



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KLİNİK EĞİTİM VE İDARİ SORUMLUSU
DOÇ. DR. SEVDA ŞENER CÖMERT

AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİZM SONRASI KRONİK
TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON GELİŞİMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. GAMZE ÇELİK TÜRNÜKLÜ

İSTANBUL 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım, desteğini her daim yanımda hissettiğim hocam, danışmanım Doç. Dr. Sevda Şener CÖMERT' e,

Yanımda çalışmaktan onur duyduğum, hem insan ilişkileri hem de mesleki eğitim açısından gelişimimize büyük katkıları olan, çok sevdiğim ve saydığım değerli hocam Prof. Dr. Benan Niku ÇAĞLAYAN'a,

Klinik hayatımın her anında benden ilgisini ve bilgisini esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. Banu Musaffa SALEPÇİ'ye;

Sayın hastane başhekimimiz ve Göğüs Cerrahisi Kliniği İdari ve Eğitim sorumlusu Prof. Dr. Recep DEMİRHAN hocama,

Eğitimime katkıda bulunan, desteğini esirgemeyen birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm uzmanlarıma,

Beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, özverili, cefakâr tüm asistan arkadaşlarıma,

Ekip olarak büyük keyifle çalıştığım, her zaman özleyeceğim bir ortamı bizlere temin eden tüm hemşire, personel, sekreter ve teknisyen arkadaşlarıma,

Hayatımın her safhasında desteği, emeği ve izleri olan annem, babam ve kardeşlerime,

Uzmanlık eğitimim süresince ilgisini ve desteğini eksik etmeyen eşim Levent'e,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Gamze ÇELİK TÜRÜNÜKLÜ

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
SUMMARY	vii
KISALTMALAR	ix
TABLO DİZİNİ	xi
ŞEKİL DİZİNİ	xiii
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Pulmoner Tromboembolizm	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji	3
2.1.3 Patofizyoloji	4
2.1.4 Risk Faktörleri	7
2.1.5 Klinik Değerlendirme	12
2.1.6 Tanı	16
2.1.7 Tedavi	34
2.2 Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon	55
2.2.1 Tanım ve Patofizyoloji	55
2.2.2 Epidemiyoloji	58
2.2.3 Klinik ve Tanı	58
2.2.4 Tedavi	63
3 GEREÇ VE YÖNTEMLER	65
3.1 Çalışma Popülasyonu	65
3.2 Takip	66
3.3 İstatistiksel Analiz	70
4 BULGULAR	70

5	TARTIŞMA	80
6	SONUÇ.....	85
7	KAYNAKLAR.....	87
8	ÖZGEÇMİŞ.....	99



I. ÖZET

GİRİŞ: Pulmoner tromboemboli, derin venöz sistemde oluşan bir trombüsün yerinden kopup dolaşıma geçerek pulmoner vasküler yatağa kadar ulaşması, buna bağlı olarak pulmoner arter veya dallarının tam ya da kısmi olarak tıkanması sonucu oluşur. En sık görülen kardiyovasküler ölüm nedenleri arasında miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olaydan sonra üçüncü sırada gelmektedir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, PTE'nin sık görülmeyen ancak ciddi mortalite-morbidite sebebi olan bir komplikasyonudur. PTE sonrası KTEPH gelişme insidansı %0,5-3.8 olarak bildirilmekle birlikte, KTEPH tanılı olguların %50'den fazlasında PTE öyküsü bulunmamaktadır. Semptomların ilk PTE atağından birkaç yıl sonra ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak KTEPH gelişmesi için gerekli süre, predispozan faktörler ve gerçek sıklığı konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda akut PTE tanılı hastaların uzun süreli takipleri sırasında KTEPH gelişme sıklığını ve KTEPH gelişimi ile ilişkili olabilecek faktörleri belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Ekim 2013-Temmuz 2016 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde, akut PTE tanısı ile yatarak tedavi altına alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar KTEPH gelişimi açısından altı ayda bir takip edildi. Her kontrol vizitinde 6DYT, DLCO ölçümü ve transtorasik EKO yapıldı. EKO'da PABs>36mmHg veya PABs≤36mmHg olmakla birlikte PHT düşündüren diğer ekokardiyografi bulguları olan hastalara V/P sintigrafisi ya da BTPA yapıldı. Bu tetkiklerde KTEPH ile uyumlu bulgular olması halinde hastalar KTEPH olarak kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 42 hastanın hastaların yaş ortalamaları 55,3±17,9 olup 21'i (%50) kadın, 21'i (%50) erkekti. Bu hastalar 6 ay aralıklarla takibe alınarak ortalama 16,9±6,2 ay (6-24) takip edildi. Tedavilerinin 6. ayında PABs>36 olan iki hasta yapılan V/P sintigrafisi ve BTPA sonucunun KTEPH ile uyumlu olması üzerine KTEPH tanısı aldı. Akut PTE sonrası KTEPH gelişme insidansı %4,8 olarak hesaplandı. Akut PTE atağından KTEPH tanısına kadar geçen süre ortalama 6 ay idi. KTEPH gelişimi ile ilişkili olabilecek faktörler açısından yapılan değerlendirmelerde; demografik özellikler, idiyopatik PTE olup olmaması, tekrarlayan VTE varlığı, tanı anında laboratuvar bulguları

ve radyolojik özellikler, tedavi şekilleri açısından her iki grupta anlamlı farklılık tespit edilmedi.

SONUÇ: KTEPH, PTE'nin nadir görülen ancak ciddi mortalite ve morbidite sebebi olan bir komplikasyondur. PTE sonrası hastaların poliklinik takiplerinde EKO ile birlikte DLCO ve 6DYT gibi fonksiyonel testler ile değerlendirilmesi, erken dönemde bulgu vermeyen ve nonspesifik semptomları olan bu hastalığın erken tanısında önemli bir basamak olabilir.



II. SUMMARY

INTRODUCTION: Pulmonary thromboembolism (PTE) occurs as a result of partially or totally occlusion of pulmonary artery or any of its branches after detaching of a thrombus from deep venous system and arriving at pulmonary vasculature. It is the third ranking cause of death regarding cardiovascular reasons following myocardial infarction and cerebrovascular accidents. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) following acute pulmonary thromboembolism is a rare but morbidity-mortality causing complication of PTE. Although incidence of CTEPH following PTE is reported as 0.5-3.8%, more than 50% of CTEPH cases has no PTE history. It is thought that, first symptoms will be seen in a few years after first PTE attack. But there is no accurate knowledge about time period to CTEPH development, predisposing factors nor its frequency. In this study, we aimed to determine frequency of CTEPH development in PTE patients in a long term follow-up period, as well as factors that may effect CTEPH development.

MATERIAL AND METHODS: Between October 2013 – July 2016, Acute PTE patients who were hospitalized in Chest Diseases Department of University of Health Sciences Kartal Dr. Lutfi Kırdar Training and Research Hospital were included in the study. These patients were followed and seen once every six months. Six minute walk test (6-min WT), DLCO measurement and transthoracic echocardiography were performed in every follow-up visit. If it is found that PABs>36mmHg or PABs≤36mmHg but with echocardiographic findings that may be showing pulmonary hypertension, a pulmonary V/Q scintigraphy or CT angiography was performed. The patients who has results consistent with CTEPH was considered as CTEPH after these tests.

RESULTS: Mean age of 42 patients who were included in the study was 55.3±17.9. Of these, 21 (50%) were male and 21 (50%) were female. With a once every six months follow-up program, mean follow-up period was 16.9±6.2 months (min-max: 6-24 months). Following six month of therapy, 2 patients with PABs>36mmHg were performed pulmonary V/Q scintigraphy and CT angiography and diagnosed as CTEPH according to the results of these tests. Incidence of CTEPH development was found to be 4.8% after acute PTE. Mean time from acute PTE to CTEPH diagnosis was 6 months.

Considering risk factors for development of CTEPH; there was no significant difference between two groups regarding demographic findings, existence of idiopathic PTE, recurring VTE, laboratory and radiologic findings and treatment options.

CONCLUSION: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare but morbidity-mortality causing complication of PTE. After PTE, a follow-up with function tests such as 6-min WT, DLCO and transthoracic echocardiography, may be a step in early diagnosis of this disease which does not show any finding in early period and has nonspecific symptoms.



III. KISALTMALAR

- 6DYT:** Altı dakika yürüme testi
- AKG:** Arter kan gazı
- aPTZ:** Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
- AT III:** Antitrombin III
- BNP:** Beyin natriüretik peptit
- BTPA:** Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi
- DLCO:** Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
- DMAH:** Düşük molekül ağırlıklı heparin
- DVT:** Derin ven trombozu
- EKG:** Elektrokardiyografi
- EKO:** Ekokardiyografi
- ESC:** European Society of Cardiology
- HIT:** Heparine bağlı trombositopeni
- KKY:** Konjestif kalp yetmezliği
- KTEPH:** Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
- LV:** Sol ventrikül
- MI:** Miyokard infarktüsü
- PAB:** Pulmoner arter basıncı
- PABo:** Ortalama pulmoner arter basıncı
- PABs:** Sistolik pulmoner arter basıncı
- PAWB:** Pulmoner arter wedge basıncı
- PC:** Protein C
- PEA:** Pulmoner endarterektomi
- PESI:** Pulmoner emboli şiddet indeksi
- PHT:** Pulmoner hipertansiyon

PIOPED: Prospective Investigation of Pulmoner Embolism Diagnosis

PS: Protein S

PTE: Pulmoner Tromboembolizm

PTS: Post trombotik sendrom

PVD: Pulmoner vasküler direnç

RA: Sağ atriyum

RV: Sağ ventrikül

SH: Standart heparin

sPESI: Basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi

SVO: Serebro vasküler olay

TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi

TnI: Troponin I

tPA: Doku plazminojen aktivatörü

TTD: Türk Toraks Derneği

TYH: Triküspit yetersizlik hızı

USG: Ultrasonografi

V/P: Ventilasyon/Perfüzyon

VKA: Vitamin K antagonisti

VKI: Vena kava inferior

VTE: Venöz tromboembolizm

YOAK: Yeni oral antikoagülanlar

IV. TABLO DİZİNİ

Tablo 1. VTE risk faktörleri (4).....	8
Tablo 2. VTE’de predispozan faktörler (34)	9
Tablo 3. PTE'de en sık rastlanan fiziksel belirti ve bulgular (48)	13
Tablo 4. Acil serviste PE şüphesi olan hastaların klinik özellikleri (34,49)	13
Tablo 5. Wells (Kanada) PTE klinik tahmin skorlaması (4)	15
Tablo 6. Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması (4).....	15
Tablo 7. PTE'li hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları (4).....	20
Tablo 8. PTE'li hastada saptanabilecek EKG bulguları (4).....	21
Tablo 9. PTE tanı ve takibinde toraks USG'nin avantaj ve dezavantajları (70)	23
Tablo 10. PTE'de ultrasonografik görüntünün karakteristiği (70).....	24
Tablo 11. Yenilenmiş PIOPED kriterleri (4,74).....	26
Tablo 12. Hemodinamisi stabil PTE ogularında prognostik faktörler (4).....	35
Tablo 13. PESI ve sPESI skorlamaları (34)	35
Tablo 14. Akut PTE tanılı hastada erken mortalite riskine göre sınıflama (34).....	36
Tablo 15. Vücut ağırlığına göre SH uygulanması (4)	39
Tablo 16. Heparin tedavisi kontrendikasyonları (4).....	41
Tablo 17. DMAH'ler ve tedavi dozları (4)	42
Tablo 18. VKA kullananlarda INR yüksekliği ve kanama durumunda yaklaşım (4). ...	44
Tablo 19. RIETE Skorlaması (4).....	48
Tablo 20. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları (4)	49
Tablo 21. VKİ filtresi endikasyonları (96)	51
Tablo 22. PHT güncel sınıflama (103)	56
Tablo 23. PHT'de hemodinamik tanımlamalar (103)	57
Tablo 24. KTEPH'te risk faktörleri (4).....	59
Tablo 25. PHT şüphesi olan semptomatik hastalarda PHT olasılık sınıflaması (103)...	61

