında değişen sıklıkta ilaç tedavisi gerektiren ancak yaşamı tehdit etmeyen yan etkiler gözlenebilir. % 0,05-0,1 sıklıkta yaşamı tehdit edici ciddi etkiler gözlenebilir.

Kontrast maddelere karşı oluşabilecek reaksiyonlar allerjik (anafilaktoid) ve kemotoksik olarak ikiye ayrılır. Kemotoksik reaksiyonlar kontrast maddenin dağıldığı damar ve dokular içerisinde geliştirdiği spesifik etkilere bağlı olarak ortaya çıkar. Bu etkiler kontrast maddenin veriliş yeri ve hızı, dozu, osmolalitesi, konsantrasyonuyla birebir alakalıdır. Kemotoksik etkiler intravenöz enjeksiyonlarda, intraarteryel enjeksiyonlara göre bolus infüzyonda drip infüzyona göre daha azdır. Kemotoksik reaksiyonlara örnek olarak veriliş yerinde ısı artışı, ağrı, renal hasar, dolaşım bozukluğu, eritrosit-endotel hasarı ve kardiyak depresyon verilebilir.

Nefrotoksisite intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası ortaya çıkabilecek majör komplikasyonlardan biridir. Enjeksiyondan sonraki 3 gün içinde, böbrek fonksiyonlarında ani bozulma ile kendini gösterir. Kontrast madde kaynaklı nefrotoksisitede serum kreatinin düzeyi alt sınırın en az % 25'i nispetinde bir artış gösterir. Bazı yazarlar klinik olarak anlamlı akut böbrek yetmezliği tablosu için % 50'lik bir artışın olması gerektiğinden bahsederler. Başka bir sebep olmaksızın serum kreatinin konsantrasyonunun 44 µmol/L (0,5 mg/dl) üzerinde artış göstermesi de kontrast madde kaynaklı nefrotoksisite için tanı kriteridir (86, 87).

Klinikte, non-iyonik düşük osmalar ya da izoosmalar kontrast maddeler kullanılmaktadır. Bu maddelerin iyot konsantrasyonları da 300-400 mgI/ml dir.

### **2.9.3. BT Anjiyografide Kontrast Madde Kullanımı**

BT anjiyografide kontrast madde kullanımı hasta ve incelemenin özelliklerine göre değişmekle birlikte bazı genel prensipler içerir.

Kontrast madde genellikle kalbe yakın geniş bir damar yolundan ve genellikle sağ antekubital venden uygulanır.

Kontrast madde sonrası serum fizyolojik uygulaması ile çizgilenme artefaktları ve kullanılan kontrast madde miktarı azaltılır. Serum fizyolojik uygulaması için tek ya da çift hazneli enjektörler kullanılabilir.

Uygulanan kontrast maddenin damar lümeninde görüntüleme süresince eşit konsantrasyonda kalması gereklidir. Monofazik enjeksiyonlarda kontrast madde sabit hızda uygulanır ve kısa süreli bir arteryel atenüasyon zirvesi oluşur. Bifazik

enjeksiyonlarda, kısa süreli yüksek hızlı kontrast madde uygulamasını daha düşük hızlı kontrast madde enjeksiyonu takip eder. Bifazik enjeksiyon ile kontrast madde konsantrasyonu bir plato oluşturur ki bu daha homojen bir kontrastlanma sağlar.

Zamanlama kontrast madde uygulamasında önemli bir parametredir. Kontrast maddenin incelenecek damarda en yüksek konsantrasyona ne zaman ulaşacağı, kalp atım hızı, kardiyak output, kan hacmi gibi parametrelerle değişkenlik gösterir. Bu nedenle test bolus enjeksiyonu, bolus tracking gibi metodlar rutin olarak kullanılır (71,81,82).

Enjeksiyon hızını artırarak yüksek atenüasyon değerleri amaçlanır. Klinikte 4-6 ml/sn kullanımı yaygındır. Uzun süreli arteriyel kontrastlanma sağlamak için enjeksiyon volümünün artırılması gerekir. Yüksek iyot konsantrasyonuna sahip kontrast madde kullanımı daha yüksek arteriyel kontrastlanma sağlar. Venöz yatakta kalan kontrast maddenin tamamının kullanımını sağlayarak kontrastlanma miktarını artırmak amacıyla kontrast madde sonrası serum fizyolojik uygulanması gerekir.

Düşük kardiyak output, yüksek ve uzun süreli arteriyel kontrastlanmaya neden olur. Geniş vücut yüzey alanı ise kontrastlanmanın dilüsyonuna ve pik arteriyel kontrastlanmada azalmaya neden olur (88).

#### **2.9.4. ÇKBT Anjiyografide Kontrast Madde Enjeksiyonu ile İlgili Parametreler**

BT anjiyografide en önemli noktalardan biri de kontrast maddenin vasküler yapılar içindeki en yüksek konsantrasyonu sırasında taramanın gerçekleştirilmesidir. Hastanın kardiyovasküler durumuna bağlı olarak kontrast maddenin incelenecek vasküler yapılarda en üst konsantrasyona ulaşması değişiklik göstermektedir (74). BT anjiyografide, özellikle ÇKBT cihazları kullanıldığında inceleme süresinin çok kısa olması nedeniyle uygun gecikme zamanının ayarlanması çok önemlidir (71, 74). Gecikme zamanının belirlenmesinde en sık olarak kullanılan yöntem hastanın yaşı, kardiyovasküler durumu göz önünde tutularak tahmini bir gecikme zamanının verilmesidir. Bu yöntemin en önemli avantajı kolay uygulanabilir olmasıdır, ancak her zaman iyi sonuçlar vermemektedir. Diğer sık kullanılan bir yöntem de inceleme öncesi 10–15 ml kadar bir kontrast maddenin verilmesi ve birbiri ardına BT kesitleri

olarak dolaşım zamanının ölçülmesine dayanan test-bolus yöntemidir (74, 89). Test-bolus yönteminin dezavantajları; hem toplam inceleme süresinin uzaması hem de kullanılan kontrast madde miktarının artmasıdır. Bu yöntemlerin dışında kontrast maddenin varışını otomatik veya yarı-otomatik olarak saptayan ve taramayı buna göre başlatan sistemler de vardır. Bunlardan en önemlisi ÇKBT sistemlerin yazılımında mevcut olan "bolus tracking" otomatik tetikleme yöntemidir. Otomatik tetikleme yöntemi ile BT anjiyografide, örneğin çıkan aortaya region of interest (ROI) yerleştirilir ve görüntüleme kontrast madde önceden belirlenen eşik HU değerine ulaştığında başlar. Yarı otomatik tetikleme yönteminde (manuel süre start) vasküler yapılar içinde kontrast madde görüldüğü anda tarama manuel olarak başlatılır (90, 91).

### 2.10. Radyasyon Dozu

ÇKBT ile daha yüksek rezolüsyonda görüntü elde etmek için daha ince kesitler ve daha küçük pitch'ler kullanılması gerekmektedir. Bu hastaya verilen dozu artırmak demektir. Yeni cihazlarda buna bir miktar çözüm için pitch düşürülürse kendiliğinden tüp akım miktarı düşürülmekte ya da vücut kalınlığı ile orantılı olarak doz ayarlaması yapılmaktadır. Ekspozur faktörü (mAs/slice)= tüp akımı (mA)x gantri dönüşü (sn)/pitch/kesit başına şeklinde hesaplanabilir. Bu değerlerde yapılan değişiklikler hastanın alacağı doz miktarında farklılıklara yol açacaktır. ÇKBT teknolojisindeki gelişmeler sayesinde görüntü kalitesinde kayıp olmaksızın hastanın aldığı doz bir ölçüde azaltılabilmektedir. Rubin ve arkadaşları, ÇKBT ile klasik anjiyografinin karşılaştırıldığı yayınlarında ÇKBT ile yapılan anjiyografide hastanın 3,9 kat daha az doz aldığını hesaplamışlardır (92). Çalışmalarında radyasyon dozunun, büyük oranda kullanılan teknik ve hastanın vücut yapısına bağlı olduğunu göstermişlerdir. Radyasyon dozu göz önüne alındığında tüm vücut incelemelerinde ÇKBT anjiyografi, klasik anjiyografiye oranla daha avantajlıdır. Efektif doz ise, ÇKBT incelemesi yapılan kişinin belki de en fazla ilgileneceği kısım olan, alınan radyasyon dozunun muhtemel sağlık risklerinin tiplerini ve sonuçlarını bildirir. Efektif dozun SI birimi miliSieverttir (mSv).

### **2.10.1. Radyasyon Enerjisi Birimi**

Herhangi bir X-ışını enerjisi, kendisini doğuran ve katottan salınan elektronun enerjisine bağlıdır. Elektronun enerjisi ise hızı ile doğru orantılıdır. Katot ile anot arasına ne kadar yüksek voltaj tatbik edilirse elektronun hızı da o derece yüksek olacağından pratik uygulamalarda X-ışınının kalitesi, dolayısıyla penetrasyon özelliği arttırılmak istendiğinde voltaj arttırılmalıdır.

### **2.10.2. Absorplanmış (Soğrulan) Doz Birimi**

Soğrulan radyasyonun belirlenmesi için radyasyon absorpsiyon dozu veya soğrulan doz olarak bilinen geleneksel rad birimi tanımlanmıştır. Rad'ın SI'ye göre yeni birimi Gray (Gy)'dir. Gray; bir ışınlama esnasında, ortama 1 Joule /kilogram (J/kg) enerji aktaran radyasyon dozuna verilen isimdir.

### **2.10.3. Biyolojik Doz Birimi (Doz Eşdeğeri)**

Radyasyonun canlı dokularda soğrulan miktarını ifade etmek için biyolojik doz birimi kullanılmaktadır. Biyolojik doz biriminde, radyasyonun biyolojik etkisi sadece radyasyonun canlı dokulara aktardığı enerji miktarına değil aynı zamanda radyasyonun cinsine ve diğer bazı faktörlere bağlıdır.

Biyolojik dozun geleneksel birimi “Roentgen equivalent of man” sözcüklerinin baş harflerinden oluşturulmuş “rem”dir. Rem'in SI sistemdeki yeni birimi sievert (Sv)'tir.

### **2.10.4. Radyasyonun Hücre Üzerine Etkileri**

İyonlaştırıcı radyasyon, enerjisini canlı hücre ve dokulara aktararak hücre etkileşiminden biyolojik hasarların görülmesine dek birbirini takip eden fiziksel (elektriksel), fiziko-kimyasal, kimyasal ve biyolojik olayları başlatır.

Radyasyonun hücrede oluşturduğu etkiler ve biyolojik değişiklikler saniyelerden 20-30 yıla kadar varan zaman aralığında gelişebilir. Bu etkiler; hücresel

hareketlerde yavaşlama veya durma, büyümede gecikme veya durma, hücrel metabolizmada ve hücrenin bölünmesinde (mitoz çoğalmasında) anormalliklerdir.

### **2.10.5. Radyasyonun Somatik ve Genetik Etkileri**

Radyasyonun vücuttaki doku ve hücrelerde oluşturabileceği hasar, somatik (bedensel) ve genetik olarak ikiye ayrılır. Vücuttaki atom ve moleküllerin radyasyonla etkileşmesi sırasında, organizma tarafından soğrulan enerji ölçüsünde, ışınlanan kişide biyolojik etkiler meydana gelir. Bu etkilere, iyonlaştırıcı radyasyonun somatik etkileri denir. Yani somatik etkiler, ışınlanan kişilerin kendisinde radyasyon dozunun absorpsiyonu ile ortaya çıkar. Alınan radyasyon dozu, somatik etkilere ilave olarak üreme hücrelerini etkileyebilir. Dolayısıyla radyasyonun etkisi, radyasyona maruz kalan kişilerin nesillerinde de görülebilir. Buna iyonlaştırıcı radyasyonun genetik etkileri denir.

#### **2.10.5.1. Radyasyonun Somatik Etkileri**

Somatik hasar erken (birdenbire) veya geç ortaya çıkabilir. Somatik hasarlar rastlantısal olmayan doz bağımlı (*deterministik*) ve rastlantısal doz bağımsız (*sitokastik*) olmak üzere iki şekilde olmaktadır.

Alınan doz ne kadar düşük seviyede tutulursa, radyasyonun kötü etkilerinin ortaya çıkma olasılığı o derecede azaltılmış olacaktır.

#### **2.10.5.2. Radyasyonun Genetik Etkileri**

İyonize radyasyonla ışınlama sonucu oluşan DNA ve kromozom hasarları tamir edilebilir, tamir edilmeden kalabilir veya yanlış tamir edilebilir.

DNA'nın ışınlanmasının 3 ana sonucu vardır; hücre ölümü, malignite gelişimi ve genetik hasar.



## 2.11. Vücutun Normal Fizyolojik Dengesi, Oksidan ve Antioksidanlar

### 2.11.1. Serbest Radikaller

Aerobik solunum yapan organizmalarda ortamda bulunan oksijen kullanımının doğal sonucu olarak reaktif oksijen türleri (ROT) oluşmaktadır. Serbest radikaller, en dış yörüngelerinde paylaşılmamış bir veya birden fazla elektron taşıyan moleküllerdir. Bu moleküllerin çoğu oksijen veya nitrojen merkezli bileşiklerdir ve oldukça kararsızdırlar. Bu moleküller çevrelerindeki moleküllerle çabucak reaksiyona girme ve son yörünge elektronlarını paylaşma eğilimindedirler.

Oksijen radikalleri, biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisidir. Oluşan radikaller, eşleşmemiş tek elektronları nedeniyle çok kararsızdırlar ve hızla ortamdaki kaybolurlar. Kararsız yapıları nedeniyle radikaller tek elektronlarını başka bir moleküle verebilir (redüksiyon) veya başka bir molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon).

Serbest radikal oluşturan kaynaklar ekzojen ve endojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Zehirli gazlar, radyasyon, sigara dumanı, kanserojen maddeler ve pestisitler en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynaklarıdır (93). Endojen serbest radikal üretim kaynakları ise endoplazmik retikulum, redoks döngüsü, mitokondriyal elektron transport sistemi, araşidonik asit metabolizması, fagositoz, otooksidasyon, oksidan enzimlerin reaksiyonlarıdır (94, 95).

Serbest radikaller organizma için zararlıdır ve genel olarak “oksidanlar” olarak adlandırılırlar. “Oksidanlar” dediğimiz bu yıkım ürünlerinin yol açtığı biyolojik hasarlar için “oksidatif stres” tanımı kullanılmaktadır.

Oksidatif stres günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Oksidatif stresin genellikle karbonhidrat, protein, lipid ve DNA metabolizması üzerindeki toksik etkilerinden dolayı hastalıklara yol açtığı savunulmuştur. ROT aşırı miktarda üretildiğinde veya enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri yetersiz kaldığında zincirleme tepkimelerle hücre hasarı veya ölümü gerçekleşebilir. Ayrıca ROT’lar hücre zarındaki proteinlerle tepkimeye girip nörotransmitter fonksiyonlarını bozabilir (96).

Organizmada en fazla öneme sahip serbest radikaller şunlardır;

### **Süperoksit Radikali ( $O_2^-$ ):**

Moleküler oksijene tek elektron eklenmesi ile ortaya çıkan serbest radikale süperoksit radikali denir. Hem çevresel etkenler, hem de organizmalardaki enzimatik ve enzimatik olmayan tepkimelerle en çok ve en kolay oluşan oksijen radikali süperoksit radikalidir. Serbest süperoksit radikal anyonu ( $O_2^-$ ) hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelir (97, 98).

Süperoksit dismutaz  $O_2^-$  ile reaksiyona girerek  $H_2O_2$  oluşturabilir, ortamdan bir proton alarak perhidroksi radikalini ( $HO_2$ ),  $H_2O_2$  ile tepkimeye girip hidroksil radikalini, nitrik oksit radikaliyle ( $NO^-$ ) reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturabilir (99, 100).

### **Hidroksil Radikali ( $OH^-$ ):**

Hidroksil iyonu, bilinen en reaktif radikaldır. Amino asitler, nükleik asitler, organik asitler ile reaksiyona girebilir. Tek atom halinde ve bir elektronu eksik olan oksijen ile  $H^+$ 'in birleşmesinden oluşur. Gamma radyasyona maruz kalma gibi diğer bazı etkileşimlerde de dokularda hidroksil radikali oluşabilir (101).

### **Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ ):**

Oksijene iki elektron katılması ve süperoksit radikalinin bir elektron alması ile peroksit iyonu oluşmasıdır. Peroksit iyonu ortamdaki hidrojen iyonları ile birleşerek hidrojen peroksidi oluşturur (102, 103). Zayıf bir oksidandır; ancak geçiş metalleri varlığında, en reaktif ve hasar verici radikal olan hidroksil radikali ( $OH^-$ ) oluşumuna yol açması nedeniyle en önemli ROT'lardan biridir. Biyolojik önemi hidroksil radikali için kaynak oluşturmasıdır (102).

## **2.11.2. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri**

Serbest radikallerin vücudun normal fizyolojik dengesi içinde çok farklı etkileri bulunmaktadır. Bu etkiler aşağıda gösterilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Serbest Radikallerin Etkileri (104)

Serbest Radikallerin Etkileri	
1.Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri	Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olurlar,
2.Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri	Hücre zarının akışkanlığını ve geçirgenliğini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar,
3.Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri	Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar,
4.Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri	DNA hasarlarının oluşumunda yer alan endojen reaksiyonlar oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır.

### 2.11.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizmaları mevcuttur. Hücreler savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı koymaktadır. Savunma sistemleri serbest radikal tutucuları ve bazı enzimlerden oluşurmaktadır. Savunma sistemlerinde öncelikle enzim sistemleri etkili olmaktadır (104). Antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak ikiye ayrılır. Antioksidanlar aşağıda gösterilmiştir (Tablo 4).

**Tablo 4.** Antioksidanlar(105)

Antioksidanlar:	
A. Enzimatik Antioksidanlar	B. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar
1. Glutasyon Peroksidaz (GPx)	1. Vitamin C (Askorbik Asit)
2. Süperoksit Dismutaz (SOD)	2. Karoten (Vitamin A ön maddesi)
3. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	3.Vitamin E ( $\alpha$ -Tokoferol)
4. Katalaz	4. Melatonin
5. Glutation-S-Transferazlar (GST)	5. Diğerleri; Seruloplazmin, albumin, ürik asit, bilirubin, sistein, transferin ve laktoferrin
6. Glutasyon Redüktaz	

Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı yaparlar. Çinko, bakır ve selenyum gibi eser elementler bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (105). Ekstraselüler aralıkta, membranlarda ve hücre içinde oksidan ve antioksidanlar arasında bir denge vardır. Endojen serbest radikal süpürücülerin üretimi (bunlar antioksidan olarak bilinir), oksidanların üretimine eş zamanlı atış gösterir. Oksidanlar poliansature yağ asitlerine, membran lipidlerine, böylece membranların akışkanlığının kaybı sonucu lipid peroksidasyonuna neden olurlar. Membran potansiyelleri değişir ve sonunda hücre membranının rüptürüne neden olurlar (106, 107).

Antioksidan savunma sistemi zayıfladığında vücut hücreleri ve dokuları disfonksiyon veya hastalık geliştirmeye daha yatkın hale gelirler. Böylece, yüzlerce hastalığın oluşması veya oluşumunun hızlanması şeklinde karşımıza çıkabilir. Yeterli antioksidan düzeylerinin fazlaca doz aşılardan sürdürülmesi, çok sayıda hastalık durumunu önlemek veya kontrol altına almak için gereklidir.

#### **2.11.4. Total Oksidan Kapasite - Antioksidan Kapasite – Oksidatif Stres İndeksi**

Total oksidan kapasiteye en büyük katkıyı endojen olarak vücutta sentezlenen serbest oksijen moleküllerinin yan ürünleri sağlamaktadır. Reaktif oksijen türleri, metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilir ve organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelmesine sebep olurlar. Bunlar enzimatik ve nonenzimatik antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılır. Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini gibi proteinler yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjistik olarak çalışmaktadırlar. Bazı durumlarda oksidanlardaki artış ve antioksidanlarda azalma önlenemez. Oksidan/antioksidan denge, oksidatif taraf lehine kayar. Sonuç olarak, 100' den fazla hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir (108). Oksidatif stresin rol oynadığı düşünülen süreçler şunlardır (109, 110):

- Sigara içimiyle ilişkili hastalıklar
- Nörodejeneratif süreçler
- Sistemik amiloidoz
- Romatoid artrit
- Respiratuar distres sendromu
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Obezite
- Ateroskleroz
- Diyabetes mellitüs
- Multipl skleroz
- Yaşlanma
- Gastrik ülser
- Katarakt

Vücuttaki oksidatif stresi ve antioksidan kapasiteyi değerlendirmek için oksidan ve antioksidan moleküllerin bireysel ölçümü yerine total olarak ölçümünü sağlayan yöntemler yaygınlaşmaktadır (111, 112). Total oksidan status (TOS) düzeyinin, total antioksidan status (TAS) düzeyine oranlanmasıyla oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanmaktadır. OSİ vücudun oksidan antioksidan dengesinin yönünü belirtir.

### **2.11.5. DNA Hasarı ve Comet Assay Analizi**

#### **2.11.5.1. DNA Hasarı**

DNA yapısının korunması genetik bilginin nesilden nesile sağlıklı olarak aktarılabilmesi için oldukça önemlidir. Yapısındaki bazlar üzerindeki polar gruplar DNA'nın fonksiyonunu belirler. Her bir insan hücresinin DNA'sında günde yaklaşık 104 adet kodlanamayan veya yanlış kodlamaya neden olan hasar meydana

gelmektedir. DNA üzerinde meydana gelen hasarlar spesifik onarım sistemleri tarafından onarılır. Eğer hasar DNA onarım kapasitesini aşacak düzeyde ise veya DNA onarım sistemleri kalıtsal veya edinsel olarak defektif ise DNA hasarı kısa sürede replikasyon, transkripsiyon ve protein sentezinin durmasına, proteolitik aktivitenin uyarılmasına, uzun vadede ise mutasyon ve kromozom anomalilerine neden olur (113, 114). Düşük düzeyde DNA hasarı onarılır. Ağır düzeyde ise apoptotik süreç sonucu hücre ölümü gerçekleşir. Orta düzeyde hasarlar ise çoğu kez mutasyon ile sonuçlanır. DNA hasarı kendiliğinden veya çevresel faktörlerin etkisiyle oluşabilmekteyken en önemli nedeni baz kaybıdır ve bunun sonucunda kayıp olan bölgelerde hem replikasyon etkilenir hem de kolay zincir kırıkları oluşur. Fiziksel ve kimyasal ajanlar da DNA hasarına sebep olabilirler. İyonizan radyasyon fiziksel etkenlerin başında gelir. Hem radyasyon enerjisinin direk etkisi ile hem de radyasyonla açığa çıkan enerjiyle oluşan hidroksil radikalleri gibi moleküllerin DNA ile etkileşimi sonucu DNA kırıkları oluşabilmektedir. UV ışınları diğer bir fiziksel etkidir. UV ışınlarının etkileri çapraz bağlanmalar, primidin dimerleri oluşumu ve zincir kırıklarıdır. Kimyasal ajanlar içerisinde alkilleyici maddeler, nitröz asit, platinum türevleri gibi çapraz bağlayıcılar ve sitokrom P450 sistemi ile metabolize edilen ksenobiyotikler (aromatik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aflatoksinler, fenitoin, warfarin, rifampin vb.) sayılabilir. Bu maddelerin DNA hasarı oluşturma yolları alkilleme, oksitleme, çapraz bağlar oluşturma veya DNA kırıkları yapmaktır. Oksidatif DNA hasarı endojen (bazı tepkimeler sonucu oluşan oksijen radikallerince) veya ekzojen (iyonizan radyasyon ve çeşitli kimyasallarca) olarak oluşabilir. Serbest oksijen radikalleri ve nitrojen radikalleri dış yörüngelerinde çiftlenmemiş elektron bulundurması nedeniyle DNA ile kolayca etkileşerek oksidatif baz modifikasyonu ve DNA zincir kırıkları oluşturabilirler.

### **2.11.5.2. Comet Assay**

#### **2.11.5.2.1. Tarihçe**

Comet assay, tek hücre jel elektroforezi olarak bilinen, hücrelerde DNA hasarını belirlemek için kullanılan, hızlı, oldukça duyarlı, kantitatif bir tekniktir. Spesifik hücrelerde DNA hasarı ilk kez 1978 yılında Rydberg ve Johanson

tarafından, lam üzerinde agaroz jel içine gömülü hücrelerin hafif alkali ortamda membranlarının parçalanması sonucu DNA sarmallarının kısmi açılması sağlanarak belirlenmiştir. Tek hücre jel elektroforezi ilk defa 1984 yılında Ostling ve Johanson isimli iki İsveç’li bilim adamı tarafından geliştirilmiştir. Bu teknikte mikroskop lamı üzerine agaroz jel içine gömülü hücreler yoğun tuz ve deterjan içeren lizis çözeltisinde bekletilerek membranları parçalanır. Nötr pH’ta kısa süreli elektroforez uygulanarak yüksek oranda zincir kırığı içeren DNA’nın sağlam DNA’ya göre daha hızlı anoda hareket etmesi sağlanır. DNA göçünün miktarı, etidyum bromür boyası ve floresans yoğunluğunun mikroskopta ölçülmesiyle belirlenir. Fakat nötr pH’da çift sarmallı DNA hasarı tespit edilip tek sarmallı DNA tespit edilemediğinden bu yöntemin kullanımı kısıtlanmıştır (115). 1988 yılında Singh ve arkadaşları elektroforezi kuvvetli alkali (pH>13) ortamda uygulayarak bu sorunu aşmıştır (116). Günümüzde comet assay, Singh ve arkadaşlarının geliştirmiş olduğu tekniği kullanarak yapılmaktadır. Görüntü analizleriyle, hücre nükleusundan göç eden DNA kırıklarının oluşturduğu kuyruklu yıldız görünümünün incelenmesi ve bu görüntü üzerinde bazı ölçümlerin yapılması esasına dayanır. En sık olarak da alkali comet assay versiyonu kullanılır. Comet assay DNA hasarı ölçümünün yanısıra hücrel DNA tamir kapasitesi hakkında da bilgi verir. DNA tamiri bozulmuş veya genetik olarak DNA hasarı tetiklenmiş hücreleri görme ve hasar oranını belirleme olanağı sunar (117, 118). Son yıllarda comet assay, belirli DNA dizilerine spesifik işaretli probolar kullanılarak floresan in situ hibridizasyon tekniği ile birleştirilmiştir. FISH comet olarak adlandırılan bu teknikte dizi veya gen spesifik hasar tespit edilebilmektedir (119).

#### **2.11.5.2.2. Klinik Araştırma ve Comet Assay**

Comet assay’in klinik araştırmalarda kullanılması, çeşitli hastalıkların patojenik mekanizmalarının anlaşılmasına önemli katkı sağlamıştır. Bazı kalıtsal hastalıkların prenatal tanısında, kansere duyarlılığın belirlenmesinde, kanser tedavisinin takibinde kullanılabilir. Diyabetes mellitus, katarakt, glokom, bazı kornea hastalıkları, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, polikistik over sendromu ve alzheimer gibi hastalıklarda artmış DNA hasarı comet assay ile gösterilmiştir. Postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinin, tiryakilerde

sigaranın DNA üzerine etkileri incelenmiştir. Reprodüktif tedavide erkek infertilitesi mevcut olgularda sperm DNA bütünlüğü yine bu yöntemle test edilmiştir.

#### **2.11.5.2.3. Comet Assay Analizi**

Çevresel faktörlerin etkisiyle ve normal metabolik süreç içerisinde hücre içerisinde DNA hasarı oluşabilmektedir. Kritik genlerde meydana gelen tamir edilemeyen hasarlar hücrenin kendi fonksiyonlarını yürütememesine sebep olur. Bunun sonucunda kanser gibi hastalıkların olasılığında artış meydana gelmektedir (120).

Comet assay veya tek hücre jel elektroforez yöntemi hücrede DNA hasar ölçümünde sıkça kullanılan bir tekniktir. Elektroforetik bir alanda hasarlı DNA fragmanları ve DNA kırıklarının sağlam DNA'dan ayrılması esasına dayanır. Kuyruklu yıldız şekli mikroskop altındaki klasik görüntüsüdür. Bu kuyruklu yıldız görüntüsünde, görüntü analiz programlarıyla yapılan bazı ölçümler sonrası çeşitli ölçüm ve oranlar belirlenir (120).

#### **2.11.5.2.4. Ölçüm Sonuçlarını Değerlendirme**

Kuyruklu yıldızın baş kısmını nükleustaki sağlam genetik materyal, kuyruk kısmını ise yer değiştiren hasarlı genetik materyal oluşturur. Bu iki bölge arasında değişik ölçümlerle DNA hasarı sayısal olarak ifade edilir. Kuyruk Momenti ve Kuyruk DNA yüzdesi bu analiz sonuçlarından en sık kullanılanlarıdır. Kuyruk Momenti göç eden genetik materyal ve bununla ilişkili kuyruktaki DNA miktarı göz önünde tutularak indüklenmiş DNA hasarı için uygun bir indeks olarak değerlendirilmektedir (120).

#### **2.11.5.2.5. Comet Analizinde DNA Hasar Seviyesini Etkileyen Faktörler**

Sağlıklı ve tedavi almayan kişilerde DNA hasarını etkileyen faktörler yaş, hava kirliliği, sigara, egzersiz, diyet, cinsiyet, güneş ışığı, enfeksiyon, mevsim ve meslek olarak sayılabilir (121).



### 3. MATERYAL ve METOD

#### 3.1. Çalışma Kapsamı

Eylül 2014- Mayıs 2015 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda 128 kesit BT cihazı (Definition AS, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) ile pulmoner BT anjiyografi tetkiki yapılan toplam 123 hasta çalışmaya dahil edildi.

#### 3.2. Hasta Seçimi ve Hazırlığı

Anamnezinde bilinen kontrast madde alerjisi, böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin > 1,5 mg/dl), gebelik, tetkike uyumsuzluk (solunum sıkıntısı, genel durum bozukluğu, hipertiroidi, epilepsi) oluşturacak olguların pulmoner BT anjiyografi tetkiki yapılmadı.

Hastanın sağ üst ekstremitesinde antekübital venden 20 gauge ile damar yolu açıldıktan sonra gantriye supin pozisyonda yerleştirildi. Hastalar kontrast madde enjeksiyonu sonrası, uygulanan kol tarafından başlayarak tüm vücuda yayılan sıcaklık ve miksiyon ihtiyacı hissi olacağı, endişelenmemesi gerektiği, çekim boyunca hareketsiz kalmanın ve 'nefes tut' komutuna uymanın tetkik kalite ve güvenilirliğini arttıracığı şeklinde bilgilendirildi.

#### 3.3. Çekim Protokolü

Pulmoner BT anjiyografi çekimleri için üç farklı kV değeri kullanılarak sırasıyla grup I (80 kV), grup II (100 kV) ve grup III (120 kV) üç grup oluşturuldu.

Tüm çekimler 128 kesit BT cihazında (Definition AS, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) gerçekleştirildi. İlk önce taranacak bölgeyi belirlemek için supin pozisyonda apeks ve her iki kostadyafragmatik sinüsleri içine alacak şekilde skenogramlar alındı. Daha sonra kontrast madde enjeksiyonunu takiben inspiryumda, apekten akciğerlerin bitimine kadar kesitler alındı. Kontrast maddenin antekübital venden otomatik enjektörle 50-60 ml (370/100 mg/ml) 4 ml/sn

hızla verilmesini takiben 30 ml serum fizyolojik 4 ml/sn hızla bolus olarak gönderildi. Kontrast madde ve salin uygulamaları için iki başlı otomatik enjektör (Stellant, Medrad, Inianola, USA) kullanıldı.

Görüntüleme için 'bolus tracking' yöntemi kullanıldı. Ana pulmoner arter santrale yerleştirilen ROI için tetik değer 90 HU olarak belirlendi. Kontrast madde ve salin infüzyonu sonrasında (7 sn) APA düzeyinden bir saniye aralıklarla kesitler alınırken tetik değere ulaşıldığında 2 saniye gecikme süresi verilerek toraks girim düzeyinden diyafragma düzeyine kadar kraniokaudal yönde kesitler alındı.

Tetkik süresi; hastadan hastaya değişmekle birlikte ortalama 2-2,5 sn, kolimasyon; 0,6 mm, gantri rotasyon zamanı; 300 msn olarak ayarlandı. Cihaz tarafından otomatik belirlenen referans miliamper-saniye (mAs) değeri tüm hastalarda 150 mAs olarak saptandı. Tarama mesafesi alınan skenogramlarda hastaya göre değişmekte ve ortalama değer  $29,41 \pm 2,97$  cm idi. Üç grup karşılaştırıldığında tarama mesafeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Çalışmada kullanılan ÇKBT cihazında dedektör 64 sıralı 0,6 mm'lik elemanlara ve birbirinden bağımsız olarak 128 adet veri toplama kanalına sahip olup 128 x 0,33 mm'lik izotropik rezolüsyon oluşturabilmekteydi. Pitch değeri cihaz tarafından otomatik olarak ayarlanmış ve 1,25 olarak saptandı.

### **3.4. Görüntülerin Değerlendirilmesi ve Yorumlanması**

Elde olunan görüntüler workstationda (Leonardo, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) gönderilerek incelendi. Dansite ölçümleri 0,6 mm kalınlığında elde edilen BT anjiyografi görüntüleri üzerinde yapıldı. Elde edilen imajlar görüntü kalitesi, pulmoner arter opasifikasyonu ve hareket artefaktları yönünden literatürde belirtilen skalar kullanılarak değerlendirildi (122).

Tetkikler acil şartlarda gerçekleştirildiğinden hastaların boy ve kilo değerleri elde olunamadı. Bu nedenle gruplar arasındaki homojenite farklılığının karşılaştırılmasında vücut kitle indeksi yerine cilt altı yağ doku kalınlığı kullanıldı. Cilt altı yağ doku kalınlıkları her hasta için APA düzeyinden geçen kesitlerde vertebral kolon posteriorundan ölçüldü.

Sağ ve sol pulmoner arter dalları incelenerek trombüs bulunan segmentler tanımlandı. Emboli dışında tespit edilen ek bulgular kaydedildi. Her hasta için bilateral apikal ve bazal pulmoner arter dallarının orta-distal birleşim düzeylerinde, ana pulmoner arterde dansite ölçümleri yapıldı.

Opasifikasyonunu değerlendirmek için en az 2 cm<sup>2</sup> (2-2,5 cm<sup>2</sup>) çapında ROI kullanılarak APA ve periferel pulmoner arterlerde ortalama dansite değerleri ölçüldü. Periferel pulmoner arterlerin apikal ve bazal kesimlerdeki segmental veya subsegmental bölümlerinde dansite ölçümleri gerçekleştirildi. Apikal kesim için arkus aortanın üst ve alt sınırları arasında, bazal kesim için ise inferior pulmoner venler ile diyafragma arasında kalan bölge seçildi.

Pencere ayarları olarak mediastinal yapılarda; width 700 HU ve level 80 HU, akciğer parankiminde; width 1200 HU ve level 600 HU seçildi. Tüm parametrik ölçümler aksiyel planda yapıldı.

Görüntü kalitesi 5 derecelik bir skala kullanılarak iki farklı uzman radyolog tarafından subjektif olarak değerlendirildi;

- I Tanısal olmayan, kötü görüntü kalitesi,
- II Tanısal güvenilirliği azaltan düşük görüntü kalitesi,
- III Orta derecede, ancak tanı için yeterli görüntü kalitesi,
- IV İyi görüntü kalitesi,
- V Küçük yapılarda da iyi ayırım sağlayabilen mükemmel görüntü kalitesi

Görüntü kalitesi değerlendirmesinde mediasten, akciğerler, ana pulmoner arter, toraks dışındaki karaciğer parankimi ve diğer üst abdomene ait yapılar dikkate alındı.