Tablo 26. DLCO'da ağırlık sınıflaması (113).....	67
Tablo 27. İstirahatte triküspit yetersizlik zirve hızı (TYH) ve Doppler ile hesaplanan PABs bağlı PHT kriterleri (106).....	68
Tablo 28. Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri.....	70
Tablo 29. PTE olasılık skorlamaları	71
Tablo 30. Radyolojik bulgular ve EKG bulguları	72
Tablo 31. Laboratuvar değerleri	73
Tablo 32. EKO bulguları	74
Tablo 33. Pulmoner emboli risk değerlendirmeleri.....	74
Tablo 34. Tedavi süresini etkileyen kişisel faktörler.....	75
Tablo 35. Tedavi özellikleri.....	76
Tablo 36. KTEPH tanılı hastaların özellikleri	77
Tablo 37. KTEPH(+) ve KTEPH(-) hastaların demografik ve klinik özellikleri	77
Tablo 38. KTEPH(+) ve KTEPH(-) hastalarda laboratuvar değerleri.....	78
Tablo 39. KTEPH(+) ve KTEPH(-) hastalarda radyolojik bulgular	79
Tablo 40. KTEPH(+) ve KTEPH(-) hastalarda antikoagulan tedavi özellikleri	79
Tablo 41. KTEPH(+) ve KTEPH(-) hastaların takiplerinde değerlendirilen parametreler	80

V. ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. PTE kuşkusunda BT öncelikli tanısal yaklaşım (4)	31
Şekil 2. PTE kuşkusunda V/P sintigrafisi öncelikli tanısal yaklaşım (4)	32
Şekil 3. Masif PTE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması (4)	34
Şekil 4. Risk değerlendirmesine göre tedavi stratejisi (4)	37
Şekil 5. KTEPH'te tanı algoritması (103)	60
Şekil 6. PTE anında semptomlar	71
Şekil 7. Akciğer grafisi bulguları	72



1 GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE), derin venöz sistemde oluşan bir trombüsün yerinden kopup dolaşıma geçerek pulmoner vasküler yatağa kadar ulaşması, buna bağlı olarak pulmoner arter veya dallarının tam ya da kısmi olarak tıkanması sonucu oluşur (1,2). PTE ve derin ven trombozu (DVT) birlikteliği venöz tromboembolizm (VTE) olarak ifade edilebilir (3). VTE yıllık insidansı 23-269/100000 olup asemptomatik olanlar ve tanı konulamadan kaybedilenler dikkate alındığında bu oranın aslında daha yüksek olduğu düşünülebilir. Yaş ilerledikçe insidans artmaktadır (4).

Pulmoner tromboemboli, en sık görülen kardiyovasküler ölüm nedenleri arasında miyokard infarktüsü (MI) ve serebrovasküler olaydan (SVO) sonra üçüncü sırada gelmektedir (3). Acil servise başvurulardaki ani ölüm sebepleri arasında ikinci sıradadır. Klinik semptom ve bulgular embolinin büyüklüğüne, lokalizasyonuna, infarktüs gelişmesine, tekrarlayıcı olup olmamasına göre değişkenlik gösterdiği gibi hastanın yaşı, komorbidite durumu, kardiyopulmoner rezervi de mortalite üzerinde önemli bir yere sahiptir (5,6). Ölümlerin birçoğu nonspesifik semptomlarla gelmeleri nedeniyle tanı almamış ve tedavi edilememiş olgulardır (6-8). VTE olgularında tedavi edilmeme durumunda 30 günlük mortalite oranı DVT de %3, PTE de %31 dir (9,10).

Embolik olay sonrasında rezolüsyon, rekanalizasyon, organizasyon dönemi başlar. Rezolüsyon, büyük kısmı ilk 2 günde olmak üzere toplam 4-8 haftada tamamlanır. Bununla birlikte olguların ancak 1/2 - 2/3 ünde komplet rezolüsyon meydana gelir (11). Ölüm ile sonuçlanmayan PTE olgularında, tekrarlayan VTE ve sık görülmeyen ancak ciddi mortalite-morbidite sebebi olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) gibi komplikasyonlar görülebilir (3,4,7). Ayrıca DVT gelişen hastaların yaklaşık %20-50 sinde görülebilen; kronik bacak ağrısı, ödem ve az sayıdaki hastada venöz ülser gelişimine kadar gidebilen post trombotik sendrom (PTS) da VTE'nin uzun dönem komplikasyonları arasındadır (12,13). PTE sonrası KTEPH gelişme insidansı %0,5-3.8 olarak bildirilmekle birlikte, KTEPH tanılı olguların %50'den fazlasında PTE öyküsü bulunmamaktadır. Bu durum hastalığın gerçek sıklığının belirlenmesini zorlaştırmaktadır (13-15).

Pulmoner hipertansiyon (PHT), pulmoner arter basıncının (PAB) artması ile karakterize, sıklıkla ilerleyici sağ ventrikül (RV) yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanabilen ciddi bir durumdur. Bunun önemli bir sebebi de KTEPH'tir. KTEPH pulmoner arterlerde mekanik obstrüksiyon ile karakterizedir. Bu obstrüksiyona neden olan faktör, elastik pulmoner arterlerin medial tabakasına sıkıca tutunan ve normal intima tabakası ile yer değiştiren organize trombus materyelidir. Etkilenen pulmoner arterde tam tıkanıklığa neden olabileceği gibi, bant ve web formasyonu oluşturabilir, kısmi rezolusiyona uğrayabilir. Bu tıkanıklık sonucunda pulmoner vasküler direnç (PVD) ve beraberinde PAB'da artış görülür (16,17). KTEPH'te başlatıcı olay PTE olmakla birlikte, trombozda yer alan hücrelerden salınan mediatörlerin etkisi ile küçük damarlarda oluşan vasküler yeniden şekillenmenin patogeneizde önemli bir yeri vardır (14,18,19,20). Güncel araştırmalar akut PTE sonrası bir dizi klinik faktör ve post trombotik yanıtta değişikliklerin kronik intravasküler skar oluşumuna, dolayısıyla PHT ve RV yetmezliğine yol açtığını göstermektedir (21). PTE dışındaki risk faktörleri arasında enfekte pace maker, ventriküloatrial şant, splenektomi sayılabilir (22,23). Ayrıca genç yaş, büyük perfüzyon defekti, idiopatik prezentasyon da akut PTE tanılı hastalarda KTEPH gelişme riskini artıran durumlardır (14).

Diğer PHT durumlarında olduğu gibi KTEPH'te de hastalar ilerleyici egzersiz dispnesi, yorgunluk, senkop, hemoptizi, RV yetmezlik bulguları ile gelebilirler. Semptomlar vasküler yatağın %40'ından fazlasında obstrüksiyon olması halinde görülür (22,24). Semptomların ilk PTE atağından birkaç yıl sonra ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak KTEPH gelişmesi için gerekli süre, predispozan faktörler ve gerçek sıklığı konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır (13). Olguların 10 yıllık sağkalım oranı ortalama PAB 30-40 mmHg olanlarda %50, 41-50 mmHg olanlarda %20, 50 mmHg üzerinde olanlarda %5 olarak bildirilmiştir (13,18).

KTEPH, cerrahi pulmoner endarterektomi (PEA) ile tedavi edilebilme ihtimali olan bir durumdur ve tedaviye erken başlanmaması halinde prognozu kötüdür. Bu nedenle hızlı tanı konulması önem taşımaktadır. Örnek vermek gerekirse PAB>50 mmHg olan hastalarda 3 yıllık mortalite oranı % 90 kadar yüksek iken, PEA sonrası 3 yıllık hayatta kalım oranı %91,2 olarak raporlanmıştır (10,11,22). PEA, damar açıklığını sağlayarak pulmoner basınçları düşürmek ve RV fonksiyonlarını iyileştirmek için kronik intravasküler skar dokusunun cerrahi olarak uzaklaştırıldığı bir prosedürdür. Son

alışmalar cerrahi açısından kontrendikasyonu bulunan ya da PEA sonrası rezidüel PHT olan hastalarda alternatif olarak pulmoner anjioplasti ve medikal tedavinin yararlarını ortaya koymuştur (15,16,17,21).

Biz bu çalışmamızda akut PTE tanıılı hastaların uzun süreli takipleri sırasında KTEPH gelişme sıklığını ve KTEPH gelişimi ile ilişkili olabilecek faktörleri belirlemeyi amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Pulmoner Tromboembolizm

2.1.1 Tanım

PTE; pulmoner arter veya dallarının sistemik derin venöz sistemden kaynaklanan trombüs ile tam ya da kısmi olarak tıkanması ile oluşur. DVT gelişiminin bir komplikasyonu olarak değeriendirilebilir. PTE ve DVT, VTE'nin iki ayrı klinik şeklidir (3). Pulmoner damarlarda oluşan pıhtının kaynağının venöz trombus olduğunu ilk farkedenden 19.yy patologlarından Rudolf Virchow olmuştur. Onun tanımı ile emboli, yumuşayan trombüs ucundan kopan küçük veya büyük parçaların kan akımı yolu ile uzak damarlara taşınmasıdır (25,26).

2.1.2 Epidemiyoloji

VTE yıllık insidansı 23-269/100000 olup asemptomatik olanlar ve tanı konulamadan kaybedilenler dikkate alındığında bu oranın aslında daha yüksek olduğu düşünülebilir. Yaş ilerledikçe insidans arttığı gösterilmiştir. 40 yaş üzerinde her 10 yılda VTE insidansı iki katına çıkmaktadır. Genel olarak her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmekle birlikte hamilelik ve oral kontraseptif (OKS) kullanımı nedeniyle doğurgan çağdaki kadınlarda bu oran kadınlar lehine artmaktadır. Yapılan çalışmalarda mevsimsel değışiklik gösterdiği, daha çok kış aylarında ortaya çıktığı görülmüştür. VTE olgularında, ailenin diğeri bireylerinde VTE geçirme riski artmış olup kardeşlerde üç katına çıkmıştır.

VTE'nin komponentlerinden biri olan PTE, kardiyovasküler ölüm nedenleri arasında MI ve SVO'dan sonra üçüncü sırada gelmektedir (3,4,27). PTE insidansı yılda 100000'de 60-100 olup, 30 günlük mortalite hızı %10-%30 arasındadır (28). Acil servise

başvurulardaki ani ölüm sebepleri arasında ikinci sıradadır. Ölümünün çoğu tanı koymadaki yetersizlik ve gecikme nedeniyle başvuru sonrası ilk birkaç saatte olmaktadır. PTE geçiren ve yaşayan hastaların yaklaşık 2/3'ünde doğru tanı konulamadığı görülmüştür (3,5).