Pulmoner arter opasifikasyonunu derecelendirmek için yine 5 derecelik bir skala kullanılarak iki farklı uzman radyolog tarafından subjektif değerlendirme yapıldı;

- I Vasküler opasifikasyon yok, PTE tanısı imkansız
- II Minimal vasküler opasifikasyon
- III Yeterli vasküler opasifikasyon

IV İyi vasküler opasifikasyon

V Mükemmel vasküler opasifikasyon

Hareket artefaktları da 5 derecelik bir skala ile iki farklı uzman radyolog tarafından subjektif olarak değerlendirildi;

I Masif, tanı imkansız

II Belirgin, tanı koymaya engel

III Belirgin, ancak tanı koymaya engel değil

IV Hafif

V Yok

### **3.5. Pulmoner BT Anjiyografide Alınan Radyasyon Doz Hesaplaması**

Pulmoner BT anjiyografi tetkiki, alınan efektif doz tahmini için oldukça güvenilir olduğu gösterilmiştir (123). Efektif doz hesaplamasında Avrupa Çalışma Grubu tarafından BT’de kalite kriterleri kılavuzunda önerilmiş bir metod kullanıldı (123, 124). Bu metod ile efektif doz, doz uzunluk çarpımı (dose-length product, DLP, mGy.cm) ve incelenen anatomik bölge olan göğüs bölgesi için bir dönüşüm katsayısının ( $k=0,017 \text{ mSv.mGy}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ ) çarpımından türetilmekte olup, doz-uzunluk çarpımı hastanın tetkikin kapsadığı uzunluk boyunca aldığı dozun bir göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Efektif doz hesaplaması için kullanılan DLP değerleri her pulmoner BT anjiyografi tetkiki için cihaz tarafından otomatik olarak verilen protokol üzerinden elde olundu.

### **3.6. Hastalardan Kan Numunesi Toplanması**

Kontrast madde verilmek üzere açılmış olan damar yolundan, çekim öncesinde ve çekim sonrasında aydınlatılmış ortam eşliğinde 5'er ml venöz kan örnekleri alındı. Venöz kan örneklerinin 2 ml'si heparinli tüpe, 3 ml'si ise jelli biyokimya tüpüne alındı. Alınan numuneler daha sonra oksidatif strese bağlı DNA kırıklarının tespitinde kullanılacak olan comet analizi için 500 µl heparinize kan + 100 µl dimethyl sulphoxide (DMSO) + 400 µl Roswell Park Memorial Institute

(RPMI) 1640 Medium olarak cryo tüpler içinde hazırlandı ve çalışılıncaya kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı (125). Jelli biyokimya tüpüne aktarılan kanların fibrini ayrılması 15 dakika (dk) bekletildi. Daha sonra 5000 rpm'de 10 dk santifüj edilerek serum kısmı ayrıldı. Sonrasında elde edilen serumla oksidan ve antioksidan enzimler çalışılmak üzere porsiyonlanıp eppendorf tüplerinde  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

### 3.7. Comet Analizi

Çalışmak üzere uygun koşullarda cryo tüplerde bekletilen numunelerin ilk olarak hücreler  $37^{\circ}\text{C}$ 'de su banyosunda çözümleri sağlandı. Daha önceden üzeri % 0,5'lik normal erime noktasına sahip agaroz (NMA) ile kaplanmış lam üzerine aktarıldı. Katılaştıktan sonra 2. tabaka olarak üzerine yine % 0,5'lik düşük erime noktalı agaroz (LMA) ilave edildi. Bu iki tabakalı jel hazırlandıktan sonra hücrelerin deterjanlı solüsyon içerisinde (lisis tamponu (20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  proteinaz)) 2 saat bekletilerek parçalanması sağlandı. Lam alkali ya da nötral bir tampon içeren ( $4^{\circ}\text{C}$ 'de 20 dk) elektroforez tankına yerleştirilip, DNA'nın açılması için bir süre beklendikten sonra elektroforez gerçekleştirildi (300 mA, 25 V, 30 dk). Elektroforez sonrasında lam nötralizasyon tamponu ya da fosfat tamponu (PBS) ile yıkanıp kurutuldu ve florokrom (50  $\mu\text{l}$  etidyum bromür) bir boya ile boyandı. Etidyum bromidle boyanan preparatlar Olympus marka florasan mikroskop altında 40X objektifte incelendi. Sonuçlar kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti cinsinden değerlendirildi. Bahsedilen tüm işlemler, çevre kaynaklı DNA hasarını önlemek amacıyla karanlık ortamda yapıldı.

### 3.8. Kullanılan Malzemeler ve Aletler

- 1- Soğutmalı santrifüj: Hettich MR5415 (Almanya),
- 2- Soğutmalı mikro santrifüj: Nüve MR5415 (Türkiye),
- 3- Benmari: Nüve TGR667 (Türkiye),
- 4- Hassas terazi: Shimadzu SPB 33 (Japan),
- 5- Vorteks: Iso Lab NM 100 (Almanya),

- 6- Otomatik pipetler: Brand (Almanya), Iso Lab (Almanya),
- 7- pH metre: Iso Lab NY78 (Almanya),
- 8- Manyetik karıştırıcı: Iso Lab NGG660 (Almanya),
- 9- Elektroforez cihazı yatay: Cleaver scientific CSL-COM40 (İngiltere),
- 10- Elektroforez güç kaynağı: Cleaver scientific Omnipac mid Cs300V (İngiltere),
- 11- Spektrofotometre: Shimadzu U5800 (Japan),
- 12- Mikrodalga Fırın: Beko GFG778 (Türkiye),
- 13- Kristal spektro küveti: Iso Lab (Almanya),
- 14- Fleurosan mikroskop: Olympus BM50 fleurosan mikroskop (Japan).

### **3.9. Kullanılan Kimyasal Maddeler**

Çalışmamızda kullandığımız maddeler analitik saflıktadır. Kullanılan kimyasal maddelerden aşağıda belirtilenler; Sigma ve Merck firmalarından elde edilmiştir.

1. Tiyobarbiturik asit (TBA),
2. Trikloroasetik asit (TCA),
3. 1,1,3,3-Tetraetoksipropan (TEP),
4. Bovin serum albümin,
5. Commassia Brilliant Blue G-250 reaktifi,
6. Sodyum klorit,
7. Titriplex® III (ethylenedinitrilotetraacetic acid disodium salt dihydrate),
8. Trizma Base,
9. Triton X-100,
10. Agaroz,
11. Tris hidroklorit,

12. Histopaque®,
13. Dimetil sulfoksid (DMSO),
14. Sodyum hidroksit,
15. Amonyum nitrat,
16. Slicotungstic asit hidrat,
17. Formaldehit Solüsyonu,
18. Sodyum karbonat-anhidroz,
19. Çinko sülfat,
20. Hidroklorik Asit (HCL),
21. Asetik asit % 1'lik,
22. Nitrik asit %50'lik,
23. Etidyum bromür,
24. TAS reaktifi,
25. TOS reaktifi.

### **3.10. Comet Analizi ve Oksidan Antioksidan Enzim Tayinleri İçin Kullanılan Çözeltiler**

#### **Lizis Solüsyonu (500 ml stok solüsyon)**

2,5 M NaCl

100 mM EDTA

10 mM Trizma Base

Tartılıp distile su ile 500 ml'ye tamamlandı.

100 ml çalışma solüsyonu:

% 1 Triton X-100 1ml

% 10 DMSO 10 ml

Balon jojeye alındı. Üzeri stok solüsyon ile 100 ml'ye tamamlandı. +4 °C'de soğutuldu. Bahsedilen solüsyon her çalışmadan önce taze olarak hazırlandı.

#### **Alkali Elektroforez Tamponu (300 mM NaOH/1mM EDTA)**

500 ml elektroforez tamponu:

300 mM NaOH

1 mM Na<sub>2</sub>EDTA karıştırıldı. Distile su ile hacim 500 ml'ye tamamlandı. pH>13 olmasına dikkat edildi ve soğuk kullanıldı.

#### **Nötralizasyon Tamponu**

100 ml Nötralizasyon tamponu:

400 mM Tris HCL'in distile su ile hacmi 100 ml'ye tamamlandı. pH HCl ile 7,4'e ayarlandı.

#### **Boyama solüsyonu**

Stok etidyum bromür; 10 mg etidyum bromür 50 ml distile suda eritildi.

Seyreltik etidyum bromür; stok boyama solüsyonundan 100 µl alınarak distile su ile 10 ml'ye tamamlandı. Ependorflara porsiyonlanıp, çalışma esnasında her preperata 50 µl uygulanarak floresan mikroskopta değerlendirildi.

#### **STOK PBS (1 litre):**

NaCl

KCl

KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>

Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>

Tris HCl

Stok PBS için uygun oranlarda karıştırılıp hacmi distile su ile 1 litreye tamamlandı. 10 kat dilüe edilerek kullanıldı.

#### **Lamların Hazırlanması**

Lamlar hot plate cihazında ısıtıldı ve sıcak kalması sağlandı.



1- 50 mg (0,05 gr) NMA + 5 ml 1/10 dilüe edilmiş PBS de eritildi. Kabarcık kalmayınca kadar kaynatıldı ve 60 °C suda bekletildi.

2- NMA dan her bir lama 100 µl dökülerek lama froti şeklinde yayıldı ve donması için soğuk yüzeyde bekletildi.

**NMA:**

% 1,5 NMA (75 mg NMA, 5 ml 10X PBS içinde)

**LMA:**

% 0,75 LMA (37,5 mg LMA, 5ml 10X PBS içinde)

1- Kat: % 1,5 NMA

2- Kat: 75 µl hücre + LMA karışımı

3- Kat: 75 µl LMA

- ✓ PBS pH 7,5 olmalı
- ✓ Hücreler mutlaka 1X PBS ile yıkandı, aksi taktirde hücrelerde kalan protein ve serum agarozun düşmesine neden olur.
- ✓ LMA ve hücre oranı ayarlandı ve 15 µl hücre, 100 µl LMA ile karıştırıldı.
- ✓ LMA'nın donduğundan emin olundu.
- ✓ Hazırlık aşamasında nemli kutular kullanıldı.
- ✓ Lizis solüsyonu mutlaka buz soğukluğundaydı. Lizis için yaklaşık 1 saat +4 °C'de bekletildi.
- ✓ Elektroforez solüsyonu mutlaka <20 °C, buz soğukluğunda kullanıldı.

### **3.11. Comet Analiz Basamakları ve Değerlendirme**

#### **3.11.1. Comet Analiz Basamakları**

1- 0,5 ml histopaque 1077 + 0,5 ml tam kan ilave edildi (kan sızdırma tarzında ilave edildi).

- 2- 2100 rpm'de 30 dk oda sıcaklığında santrifüj edildi.
- 3- Tüpte oluşan iki tabaka arasındaki bulanık kısımdan 500 µl çekildi.
- 4- Çekilen hücre kısmı 500 µl 1/10 dilüe PBS ilave edilerek 1 kez yıkandı (1600 rpm 10 dk)
- 5- Süpernatant atıldı, kalan pelette hücreler vardı, hücreler çok yoğunsa 1/10 PBS ile sulandırıldı.
- 6- 40 mg (0,04 gr) LMA + 4 ml 1/10 dilüe PBS de eritildi, kaynatıldı, 37°C su içine alındı.
- 7- Hücreler 180 µl LMA ile karıştırıldı.
- 8- Karışımdan 80 µl çekilir ve NMA olan lamlara dökülerek üzeri lamelle kapatıldı, 5 dakika +4°C de bekletildikten sonra lamel çıkarıldı.
- 9- Lamlar bir kutu içine alındı. Üzerine lisiz solüsyonu dökülerek 60 dk lizis için beklendi.
- 10- 60 dakika sonra lisiz solüsyonundan çıkarıldı ve distile su ile yavaşça yıkandı.
- 11- Lamlar soğuk elektroforez tamponu olan tanka alındı. 30 dk adaptasyon için tankta bekletildi.
- 12- Daha sonra 300 mA-25 V da 25 dk elektroforezde yürütüldü.
- 13- Elektroforezden sonra lamlar çıkarıldı, kağıt havlu üzerine alındı ve nötralizasyon tamponunda şale içerisinde bekletildi. Üzeri kapatılır ve bu nemli bir şekilde 2 gün bekleyebilir. Hemen çalışılacaksa 80 µl boya solüsyonu lamlara dökülerek boyanması sağlandı.
- 14- Uygulama çift olarak uygulandı.
- 15- Lamel kapatılarak floresan mikroskopta slaytlar değerlendirildi.
- 16- Okuma 3 saat içinde yapıldı.

### 3.11.2. Değerlendirme

- 1- Numune başına 100 adet hücre değerlendirildi (her slaytta 50 hücre). 400X'de skorlama yapıldı. (Etidyum bromür için floresan mikroskop, 488 nm dalga boyunda).
- 2- Değerlendirilen her slayt kodlandı.
- 3- DNA kırıkları 5 kategoride değerlendirildi:

0=Hasarlanmamış hücreler, 4= Maksimum kuyruk uzunluğuna sahip olan hücreler ve maksimum hasara uğramış hücreler. Bunun için her numunede hücre sayımı yapılırken (toplam 100 hücre sayıldı) hasarlanma derecesine göre hücreler 0-4 arası skorlandırılıp, numunedeki her bir skora ait hücre sayısı kaydedildi (Resim 1).

4- Hasarlanmış hücrelerin frekansı hasarlanmamış (sınıf 0) ve 1, 2, 3 ve 4'üncü sınıflara ait hasarlanmış hücrelerin toplam sayısının, her uygulamada sayılan hücrelerin toplam sayısına bölünerek bulundu. 100 nukleoid için toplam skor, her sınıftaki hasarlanmış hücre sayısını sınıf numarası ile çarparak bulundu (Manoharan and Banerjee tarafından modifiye edilmiş olan fomüle göre).

$$\text{Total skor} = (0 \times n_0) + (1 \times n_1) + (2 \times n_2) + (3 \times n_3) + (4 \times n_4)$$

n: her grupta analiz edilen hücre sayısı

5- Total skor, 0'dan (hiç hasar görülmeyen 100 hücre) 400'e kadar (tüm hücreler hasarlanmış, grup 4) değer alabilir.

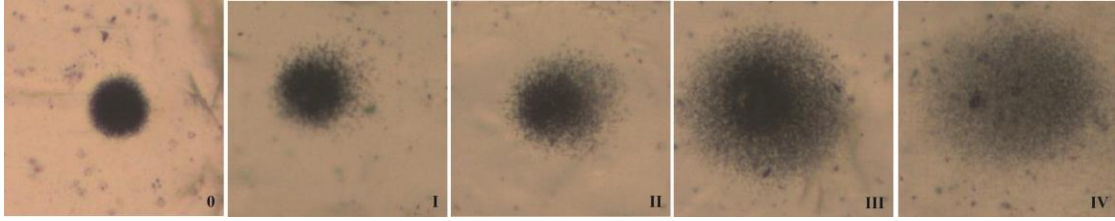
6- Ekstrakla muamelenin gösterdiği antigenotoksisitenin indirgeme yüzdesi bu formüle göre hesaplanır (126).

$$\text{indirgeme yüzdesi} = \frac{A' \text{ nin ortalama değeri} - B' \text{ nin ortalama değeri}}{A' \text{ nin ortalama değeri} - C' \text{ nin ortalama değeri}} \times 100$$

A: Genotoksik madde uygulanan gruptaki hücre sayısı (pozitif kontrol)

B: Genotoksik madde ve ekstrakt uygulanan gruptaki hücre sayısı

C: Negatif kontrol



**Resim 1.** Comet skorlama kriteri

### 3.12. Antioksidan Enzim Yöntemleri

#### 3.12.1. MDA Düzeyinin Saptanması

MDA, lipid peroksidasyonunun önemli bir belirleyicisidir. Lipid peroksidasyon ürünlerinden olan malondialdehid (MDA) ölçümü için Draper ve Hadley'in çift ısıtma yöntemi kullanılmıştır. Metodun prensibi TCA ile çöktürme işleminden sonra MDA-TBA (Tiobarbitürik asit) kompleksinin 532 nm'de (Shimadzu UV-1601, Almanya) verdiği absorbansın ölçülmesi esasına dayanır. Sonuçlar, MDA-TBA kompleksinin 532 nm'deki ekstinsiyon katsayısından ( $1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ) yararlanılarak nanomol/gr protein olarak hesaplandı (127).

#### 3.12.2. Dokuda Protein Tayini

Homojenize edilen örneklerin süpernatantlarında mikroprotein düzeyleri Bredford yöntemi ile manuel spektrofotometre ile ölçülmüştür (128). Standartların absorbans değerleri ile oluşturulan optik dansite-konsantrasyon grafiği çizildi ve tüm numuneler bu standart grafiğe göre hesaplandı. Sonuçlar mikroprotein düzeyine bölünerek dokuda enzim aktivitesi olarak verildi.

#### 3.12.3. Total Oksidan Sistem Tayini (TOS)

Erel tarafından geliştirilen kolorimetrik yöntemle çalışıldı (111). Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülen testte, kalibratör olarak hidrojen peroksit kullanıldı. Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyona oksitlerler ve bu durumda ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange

ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülür. Birim  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eqv/L olarak ifade edilir.

#### 3.12.4. Total Antioksidan Sistem Tayini (TAS)

Erel tarafından geliştirilen kolorimetrik yöntemle çalışıldı (112). Bu yöntemde  $\text{Fe}^{2+}$ -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. 2,2-azinobis- (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS radikali) ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak antioksidan konsantrasyonuna ve antioksidan kapasiteye göre mavi ve yeşil rengini kaybetmektedir. Bu renk değişikliği, absorbans değeri 660 nm'de ölçülerek değerlendirme yapıldı. Renk değişimi ile örnek içindeki antioksidan miktarı arasında ters ilişki bulunmaktadır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanıldı. Reaksiyon hızı standart yöntem olan Trolox ile kalibre edildi. Birimi Trolox equivalent/L olarak ifade edilir (129).

#### 3.12.5. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Örneklerin oksidatif stres indeksi (OSİ), örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeylerinin, örneklerin toplam antioksidan status (TAS) oranına yüzdesi olarak belirtildi. Hesaplama önce TAS testinin birimindeki mmol değeri TOS testindeki gibi mikromol birimine çevrildi. Sonuçlar Arbitrary Units olarak ifade edildi (130). TAS için birim; mmol Trolox equivalents/L, TOS için ise  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equiv./L olarak ifade edilir.

OSİ (arbitrary unit) =  $[(\text{Total peroxide, } \mu\text{mol/L}) / (\text{TAS, } \mu\text{mol Trolox equivalent/L}) \times 100]$ .