İçlerinde Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Çin, Kore ve Almanya'nın da olduğu birçok ülkede yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, hastanede yatan hastalardaki yıllık akut PTE insidansının yaklaşık %0,1 ile %0,4 arasında değiştiği gösterilmiştir. Semptomatik PTE olgularının yaklaşık %10'u belirtilerden sonra ilk bir saat içinde ölümcül seyretmektedir. Hemodinamik olarak stabil olup tedavi almayan olgularda ölüm hızı yaklaşık olarak %15 olup, bu oran hemodinamik olarak unstabil vakalarda %58'e çıkmaktadır (2,27).

Pulmoner emboli çoğu zaman DVT'nin bir sonucu olarak ortaya çıkar. DVT geçiren hastaların %10'unda daha sonra PTE gelişmekte, bunların da %10'u kaybedilmektedir. Kanıtlanmış PTE'li hastaların % 80'inde rezidüel DVT ve % 50'sinde PTE ile akut proksimal DVT birlikteliği gösterilmiştir (3,29). DVT eşlik eden PTE olgularında, hastanede erken dönem ölüm riskinde artış olduğu görülmüştür (30).

VTE olgularında %5-23 oranında nüks görülebilir. Özellikle tedavi bitiminden sonraki 6-12 aylık süreçte nüks riski en yüksek düzeydedir. İdiyopatik PTE, malignite, kalıtsal trombofili durumlarında nüks riski artar. Antikoagülan tedavi tamamlandıktan sonra kontrollerde D-dimer seviyesi yüksek seyredenlerde de nüks oranının arttığı gösterilmiştir (4).

2.1.3 Patofizyoloji

1856 da Virchow tarafından tromboemboliye yol açan ana faktörler vasküler endotel hasarı, hiperkoagülopati ve venöz staz olarak belirtilmiştir. Bu faktörler 'Virchow Triadı' olarak adlandırılmaktadır (31). Venöz tromboz gelişimi derin ven kapakçıklarında başlar. Venografi çalışmaları ve otopsi incelemeleri bunu destekler niteliktedir. Düşük kan akımı olan bu alanlarda oluşan trombosit agregasyonu ve mediatörlerin salınımı ile koagülasyon kaskadı devreye girer ve fibrin trombus oluşur. Gelişen küçük fibrin parçaları bir araya gelerek büyür ve bulunduğu damarda tıkanıklığa yol açar. Benzer şekilde cerrahi ya da travma sonrası oluşan endotel hasarı da fibrin oluşumunu tetiklemektedir (32).

Trombüs büyüdükçe fibrinolitik aktivite artar. Pıhtı tamamen kaybolabileceği gibi kısmi rezolüsyon da gelişebilir. Proximale doğru sürekli gelişme gösterip sonrasında PTE'ye sebep olabilir. Klinik ve otopsi çalışmalarında PTE tanılı olgularda %90 oranında alt ekstremitelerde DVT gösterilmiştir. Ortopedik, pelvik, prostat cerrahileri sonrası sıklıkla iliyak ve proksimal femoral trombüs gelişirken; kardiyak pacemaker yerleştirme, santral venöz kateter takılması sonrası subklaviyan ven trombüsü görülür. Proksimal trombüste PTE riski yaklaşık %50 oranında görülmektedir. İzole baldır trombüsleri tedavi edilmediği durumda %25 oranında proximale doğru genişler. PTE riski akut dönemde (fibrinolitik aktivitenin tam olarak gelişmediği ve pıhtının henüz organize olmadığı dönem) en yüksek düzeyde olup, genellikle DVT gelişimi sonrası 3-7 gün içerisinde meydana gelir (33).

Pulmoner embolideki patofizyolojik değişiklikler temel olarak mekanik tıkanıklık ile bronko aktif ve vazo aktif medyatör salınımına bağlıdır. Büyük trombüsler ana pulmoner arter bifurkasyonu (eyer şeklinde emboli) ya da lobar dallara yerleşerek hemodinamik bozukluğa yol açabilir. Daha küçük boyutlarda olduğunda ise periferik dalları etkileyerek plevral inflamasyon ve ağrıya neden olabilir. Damar yatağının tıkanması ile ölü boşluk ventilasyonu meydana gelir. Ayrıca pulmoner emboli ile ortaya çıkan trombosit degranülasyonu sonucunda prostoglandin, ketakolamin, serotonin ve histamin salınımı olur. Vazokonstriksiyon ve terminal bronşiollerde bronkokonstrüksiyona yol açar. Sonuç olarak V/P dengesi bozulur, difüzyon azalır, şant gelişir ve hipoksemi ortaya çıkar. Bir süre sonra perfüzyonun azaldığı segmentte hipokarbi gelişir. Sürfaktan azalmasına bağlı olarak 24-48 saat içerisinde lineer atelektazi alanları meydana gelir. Olguların yaklaşık %10'unda küçük çaplı periferik arter dallarının tıkanması sonucu infarktüs gelişir. Bu oran kronik kardiyopulmoner hastalık öyküsü olanlarda periferik damar hasarı, anastomoz kaybı nedeniyle daha fazladır (27,33).

Ciddi PTE durumunda ölümün primer sebebi basınç yüküne bağlı RV yetmezliğidir. PAB ancak pulmoner arter yatağının toplam kesit alanının %30-50'sinden fazlası tromboemboli ile tıkanırsa artar. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda vasküler yatağın anatomik tıkanıklık derecesi ile buna bağlı ölüm ve klinik kötüleşme arasında belirgin bir korelasyon gösterilememiştir. Anatomik obstrüksiyon yanı sıra tromboksan A2 ve serotonin salınımı ile meydana gelen vazokonstriksiyon, PVD'de artışa ve bununla orantılı olarak arteriyel komplansta azalmaya sebep olur. RV basıncında artış ve volüm

yükü ventrikül duvarında gerilmeyi artırır. RV kontraksiyon zamanı uzar. Birlikte nörohumoral aktivite ile inotropik ve kronotropik stimülasyon başlar. Sistemik vazokonstriksiyonun da eklendiği bu kompensatuar mekanizmalar ile PAB artırılır, tıkalı damarlarda kan akımı artışı sağlanır, geçici olarak sistemik kan basıncı stabilizasyonu sağlanmaya çalışılır. Ancak bu kompensasyon süreci sınırlıdır. Bir süre sonra RV kontraksiyon süresi uzadığı için erken diyastolde septumda sol ventriküle (LV) doğru kayma görülür. Bu da LV dolumunda azalmaya, kardiyak output azalmasına, sonuç olarak sistemik hipotansiyon ve hemodinamik bozukluğa neden olur. Periferik kanda miyokard hasar belirteçlerinin artması, PTE'nin olumsuz bir sonucu olan RV iskemisini göstermek açısından önemlidir (30,34).

Embolik olay sonrasında fibrinolizis devreye girer. Rezolüsyon, rekanalizasyon ve/veya organizasyon gelişir. Rezolüsyonun büyük bir bölümü ilk iki gün içinde olur ve yaklaşık 4-8 haftada tamamlanır. PTE takiben komplet rezolüsyon olguların 1/3 - 2/3 ünde görülmektedir (11).

PTE patogenezi üzerine son zamanlarda yapılan çalışmalarda proteaz ile aktive edilen reseptörler (PAR), pulmoner arter düz kas hücrelerinin hipoksiye yanıtı, ekstraselüler vesiküllerin aracılık ettiği hücreler arası iletişim ve inflamasyon gibi çeşitli mekanizmalar üzerinde durulmaktadır.

PAR bir transmembran G proteini olup sinyal iletim yollarında ve koagülasyon kaskatında önemli bir itici gücü oluşturmaktadır. Bu reseptörler kardiyovasküler sistem, pulmoner sistem, sinir sistemi ve renal sistem gibi birçok alanda bulunmaktadır. Özellikle dolaşım sisteminde trombositlerin veya endotel hücrelerinin aktivasyonunda ve doku faktörünün düzenlenmesinde etkindir.

Pulmoner arter düz kas hücreleri media tabakasında olup oksijen konsantrasyonları etkisi altında kasılma ve gevşemeyi düzenler, bu şekilde vasküler tonusu kontrol altında tutarlar. Vazokonstriksiyon sürecinde rol oynayan proteinleri ve iyon kanallarını eksprese ederler. Gerçek mekanizması tam aydınlatılamamış olmakla birlikte, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonda önemli yerleri vardır. Daha önce yapılan çalışmalar oksijen konsantrasyonunun pulmoner düz kas hücrelerindeki mitokondri yada NADPH oksidaz tarafından algılandığını ileri sürmüştür. Bunu reaktif oksijen molekülleri (ROM) üzerinden sağlarlar. ROM, pulmoner arter düz kas hücreleri üzerindeki potasyum ve

kalsiyum kanallarını regüle eder. Hipoksi ile redox duyarlı potasyum kanalları inhibe olur, membran potansiyeli değişir, voltaj kapılı kalsiyum kanalları aktive olur. Hücre içi kalsiyum artışı ile aktin ve miyozin aktive olarak düz kas hücreleri kontraksiyonu tetiklenir. Pulmoner arter düz kas hücrelerinin kasılma, salgılama, büyüme ve migrasyon fonksiyonları aynı zamanda trombüsün erimesini ve rekanalizasyonunu da büyük ölçüde etkilemektedir.

Ekstrasellüler vesiküller, hücrelerden salınan ve hücreler arası iletişimde görev alan membranla çevrili vesiküllerdir. Mikrovesiküller / mikropartiküller, eksozomlar, onkozomlar, apoptotik cisimler bunlardandır. Hastalık sürecinde hipoksi ya da sitokinler ile indüklenen vasküler endotel ve düz kas hücrelerinden mikropartiküller ve eksozomlar salınmaktadır. Bu nedenle PTE 'nin teşhisi veya prognozu için potansiyel biyolojik belirteç olarak görülmekte ve antikoagülasyon ve trombolize ek olarak yeni bir tedavi stratejisi sağlamaktadırlar.

Hipoksi veya travma gibi durumlarda oluşan inflamasyon pulmoner endotel disfonksiyonu ve trombosit aktivasyonu için tetikleyicidir. Akut PTE ile inflamasyon birlikteliğini gösteren çalışmalar, aynı zamanda lökosit sayısı ve nötrofil - lenfosit oranı ile PTE erken dönem sonuçları arasındaki ilişki ile ilgili gözlemleri de içermektedir. Yine yapılan çalışmalar kronik inflamatuvar akciğer hastalıklarında PTE riskinin yüksek olduğunu göstermiştir. Bu ilişki çeşitli sitokinlere ve bağışıklık hücrelerine dayandırılmaktadır (35).

2.1.4 Risk Faktörleri

Pulmoner emboli çoğunlukla altta yatan bir nedene bağlı olabildiği gibi bazen hiçbir neden yokken de ortaya çıkabilir. Risk faktörleri genetik ve kazanılmış risk faktörleri olarak iki grupta incelenir (Tablo 1). Bu faktörler Virchow tarafından belirtilen mekanizmalar üzerinden tromboza neden olurlar. Hasta ile ilişkili kalıcı faktörler çoğunlukla tek başına değil, geçici bir faktör eklendiğinde VTE oluşumuna yol açmaktadır (36). 2014 ESC (European Society of Cardiology) pulmoner emboli tanı ve tedavi klavuzunda bu faktörler VTE üzerindeki etkinlikleri açısından güçlü-orta-zayıf risk faktörleri olarak üç grupta incelenmiştir (Tablo 2). PIOPED-II (Prospective Investigation of Pulmoner Embolism Diagnosis-II) çalışmasında hastaların %94'ünde bir veya birden fazla risk faktörü olduğu gösterilmiştir (5,37).

Risk faktörü saptanmayan idiyopatik olgularda trombofili veya gizli malignite olasılığı daha yüksektir. %7-12'sinde fizik muayene, laboratuvar bulguları, akciğer grafisi ile daha önce tanı konulmamış bir malignite belirlenebilir. Bununla birlikte idiyopatik PTE'de kanser yönünden ileri araştırmalar yapılmasının sağ kalıma katkısı gösterilememiş olup rutin kanser taraması önerilmez (4).

Tablo 1. VTE risk faktörleri (4)

Genetik risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
Aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden)	Alt ekstremité kırığı
Protrombin G20210A mutasyonu	Kalça veya diz replasmanı
Protein C eksikliği	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Protein S eksikliği	Majör travma
Antitrombin III eksikliği	MI
Hiperhomosisteinemi	Spinal kord yaralanması
Faktör VIII artışı	İmmobilizasyon
Faktör VII eksikliği	Konjestif kalp yetmezliği (KKY)
Konjenital disfibrinojenemi	Kemoterapi (KT)
Plazminojen eksikliği	Antifosfolipid sendromu
Faktör IX artışı	OKS kullanımı
	Östrojen tedavisi
	Kanser
	İnme
	Şişmanlık
	İleri yaş
	Gebelik / lohusalık
	Santral venöz kateter
	Polisitemia vera
	Uzun süreli seyahat
	Nefrotik sendrom

Tablo 2. VTE’de predispozan faktörler (34)

Güçlü risk faktörleri	Orta risk faktörleri	Zayıf risk faktörleri
-Alt ekstremitte fraktürü -Kalp yetmezliği veya atriyal fibrilasyon /flutter nedeniyle hastane yatış (son 3 ayda) -Kalça veya diz protez operasyonu -Major travma -MI (son 3 ayda) -Daha önce VTE geçirme -Spinal kord hasarı	-Atroskopik diz cerrahisi -Otoimmün hastalıklar -Kan transfüzyonu -Santral venöz kataterler -KT -KKY ve solunum yetmezliği -Eritropoezis stimulan ajanlar -Hormon replasman tedavisi -İn vitro fertilizasyon -İnfeksiyon (pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu ve HIV) -İnflamatuvar barsak hastalığı -Kanser (özellikle metastatik) -OKS tedavisi -Paralitik stroke -Postpartum dönem -Yüzeyel venöz tromboz -Trombofili	-3 günden uzun süren yatak istirahati -DM -HT -Uzun araba veya uçak yolculuğu -İleri yaş -Laparoskopik cerrahi -Obezite -Gebelik -Varikoz venler

2.1.4.1 Genetik risk faktörleri

Kanda pıhtılaşma eğiliminin arttığı, dolayısı ile VTE ve PTE riskinin yükseldiği durumları tanımlamak için trombofili terimi kullanılmaktadır. Herediter trombofili, VTE olgularının yaklaşık %25-50’sinde mevcuttur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık rastlanan genetik faktör, faktör V Leiden mutasyonudur. Taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, VTE tanılı grupta %5-35 arasında olduğu gösterilmiştir (38) .

İlk defa VTE atağı geçiren her hastada kalıtsal faktörlere yönelik tarama yapmanın klinik faydası olmadığı bilinmektedir. Bazı özellikli durumlarda, eğer tedavi kararı ve şeklini etkileyecekse trombofili taraması önerilir. Bu durumlar şöyle sıralanabilir:

- 40 yaş öncesinde ve nedeni açıklanamayan VTE atakları olan olgular,

- Tromboza eğilimli ailelerden gelenler,
 - Hastanın ailesinde tekrarlayan idiopatik VTE öyküsü olması ve / veya
 - Ailede, kendisi dışında semptomatik VTE geçirmiş, iki veya daha fazla birinci derece akraba olması gerekir.
- Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremité, serebral ve batin içi venler) tromboz saptananlar,
 - Serebral ve karın içi trombozlarda tarama tartışmalı olup, karın içi trombozlarda edinsel nedenler dışlandıktan sonra trombofili taraması yapılabilir.
 - Üst ekstremité trombozları torasik outlet sendromuna sekonder ya da kateter ilişkili olmamalıdır.
- Tekrarlayıcı VTE öyküsü olanlar (idiyopatik / minör tetikleyici etkene bağı),
- Oral antikoagülan kullanımına bağı cilt nekrozu olanlar,
- Neonatal tromboz öyküsü olanlar,
- Bir veya daha fazla erken düşük yapma anamnezi olanlar (4,39).

Trombofili araştırılırken başlangıç aşamasında faktör V Leiden, protrombin 20210A mutasyonu ve antifosfolipit antikoru varlığına bakılmalıdır. Sonrasında daha az sıklıkla görülen protein C (PC), protein S (PS) ve antitrombin III (AT III) eksiklikleri gözden geçirilmelidir. Akut dönemde tüketim nedeniyle PC, PS ve AT III düzeyleri düşer. Bu nedenle bu tetkikler akut trombozdan 3-6 hafta sonra yapılmalıdır. Ayrıca heparin kullanımı durumunda AT III, oral antikoagülan kullananlarda PC ve PS ölçümleri yapılamaz (4). Hiperhomosisteineminin en sık sebebi olan MTHFR (metiltetrahidrofolat redüktaz) gen mutasyonu toplumda sık görülmektedir. MTHFR gen mutasyonları ve hiperhomosisteinemi ile VTE ve gebelik komplikasyonları arasında bir ilişki bulunamamış olup trombofili taramasında MTHFR gen mutasyonları ve açlık homosistein düzeylerine bakılması önerilmez (39).

2.1.4.2 Kazanılmış risk faktörleri

Kazanılmış risk faktörleri tablo 1’de belirtilmiş olup başlıcaları geçirilmiş tromboz öyküsü, son üç ayda cerrahi tedavi, travma, immobilizasyon, malignite varlığı, gebelik, OKS kullanımı olarak sayılabilir (33).

Geçirilmiş VTE öyküsü nüks açısından majör risk faktörlerindendir. Ayaktan hastalarda yapılan bir çalışmada nüks riski akut olaydan 2 yıl sonra %18, 5 yıl sonra %25 ve 8 yıl sonra %30 olarak bulunmuştur (12).

Malignite varlığı, salgılanan prokoagülan maddeler nedenli hiperkoagülabiliteye neden olur. Özellikle pankreas, over, mide, mesane, uterus, böbrek, beyin, kemik ve akciğer kanserlerinde VTE riski daha yüksektir. Yine tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde lokalize olanlara göre VTE riski 1.4 – 21.5 kat fazladır (40). DVT saptanan hastaların yaklaşık %20'sinde aktif malignite saptanmıştır (41).

Cerrahi tedavilerden özellikle ortopedik, majör vasküler, kanser cerrahisi ve nöroşirurjik olanlarda trombotik risk çok yüksektir. 40 yaş altında, 30 dakikadan kısa süre anestezi alacak, ek risk faktörü taşımayan minör elektif, abdominal veya torasik cerrahi uygulanacaklar düşük riskli olup, profilaksi yapılmaması halinde proksimal DVT gelişimi %1'in altındadır. 40 yaşın üzerinde olup, 30 dakikayı geçen malignite cerrahisi veya ortopedik işlemlerin uygulanacağı kişiler ise yüksek riskli gruptadır. Bu kişilerde proksimal DVT gelişimi %10-20, fatal PTE ise %1-5 arasındadır (33). VTE'ye yönelik profilaksi yapılması VTE insidansını belirgin olarak düşürmektedir. Hastanede yatış ile ilişkili VTE'lerin %74 oranında taburculuk sonrası oluştuğu görülmüştür. Bu nedenler özellikle uzamış immobilizasyonu olan hastalarda taburculuk sonrası da profilaksi devamı gerekmektedir (5).

Majör travmalarda tromboz riski belirgin olarak artar. DVT gelişim riski majör baş yaralanmalarında %54, pelvik fraktürlerde %61, tibia fraktüründe %77, femur fraktüründe %77 oranında bildirilmiştir (42).

Gebelikte tromboembolik olay insidansı 1000 doğumda 2 olup, VTE riski gebe olmayanlara göre 4-50 kat artar. PTE özellikle gelişmiş ülkelerde gebeliğe bağlı anne ölümlerinde başta gelen sebeplerdendir. VTE riski özellikle post partum birinci haftada daha fazladır. Gebelikte ortaya çıkan fizyolojik ve anatomik değişiklikler (hiperkoagülpati, venöz staz, inferior vena kava ve pelvik venlere uterus basısı, immobilité...) bu risk artışının sebepleridir. Gebelikte faktör V, VIII, IX, X, fibrinojen artarken PS seviyesi azalmaktadır. Ayrıca 35 yaşın üzerinde olmak, obezite, şiddetli over hiperstimülasyonu, kalp hastalığı, diabetes mellitus (DM), multiparite, sezaryen ile doğum da PE riskini artıran sebeplerdendir (43,44). Post menopozal dönemde tromboz

riski 5-7 kat kadar artış gösterir. Hormon replasman tedavisinde östrojen dozuna ve progesteron varlığına bağlı olarak tromboz riski yüksek olup, ilk bir yılda VTE insidansı 2 kat artmıştır. OKS kullanımı özellikle ilk 4 ayda tromboz riskinde belirgin artışa sebep olur. Kullanım kesildikten sonra 3 ay içinde risk belirgin azalır (33).

İmmobilizasyon da önemli risk faktörlerinden olup bir haftalık immobilizasyon bile tromboz riskini artırmaktadır. Uzamış uçak yolculuğunda VTE riski 2-4 kat artmaktadır. 10000 km üzerindeki uzun mesafeli yolculuklarda PE insidansı %5'e kadar ulaşmaktadır (45). Kronik hastalık varlığı da immobilizasyona yol açabilir. KOAH hastalarında akut ataklarda %3,3 – 8,9 oranında PTE saptanmıştır. Kalp yetmezliğinde de DVT gelişim riski artmıştır (46,47).

2.1.5 Klinik Değerlendirme

PTE geçiren hastalarda ani başlayan göğüs ağrısı, nefes darlığı, hipoksi şeklinde klasik başlangıç tablosu görülebileceği gibi, hiçbir semptom ve bulgu görülmemesi ihtimali de mevcuttur. 25.343 hastayı kapsayan bir meta-analizde akut PTE'de tek başına klinik değerlendirmenin duyarlılığı %85, özgüllüğü ise %51 olarak bulunmuştur. Bu durum PTE'den şüphelenilmesi halinde ek tanısal testler yapılmasının önemini göstermektedir. Aynı meta-analizde PTE hastalarında saptanan belirti ve bulgular sıklık sırasına göre tablo 3'te gösterilmiştir (48). Acil serviste PTE tanısı alan hastalarla ilgili yapılan başka bir çalışmada da semptom ve bulguların spesifik olmadığı, bu nedenle ek tetkikler gerektiği sonucuna varılmıştır (Tablo 4) (34,49).