### 3.13. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme bilgisayar ortamında SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin homojen dağılıp dağılmadıkları Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile kontrol edildi. Homojen dağılan veriler için parametrik testler, homojen dağılamayan veriler için ise nonparametrik testler kullanıldı. Nonparametrik veriler için Kruskal Wallis, Ki-kare, Mann Whitney-U testleri kullanıldı. Parametrik veriler için ise one-way ANOVA ve post hoc Bonferroni testi kullanıldı.  $p < 0.05$ 'ten küçük değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta Populasyonu

Çalışmaya dahil edilen toplam 123 hastanın 59'u (% 48) kadın, 64'ü (% 52) erkek ve yaş ortalamaları  $58.28 \pm 20.29$  idi (Tablo 6- 9). Yaş dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Cilt altı yağ doku kalınlıkları, ana pulmoner arter (APA), sağ pulmoner arter (RPA) ve sol pulmoner arter (LPA) çapları arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Çalışmaya dahil 123 olgunun 86 (% 69,9)'sında PTE saptanmadı. Pulmoner arter içerisindeki trombüsler 21 (% 17,1) olguda periferik (segmental ve subsegmental dallarda), 15 (% 12,2) olguda ise hem ana hem de periferik pulmoner arter trasesinde ve 1 (% 0,8) olguda ise şüpheli olarak izlenmiştir. Gruplar arasında PTE pozitifliği yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p = 0.130$ ) (Tablo 5).

APA dansitesi, apikal ve bazal dansiteye baktığımızda; grup I ve grup II arasında istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.001$ ) ve grup II'de azalmıştır. Benzer şekilde Grup I ve grup III arasında istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0.001$ ) ve grup III'de azalmıştır.

Gruplar arasında görüntü kalitesi ( $p = 0.119$ ), opasifikasyon ( $p = 0.782$ ), ve hareket artefaktı ( $p = 0.248$ ), değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

**Tablo 5.** Hastaların gruplara göre PTE tanıları

	PTE (-)		Segmental		Ana+Segmental	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Grup I	13 (% 59,1)	14 (% 70)	8 (% 36,4)	3 (% 15)	-	3 (% 15)
Grup II	16 (% 72,7)	17(%89,5)	3 (% 13,6)	-	3 (% 13,6)	2 (% 10,5)
Grup III	13 (% 65)	13 (% 65)	2 (% 10)	5 (% 25)	5 (% 25)	2 (% 10)

PTE: Pulmoner tromboemboli

**Tablo 6.** Hastaların demografik verileri ortalama±std sapma

	Hasta Sayısı	Ortalama	Std. Sapma
Yas	123	58,28	20,29
Total DLP	123	180,60	108,10
Efektif Doz	123	3,07	1,83
Total mAs	123	1453,51	273,34
PTE	122	0,4180	0,7023
APA çapı	123	27,08	4,53
RPA çapı	123	21,72	4,14
LPA çapı	123	20,82	3,39
APA dansitesi	123	434,22	181,75
APIKAL dansite	123	521,35	210,01
BAZAL dansite	123	490,52	197,31
YD KALINLIGI	123	15,82	7,09

DLP: Dose-length product, mAs: Miliamper- Saniye, PTE: Pulmoner tromboemboli, APA: Ana pulmoner arter, RPA: Sağ ana pulmoner arter, LPA: Sol ana pulmoner arter, YD: yumuşak doku



Demografik verilerin gruplara göre dağılımına baktığımızda;

**Tablo 7.** Grup I için hastaların demografik verileri ortalama±std sapma

	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Std. Sapma</b>
Yas	42	59,69	19,23
Total DLP	42	74,52	16,65
Efektif Doz	42	1,26	0,28
Total mAs	42	1369,16	244,92
PTE	41	0,4146	0,63149
APA çapı	42	26,99	4,63
RPA çapı	42	22,12	4,67
LPA çapı	42	20,99	3,62
APA dansitesi	42	568,14	184,72
APIKAL dansite	42	668,19	211,69
BAZAL dansite	42	636,83	202,79
YD KALINLIGI	42	15,61	5,94

DLP: Dose-length product, mAs: Miliamper- Saniye, PTE: Pulmoner tromboemboli, APA: Ana pulmoner arter, RPA: Sağ ana pulmoner arter, LPA: Sol ana pulmoner arter, YD: yumuşak doku

**Tablo 8.** Grup II için hastaların demografik verileri ortalama±std sapma

	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Std. Sapma</b>
Yas	41	55,14	21,69
Total DLP	41	160,17	32,63
Efektif Doz	41	2,72	0,55
Total mAs	41	1428,34	238,56
PTE	41	0,3171	0,68699
APA çapı	41	27,09	4,58
RPA çapı	41	21,46	4,21
LPA çapı	41	20,18	3,56
APA dansitesi	41	393,65	131,36
APIKAL dansite	41	475,29	160,97
BAZAL dansite	41	448,43	147,31
YD KALINLIGI	41	14,54	7,54

DLP: Dose-length product , mAs: Miliamper- Saniye , PTE: Pulmoner tromboemboli, APA: Ana pulmoner arter, RPA: Sağ ana pulmoner arter, LPA: Sol ana pulmoner arter , YD: yumuşak doku

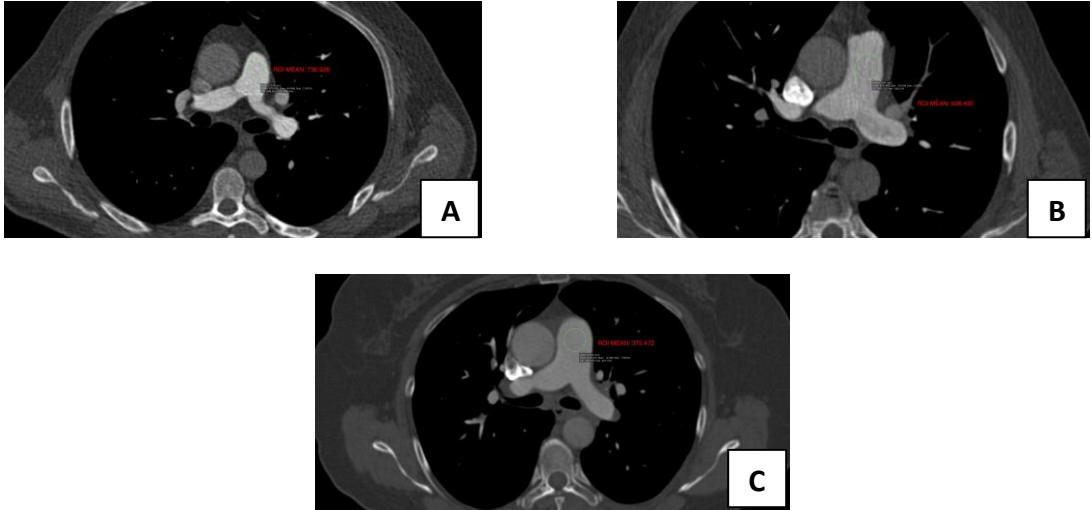
**Tablo 9.** Grup III için hastaların demografik verileri ortalama±std sapma

	Hasta Sayısı	Ortalama	Std. Sapma
Yas	40	60,02	20,01
Total DLP	40	312,95	68,23
Efektif Doz	40	5,32	1,15
Total mAs	40	1567,87	300,91
PTE	40	0,52	0,78
APA çapı	40	27,18	4,47
RPA çapı	40	21,57	3,49
LPA çapı	40	21,31	2,93
APA dansitesi	40	335,20	136,63
APIKAL dansite	40	414,40	164,63
BAZAL dansite	40	380,05	137,35
YD KALINLIĞI	40	17,36	7,60

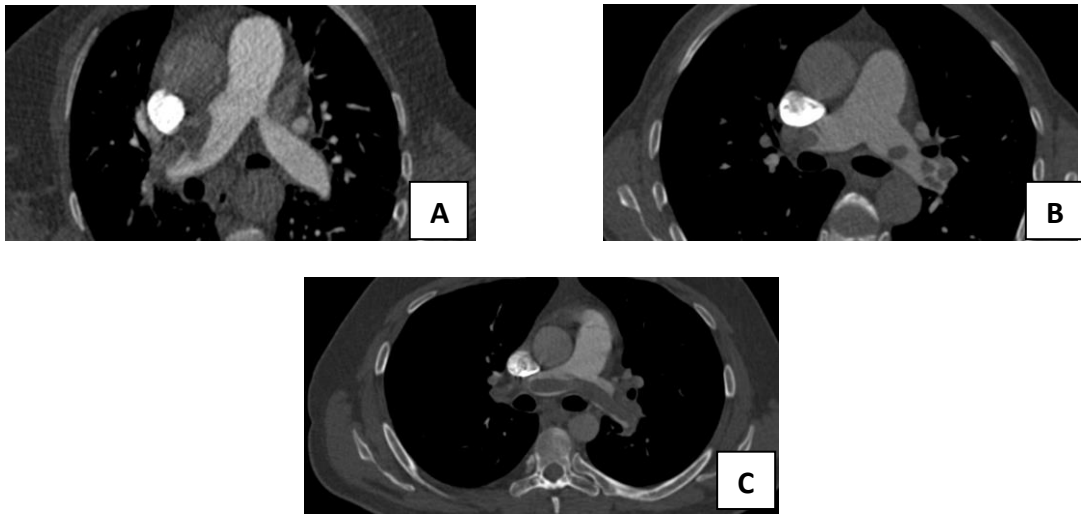
DLP: Dose-length product , mAs: Miliamper- Saniye , PTE: Pulmoner tromboemboli, APA: Ana pulmoner arter, RPA: Sağ ana pulmoner arter, LPA: Sol ana pulmoner arter , YD: yumuşak doku

#### 4.2. Klinik ve Patolojik Bulgular

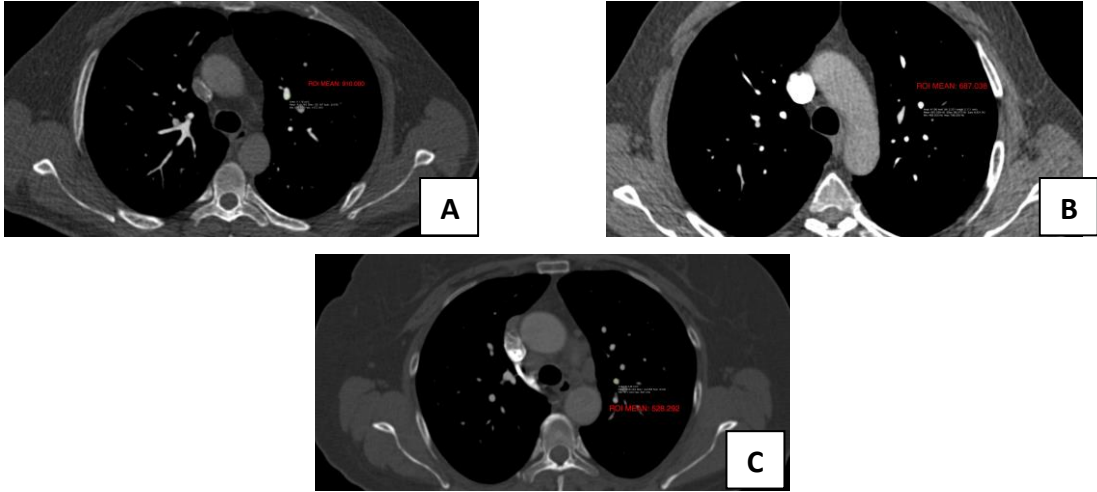
Nefes darlığı pulmoner BT anjiyografi tetkiki için en sık başvuru semptomu olarak karşımıza çıktı. Trombüs toplam 15 olguda santral ve periferik pulmoner arterlerde, 21 olguda ise sadece periferik pulmoner arterlerde (segmental ve subsegmental dallarda) trombüs saptandı. Pulmoner BT anjiyografi tetkikinde pulmoner arter dışında pulmoner-extrapulmoner bulgular arasında fark saptanmadı. Pulmoner-extrapulmoner bulgular; APA, sağ ve sol pulmoner arter çaplarında genişleme (32 =%26), mediastinal lenfadenopati (27 =%21), plevral efüzyon (35 =%28), fibroatektatik değişiklik (53 =%43), amfizem (21 =%17), hava kistleri (24 =%19), mozaik patern (39 =%31), konsolidasyon (14 =%11), infiltrasyon (47 =%38), akciğer malinitesi ile uyumlu kitle lezyon (2 =%1,6), pulmoner ödem (2 =%1,6), asendan aort genişlemesi (3 =%2,4), aberan sol subklavian arter (1 =%0,8), bronşiektazi (9 =%), tetkike dahil kesitlerde perihepatik-perisplenik sıvı (1 =%0,8), plonjen guatr (3 =%2,4), nefrolitiazis (1 =%0,8), kolelitiazis (5 =%4), karaciğerde ve böbrekte hipodens lezyon (8 =%9,8), sürrenal lezyon (2 =%1,6), hiatal herni (6 =%4,8), inferior pulmoner ven trombüsü (1 =%0,8) ve intraabdominal multiple LAP'lar (1 =%0,8) olarak saptandı.



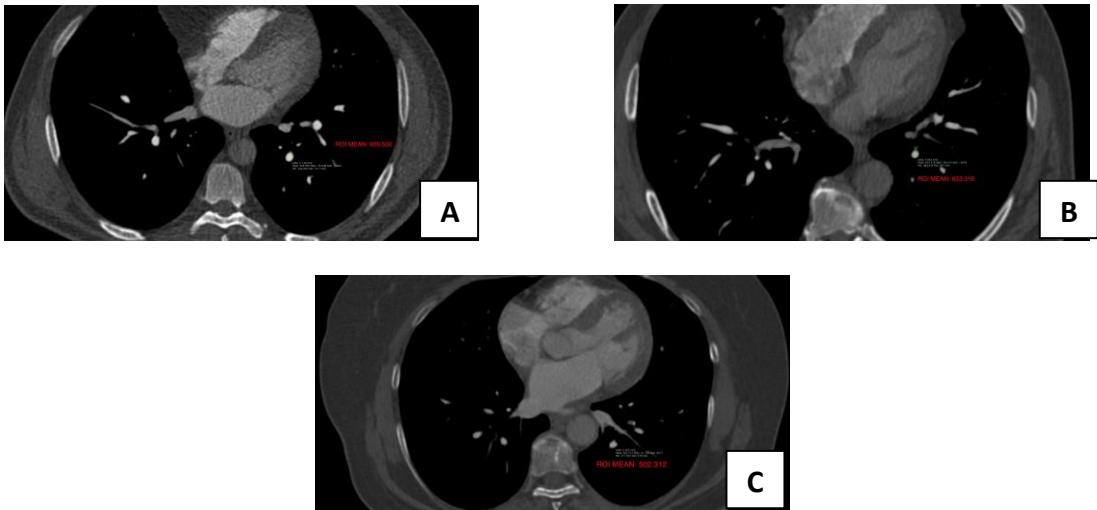
**Resim 2.** Pulmoner trunkusta (APA) 80(A), 100(B) ve 120(C) kV’de dansite ölçüm örnekleri ( ortalama dansite değerleri 80 kV=730.926, 100kV=506.495, 120 kV=375.472)



**Resim 3. (A-C).** 80, 100 ve 120 kV’de çekilen pulmoner BT anjiyografi tetkiklerinde pulmoner trunkus (APA), sağ ve sol ana pulmoner arterlerde emboli örnekleri



**Resim 4.** Apikal pulmoner arterde sırasıyla 80, 100 ve 120 kV’de dansite ölçümü ( ortalama dansite değerleri 80 kV=910.000, 100kV=687.038, 120 kV=528.292)



**Resim 5.** Bazal pulmoner arterde sırasıyla 80, 100 ve 120 kV’de dansite ölçümü ( ortalama dansite değerleri 80 kV=906.500, 100kV=633.316, 120 kV=502.312)

### 4.3. Pulmoner BT Anjiografi Tetkikinde Pulmoner Arterlerin Dansite Ölçüm Sonuçları

APA, apikal ve bazal pulmoner arter segmentlerinde her üç grubun dansite (ROI) değerleri; Grup I (APA:  $568,14 \pm 184,72$  HU, Apikal:  $668,19 \pm 211,69$  HU, Bazal:  $636,83 \pm 202,79$  HU), grup II (APA:  $393,65 \pm 131,36$ , Apikal:  $475,29 \pm 160,97$  HU, Bazal:  $448,43 \pm 147,31$  HU), grup III (APA:  $335,20 \pm 136,63$  HU, Apikal:  $414,40 \pm 164,63$  HU, Bazal:  $380,05 \pm 137,35$  HU) olarak ölçülmüş olup grup I ve grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p < 0.001$ ) ve grup II’de azalma saptanmıştır. Benzer şekilde Grup I ve grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p < 0.001$ ) ve grup III’de azalma saptanmıştır (Tablo 10).

**Tablo 10.** Pulmoner arterlerin değerlendirilmesinde istatistiksel ölçümler

	<b>Grup I (80 kV)</b>	<b>Grup II (100 kV)</b>	<b>Grup III (120 kV)</b>
<b>APA</b>	$568,14 \pm 184,72$ HU	$393,65 \pm 131,36$ HU	$335,20 \pm 136,63$ HU
<b>Apikal</b>	$668,19 \pm 211,69$ HU	$475,29 \pm 160,97$ HU	$414,40 \pm 164,63$ HU
<b>Bazal</b>	$636,83 \pm 202,79$ HU	$448,43 \pm 147,31$ HU	$380,05 \pm 137,35$ HU

### 4.4. Pulmoner BT Anjiografi Skorlama Sonuçları

Grupların hiçbirinde görüntü kalitesi skorları grade 1 (tanısal olmayan, kötü görüntü kalitesi) ve grade 2 (tanısal güvenilirliği azaltan düşük görüntü kalitesi) olarak yorumlanmadı. Görüntü kalitesinin değerlendirilmesinde en düşük skorlar grup 1 (80 kV)’de elde edildi. Grup 1’deki 6 olguda görüntü kalitesi skoru grade 3 (orta derecede, ancak tanı için yeterli) olarak yorumlandı (Tablo 11). Grup I ve II, grup I ve III ile grup II ve III arasında görüntü kaliteleri yönünden saptanan farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

Pulmoner arter opasifikasyonunun skorlamasında her 3 grupta ortalama değer 4,5'in üzerinde bulundu ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Grupların hiçbirinde görüntüyü olumsuz şekilde etkileyen hareket artefaktı ve bu açıdan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık ( $p > 0.05$ ) saptanmadı (tablo 11).