PIOPED-II çalışmasında en sık belirti olan nefes darlığının %76 sıklıkla görüldüğü ortaya konulmuştur (5). Dispne ve plöretik ağrı bazen günler-haftalar içinde gelişebilir. Hemoptizi olguların %10'undan daha azında görülür (4). Klinik semptom ve bulgular; embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmeme durumuna, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmamasına, hastanın yaşı ve kardiyopulmoner rezervine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (4,33).

Senkop, nadir görülen ancak azalmış hemodinamik rezervi göstermesi açısından önemli bir bulgudur. PTE olgularının %9-35'inde gelişebilir. Senkop ile gelen hastalarda emboli daha çok ana pulmoner arterlerdedir. Yaşlılarda gençlere göre daha sıktır (50,51). Pulmoner damar yatağının %50 ve daha fazlasının tıkanması durumunda ani başlayan

dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu ortaya çıkar. Siyanoz, apati, oligüri, ciddi takipne, taşikardi, konfüzyon saptanabilir. Hipotansiyon sistolik kan basıncının ≤ 90 mmHg olması veya ≥ 40 mmHg düşüş olması, bu durumun 15 dakika sürmesi ve aritmi, hipovolemi, sepsis gibi başka nedenlere bağlı olmaması şeklinde tanımlanmaktadır. Aynı zamanda kardiyak muayenede pulmoner ikinci ses sertleşmesi, sağ ventriküler S₃, sternum sol kenarı boyunca pansistolik üfürüm duyulabilir, venöz dolgunluk bulunabilir.

Tablo 3. PTE'de en sık rastlanan fiziksel belirti ve bulgular (48)

Fiziksel Belirtiler	Bulgular
Nefes darlığı	Takipne (solunum hızı >16/dk)
Plöretik göğüs ağrısı	Raller
Öksürük	Belirginleşmiş ikinci kalp sesi
Substernal göğüs ağrısı	Taşikardi (nabız >100/dk)
Ateş	Ateş (>37.8)
Hemoptizi	Terleme
Senkop	S ₃ veya S ₄ galo ritmi
Tek taraflı bacak ağrısı	Tromboflebit belirti ve bulguları
DVT bulguları (bacakta tek taraflı şişlik)	Alt ekstremitte ödemi
	Kardiyak üfürüm
	Siyanoz

Tablo 4. Acil serviste PE şüphesi olan hastaların klinik özellikleri (34,49)

Klinik Özellik	PE doğrulanmış olanlar (n:1880)	PE doğrulanmamış olanlar (n:528)
Dispne	%50	%51
Plöretik göğüs ağrısı	%39	%28
Öksürük	%23	%23
Substernal göğüs ağrısı	%15	%17
Ateş	%10	%10
Hemoptizi	%8	%4
Senkop	%6	%6
Tek taraflı bacak ağrısı	%6	%5
DVT bulguları	%24	%18

Olguların %60-70'inde ise daha küçük trombüsler periferik küçük arterlere ulaşarak inflamatuvar yanıtı başlatır. Plevral efüzyon ve plöretik göğüs ağrısına yol açar. Periferik tıkanmalarda infarktüs gelişim olasılığı daha yüksek olup altta yatan kardiyopulmoner patoloji bu durumu kolaylaştırır. Bu olgularda hemoptizi daha sıktır (4)

Tüm bu semptomların nonspesifik olması nedeniyle ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken birçok hastalık mevcuttur. Bunlardan özellikle sık görülen durumlar;

- ✓ Akut koroner sendrom
- ✓ Miyokard iskemisi / infarktüsü
- ✓ Kardiyojenik şok
- ✓ Pnömotoraks
- ✓ Pnömoni
- ✓ Yağ embolisi
- ✓ Ailevi akdeniz ateşi
- ✓ Anksiyete ve panik atak olarak sıralanabilir (5).

2.1.5.1 Kinik olasılık skorlamaları

PTE'den şüphelenilen hastalarda ileri tetkikler öncesinde klinik skorlama sistemleri kullanılarak olasılık tahmini yapılması birçok kaynak tarafından önerilmektedir. Bu skorlamalar ile yapılan olasılık sınıflamaları tanı ve ampirik tedavi yaklaşımında yarar sağlamaktadır. En yaygın ve kabul gören skorlamalar Wells ve modifiye Genova skorlama sistemleridir (Tablo 5-6). Genova skorlama sistemi ve diğer skorlama sistemlerinin Wells skorlamasına üstün olmadıkları gösterilmiştir. Genova skorlaması da Wells ile benzer parametreleri kullanmayı gerektirmektedir, ancak yetersizliği nedeniyle modifiye edilmiştir (4,5).

PTE şüphesi olan normotansif hasta grubunda, negatif D-dimer (elisa) ve düşük-orta klinik olasılık saptanıp tedavi verilmeyenlerde, 3 ay içinde VTE insidansı %0.14 olarak bildirilmiştir (52). Acil servise başvurularında PTE kuşkusu olan hastalarda yapılan dört adet çalışmayı içeren bir analizde, Wells ve Genova skorlamalarının uygulandığı olgularda; düşük olasılıklı grupta olanlarda kanıtlanmış PTE prevalansı %10, orta olasılıklı olanlarda %30-40, yüksek olasılıklı olanlarda %67-81 olarak saptanmıştır (53).

Tablo 5. Wells (Kanada) PTE klinik tahmin skorlaması (4)

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulguları varlığı	3.0
Alternatif tanı olasılığı düşük	3.0
Taşikardi (>100/dk)	1.5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	1.5
Hemoptizi	1.0
Kanser varlığı	1.0
Toplam puan	
<2.0 puan: Düşük klinik olasılık ≤ 4 puan: PTE olası değil 2.0 – 6.0 puan: Orta klinik olasılık > 4puan: PTE olası >6 puan: Yüksek klinik olasılık	

Tablo 6. Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması (4)

Bulgu	Puan
>65 yaş	1
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94/dk	3
Kalp hızı: > 95/dk	5
Bacığın palpasyonu ile ağrı yada tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4
Toplam puan	
0-3 puan: Düşük olasılık 0-5 puan: PTE olası değil 4-10 puan: Orta olasılık > 6 puan: PTE olası ≥11 puan: Yüksek olasılık	

Atriyal fibrilasyon (AF) gibi emboli olasılığının arttığı durumların skorlama sistemlerinde yer almamış olması önemli bir eksikliktir. Ayrıca kanser varlığında beraberinde DVT bulunmaması bu skorlama sistemlerinde PTE olasılığının normalden daha düşük hesaplanmasına yol açmaktadır (5).

2.1.6 Tanı

2.1.6.1 Laboratuvar incelemeleri

Arter kan gazları (AKG)

Arter kan gazı ölçümlerinde PTE hastalarında genellikle hipoksemi, hipokarbi ve solunumsal alkaloz beklenir. Alveolo-arteriyel oksijen gradienti artabilir. Bununla birlikte hastaların %20'sinde AKG ve gradient normal olabilir. Hipoksemi ve solunumsal alkaloz, pnömoni, sepsis, gebelik, akciğer ödemi gibi durumlarda da görülebilir. Bu açıdan bakıldığında AKG'nin tanısal katkısı azdır. Ancak prognostik açıdan önem taşımaktadır. Arteryel oksijen saturasyonu (SaO₂) %95 ve üzerinde ise mortalite daha düşüktür (4).

D-dimer

D-dimer, acil serviste, VTE şüphesi olan hastaları teşhis etmek için bir ilk tarama testi olarak kullanılır. Endojen fibrinolizin bir göstergesidir. D-dimerin negatif prediktif değeri yüksek olmakla birlikte, pozitifliği halinde hastalar VTE olup olmadıklarını belirlemek için daha ileri tetkiklere tabi tutulmalıdır.

D-dimer testinin spesifitesi ve sensitivitesi üzerinde birçok faktör etkilidir. Bunlardan bazıları tromboz derecesi ve fibrinolitik aktivite, semptomların süresi, antikoagülan tedavi, ileri yaş, komorbiditeler, daha önce geçirilmiş VTE'dir. Birçok çalışma, özellikle VTE açısından düşük ve orta klinik olasılıklı olan hastalarda, sınır değer 500 µg/l alınarak yapılan D-dimer ölçümünün akut DVT ve PTE'de yüksek sensitiviteye (>%95) sahip olduğunu göstermiştir.

D-dimer yüksekliği VTE dışında birçok durumda karşımıza çıkabilir. Bunun fizyolojik sebepleri arasında ileri yaş (>65), gebelik, lohusalık dönemi, sigara, yakın zamanda travma, post operatif dönem sayılabilir. Patolojik sebepler içinde venöz tromboz

(DVT, PTE...), arteriyel tromboz (akut koroner sendrom, inme, periferik arter hastalığı...), mikrovasküler tromboz (DIC), intravasküler tromboz (kateter, pace maker...), kardiyovasküler hastalıklar (konjestif kalp yetmezliği, AF, aort diseksiyonu, LV anevrizması...), böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, malignite, enfeksiyonlar, kronik inflamatuvar hastalıklar, gebelik (preeklampsi, HELLP sendromu...), alzheimer, orak hücreli anemi gibi birçok faktör mevcuttur (54).

D-dimer serumda kantitatif (ELISA, turbidimetrik yöntemler) ve kalitatif (mikrolateks, “Red cell” aglütinasyon, klasik lateks aglütinasyon testi) yöntemlerle ölçülmekte olup, kantitatif ölçümlerin duyarlılığı daha yüksektir. Eşik değeri 500 µg/l’dir. Ancak yaşa göre testin özgüllüğü değiştiği için D-dimer eşik değerleri 50 yaş üzeri hastalarda yaşa göre düzeltilerek kullanılır. Bu düzeltme “yaş x 10 µg/l” formülü kullanılarak yapılır.

Kantitatif yöntemlerle çalışılan D-dimer testinin negatifliği, ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan, klinik olasılığı düşük-orta olan hastalarda PTE dışlanması açısından önemlidir. Hastanede yatan, yaşlı, komorbiditesi olanlarda bu testin güvenilirliği düşüktür (55-57).

İskemi modifiye albümin düzeyi (IMA)

IMA testi duyarlılığı %93, özgüllüğü %75 olup D-dimer testine alternatif olarak gösterilmektedir. Yapılan bir çalışmada klinik skorlamalarla birlikte kullanıldığında D-dimer testine göre pozitif prediktif değeri daha üstün olarak gösterilmiştir (58).

Troponin düzeyi

Masif PTE durumunda akut sağ kalp yetmezliği ve RV dilatasyonu gelişir. Bu durum RV oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve myokardiyal mikroinfarktüsler meydana gelebilir. Bu alanlardan kardiyak troponin salımını artır. Troponin T ve I (TnT, TnI) kardiyak kaslara spesifik enzimlerdir. PTE tanısı konulmasında rutin tetkik olarak önerilmemekle birlikte, troponin artışının hemodinamik olarak stabil olan hastalarda dahi erken mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4,59,60).

Natriüretik peptidler

Beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP), yüksek ventrikül dolma basıncı olması halinde ventrikül kaslarındaki hücrelerden salınır. RV kas liflerinde gerilme, miyokardiyal hipoksemi olması durumunda salgılanan BNP miktarı artabilir (4). 2213 hemodinamik olarak stabil hastayı kapsayan bir çalışmada BNP testinin duyarlılığı %60, özgüllüğü %62 olarak bulunmuştur (5).

Toplam 13 çalışma ve 1132 PTE tanılı hastayı içeren bir meta-analiz yüksek BNP ve NT-proBNP düzeylerinin 30 günlük mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca BNP ve NT-proBNP düzeyi yüksek olan hastalarda ölüm riski %10 olarak hesaplanmıştır. Daha sonra Agterof ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada akut PTE tanılı ve NT-proBNP düzeyi 500 pg/ml'nin altında olan hastaların (tüm popülasyonun %43'ü) evde güvenle tedavi edilebileceği gösterilmiştir (61,62). Dolayısıyla akut PTE tanılı hastalarda BNP ve NT-proBNP prognostik değerlendirme amacıyla kullanılabilir.

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP)

Miyokard hasarını takiben kısa bir sürede dolaşıma karışır. 4-6 saatte yükselir ve yaklaşık 20 saatte normale döner (5). Son zamanlarda miyokardiyal iskeminin küçük (15 kDa) bir markeri olan H-FABP'nin, akut PTE de erken dönem mortaliteyi ön görmedeki rolünü değerlendirmeyi amaçlayan birçok çalışma yapılmıştır. 6 çalışmayı ve toplam 618 hastayı içeren bir meta-analizde yüksek H-FABP ile erken dönem mortalite arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yüksek H-FABP düzeyine sahip hastaların %31'inin akut olay sonrası 30 gün içinde öldüğü görülmüştür (63).

Leptin düzeyi

PTE tanılı hastalarda olası sonuçları etkileyen bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada leptin düzeyi düşüklüğünün PTE'de istenmeyen sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmişse de ileri araştırmalara gerek vardır (64).

Hiponatremi

Akut PTE nedeniyle hastanede yatışı olan hastalarda yapılan bir çalışmada, başvuru sırasındaki hiponatreminin 30 gün içindeki mortalite ve yeniden başvurularla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (65).

2.1.6.2 Görüntüleme yöntemleri

Akciğer Grafisi

Kardiyopulmoner hastalığı olmayanlarda yaklaşık %20-40 oranında akciğer grafisi normal bulunmuştur. Dolayısıyla akciğer grafisinin normal olması PTE tanısını dışlatmaz (4). Masif ve submasif PTE’de akciğer grafisi, ani göğüs ağrısı, solunum sıkıntısı ve taşikardi yapan diğer önemli sebepleri dışlama açısından önem taşımaktadır. Özellikle pnömoni, pnömotoraks, kalp gölgesinde genişleme (perikardiyal efüzyon / kalp yetmezliği), aort diseksiyonu, mediastinal hematoma, intraperitoneal serbest hava görünümü dışlanması gereken önemli durumlardandır. Ayrıca çekilen ventilasyon perfüzyon sintigrafisinin yorumlanması da akciğer grafisinin normal olup olmamasına bağlı olarak değişmektedir (66).

PTE hastalarında sık görülebilecek akciğer grafisi bulguları tablo 7 de gösterilmiştir. Bunlardan özellikle Westermark işareti ve Hampton hörgücü görünimleri az görülmekle birlikte daha spesifiktir. Westermark işareti, özellikle segmenter tıkanmalarda ilgili alanda damarsal kayba bağlı olarak saydamlık artışı görülmesidir. Hampton hörgücü ise periferik infarktüs gelişen olgularda görülen plevral tabanlı opasitelerdir (Resim 1a). Akut hipoksemi ile gelen ve obstrüksiyon saptanmayan hastalarda akciğer grafisinin normal olması halinde, ilk olarak PTE olasılığı akla gelmelidir (33).

Tablo 7. PTE'li hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları (4)

Çizgisel (subsegmental) atelektazi

Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)

Plevral sıvı

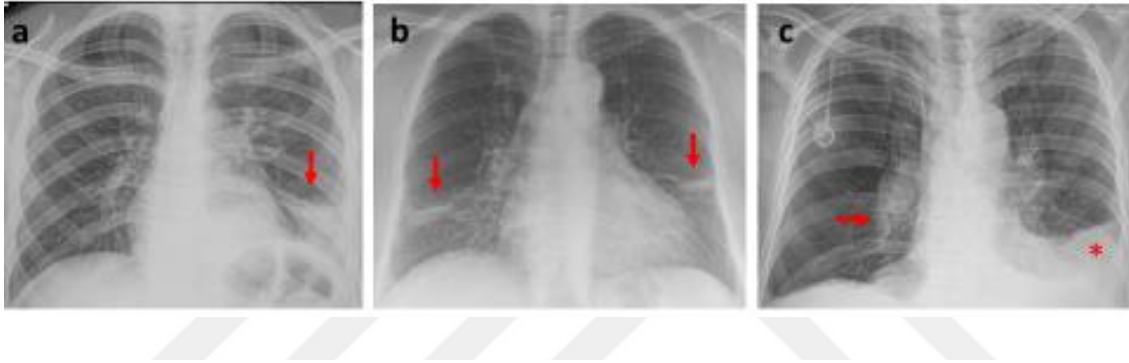
Diyafragma yükselmesi

Pulmoner arter genişlemesi

Ani damar kesilmesi

Sağ ventrikül belirginleşmesi

Lokal damarlanma azalması- saydamlık artışı (Westermarck işareti)



Resim 1. PTE durumunda görülebilen bazı akciğer grafisi bulguları. a) Sol akciğerde tabanı plevraya oturan tepesi hilusa bakan opasite artışı (*Hampton hörgücü*) b) Her iki akciğerde çizgisel atelektazi görünüşleri c) Sol hemitoraksta plevral sıvı ve sağ pulmoner arterde genişleme

Elektrokardiyogram (EKG)

PTE’de görülebilen EKG değişiklikleri tablo 8 de verilmiştir. En sık görülen anomaliler taşikardi ve nonspesifik ST-T dalga anomalileridir. Bulgular PTE’ye spesifik olmayıp daha çok perikardit, MI gibi ayırıcı tanıda yer alan durumların dışlanması yardımcıdır. Submasif ve masif PTE olgularında akut RV yüklenmesi ve iskemiye yönelik EKG bulgularına sık rastlanır (4, 5).

PTE’de EKG bulgularının prognozu belirlemedeki yerini ortaya koymak amaçlı yapılan, 10 ayrı çalışma ve 3007 akut PTE tanılı hastanın dahil edildiği bir meta-analizde en sık karşılaşılan EKG bulguları taşikardi (%38), V1 derivasyonunda T dalga negatifliği (%38) ve aVR derivasyonunda ST elevasyonu (%36) olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde RV yüklenmesi ile ilgili altı EKG bulgusunun (kalp hızı > 100 atım / dakika,

S1Q3T3 paterni, komplet sağ dal bloğu, V1-V4 derivasyonlarında T dalga negatifliği, aVR'de ST yükselmesi ve AF) akut PTE de artan şok ve ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (67).

Tablo 8. PTE'li hastada saptanabilecek EKG bulguları (4)

Sinüs taşikardisi	
Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3)	
DIII ve aVF de Q dalgası	
V1'de QR	
Sağ aks sapması	
Sağ ventrikül yüklenme bulguları -----	*V1-V4'te T dalgasında negatifleşme *V5'te S dalgası *Sağ dal bloğu *V4-6'da ST çökmesi *V1, aVR, DIII'te ST yükselmesi

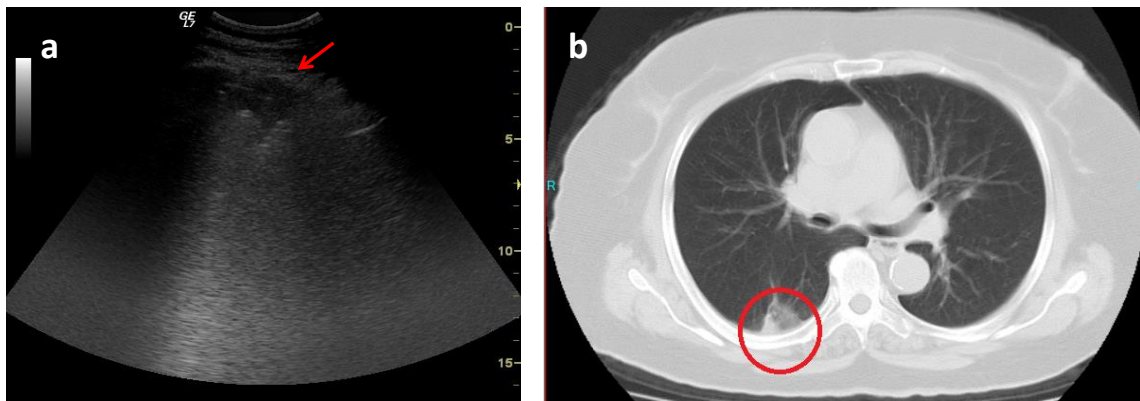
Transtorasik Ultrasonografi

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA), PTE şüpheli hastalarda tanı yaklaşımını büyük ölçüde geliştirmiştir. Ancak gebeler, kontrast madde alerjisi olanlar, ileri böbrek yetmezliği olanlar gibi hasta gruplarında kullanımı sorun teşkil etmektedir. Transtorasik ultrasonografi (USG) bu durumlarda alternatif tanı yöntemi olarak umut vaatetmektedir. ESC klavuzlarında toraks USG'nin tanıdaki rolü üzerinde durulmamış olmakla birlikte, göğüs ağrısı ve/veya dispne ile başvuran hastalarda birçok klinisyen tarafından sıklıkla kullanılan bir yöntemdir.