**Tablo 11.** Pulmoner arter dışı parametrelerin değerlendirilmesinde skorlar

	<b>Grup I (80 kV)</b>	<b>Grup II (100 kV)</b>	<b>Grup III (120 kV)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Görüntü kalitesi</b>	4,30± 0,71	4,48 ± 0,50	4,62 ± 0,49	p > 0.05
<b>Opasifikasyon</b>	4,69 ± 0,60	4,73± 0,44	4,67 ± 0,47	p > 0.05
<b>Hareket artefaktı</b>	4,66 ± 0,61	4,39 ± 0,80	4,55 ± 0,63	p > 0.05

#### 4.5. Pulmoner BT Anjiyografide Alınan Radyasyon Doz Miktarları

Pulmoner BT anjiyografi tetkiki ile alınan efektif doz tahmini için oldukça güvenilir olduğu gösterilmiş, Avrupa Çalışma Grubu tarafından BT'de kalite kriterleri kılavuzunda önerilmiş bir metod kullanıldı (123,124). Bu metod ile efektif doz, doz uzunluk çarpımı (dose-length product, DLP, mGy.cm) ve incelenen anatomik bölge olan göğüs bölgesi için bir dönüşüm katsayısının ( $k=0.017 \text{ mSv.mGy}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ ) çarpımından türetilmekte olup, doz-uzunluk çarpımı hastanın tetkikin kapsadığı uzunluk boyunca aldığı dozun bir göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Efektif doz hesaplaması için kullanılan DLP değerleri her pulmoner BT anjiyografi tetkiki için cihaz tarafından otomatik olarak verilen protokol üzerinden elde olunmuştur.

Ortalama DLP değerleri grup I ( $74,52 \pm 16,65 \text{ mGy.cm}$ ), grup II ( $160,17 \pm 32,63 \text{ mGy.cm}$ ) ve grup III ( $312,95 \pm 68,23 \text{ mGy.cm}$ ) için ayrı ayrı hesaplandı. Üç grup arasında DLP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.001$ ). Efektif dozlar ise grup I ( $1,26 \pm 0,28 \text{ mSv}$ ), grup II ( $2,72 \pm 0,55 \text{ mSv}$ ) ve grup III ( $5,32 \pm 1,15 \text{ mSv}$ )'de ayrı ayrı hesaplandı. Cihazın belirlediği referans mAs değeri 150 mAs olarak saptandı. Toplam mAs değerleri; grup I ( $1369,16 \pm 244,92$ ),

grup II ( $1428,34 \pm 238,56$ ) ve grup III ( $1567,87 \pm 300,91$ ) olup gruplar arasında mAs değerleri yönünden anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.001$ ) (Tablo12).

**Tablo 12.** Radyasyon dozlarının değerlendirilmesinde istatistiksel ölçümler

	<b>Grup I (80 kV)</b>	<b>Grup II (100 kV)</b>	<b>Grup III (120 kV)</b>	<b>p değeri</b>
<b>DLP (mGy.cm)</b>	$74,52 \pm 16,65$	$160,17 \pm 32,63$	$312,95 \pm 68,23$	$p < 0.05$
<b>Efektif doz (mSv)</b>	$1,26 \pm 0,28$	$2,72 \pm 0,55$	$5,32 \pm 1,15$	$p < 0.05$
<b>mAs</b>	$1369,16 \pm 244,92$	$1428,34 \pm 238,56$	$1567,87 \pm 300,91$	$p < 0.05$

DLP: (dose-length product), mAS: tüp akımı (mA) ve gantri rotasyon zamanı (s)

#### 4.6. Comet Analizi Sonuçları

Comet analizi her bir numune için hazırlanıp materyal metotta anlatılan yöntemle göre 0-4 arası hücreler skorlanıp, toplam 100 adet hücre her bir numune için çekim öncesi ve çekim sonrası skorlandı. Daha sonra çekim öncesi ve sonrası comet skorları wilcoxon signed ranks test ile değerlendirildi.

**Tablo 13.** Grup içerisinde çekim öncesi ve sonrası comet analizinde istatistiksel veriler.

<b>Gruplar</b>	<b>Comet ( Arbitrary Unit)</b>		<b>p değeri</b>
	<b>Çekim öncesi Median (min-max)</b>	<b>Çekim sonrası Median (min-max)</b>	
<b>Grup I</b>	99 (57-258)	134 (76-287)	0.001
<b>Grup II</b>	131 (58-302)	181 (98-374)	0.001
<b>Grup III</b>	108 (28-294)	161 (56-328)	0.001

Grup içerisinde çekim öncesi ve çekim sonrası comet skorları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde;

Grup I için çekim öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ve çekim sonrası grup I'de comet skoru artmıştır ( $p=0.001$ ).

Grup II için çekim öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ve çekim sonrası grup II'de comet skoru artmıştır ( $p=0.001$ ).

Grup III için çekim öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ve çekim sonrası grup III'de comet skoru artmıştır ( $p=0.001$ ).

**Tablo 14.** Grup içerisinde çekim öncesi ve sonrası farka göre comet analizinde istatistiksel veriler

Gruplar	Comet Skoru (Arbitrary unit)	
	Median (Min-max)	p value
<b>Grup I</b>	11 (0-72)	$p<0.05$
<b>Grup II</b>	71,5 (3-294)	$p<0.05$
<b>Grup III</b>	23 (0-143)	$p<0.05$

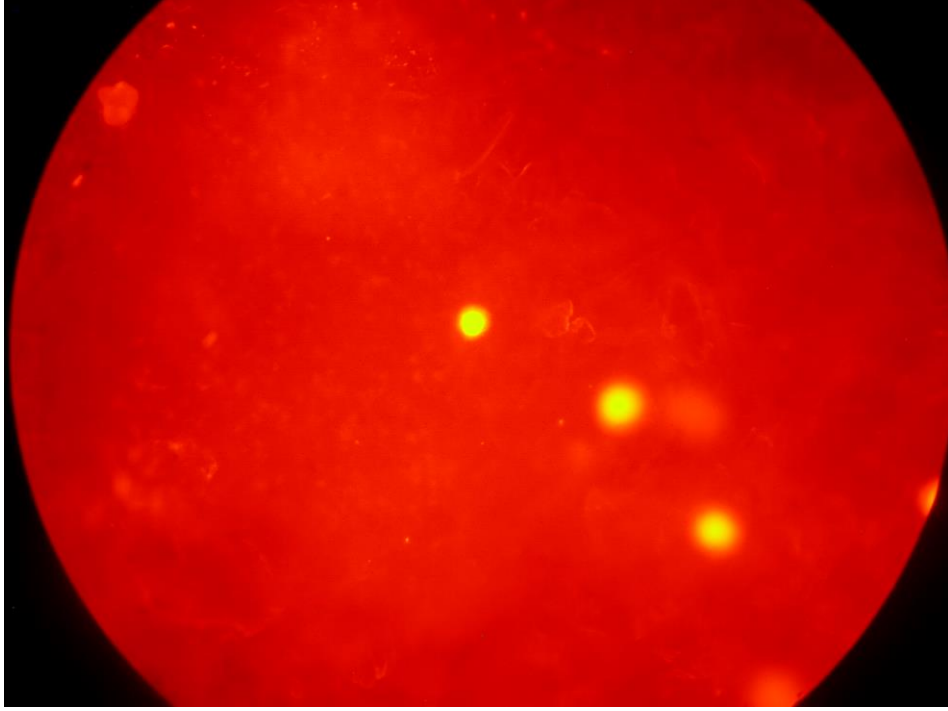
Grup içerisinde çekim öncesi ve çekim sonrası comet skorlarının farkı alındı ve bu farka göre istatistiksel değerlendirme yapıldı.

Grup I ve Grup II karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ve grup II'de comet skoru artmıştır ( $p=0.001$ ).

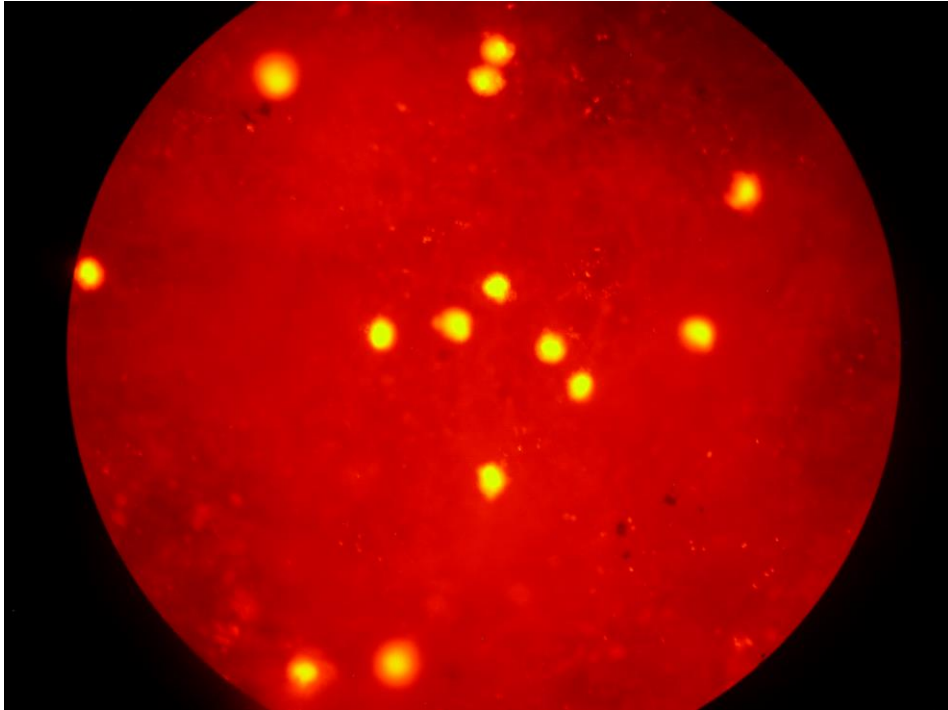
Grup I ve Grup III karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ve grup III'de comet skoru artmıştır ( $p=0.046$ ).

Grup II ve Grup III karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ve grup III'de comet skoru azalmıştır ( $p=0.001$ ).

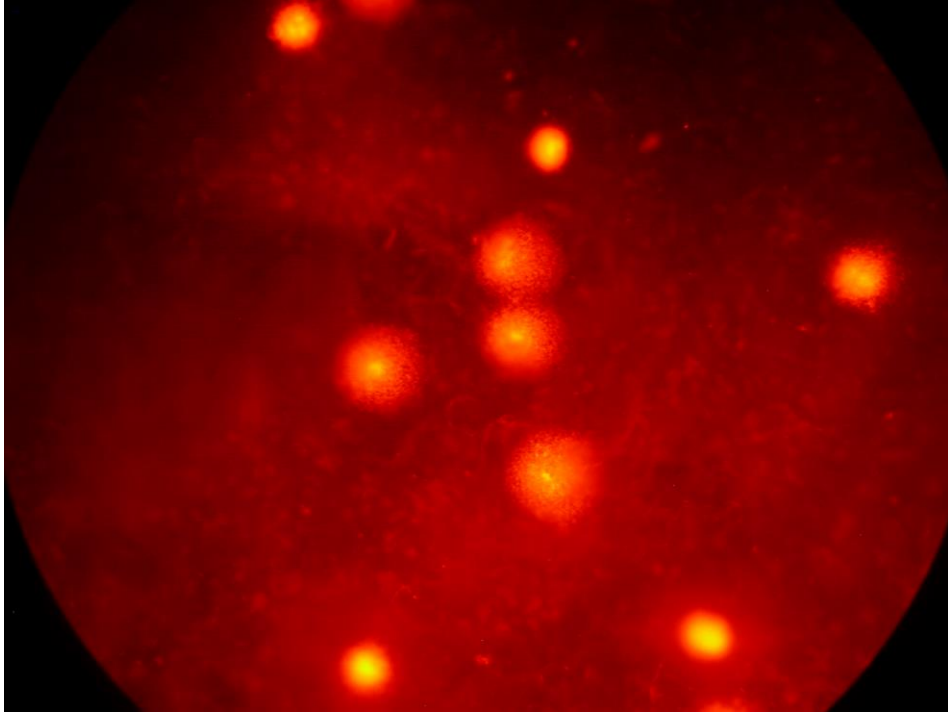




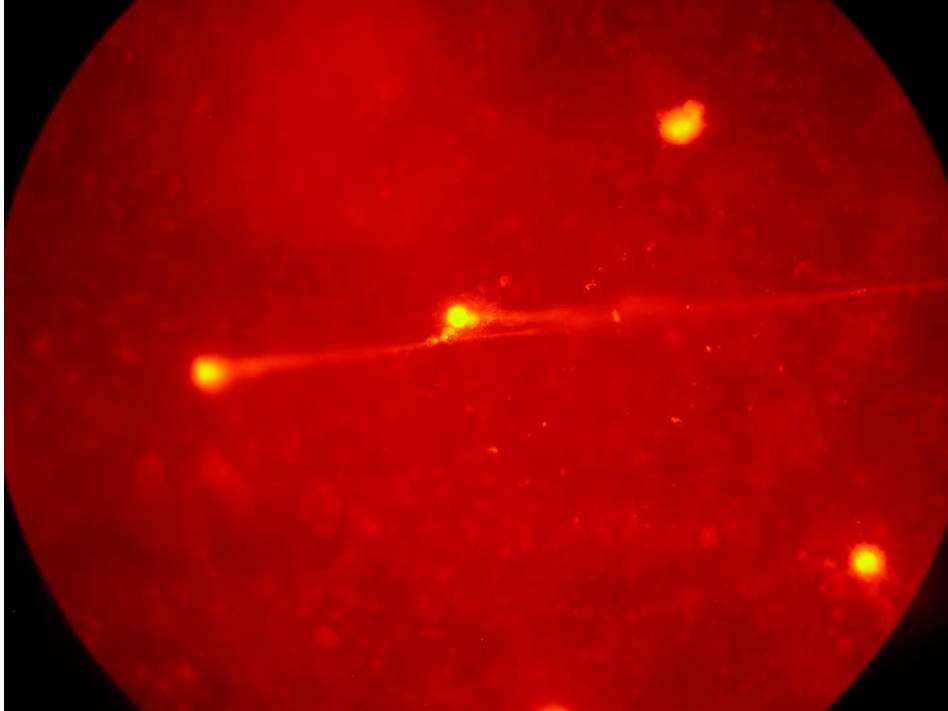
**Resim 6.** Comet 0+ lenfosit hücresi



**Resim 7.** Comet +1 ve +2 lenfosit hücresi



**Resim 8.** Comet +3 lenfosit hücresi



**Resim 9.** Comet +4 lenfosit hücresi

#### 4.7. MDA, TAS, TOS ve OSI Sonuçları

Grup içi çekim öncesi ve çekim sonrası MDA, TAS, TOS ve OSI değerleri karşılaştırılmıştır (Tablo 15).

**Tablo 15.** Gruplardaki oksidan-antioksidan parametre dağılımı

Gruplar	Grup I		Grup II		Grup III	
	Çekim öncesi	Çekim sonrası	Çekim öncesi	Çekim sonrası	Çekim öncesi	Çekim sonrası
<b>MDA</b> ( $\mu\text{mol/mg}$ protein)	0,05 $\pm$ 0,0	0,05 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,0	0,03 $\pm$ 0,4	0,03 $\pm$ 0,03
<b>TOS</b> ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ E/L)	32,53 $\pm$ 11,2	39,28 $\pm$ 17,2	19,76 $\pm$ 9,1	21,08 $\pm$ 7,6	21,76 $\pm$ 9,9	24,08 $\pm$ 5,5
<b>TAS</b> (mmol Trolox E/L)	1,72 $\pm$ 0,5	1,62 $\pm$ 0,5	1,58 $\pm$ 0,5	1,34 $\pm$ 0,2 <sup>a</sup>	1,58 $\pm$ 0,4	1,37 $\pm$ 0,5 <sup>a</sup>
<b>OSI</b>	1,90 $\pm$ 0,9	2,07 $\pm$ 1,0	2,11 $\pm$ 1,2	1,41 $\pm$ 1,0	1,67 $\pm$ 1,1	1,94 $\pm$ 1,3
<b>P values</b>						
<b>MDA</b>		AD		AD		AD
<b>TOS</b>		AD		AD		AD
<b>TAS</b>		AD		0.009		0.029
<b>OSI</b>		AD		AD		AD

a: Çekim öncesi ile karşılaştırıldığında (Kruskal Wallis testi)

AD: Anlamli değil

Grup I için MDA, TOS ve OSI'nin çekim sonrası artmasına karşılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). TAS değerleri de çekim sonrası azalmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ).

Grup II için MDA, TOS ve OSI'nin çekim sonrası artmasına karşılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). TAS değerleri çekim sonrası azalmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.009$ ).

Grup III için MDA, TOS ve OSI'nin çekim sonrası artmasına karşılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). TAS değerleri çekim sonrası azalmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.029$ ).

## 5. TARTIŞMA

Derin ven trombozunun bir komplikasyonu olarak gelişen PTE, sıklıkla uyluk ve baldır derin venlerindeki trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter dallarını tıkaması ve etkilenen alanda bölgesel dolaşım bozukluğu meydana getirmesidir (9-21).

PTE, tekrarlama ve morbidite-mortalite olasılığı yüksek ancak önlenabilir, eşlik eden ek patolojik bulgular ve hastalıklar nedeni ile klinik belirtileri maskelenebilir ve tanı zorlaşabilir (3, 9).

PTE tanısında, ilk basamak hastalıktan şüphelenmektir (131). Anamnez ve fizik muayene tanıda yetersiz kaldığı için akciğer grafisi, EKG, arteriyel kan gazı, D-dimer, V/Q sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme, ekokardiyografi ve pulmoner anjiyografi gibi tanıya yardımcı işlemler yapılabilir.

V/Q sintigrafisinin yanlış pozitif sonuçlar vermesi, ÇKBT ile yapılabilen pulmoner BT anjiografinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması nedeniyle pulmoner BT anjiyografi tetkiki tanisal olarak ilk sırada yer alır (14).

Pulmoner BT anjiyografi tetkikinde, trombüs pulmoner arter içerisinde dolun defekti veya distali dolmayan vasküler yapılar olarak görülür (21). PTE tanısına yönelik yapılan BT anjiyografi ve akciğer sintigrafisinin karşılaştırılmalı çalışmalarında pulmoner BT anjiyografi tetkikinin duyarlılığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu yöntemin önemli bir avantajı da pulmoner arterlerin yanı sıra torakstaki diğer yapılara ait patolojileri de gösterebilmesidir (53-56). Bizim çalışmamızda da PTE tanısı için pulmoner BT anjiyografi tetkiki kullanılmıştır.

Bizim çalışmamızda da PTE tanısı için pulmoner BT anjiyografi tetkiki kullanılmıştır. Olguların toplam 15'inde santral ve periferel pulmoner arterlerde, 21'inde ise sadece periferel pulmoner arterlerde (segmental ve subsegmental dallarda) trombüs saptandı. Pulmoner-extrapulmoner bulgulara bakıldığında; APA, sağ ve sol pulmoner arter çaplarında genişleme, mediastinal lenfadenopati, plevral efüzyon, fibroatektatik değişiklik, amfizem, hava kistleri, mozaik patern, konsolidasyon, infiltrasyon, akciğer malinitesi ile uyumlu kitle lezyon, pulmoner

ödem, asendan aort genişlemesi, aberan sol subklavian arter, bronşiektazi, tetkike dahil kesitlerde perihepatik-perisplenik sıvı, plonjen guatr, nefrolitiazis, kolelitiazis, karaciğerde ve böbrekte hipodens lezyon, sürrenal lezyon, hiatal herni, inferior pulmoner ven trombüsü ve intraabdominal multiple LAP'lar saptanabilen bulgulardır.

ÇKBT'nin izole subsegmental PTE'de duyarlılığı daha yüksektir. Qanadli ve arkadaşları prospektif olarak yaptıkları bir çalışmada, pulmoner anjiyografiyi referans yöntem olarak kabul ederek, ÇKBT duyarlılığını % 90, özgüllüğünü % 94 olarak bulmuşlardır (132).

ÇKBT'nin pulmoner arter değerlendirilmesinde kullanılabilmesini sağlayan teknolojik gelişmeler; gantri rotasyon süresinin kısalması, çok kesit dedektör teknolojisindeki gelişmeler, temporal ve uzaysal çözünürlükte artış, ince kesit kalınlıklarında aynı anda çok sayıda görüntü alınabilmesidir. ÇKBT cihazları, olağanüstü hızları sayesinde, konvansiyonel helikal cihazlardan farklı olarak, klasik kesit taramasından çok, bir anlamda "hacim taraması" yapmaktadır. Yüksek kalitede hacim bilgisi için longitudinal düzlemdeki (z eksenindeki) çözünürlüğün yeterli olması gerekmektedir. Z eksen çözünürlüğünü belirleyen başlıca etken kesit kalınlığı olup dedektör teknolojisindeki iyileştirmelerle minimum kesit kalınlığı giderek düşürülmektedir. Ayrıca kaynak görüntüler üzerinden özel bilgisayar yazılımları ile MPR, SSD, MIP veya VRT yöntemleri ile iki veya üç boyutlu, değişik planlarda görüntüler oluşturulabilmektedir.

ÇKBT ile tetkik hızındaki artış pulmoner BT anjiyografide hareket ve nefes tutamamaya bağlı artefaktların azalmasını sağlamıştır. İlk jenerasyon BT'lerde görüntü alınması için dakikalar gerekirken, 4 kesitli BT'de 250 milisaniye, 16 dedektörlü BT'de 210 msn, 64 kesitli BT de 165 msn' dir. Bizim kullanmış olduğumuz 128 kesit BT ünitesinde temporal rezolüsyon 150 milisaniyeye düşmektedir.

Tetkik sürelerindeki kısalma gantri dönüş hızı ve dedektör sayısı arttırılmış yeni sistemlerde daha da belirgin olmaktadır. Bu durum hastaların kısa süre nefes tutma avantajını getirerek solunum artefaktlarının engellenmesinde önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Pulmoner BT anjiyografide kullanılan kontrast madde hacmi kesit sayısının artışı ile orantılı olarak azalmıştır. 4 kesitli BT’de 160 ml, 64 kesitli BT’de yaklaşık 90 ml ile tetkik gerçekleştirilebilmektedir. Bu çalışmada 128 kesitli BT ile elde olunan pulmoner BT anjiyografi tetkiki için kullanılan kontrast madde miktarı 50-60 ml arasında değişmektedir. Kontrast madde dozundaki bu azalma, hem maliyeti hem de doza bağlı nefrotoksisiteyi azaltmaktadır.

Bizim çalışmamızda pulmoner BT anjiyografi tetkiki için kullanılan 128 ÇKBT cihazında dedektör 64 sıralı 0,6 mm’lik elemanları ve birbirinden bağımsız olarak 128 adet data toplama kanalına sahip olup 0,3 mm’lik dolayısıyla 128 x 0,3 mm lik izotropik rezolüsyon oluşturabilmekteydi.

ÇKBT cihazı ile yapılan pulmoner BT anjiyografi tetkiki pulmoner emboli şüphesi olan olgularda emboli şüphesinin dışlanmasında oldukça etkin ve ilk seçilmesi gereken görüntüleme yöntemidir. Ancak hastanın aldığı radyasyon dozu, tetkikin uygulanmasında belirgin kısıtlama oluşturmaktadır (14).

Tetkik esnasında alınan radyasyon dozu özellikle yaşamı tehdit etmeyen pulmoner embolisi olanlarda, klinik olarak pulmoner emboli olasılığı düşük olanlarda ve genç bayan hastalarda önemli bir sorun oluşturmaktadır (122).

Tüp akımı (mA) ve gantri rotasyon zamanını (s) azaltma, tüp voltajı (kV) ve tarama alanını azaltma, otomatik tüp akım modülasyonu kullanma ve masa hızını artırmak gibi parametrelerde değişiklik yapılarak tanısal kaliteyi belirgin şekilde etkilemeksizin absorbe olan radyasyon dozu azaltılabilir (14).

Tetkik sırasında uygulanan radyasyon miktarı tüp akımı (mA) ve ekspozur zamanına (gantri rotasyon zamanı) bağlı olup ikisi birlikte tüp akım zamanı veya mAs olarak ifade edilir. Tüp akımını azaltmak radyasyon dozunu azaltır, ancak gürültüyü artırır. Akciğer parankim hastalıklarını değerlendirmede bu bir sorun oluşturmayabilir. Ancak pulmoner emboli araştırılmasında düşük mA değeri kullanılması tanısal kaliteyi belirgin şekilde düşürmektedir. Yapılan çalışmalarda mA’nın rutinde kullanılan değerinden %50’den fazla azaltılması tanısal problemler oluşturmaktadır (14). Pulmoner BT anjiyografi tetkiklerinde mAs değerleri genellikle 100-400 arasındadır. Bizim çalışmamızda mAs değeri cihaz tarafından otomatik

olarak belirlenmiş ve tüm hastalarda tüp akım zamanı (mAs) ortalama 150 mAs olarak kullanılmıştır.

Tüp voltajını azaltmak görüntü kontrastını artırırken aynı zamanda gürültüyü de artırır. Gürültüdeki göreceli artış görüntü kontrastındaki artıştan daha fazla olması nedeniyle görüntü kalitesi kısmen bozulur (134, 135). Bununla beraber çok kesitli pulmoner BT anjiyografide uygulanan tipik kV değerlerinin 100'e, hatta bazı olgularda 80 kV'ye düşürülmesi durumunda bile tanısal görüntü kalitesinin korunduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni düşük kV değeri ile gürültü artmasına rağmen, aynı zamanda hastada X-ışını foton etkileşimlerine olan fotoelektrik etkinin katkısının artmasıdır. Düşük kV, Compton saçılması üzerine olan fotoelektrik etkiyi destekleyerek, ortalama ışın enerjisini iyodinin k-sınırına kadar düşürür. Sonuçta kontrastlı tetkiklerde vasküler opasifikasyon korunur ve belki de hafif belirginleşme gösterir (3, 14) .

Düşük kV uygulamalarında görüntüdeki gürültü artışı önemli bir sınırlayıcı faktör olup vücut kitle indeksi ile orantılı olarak artar. Görüntü gürültüsünün artması abdomende önemli bir problemdir. Ancak X-ışını atenüasyonunun az olduğu çocuk ve zayıf hastalar ile düşük absorpsiyon gösteren vücut bölgeleri bu teknik için uygundur. Özellikle toraks, düşük absorpsiyona sahip olması ve vasküler/interstisyel yapılar ile çevrelerindeki hava arasında yüksek kontrast bulunması nedeniyle, düşük kilovoltaj uygulamaları için çok uygundur. Benzer şekilde pulmoner BT anjiyografi tetkiki de düşük kilovoltaj tekniği kullanılarak gerçekleştirilebilir (122).

Weidekamm ve arkadaşlarının tek dedektörlü spiral BT'de 140 kV ve 175 mAs ile 100 kV ve 125 mAs parametreleri kullanılarak pulmoner BT anjiyografi çekimleri gerçekleştirmiş. Her iki grup için ölçülen pulmoner arterlerin atenüasyon değerleri (268 HU ve 379 HU) ve radyasyon maruziyet ölçümleri (10,4 mGy ve 3,4 mGy) olarak bulmuşlardır. Düşük kilovoltaj (100 kV) uygulanan grupta pulmoner arterlerin atenüasyon değerleri belirgin olarak daha yüksek ve radyasyon maruziyetleride belirgin azalmış olarak saptamışlardır (122).

Yılmaz ve arkadaşları bizim çalışmamıza benzer şekilde grup I (120 kV), grup II (100 Kv) ve grup III (80 Kv) olmak üzere her üç grupta 30'ar hastadan oluşan PTE ön tanısı ile gelen toplam 90 olguyu çalışmaya dahil etmişlerdir. Her bir grubun

ortalama dansite değerleri, görüntü kalitesi, pulmoner opasifikasyon, hareket artefaktları, total DLP ve efektif dozu ölçmüşler. Ortalama dansite değerleri sırasıyla APA (grup I; 309.5±79.1, grup II; 381.7±124.0, grup III; 477.3±193.3), apikal pulmoner arter (grup I; 369.7±88.7, grup II; 463.9±127.0, grup III; 578.1±271.1) ve bazal pulmoner arter (grup I; 357.9±88.1, grup II; 449.6±123.0, grup III; 565.3±248.7)'de ölçüldü. Radyasyon dozlarına bakıldığında ise DLP (mGy.cm) değerleri grup I; 277.4±67.7, grup II; 144.4±34.0 ve grup III; 68.4±10.3 olarak kaydedilmiş, efektif doz değerleri ise grup I; 4.7±0.5 mSv, grup II; 2.5±0.3 mSv ve grup III; 1.2±0.1 mSv olarak hesaplanmıştır. Çalışmada düşük kV değerinde (80 kV) pulmoner arter dansitesi diğer gruplar ile karşılaştırıldığında belirgin yüksek ve tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Radyasyon dozlarına bakıldığında ise total DLP ve efektif dozlarda düşük kV değerlerinde belirgin olarak azalmış ve tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (136).

Fanous ve arkadaşları tp voltajını 120 kV'den 100 kV'ye dşrdklerinde sinyalde % 29 artış ve DLP değerlerinde 604,46 mGy.cm'den 379,26 mGy.cm'ye düştüğünü saptamışlardır (137).

Bizim alışmamızda da benzer şekilde gruplar ortalama DLP ve efektif doz değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır. Ortalama DLP ve efektif doz değerleri gruplar arasında artan kV değerlerine paralel artış göstermekteydi.

Çalışmamızda diğer çalışmalarla benzer şekilde APA, apikal ve bazal pulmoner arter segmentlerinden yapılan dansite (ROI) değerleri ölçümlerinin ortalamasının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. En düşük kV uygulanan grup I (80kV)'de tüm pulmoner arter segmentlerinde dansite ölçümleri belirgin olarak yüksektir.

Yapılan çalışmalarda görüntü kalitesinin düşük kV değerlerinde düşeceği kanısı olmasına rağmen yapılan çalışmalar tam aksine düşük kV değerlerinde görüntü kalitesinin bozulmayacağı yönündedir (122, 136) Bizim alışmamızda görüntü kalitesi, pulmoner opasifikasyon ve hareket artefaktları değerlendirilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Görüntü kalitesinin değerlendirilmesinde en düşük skorlar grup I (80 kV)'de elde edilmekle birlikte



istatistiksel olarak grup I ve II, grup I ve III ile grup II ve III karşılaştırıldığında görüntü kaliteleri yönünden saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

DNA'nın oksidasyonu, DNA çift sarmal şeklinin bozulması veya nükleik asit baz değişimleri ile sonuçlanabilir. Hatalı onarılmış ya da onarılmamış DNA çift kırığı, silinme, yer değiştirme ve asentrik veya disentrik kromozomlar (138-40) kromozomal mutasyonlar ve sitotoksisite nedeni olabilir (141-143). De Oliveira ve arkadaşları çalışmalarında  $^{90}\text{Sr}$   $\beta$  radyasyonu 0.2–5.0 Gy dozunda (0.2 Gy/dak) insan lenfositlerine uygulamışlar ve kromozom aberrasyonunu comet assay ile araştırmışlardır. Uygulanan  $^{90}\text{Sr}$   $\beta$  radyasyonunun kromozom aberrasyonunu  $^3\text{H}$   $\beta$  partikülü,  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -ışını,  $^{137}\text{Cs}$  ve  $^{192}\text{Ir}$  ve X-ray'e göre daha az indüklediğini göstermişlerdir. Ancak açık şekilde  $^{90}\text{Sr}$   $\beta$  radyasyonun  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -ışınına göre daha fazla DNA hasarı yaptığını ortaya koymuşlardır (144). He ve arkadaşları X ışınının genotoksik etkisini comet testi ve mikronukleus testi ile araştırmışlardır. Bunun için 0.00, 0.02, 0.05, 0.10, 0.25, 0.50, 1.00 ve 2.00 Gy dozlarında X ışını in vitro ortamda uygulamışlar ve 0.05 Gy'de 0.00 Gy'e göre anlamlı olarak comet uzunluğu saptamışlardır. Araştırmacılar çalışmalarında ortalama comet uzunluğunun doza bağlı olarak arttığını ortaya koymuşlardır. Mikronukleus testi sonuçlarında bu farkı bulamamışlardır. Comet analizinin X ışınına bağlı olarak gelişen genotoksisitede mikronukleus testine göre daha sensitif olduğunu önermişlerdir (145). Miyakoshi ve arkadaşları çok düşük frekanslı elektromanyetik alan (5, 50 ve 400 mT) ve X ışınının (5 Gy) insan glioma MO54 hücrelerindeki etkisini comet assay testi ile değerlendirmişler ve X ışınının DNA zincir kırıklarını artırdığı saptamışlardır (146). Maluf ve arkadaşları X ışınına maruz kalan 22 çalışanın lenfositlerinde yapıkları mikronukleus ve comet assay analizinde, disentrik köprülerin iki analizde de çalışma grubunda daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda yaşın mikronukleus ve comet hasar indeksi ile anlamlı olarak korelasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır (147). Wilkins ve arkadaşları 0, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 1.5 ve 2.0 Gy dozlarında iyonize radyasyonu insan lenfositlerine uygulandıktan 48 saatlik kültür periyodundan sonra comet analizi ve flow sitometri ile apoptozisi değerlendirmiştir. Araştırmacılar comet analizinin geç faz apoptozisin belirlenmesinde kullanılabileceğini, Anneksin V'in ise apoptozun tüm dönemlerini göstermede etkili olacağını belirtmişlerdir (148). Wojcik ve arkadaşları insan lenfositlerini kültüre edip 0.05 Gy adaptif dozu 16 saat, sonra

değişiklik dozu 2 Gy 5 saat uygulamışlar ve 52 saat kültüre edildikten sonra kromozom kırıklarını comet assay testi ile değerlendirilmiştir. Adaptif doz ve değişiklik dozu uygulanan lenfositlerde başlangıç hasarı ve tamir mekanizma kapasitesinde artış saptamışlar fakat kırık frekansının azaldığını gözlememişlerdir. (149). Garaj ve Kopjar radyasyona maruz kalan 50 kişide comet assay ile DNA kırıklarını araştırmışlardır. Çalışmada DNA hasarı periferik kan lenfositlerdeki DNA göçü ile değerlendirilmiştir. İyonize radyasyona maruz kalan tıbbi personelin DNA hasarı kontrol grubuna göre daha fazla olmaktadır. Çalışma sonucunda radyoloji çalışanlarında DNA hasarını göstermek için comet assay testinin uygun bir yöntem olduğunu önermişlerdir (150). Çalışmamızın en önemli bulgularından ilki, çekim öncesi ve çekim sonrası alınan kanlardan yapılan comet analizi ile oksidatif strese bağlı DNA hasarı değerlendirilmiş ve çekim sonrasında her üç grupta da grup içi comet skoru anlamlı olarak artmıştır. Ayrıca gruplar arası karşılaştırma yapıldığında ise grup I (80 kV)'de comet skorunun diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Bütün bu çalışmalara bakıldığında doz bağımlı olarak comet hasar indekslerinin arttığı görülmüştür. Ayrıca radyasyona bağlı akut hasarı değerlendirmek için en uygun yöntemin de comet assay analizi olduğu bu çalışmalarda görülmektedir.