PTE durumunda vasküler oklüzyon sonucunda surfaktan azalması ve kanın damar dışına sızması sonucu atelektazi oluşumu görülebilir. Ayrıca parankimal nekroz alanları oluşabilir. Her iki durumda da periferik parankimal konsolidasyon alanı USG ile görünür hale gelir. USG, kliniği stabil olmayan hastalarda yatak başı uygulanabilen, kontrendikasyonu olmayan bir yöntemdir. Bu durum alternatif tanı yöntemlerine kıyasla avantaj sağlamaktadır (68,69). Ayrıca USG'nin DVT tespitinde ve ekokardiyografik değerlendirmedeki rolü düşünüldüğünde, PTE tanısında ultrasonografik yaklaşımların kullanılması 'bir taş ile üç kuş vurma' olarak değerlendirilebilir (70). Koenig ve

arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada bunun üzerinde durmuş ve toraks USG, ekokardiyografi (EKO), alt ekstremitte venöz doppler tetkiklerinin birleştirilmesi ile PTE dışlanabileceği ve gereksiz BTPA sayısının azaltılabileceği sonucuna varmışlardır (71). PTE tanısında toraks USG'nin avantaj ve dezavantajları tablo 9'da belirtilmiştir

Akciğerin anatomik özellikleri nedeniyle tıkanan arterin beslediği ve PTE durumunda konjesyonun ortaya çıktığı alan kama şeklinde olup plevraya geniş tabanı ile oturur (Resim 2). Santral PTE olgularında bile %70-80 oranında periferik tutulum vardır. Erken dönemde PTE olgularının çoğunda akciğer grafisi bulgusu yokken, subsegmenter arter dallarının tıkanması ile dakikalar içinde periferik alanda ortaya çıkan değişiklikler USG ile saptanabilir. Spiral Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve anjiografiden farklı olarak USG, PTE'nin farklı evrelerini ortaya koyabilir. Erken dönemde, hemoraji ve inkomplet infarkt varlığında görülen lezyon; hipoeoik, homojen, yuvarlak, kenarları çok keskin olmayan paterndedir. Net bir hava bronkogramı izlenmez, santral bronşiyole ait yansıma zayıftır ya da yoktur. Geç dönemde, reperfüze olamamış komplet infarkt durumunda ise, daha ekodens, sınırları keskin, kama şeklinde, merkezde bronşiyolün oluşturduğu hiperekoik refleksiyonun olduğu lezyon görünümü mevcuttur. Geç infarkt oklüzyondan iki gün sonra başlar. Bazı olgularda infarkt alanına giden tromboembolik damar, subplevral lezyonun tepesinde hipoeoik bant şeklinde görülebilir (vessel sign - vasküler işaret). Olguların yaklaşık %50'sinde plevral efüzyon saptanır ancak tek başına efüzyon varlığı PTE tanısı açısından anlamlı değildir. PTE'de toraks USG ile görülebilen lezyonlar tablo 10'da belirtilmiştir (70).



Resim 2. a) Tabanı plevrada tepesi hilusa bakan kama şekilli infarkt alanı (Ok işareti ile gösterilmiştir).

b) USG'de görülen infarkt alanının BT'de karşılığı (yuvarlak içine alınmıştır).

Tablo 9. PTE tanı ve takibinde toraks USG'nin avantaj ve dezavantajları (70)

Avantajlar	Dezavantajlar
• Portabl kullanıma uygundur. • Kolay ulaşılabilir ve ucuzdur. • Non-invaziftir. • Subsegmenter pulmoner arter dalının tıkanmasından sonra dakikalar içinde periferik lezyon saptanabilir. • Akciğer parankimi, vasküler yapı ve plevranın tümü incelenebilir. • Çok küçük periferik pulmoner lezyonlar dahi görülebilir (<1 cm)r • Çok küçük lokalize plevral efüzyonlar saptanabilir • PE seyri takip edilebilir. • Komplikasyonlar erken dönemde tanınabilir. • Yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. • Kontrast madde gerektirmez.	• Santral lezyonlar değerlendirilemez. • Küçük periferik lezyonlar için akustik pencere sağlanamayabilir. • Periferik akciğer alanlarının ancak %66'sına sonografik olarak ulaşılabilir. Geri kalan alanlar kemik yapı arkasında kalmaktadır. • Yüksek düzeyde operatör bağımlı bir testtir. • USG ile lezyon saptanamaması PTE'yi ekarte ettirmez.

Son zamanlarda bu konuda yapılan çalışmalara ve kanıtlara dayanarak akciğer ultrasonu ile ilgili uluslar arası bir komite (International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS)) PTE şüphesi olan hastalarda akciğer ultrasonografisi kullanılmasını önermiş, BTPA kullanılmadığı ya da kontrendike olduğu durumlarda USG'nin alternatif bir tanı yöntemi olduğunu bildirmiştir (72). Squizzato ve arkadaşları tarafından yapılan, 10 çalışma ve 887 hasta içeren bir meta-analizde toraks USG'nin PTE tanısında sensitivitesi %87, spesifitesi %81.8 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler daha önce yapılan çalışmalara göre tek dedektörlü ve iki dedektörlü BTPA tetkikinin sensitivite ve spesifite değerleri ile benzerdir. Ancak multidedektör BTPA'nın PTE tanısındaki sensitivite ve spesifitesinden daha düşüktür (68,69).

Tablo 10. PTE'de ultrasonografik görüntünün karakteristiği (70)

• Multiple plevral tabanlı kama şeklinde hipoekoik lezyonlar • Erken dönemde plevral tabanlı yuvarlak ya da üçgen biçiminde hipoekoik lezyonlar • Geç dönemde daha ekojen ve daha keskin sınırlı kama biçiminde lezyonlar. Bazı olgularda merkezde bronşiole ait ekojen patern • Lokal ya da bazal plevral sıvı • Visseral plevrayı temsil eden plevral çizginin ekojenite kaybı ve fragmente görünüm alması • Doppler incelemede perfüzyonda azalma
--

Başka bir metaanalizde 13 çalışma ve toplam 1356 hasta ele alınmıştır. Yapılan analizler sonucunda toraks USG'nin sensitivite ve spesivitesi sırasıyla %85 ve %83 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca PTE şüphesi ile BTPA yapılan hastaların %13-33 ünde pozitif sonuç elde edildiğini; bunun da daha fazla maliyet, radyasyon maruziyeti ve kontrast madde maruziyeti anlamına geldiğini belirtmişlerdir. Yaptıkları meta-analiz sonucunda torasik USG ile elde edilen pozitif ya da negatif bir sonucun orta riskli hasta grubunda olasılığı %30 oranında artırdığını ya da azalttığını, böylece hastaların tanı yöntemlerinin değişebileceğini öne sürmüş; böylece gereksiz BTPA'ların sayısının azaltılabileceğini üzerinde durmuşlardır (73).

Akciğer Sintigrafisi

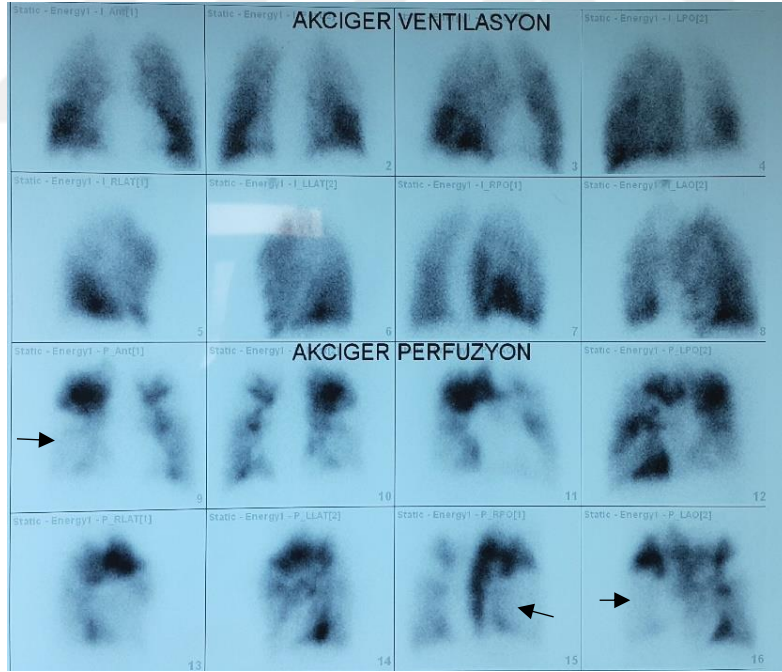
Akciğer sintigrafisinin PTE tanısında kullanımı önceleri daha yaygınken multidedektör BTPA kullanımı ile kullanım sıklığı azalmıştır. Özellikle kontrast madde verilemeyen hastalarda, hastanede BTPA bulunmaması halinde ya da klinik olasılığı yüksek hastalarda BTPA'nın tanısız olmaması halinde sintigrafiye başvurulur.

Pefüzyon sintigrafisi, pulmoner arterdeki perfüzyon defektlerini göstermede duyarlıdır. Ancak amfizem, bronşektazi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vb.), plörezi, pömotoraks, diafram yüksekliği gibi birçok durum da perfüzyon defektlerine neden olabildiği için özgün bir yöntem değildir. Bu gibi durumlarda ek olarak ventilasyon sintigrafisine başvurulur. Ya da ventilasyon sintigrafisi çekilemediği

durumlarda perfüzyon sintigrafisi, akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilir. Böylece perfüzyonun olmadığı bu alanlarda ventilasyon defekti olduğu da gösterilerek perfüzyon sintigrafisinin özgüllüğü artırılır (4).

PTE şüpheli acil servis hastalarının yaklaşık %30-50'sinde ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisi tanısaldır (normal sintigrafi ya da yüksek olasılıklı bulgularla). Akciğer grafisi normal olan genç hastalarda V/P sintigrafisinin tanıs olma oranı yüksektir. Bu durum genç hastalarda ilk basamak test olarak V/P sintigrafisi kullanılması önerisini destekler bir durumdur (34).

V/P sintigrafisi yorumlanırken perfüzyon defektinin boyuna, ventilasyon ile perfüzyon defektlerinin ilişkisine bakılır. Segment arterinin beslediği alanın %75'inden fazlasını tutan lezyona 'büyük segmenter perfüzyon defekti', %75-25 arası tutan lezyona 'orta segmenter perfüzyon defekti', %25'ten azını tutan lezyona 'küçük segmenter perfüzyon defekti' denir.



Resim 3. Perfüzyon sintigrafisinde iki taraflı çok sayıda perfüzyon defektlerine karşın aynı bölgelerde ventilasyonun normale yakın olduğu görülüyor. Uyumsuz (*mismatch*) defekt. (Ok işareti ile perfüzyon defekti görülen bazı alanlar gösterilmiştir.)

Uyumsuz (mismatch) defekt: Perfüzyonun bozulduğu ancak ventilasyonun korunduğu görünümüdür. Öncelikle PTE lehine yorumlanır.

Uyumlu (match) defekt: Hem ventilasyonun hem perfüzyonun bozulduğu durumlardır. Çoğunlukla parankimal akciğer hastalıklarında görülür (74-76)

Sintigrafik değerlendirmede en sık yenilenmiş PIOPED kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 11) (4,74). Bunun dışında PIOPED-II, PISAPED (Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis), modifiye PIOPED-II, EANM kriterleri gibi birçok değerlendirme yöntemi mevcuttur.

Tablo 11. Yenilenmiş PIOPED kriterleri (4,74)

Yüksek olasılık

Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafisi bulgusu olmadan;

- >2 büyük segmental perfüzyon kaybı veya,
- Bir büyük segmental ve >2 orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı veya,
- Dörtten fazla orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı.

Orta olasılık

- Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafisi bulgusu olmadan; 1 orta ve <2 büyük segmental perfüzyon kaybı veya,
- Akciğer grafisinde alt akciğer zonunda opasite ile birlikte V/P kaybı veya,
- Küçük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/P kaybı veya,
- Normal, yüksek, düşük olasılıklı olarak sınıflanamayan bulgular.