İyonize edici radyasyonun biyolojik sistemlerdeki etkilerini araştıran in-vivo ve in-vitro birçok çalışmalar da mevcuttur. Sinha ve arkadaşları (151) Swiss albino farelerinde gama radyasyon uygulamasının nükleer translokasyonlara ve lipid peroksidasyona neden olup, antioksidanlarda azalmaya neden olduğunu, Yoshida ve arkadaşları (152) ise in vitro şartlarda radyasyona maruz bırakılan hücre kültürlerinde mitokondriyal disfonksiyonun kalıcı oksidatif strese neden olduğu, bunun da genomik instabilite ile sonuçlanabileceğini bildirmişlerdir. İnsan fibroblastları üzerine in-vitro şartlarda iyonize edici radyasyon uygulamasının da oksidatif genotoksik stres oluşturduğu gözlenmiştir (153). Seruloplazmin insan kan serumundaki  $\alpha_2$ -globulin fraksiyonundaki bir esansiyel proteindir. Serum demirinin % 95 'ini içerir. Seruloplazmin demir oksidasyonunda rol oynadığı için ferooksidaz olarak da isimlendirilir. Ayrıca seruloplazmin bir akut faz reaktanıdır. İnflamasyon, infeksiyon, travma gibi durumlarda konsantrasyonu artar. Bu özelliklerinden dolayı antioksidan olarak tanımlanmıştır. Literatürde, in vitro şartlarda seruloplazmin

aktivite düzeyinin değerlendirildiği çalışmalarda düşük intensitedeki ultraviyole radyasyonun seruloplazminin ferrokسيداز aktivitesinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (154). Periferel kandaki nötrofillerde tanımlanan bu aktivitenin, artmış oksijen radikalleri nedeniyle olduğu iddia edilmiş ve seruloplazmin üzerindeki ultraviyole radyasyonun etkisi bakır kromoforlarının ışınımına solmasına ve  $H_2O_2$ ,  $O_2^-$  ve  $OH^-$  gibi reaktif oksijen metabolitlerinin oluşumuna bağlanmıştır (154). Yıldız ve arkadaşları spiral BT cihazı ile kontrastsız kraniyal tomografi çekilen 28 hastayı dahil ettikleri çalışmada kontrastsız bilgisayarlı tomografi sonrası erken dönem serum oksidatif stres belirteçlerinden olan seruloplazmin, lipit hidroperoksit (LOOH) ve total serbest sülfidril gruplarındaki (-SH) değişiklikleri saptamışlardır. Çalışma için kan numuneleri toplanırken venöz kan örneklemeleri tetkik öncesi ve kontrastsız kraniyal BT tetkikinden hemen sonra elde edilmiş. Çalışma sonucunda olgularda kontrastsız kraniyal BT öncesi ve sonrası oksidatif stres parametrelerinin kıyaslanmasında gruplar arasında serum LOOH ve -SH düzeyleri yönünden anlamlı farklılık saptanmazken, serum seruloplazmin düzeyinde anlamlı azalma saptanmıştır. Çalışmanın sınırlılıklarını hasta sayısının az olması ve çekim sonrası belli aralıklarla ölçümlerin tekrarlanmaması olarak belirtmişlerdir. Total serbest sülfidril gruplarında ve lipit hidroperoksit düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamasının bunlara bağlı olabileceğini belirtmişler (155). Bizim bulgularımız da bu çalışma ile örtüşmektedir. Kısa süreli iyonize radyasyona maruziyetin kan hücrelerinde oluşturduğu oksidatif stres çok belirgin olmamakla birlikte doza ve süreye bağlı olarak artmaktadır.

Manda ve arkadaşları 200 kV 20 mA X-ray jeneratörle 0.55 Gy/min dozunda X ışınını erkek C57BL farelerine uygulamışlardır. Oksidatif lipit ve protein modifikasyonunu karbonil içeriği ve 4-HAE + MDA (4-hidroksialkenal + malonildialdehit) ile değerlendirmişler ve radyasyonun beyin korteksinde bu metabolitleri artırdığını göstermişlerdir. Antioksidan statü; beyin sülfidril içeriği ve demir düşürücü plazmanın antioksidan gücü ile değerlendirilmiştir. Radyasyonun beyinde sülfidril içeriğini ve plazma antioksidan gücünü azalttığını göstermişlerdir (156). Bizim çalışmamızda serum TOS ve OSI değerleri çekim sonrası artmıştır. Serum TAS değerleri grup III (120 kV)'de radyasyon dozunun artışına bağlı olarak anlamlı olarak azalmıştır. Ran ve arkadaşları 4 Gy  $^{60}Co$   $\gamma$ -ışınını yetişkin BALB/C farelere uygulamışlar ve oksidatif stres ve antioksidan kapasiteyi

değerlendirmişlerdir. Bunun için serumda superoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), malondialdehid (MDA), nitrik oksit (NO) düzeylerine bakmışlardır. SOD, CAT aktivitesi radyasyona maruz kalan grupta kontrole göre anlamlı olarak azalmıştır. GSH düzeyi de radyasyona maruz kalan grupta kontrole göre anlamlı olarak azalmıştır. MDA ve NO düzeyi radyasyona maruz kalan grupta kontrole göre anlamlı olarak artmıştır (157). Bu çalışma yüksek dozda uygulanan iyonize radyasyonun MDA ve NO seviyeleri artışı ile oksidatif stresi artırdığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise kısa süreli ve daha az oranda iyonize radyasyon uygulanmış ve buna paralel oksidatif stres artışı anlamlı olmasa da gözlemlenmiştir. Bu da iyonize radyasyonun medyana getirdiği oksidatif stresin doz ve süre bağımlı olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmada SOD, CAT ve GSH düzeyleri iyonize radyasyona bağlı olarak azalmaktadır. Bizim bulgularımız da bu verilerle uyumludur ve dozun yüksek olduğu grup III (120 kV)'te TAS seviyeleri azalmıştır.

Çalışmamızın özgüllüklerinden birisi literatürde daha önce benzer şekilde farklı radyasyon dozlarına maruz kalmış kişilerde akut radyasyon maruziyeti sonrası DNA hasarının değerlendirildiği bir çalışma bulunmamasıdır. Daha önce bahsedilen Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında teknik parametreleri sabit olmak koşuluyla 28 kişiden oluşan hasta grubunda kontrastsız beyin BT incelemesi öncesi ve sonrası alınan numunelerde oksidatif stres parametreleri kıyaslanmıştır. Çalışmamızla karşılaştırıldığında vurgulamamız gereken nokta çalışma grubumuzun daha geniş olması yanı sıra hastalar diğer teknik parametreler sabit kalmak koşuluyla farklı kV değerleri kullanılarak üç grupta değerlendirilmiştir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızın amacı BTPA’de en uygun kV değeri belirlenerek minimal radyasyon maruziyeti ile tetkikin uygun görüntü kalitesinde yapılabilirliği yanı sıra değişen kV değerleri ile farklı radyasyon dozlarının oksidan-antioksidan değerleri ve DNA hasarı üzerine etkilerinin gösterilmesidir.

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Grupların yaş ve cinsiyet açısından denk olması, çalışmamızın güvenilirliği açısından önemlidir.

Tetkik acil şartlarda gerçekleştirildiği için hastaların boy ve kilo değerlerine ulaşamamıştır. Bu nedenle gruplar arasındaki homojenite farklılığının karşılaştırılmasında vücut kitle indeksi yerine cilt altı yağ doku kalınlığı kullanıldı. Gruplar arasında cilt altı yağ doku kalınlığı açısından anlamlı fark olmaması çalışmamızın güvenilirliği açısından önemli bir diğer parametredir.

Düşük kV değeri kullanıldığında pulmoner arterlerin dansitesinde artış olmasının yanında hastanın maruz kalacağı radyasyon dozu da azalmaktadır. TAS değerindeki artış artan radyasyon dozu ile paralel olarak gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı hale gelmiştir. MDA, TOS ve OSİ değerleri tetkik sonrası artış göstermesine rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun tetkikin hemen sonrasında tek numune alınması ve takip numuneler alınamamasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Erken dönemde beklenen değişikliklerin olmaması takip numunelerin değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Geç dönem takip numuneleri içeren çalışmalar bu konuda aydınlatıcı olacaktır. Comet skorları karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür.

Çalışmamızdaki, grup I (80 kV), grup II (100 kV) ve grup III (120 kV)’te uygulanan farklı kV değerlerinde görüntü kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Ancak diğer taraftan maruz kalınan radyasyon dozu en düşük olarak grup I (80 kV)’de saptanmış olup üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.05$ ).

Oksidatif stresin rol oynadığı düşünölen süreçler (Sigara içimiyle ilişkili hastalıklar, nörodejeneratif süreçler, sistemik amiloidoz, romatoid artrit, respiratuar distres sendromu, kardiyovasköler hastalıklar, obezite, ateroskleroz, diyabetes mellitüs, multipl skleroz, yaşlanma, gastrik ülser, katarakt) göz önüne alındığında PTE ön tanılı olgularda ÇKBT pulmoner anjiyografi çekimlerinde düşük kV değeri olarak 80 kV kullanılması pulmoner arterlerin opasifikasyonunda artış ve maruz kalınan radyasyon dozunda azalma sağlayacaktır. Ayrıca radyasyon dozunun azaltılması hastada oluşabilecek genotoksik etkileri ve bunun fenotipte yansıması azalacağından pulmoner BT anjiyografi tetkiklerinin düşük kV (80 kV) değerleri ile güvenli bir şekilde yapılabilceğini düşünmekteyiz.

## ÖZET

### **Pulmoner BT anjiyografisi uygulanan hastalarda farklı kV değerlerinin etkinliğinin ve oksidatif stres parametreler üzerine etkisinin incelenmesi**

Bu çalışmanın amacı, çok kesitli bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi uygulamalarında optimal kilovolt değeri belirlemek ve tanıyı etkilemeyecek mümkün olan en düşük radyasyon maruziyeti ve bunun sonucu olarak en az DNA hasarı ve oksidatif hasar ile tetkikin uygun görüntü kalitesinde yapılabilirliğini araştırmaktır.

Bu çalışmada pulmoner tromboemboli ön tanısı ile başvuran toplam 123 olgu 128 kesit bilgisayarlı tomografi (BT) cihazı (Definition AS, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) yardımıyla 80, 100 ve 120 gibi üç farklı kilovolt değeri kullanılarak 3 gruba ayrıldı. Tüm gruplardaki olgular; maruz kaldıkları ortalama radyasyon dozu, pulmoner arter atenüasyon değerleri ve opasifikasyonu, görüntü kalitesi ve hareket artefaktları açısından karşılaştırıldı. Çekim öncesi ve sonrasında alınan kan örneklerinde DNA hasarı ve oksidan-antioksidan parametrelere çalışıldı.

Maruz kalınan radyasyon dozu açısından üç grup arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.001$ ) ve en düşük radyasyon maruziyeti 80 kilovolt ile çekim yapılan grupta bulundu. Pulmoner arter atenüasyon değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p<0,05$ ) ve 80 kilovolt ile yapılan çekimlerde belirgin daha yüksek değerler elde edildi. Görüntü kalitesi, pulmoner arter opasifikasyonu ve hareket artefaktları açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında çekim öncesi ve sonrası değerlerin farkı baz alınarak yapılan karşılaştırmada comet skoru istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve çekim sonrası skorlar her üç grupta yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). 100 ve 120 kV uygulanan gruplarda total antioksidan değerlerinde (TAS), 80 kV uygulanan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak; 80, 100 ve 120 kV kullanılarak gerçekleştirilen tetkiklerde benzer görüntü kalitesi saptanmakla birlikte maruz kalınan radyasyon dozu açısından üç grup arasında belirgin farklılık tespit edildi. Eş zamanlı alınan venöz kan örneklerinin değerlendirilmesinde; artan radyasyon dozu ile DNA hasarının arttığı, 100 ve 120 kV kullanılan tetkiklerde TAS değerlerinin azaldığı görülmüştür. Bu çalışmada çıkan sonuçlara göre pulmoner tromboemboli ön tanılı olgularda BT pulmoner anjiyografi çekimlerinde düşük kV değeri olarak 80 kV kullanılması; pulmoner arterlerin opasifikasyonunda artış sağlayıp, maruz kalınan radyasyon dozunu, oksidatif hasarı ve DNA hasarını azaltabilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Çok kesitli bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi, kilovolt, radyasyon, DNA hasarı, oksidatif stres.

## SUMMARY

### **The Study of kV effects on Pulmonary CT angiography patients and oxidative stress parameters**

The aim of this study is to determine the optimal bias potential value (kV) of the multislice computed tomography angiography and investigate the lowest radiation level for radiation induced minimum DNA damage and oxidative stress and impact on patient in addition to feasibility of a sufficient image quality which was optimized by the lowest radiation exposure which will not affect the diagnosis.

In this study, 123 cases who had initial diagnosis of pulmonary thromboembolism were divided into three groups of 80, 100 and 120 kilovoltage bias potential of 128 slice computed tomography (Definition AS, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) Radiation exposure doses, attenuation values and opacification of pulmonary arteries, quality of images and movement artifacts were compared in all groups. DNA damage and oxidant-antioxidant level in blood samples were analyzed before and after exposition.

Significant differences were detected regarding radiation exposure doses ( $p < 0,001$ ) where the minimum radiation exposure was achieved with 80 kilovoltage potential. For attenuation values of pulmonary arteries, important differences between groups were reached ( $p < 0,05$ ) and higher attenuation was achieved by using 80 kilovoltage. No compelling difference for image quality, opacification of pulmonary arteries and movement artifact was seen among the groups.

The comet score which was obtained by comparison of radiation level before and after exposure, was compared and statistically relevant result was reached where increase was seen in all study groups ( $p < 0,05$ ). Total antioxidant values (TAS) in 100 and 120 kV applied groups were lower than those of 80 kV applied examinees. ( $p < 0,05$ ).

As a consequence, concurrent with similar image quality between 80, 100 and 120 kV groups were obtained, different radiation exposure doses were detected between groups. In concurrent evaluation of venous blood samples, increase in DNA damage was observed within increase of radiation dose. Additionally, the decrease of TAS value was found in 100 and 120 kilovolts used examinations. As a result, attenuation value of pulmonary arteries can be increased and radiation exposure, oxidative damage and DNA damage can be lowered, by using multislice computed tomography angiography at 80 kV.

**Keywords:** Multislice computed tomography pulmonary angiography, kilovoltage, radiation, DNA damage, oxidative stress.



## 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. Weissleder R, Wittenberg J, Harisinghani MG. Primer of diagnostic imaging (Tanısal Görüntülemenin Temeli). Çeviri editörleri Sarıkaya B, Taşbaş B. Mosby 2003; 1: 65-67.
4. Dalen, J.E. and J.S. Alpert, Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis*, 1975. 17(4): p. 259-70.
5. Barritt, D.W. and S.C. Jordan, Clinical features of pulmonary embolism. *Lancet*, 1961. 1(7180): p. 729-32.
6. Carson, J.L., et al., The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 1992. 326(19): p. 1240-5.
7. Douketis, J.D., et al., Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA*, 1998. 279(6): p. 458-62.
8. Nijkeuter, M., et al., The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest*, 2007. 131(2): p. 517-23.
9. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Fındık S ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10(Ek 11): 1-47.
10. Weissleder R, Wittenberg J, Harisinghani MG. Primer of diagnostic imaging (Tanısal Görüntülemenin Temeli). Çeviri editörleri Sarıkaya B, Taşbaş B. Mosby 2003; 8: 690-691.
11. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med*. 2003; 24: 13-28.
12. Richman PB, Courtney DM, Friese J, Matthews J, Field A, Petri R, et al. Prevalence and significance of nonthromboembolic findings on chest computed tomography angiography performed to rule out pulmonary embolism: a multicenter study of 1,025 emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2004;1: 642-647.
13. Jones AE, Kline JA. Availability of technology to evaluate for pulmonary embolism in academic emergency departments in the United States. *J Thromb Haemost* 2003;1: 2240-2.
14. Webb WR, Higgins CB. *Thoracic Imaging: Pulmonary and Cardiovascular Radiology*. Lippincott Williams & Wilkins 2011; 27: 656-682.

15. 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.
16. 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.
17. Naidich DP WW, Müller NL, Vlahos I, Krinsky GA, Srichai MB. Computed Tomography and Magnetic Resonance of the Thorax. Lippincott Williams & Wilkins 2007; 3: 217-258.
18. Gray H, Standring S, Ellis H, Berkovitz BKB. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. Elsevier Churchill Livingstone 2005; 6(63): 1070.
19. Kuriyama K, Gamsu G, Stern RG, Cann CE, Herfkens RJ, Brundage BH. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. Invest Radiol. 1984; 19(1): 16-22.
20. McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF. Hastalıkların Patofizyolojisi. Palme Yayıncılık 2006; 9: 251-257.
21. Tuncel E. Klinik Radyoloji. Nobel & Güneş Tıp Kitabevi 2008; 322-326.
22. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. Thromb Haemost 1999; 82(2): 610-619.
23. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. Arch Intern Med. 1998; 158(6):585-593.
24. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Arch Intern Med. 2002; 162: 1182-1189.
25. Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. JAMA 1998; 279: 458-462.
26. Nijkeuter M, Sohne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. Chest 2007; 131: 517-523.
27. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Semin Hematol. 2007; 44: 62-69.
28. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. Circulation 2003; 108: 2726-2729.
29. Osma E. Solunum Sistemi Radyolojisi: Normal ve Patolojik. Güven ofset 2004; 19: 283-286.
30. Markel A, Meissner M, Manzo RA, et al. Deep venous thrombosis: rate of spontaneous lysis and thrombus extension. Int Angiol. 2003; 22: 376-382.

31. Piovela F, Crippa L, Barone M, et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. *Haematologica* 2002; 87: 515-522.
32. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest* 2006; 129: 192-197.
33. Girard P, Musset D, Parent F, et al. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999; 116: 903-908.
34. Elias A, Colombier D, Victor G, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004; 91: 187-195.
35. Girard P, Sanchez O, Leroyer C, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest* 2005; 128: 1593-1600.
36. Ödev K. Toraks Radyolojisi. *Nobel Tıp Kitabevleri* 2010; 19: 331-346.
37. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1037-1052.
38. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 1245-1248.
39. Kokturk, N., et al., Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. *Circ J*, 2005. 69(8): p. 981-6.
40. Arseven O. Pulmoner Tromboemboli 3.baskı ASD Toraks Yayınları Kitap no: 02, 2001; 95–110.
41. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2005; 25: 843-848.
42. 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: 864-871.
43. Stein, P.D., et al., Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*, 1991. 100(3): p. 598-603.
44. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 812-821.
45. 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.

46. 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.
47. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 747-756.
48. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Buller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 941-951.
49. Lee AY, Hirsh J. Diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Annu Rev Med.* 2002; 53: 15-33.
50. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
51. Hull, R.D., et al., Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest*, 1990. 97(1): p. 23-6.
52. Perrier, A., et al., Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med*, 1996. 156(5): p. 531-6.
53. Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, Bailey RA, Auerbach AD. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2004; 116: 84-90.
54. Powell T, Muller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation-perfusion scan? *Clin Chest Med* 2003; 24: 29-38.
55. Richman PB, Courtney DM, Friese J, Matthews J, Field A, Petri R, et al. Prevalence and significance of nonthrombotic findings on chest computed tomography angiography performed to rule out pulmonary embolism: a multicenter study of 1,025 emergency department patients. *Acad Emerg Med.* 2004; 11: 642-647.
56. Battal B, Karaman B, Gümüş S, Akgün V, Bozlar U, Taşar M. Pulmoner emboli şüphesi bulunan hastaların çok kesitli bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi incelemelerinde karşılaşılan tromboemboli dışı bulguların analizi. *Turk J Emerg Med.* 2011; 11:13-19.
57. Gossage J. Of emperors, emboli, and echocardiography. *Chest* 1997; 112:1158–1159.
58. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1998; 339(2): 93-104.Review.
59. Van Beek EJR, Reekers JA, Batchelor D, Brandjes DPM, Peeters FLM, Buller HR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism and non-diagnostic lung scan findings. *Eur Radiol* 1996; 6: 415–419.

60. Henry JW, Relyea B, Stein PD. Continuing risk of thromboemboli among patients with normal pulmonary angiograms. *Chest* 1995; 107: 1375-1379.
61. Barton RE, Lakin PC, Rösch J. Pulmonary Arteriography: Indications, Technique, 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.
62. Adapınar B. Temel Radyoloji Tekniği. 3. baskı Güneş-Nobel 1997; 316– 372.
63. Oyar O, Gülsoy UK, Yeşildağ A, Yıldız M, Baykal B, Köroğlu M. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Nobel Tıp 2003; 235-276.
64. Katada K. Half-second, half millimeter real time multidetector helical CT: CT diagnosis using Aquillon. *Medical Review* 1999; 68: 31–38.
65. Grenier PA, Beigelman AC, Fetita C, et al. New frontiers in CT imaging of airway disease. *Eur Radiol* 2002; 12: 1022–1044.
66. Hu H, He HD, Foley WD, Fox SH. Four multidetector-row helical CT: image quality and volume coverage speed. *Radiology* 2000; 215: 55–62.
67. Saito Y. Multislice X-ray CT Scanner. *Medical Review* 1999; 66: 1–8.
68. Balcı P, Pabuşçu Y (Editörler). Temel Radyoloji Fiziği. Türk Radyoloji Derneği İzmir Şubesi 2008; 44-47.
69. Mahesh M. Search for isotropic resolution in CT from conventional through multiple-row detector. *Radiographics* 2002; 22: 949–962.
70. Kato Y, Nair S, Sano H, Sanjaykumar MS, Katada K, Hayakawa M, Kanno T. Multi-slice 3D-CTA- an improvement over single slice helical CTA for cerebral aneurysms. *Acta Neurochir* 2002; 144: 715–722.
71. Prokop M. Multislice CT angiography. *Eur J Radiol* 2000; 36(2): 86–96.
72. Laghi A JR, Catalano C, et al. Multislice spiral computed tomography angiography of mesenteric arteries. *Lancet* 2001; 358: 638–639.
73. Murakami T, Kim T, Takamura M, et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: detection with double arterial phase multi-detector row helical CT. *Radiology* 2001;218: 763–767.
74. Kalender WA, Prokop M. 3D CT angiography. *Crit Rev Diagn Imaging*. 2001; 42: 128.
75. Prokop M, Shin HO, Schanz A, Schaefer-Prokop CM. Use of maximum intensity projections in CT angiography: a basic review. *Radiographics* 1997; 17: 433–451.
76. Ogawa T, Okudera T, Noguchi K et al. Cerebral aneurysms: Evaluation with threedimensional CT Angiography. *AJNR Am J Neuradiol* 1996; 17: 447–454.
77. Lawler L, Fishman E. Multi-detector row CT of thoracic disease with emphasis on 3D volume rendering and CT angiography. *RadioGraphics* 2001; 21: 1257–1273.

78. van Ooijen P, van Geuns R, Rensing B, Bongaerts A, de Feyter P, Oudkerk M. Noninvasive coronary imaging using electron beam CT: surface rendering versus volume rendering. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:223–226.
79. Galanski M, Prokop M, van der Mole: *Spiral and Multislice CT of the Body. Part 3: Image processing and display*, Stuttgart, Thieme, 2003: 46–82.
80. Rubin GD. 3-D imaging with MDCT. *Eur J Radiol.* 2003; 45: 37-41.
81. Duddalwar VA. Multislice CT angiography: a practical guide to CT angiography in vascular imaging and intervention. *Br J Radiol.* 2004; 77: 27-38.
82. Özkan R, Kaya T. *Kontrast Maddeler; Temel Radyoloji Tekniği. 3. Baskı Güneş&Nobel* 1997; 263-271.
83. Chopra P. and Smith H. Use of Radiopaque Contrast Agents for the Interventional Pain Physician. *Pain Physician.* 2004; 7: 459-463.
84. Oyar O, Gülsoy UK, Yeşildağ A, Yıldız M, Baykal B, Köroğlu M. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Nobel Tıp* 2003; 377-394.
85. Oyar O. *Kontrast Maddeler. Sendrom.* 2002; Ağustos: 119-125.
86. Poletti PA, Saudan P, Platon A, Mermillod B, Sautter AM et al. I.v. N-acetylcysteine and emergency CT: use of serum creatinine and cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity. *AJR.* 2007; 189: 687-692.
87. Goldenberg I, Matetezy S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ.* 2005; 172: 1461-1471.
88. Mukherjee D, Rajagopalan S. *CT and MR Angiography Of The Peripheral Circulation.* 2007; 53-61.
89. Van Hoe L, Marchal G, Baert AL, et al. Determination of scan delay time in spiral CT-angiography: utility of a test bolus injection. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 216–220.
90. Cademartiri F, Mollet N, van der Lugt A, Nieman K, Pattynama PM, de Feyter PJ, Krestin GP. Non-invasive 16-row multislice CT coronary angiography: usefulness of saline chaser. *Eur Radiol.* 2004; 14: 178-183.
91. Nakajima Y, Yosbimine T, Yoshida H, Sakasbita K, Okamoto M, Kishikawa M, Yagi K, Yokota J, Hayakawa T. Computerized tomography angiography of ruptured cerebral aneurysms: factors affecting time to maximum contrast concentration. *J Neurosurg,* 1998; 88: 663–669.
92. Rubin GD, Schmidt AJ, Logan LJ, Sofilos MC. Multi-detector row CT angiography of lower extremity arterial inflow and runoff: initial experience. *Radiology* 2001; 221: 146–158.
93. Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, Calderwood SK. X-irradiation, phorbol esters, and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> stimulate mitogen-activated protein kinase activity in NIH-3T3 cells through the formation of reactive oxygen intermediates. *J Cancer Res.* 1994;54:12-5.

94. Sies H, De Groot H. Role of Reactive Oxygen Species in Cell Toxicity. *J Toxicology*. 1992; 64:547-51.
95. Arıcıoğlu A. Serbest oksijen radikalleri ve hücre hasarı. *Türk ORL Arşivi*. 1994; 2:139-242.
96. Akyol O, Herken H, Uz E, Fadillioğlu E, Unal S, Söğüt S, Özyurt H, Savaş HA. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant / antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26:995-1005.
97. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2002; 33(2):110-18.
98. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*. 1995; 41(2):1819-28.
99. Winterbourn CC, Kettle AJ. Radical-radical reactions of superoxide: a potential route to toxicity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 305:729-36.
100. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine; some problems and concepts. *Arch Biochem Biophys*. 1986; 246:501-14.
101. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis*. 2003; (4):41-51.
102. Schoneich C. Reactive oxygen species and biological aging: a mechanistic approach. *Exp Gerontol*. 1999; 34:19-34.
103. Sohal RS. Mitochondria generate superoxide anion radicals and hydrogen peroxide. *FASEB J*. 1997; 11:1269-70.
104. Ceballos L, Triver JM, Nicole A. Age correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *J Clin Cm*. 1992; 36: 66-70.
105. Nilgün Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Türk Biyokimya Dergisi* 2006; 31 (2); 51–56.
106. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991; 11:81–128.
107. Söğüt S, Zoroğlu S, Özyurt H, Yılmaz HR, Özüğurlu F, Sivaslı E, Yetkin O, Yanık M, Tutkun H, Savaş HA, Tarakcioğlu M, Akyol O. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clin Chim Ac*. 2003; 331: 111–17.
108. Yanık M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr*. 2004; 16: 200-3.
109. Berliner JA, Heinecke JW. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Radic Biol Med*. 1996; 20: 707-27.

110. Asami S, Manabe H, Miyake J, Tsurodome Y, Hirano T, Yamaguchi R et al. Cigarette Smoking induces an increase in oxidative damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in a central site of the human lung. *Carcinogenesis*. 1997; 18: 1763-6.
111. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005; 38: 1103-11.
112. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004; 37: 112-9.
113. Lindahl, T., Repair of intrinsic DNA lesions. *Mutat Res*, 1990. 238(3): p. 305-11. 75.
114. Johnson, R.T., et al., DNA repair under stress. *J Cell Sci Suppl*, 1987. 6: p. 263-88.
115. Ostling, O. and K.J. Johanson, Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984. 123(1): p. 291-8.
116. Singh, N.P., et al., A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res*, 1988. 175(1): p. 184-91.
117. Taylor, R.M., et al., A cell cycle-specific requirement for the XRCC1 BRCT II domain during mammalian DNA strand break repair. *Mol Cell Biol*, 2000. 20(2): p. 735-40.
118. Nickson, C.M. and J.L. Parsons, Monitoring regulation of DNA repair activities of cultured cells in-gel using the comet assay. *Front Genet*, 2014. 5: p. 232.
119. Shaposhnikov, S., E. Frengen, and A.R. Collins, Increasing the resolution of the comet assay using fluorescent in situ hybridization--a review. *Mutagenesis*, 2009. 24(5): p. 383-9.
120. OxiSelect Comet Assay Kit (3-Well Slides), I. Cell Biolabs, Editor., Cell Biolabs, Inc: San Diego, CA.
121. Moller, P., et al., The comet assay as a rapid test in biomonitoring occupational exposure to DNA-damaging agents and effect of confounding factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000. 9(10): p. 1005-15.
122. Schueller-Weidekamm C, Schaefer-Prokop CM, Weber M, Herold CJ, Prokop M. CT angiography of pulmonary arteries to detect pulmonary embolism: improvement of vascular enhancement with low kilovoltage settings. *Radiology*. 2006; 241(3): 899-907.
123. Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M et al. Radiation dose estimates from cardiac multislice computed tomography in daily practice: impact of different scanning protocols on effective dose estimates. *Circulation*. 2006; 113: 1305-1310.
124. <http://www.dr.dk/guidelines/ct/quality/mainindex.htm>.



125. Hininger I, Chollat-Namy A, Sauvaigo S, Osman M, Faure H, Cadet J, Favier A, Roussel AM. Assessment of DNA damage by comet assay on frozen total blood: method and evaluation in smokers and non-smokers. *Mutat Res.* 2004; 558(1-2):75-80.
126. Chen C.Y., Wang Y.F, Huang W.R, Huang Y.T. Nickel induces oxidative stress and genotoxicity in human lymphocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003. 189: 153-9.
127. Drapper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1990; 186: 421–431.
128. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilising the principle of protein dye binding. *Anal biochem.* 1976; 72:248-254.
129. James, R.W., Leviev, I. and Righetti, A., "Smoking Is Associated With Reduced Serum Paraoxonase Activity And Concentration in Coronary Artery Disease Patients". *Circulation.* 2000;101:2252-57.
130. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 2005;100:61-64.
131. Netter FH. *The Netter Collection of Medical Illustrations: Solunum Sistemi.* Çeviri editörü Çöplü L. Elsevier Saunders 2008; 4: 226-235.
132. 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.
133. Hu XH, Ding XF, Wu RZ, Zhang MM. Radiation dose of non-enhanced chest CT can be reduced 40% by using iterative reconstruction in image space. *Clin Radiol.* 2011; 66(11):1023-1029.
134. Huda W, Ravenel JG, Scalzetti EM. How do radiographic techniques affect image quality and patient doses in CT? *Seminers in Ultrasound, CT, and MRI.* 2002 Oct;23(5):411-422.
135. Sigal-Cinqualbre AB, Hennequin R, Abada HT, Chen X, Paul JF. Low-kilovoltage multi-detector row chest CT in adults: feasibility and effect on image quality and iodine dose. *Radiology.* 2004 Apr;231(1):169-174.
136. Yılmaz Ö, Üstün ED, Kayan M, Kayan F, Aktaş AR, Unlü EN, Değirmenci B, Cetin M. Diagnostic quality of CT pulmonary angiography in pulmonary thromboembolism: a comparison of three different kV values. *Med Sci Monit.* 2013 Oct 30;19:908-15.
137. Fanous R, Kashani H, Jimenez L, Murphy G, Paul NS. Image Quality and Radiation Dose of Pulmonary CT Angiography Performed Using 100 and 120 kVp. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Nov;199(5):990-996.
138. Barker S, Weinfeld M, Zheng J, Li L, Murray D. Identification of mammalian proteins cross-linked to DNA by ionizing radiation. *J Biol Chem* 2005; 280: 3326–38.

139. De Flora S, Izzotti A, D'Agostini F, Balansky RM. Mechanisms of N-acetylcysteine in the prevention of DNA damage and cancer, with special reference to smoking-related end-points. *Carcinogenesis* 2001; 22: 999–1013.
140. Hofer M, Mazur L, Pospíšil M, Weiterová L, Znojil V. Radioprotective action of extracellular adenosine on bone marrow cells in mice exposed to gamma rays as assayed by the micronucleus test. *Radiat Res* 2000; 154: 217–21.
141. Lloyd DC, Edwards AA, Prosser JS, Corp MJ. The dose response relationship obtained at constant irradiation times for the induction of chromosome aberrations in human lymphocytes by cobalt-60 gamma rays. *Radiat Environ Biophys* 1984; 23: 179–89.
142. Edwards AA, Lloyd DC, Purrott RJ. Dicentric chromosome aberration yield in human lymphocytes and radiation quality; A resume including recent results using alpha-particles. In: Booz J, Ebert HG, Hartfiel HD, editors. *Seventh Symposium on Microdosimetry, Report EUR7147*. Chur: Harwood Academic Publishers 1980: 1263–73.
143. Tawn EJ, Whitehouse CA, Martin FA. Sequential chromosome aberration analysis following radiotherapy – no evidence for enhanced genomic instability. *Mutat Res* 2000; 465: 45–51.
144. de Oliveira EM1, Suzuki MF, do Nascimento PA, da Silva MA, Okazaki K. Evaluation of the effect of <sup>90</sup>Sr beta-radiation on human blood cells by chromosome aberration and single cell gel electrophoresis (comet assay) analysis. *Mutat Res*. 2001; 476(1-2): 109-21.
145. He JL1, Chen WL, Jin LF, Jin HY. Comparative evaluation of the in vitro micronucleus test and the comet assay for the detection of genotoxic effects of X-ray radiation. *Mutat Res*. 2000; 469(2): 223-31.
146. Miyakoshi J, Yoshida M, Shibuya K, Hiraoka M. Exposure to strong magnetic fields at power frequency potentiates X-ray-induced DNA strand breaks. *J Radiat Res*. 2000; 41(3): 293-302.
147. Maluf SW, Passos DF, Bacelar A, Speit G, Erdtmann B. Assessment of DNA damage in lymphocytes of workers exposed to X-radiation using the micronucleus test and the comet assay. *Environ Mol Mutagen*. 2001; 38(4): 311-5.
148. Wilkins RC1, Kutzner BC, Truong M, Sanchez-Dardon J, McLean JR. Analysis of radiation-induced apoptosis in human lymphocytes: flow cytometry using Annexin V and propidium iodide versus the neutral comet assay. *Cytometry*. 2002; 48(1): 14-9.
149. Wojcik A1, Sauer C, Zölzer F, Bauch T, Müller WU. Analysis of DNA damage recovery processes in the adaptive response to ionizing radiation in human lymphocytes. *Mutagenesis*. 1996; 11(3): 291-7.
150. Garaj-Vrhovac V1, Kopjar N. The alkaline Comet assay as biomarker in assessment of DNA damage in medical personnel occupationally exposed to ionizing radiation. *Mutagenesis*. 2003; 18(3): 265-71.

151. Sinha M, Das DK, Bhattacharjee S, Majumdar S, Dey S. Leaf extract of *Moringa oleifera* prevents ionizing radiation-induced oxidative stress in mice. *J Med Food*. 2011; 14: 1167–72.
152. Yoshida T, Goto S, Kawakatsu M, Urata Y, Li TS. Mitochondrial dysfunction, a probable cause of persistent oxidative stress after exposure to ionizing radiation. *Free Radic Res* 2012; 46: 147–53.
153. Simone NL, Soule BP, Ly D, Saleh AD, Savage JE, Degraff W, et al. Ionizing radiation-induced oxidative stress alters miRNA expression. *Plos One* 2009; 27; 4: e6377.
154. Winyard PG, Hider RC, Brailsford S, Drake AF, Lunec J, Blake DR. Effects of oxidative stress on some physiochemical properties of caeruloplasmin. *Biochem J* 1989; 258: 435–45.
155. Yıldız S, Çeçe H, Aktı Z, Kaya İ, Çelik H, Çakır H, Taşkın A, Aksoy N. Bilgisayarlı tomografinin oksidatif stres parametreleri üzerine etkisi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2012; 99-102
156. Manda K1, Ueno M, Anzai K. AFMK, a melatonin metabolite, attenuates X-ray-induced oxidative damage to DNA, proteins and lipids in mice. *J Pineal Res*. 2007; 42(4): 386-93.
157. Ran Y1, Wang R1, Lin F1, Hasan M1, Jia Q1, Tang B1, Xia Y1, Shan S1, Wang X2, Li Q3, Deng Y4, Qing H5. Radioprotective effects of Dragon's blood and its extract against gamma irradiation in mouse bone marrow cells. *Phys Med*. 2014; 30(4): 427-31.