Düşük olasılık

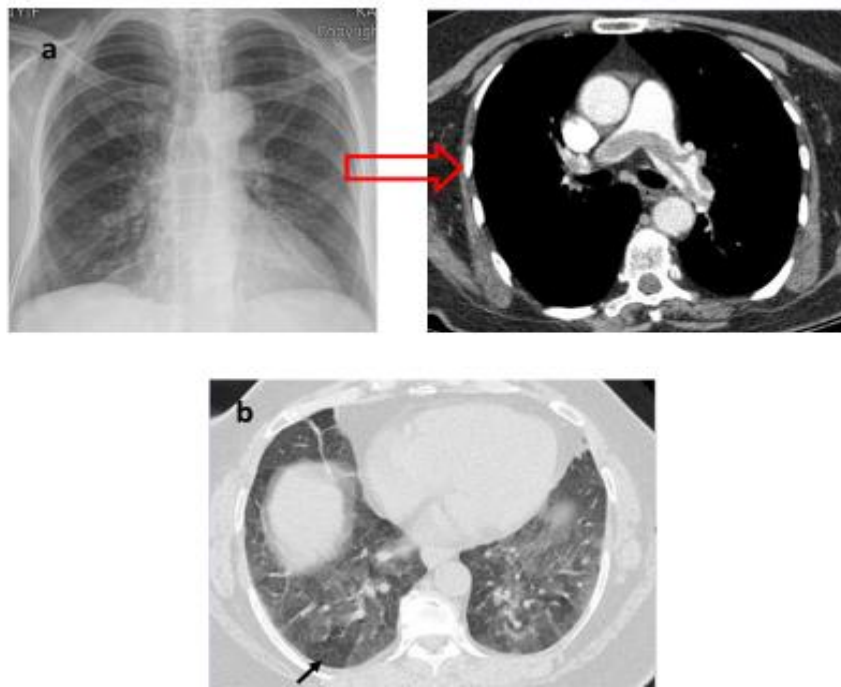
- Normal akciğer grafisi ile birlikte çok sayıda uyumlu V/P kaybı olması veya,
- Üst ve orta akciğer zonunda akciğer grafisinde opasite olması ile birlikte V/P kaybı olması veya,
- Büyük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/P kaybı olması veya,
- Herhangibir perfüzyon kaybının daha büyük bir akciğer grafisi bulgusu ile birlikte olması veya,
- Perfüzyon kaybı olan alanların normal doku ile çevrilmiş olması veya,
- Normal akciğer grafisi ile birlikte çok sayıda küçük perfüzyon defektinin olması veya,
- Nonsegmental perfüzyon kayıpları.

Normal

- Perfüzyon kaybı saptanmaması.
-

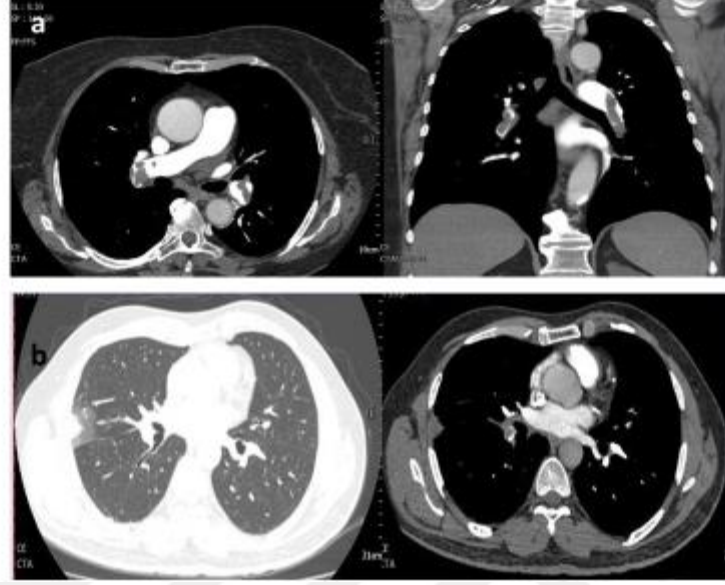
Spiral BTPA

Akut PTE saptanmasında BTPA'nin pulmoner anjiyografi kadar iyi performans sergilediği gösterilmiştir. Hızlılığı, güvenliği ve doğruluk derecesi göz önünde bulundurulduğunda PTE tanısında standart tetkik olarak yerini almıştır. Tanıda BTPA etkinliği, etkilenen arter ve trombusun boyutuna bağlıdır. Lümen içi dolum defekti şeklinde, kontrast madde ile çevrili santral veya periferik yerleşimli trombus görülmesi tanı koydurur. Masif veya submasif PTE olgularında her iki ana pulmoner arter bifurkasyonunda eyer şeklinde dolum defekti görülebilir, bu durum “saddle emboli” olarak adlandırılmaktadır (Resim 4a). Pulmoner kan akımındaki değişikliklere bağlı olarak akciğer parankim homojenitesinde bozulma ve “mozaik perfüzyon” görünümü olabilir (Resim 4b). Pulmoner hemoraji veya enfarkta bağlı olarak periferik konsolidasyonlar görülebilir. Özellikle subplevral kama şeklinde olanlar infarkt açısından anlamlıdır (Resim 5). Spesifik olmamakla birlikte plevral efüzyon da sıklıkla görülebilmektedir (5,66).



Resim 4. a) Akciğer grafisi normal görünümde olan hastanın BTPA kesitinde ana pulmoner arterlerin bifurkasyonunda dolum defekti “saddle emboli”. b) Mozaik perfüzyon paterni.

Kontrastlı spiral BTPA, santral trombüsleri %97, segmental trombüsleri %68, subsegmental olanları da %25 oranında gösterebilmektedir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) periferik trombüsleri saptama duyarlılığı artar.



Resim 5. a) Aksiyal ve koronal kesitlerde sağ ve sol ana pulmoner arterlerde emboli görünümü. b) Emboli ile tıkanan pulmoner arter dalının distalinde periferik infarkt alanı.

Kontrastlı çekim için kreatinin değerleri göz önünde bulundurulmalıdır. Kreatinin klirensi 50ml/dk altında olanlarda tercih edilmemelidir. Kreatinin seviyesi 1.1mg/dl üzerinde olanlarda işlem öncesi ve sonrasında intravenöz hidrasyon yapılması ve iki gün boyunca 2x600mg/gün asetilsistein verilmesi kontrast nefropatisi sıklığını azaltabilir (4).

BTPA aynı zamanda hemodinamik durum ve RV fonksiyonları ile ilgili öngörü sağlamaktadır. Embolinin proksimal lokalizasyonu, kontrast maddenin hepatik venlere geri dönmesi, RV kısa aksının LV kısa aksına oranı, 30 günlük mortalite açısından en iyi BTPA belirleyicileri gibi görülmektedir.

Pulmoner arter obstrüksiyonu sonucunda RV ard yükü ve basıncı artar. Bu durum septumda LV'ye doğru deviasyona, LV'de diastolik yetmezliğe, sonuç olarak LV sistolik fonksiyon bozukluğu ve kardiyojenik şoka yol açar. RV disfonksiyonunu gösteren CTPA bulguları RV/LV kısa aksları oranının >1 olması ve septumun sola deviasyonudur. Septum deviasyonunun RV disfonksiyonunu göstermede spesifitesi %100 olmakla birlikte sensitivitesi %26 ile oldukça düşüktür (77,78).

Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

DVT araştırmak için en sık kullanılan teknikler alt ekstremitte venöz kompresyon ultrasonografisi, iki yönlü ve renkli doppler ultrasonografidir. PTE şüpheli hastada DVT tespit edilmesi ileri inceleme yapmadan antikoagülan tedavi başlanmasını sağlar.

Kompresyon ultrasonografisinin proksimal DVT için duyarlılığı %95, özgülüğü %98 civarındadır. PTE kuşkusu olup kanıtlanamayan hastalarda ilk ultrasonografinin tanısız olmaması halinde 7. ve 14. günlerde seri ultrasonografik izlem (distal trombüs proksimale doğru büyüyeceğı için) önerilir.

Üst ekstremitte DVT'sinin PTE vakalarının %10-36'sından sorumlu olduğı bilinmektedir. Bu nedenle mümkün olduğı kadar üst ekstremitte doppler ultrasonografisinin de yapılması önerilmektedir.

Residüel trombüsler nüks riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle tedavi bitiminde residüel trombüs varlığını araştırmak amaçlı kompresyon ultrasonografisi yapılması sekonder profilaksi sürecini belirlemede faydalı olacaktır (4,5).

BT venografi ve konvensiyonel venografi DVT tanısı için kullanılabilecek diğeryöntemlerdir. Ancak yan etkileri ve kompresyon ultrasonografisinin bu konuda yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olması nedeniyle kullanımları giderek azalmıştır.

Ekokardiyografi

Pulmoner embolizm olgularının en az %25'inde EKO ile RV disfonksiyonu bulguları saptanmaktadır. Ve bu hastalarda genel ve hastane içi mortalite oranının daha yüksek olduğı gösterilmiştir. Tanı anında EKO ile sistolik pulmoner arter basıncı (PABs) 50 mmHg üzerinde tespit edilen hastalarda persistan PHT ve RV disfonksiyonu gelişme riski 3 kat artmıştır (79).

PTE'li hastalarda EKO ile RV hipokinezi ve dilastasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, pulmoner arter genişlemesi, triküspit regürjitasyonu, sağ kalp boşluklarında veya pulmoner arterlerde trombüs, PHT varlığı, patent foramen ovale görülebilir. Akut PTE'de RV'de bölgesel duvar hareket bozukluğı vardır, apikal segment hareketleri korunurken orta serbest duvar akinezi görülür. Primer

PHT’da ise tüm bölgelerde anormal duvar hareketleri izlenebilir. EKO’da diastol sonu RV/LV oranının ≥ 0.9 olması mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmektedir (4,80). Diğer taraftan EKO şok nedeninin ayırıcı tanısında; perikardiyal tamponad, akut kapak disfonksiyonu, şiddetli global ya da bölgesel LV disfonksiyonu, aort diseksiyonu, hipovolemi gibi durumları saptayarak yardımcı olur (34).

Sağ ventrikül geometrik yapısı dikkate alındığında, RV boyut ve fonksiyonu ile ilgili hızlı ve güvenilir bir sonuç verecek bireysel bir ekokardiyografik parametre bulunmamaktadır. Bu nedenle akut PTE tanısında ekokardiyografik kriterlerle ilgili çalışmalar arasında farklılıklar mevcuttur. Negatif prediktif değer %40-50 oranında olduğu için PTE açısından negatif bir EKO sonucu akut PTE tanısını dışlayamaz. Diğer yandan RV yüklenmesi ya da disfonksiyonu PTE yokluğunda, kardiyak ya da solunumsal diğer hastalıkların varlığında da karşılaşılabilen bir durumdur (34).

Pulmoner Anjiyografi

Pulmoner anjiyografi yıllardır PTE tanısında ve dışlanmasında altın standart yöntem olarak kabul edilmiştir. Ancak benzer tanı doğruluğu sunan ve noninvasif yöntem olan BTPA’nın yaygınlaşması ile kullanım sıklığı azalmıştır. Günümüzde perkütan kateter aracılı PTE tedavisinde rehberlik etmek için daha sık kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada pulmoner anjiyografide mortalite oranı %0.5, majör komplikasyon oranı %1, minör komplikasyon oranı %5 olarak hesaplanmıştır (34).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Manyetik rezonans görüntüleme tekniği ile gadolinum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilebilir ve pulmoner arterlerdeki trombüs doğrudan görüntülenebilir. Kontrast madde alerjisi veya renal bozukluğu olanlarda BTPA’ya alternatif olarak kullanılabilir. Pelvis içi damarlarda ve vena kava inferiordaki trombüslerin saptanmasında faydalı olabilir. İyonize radyasyon riski olmadığından gebelerde kullanılabilir (4).

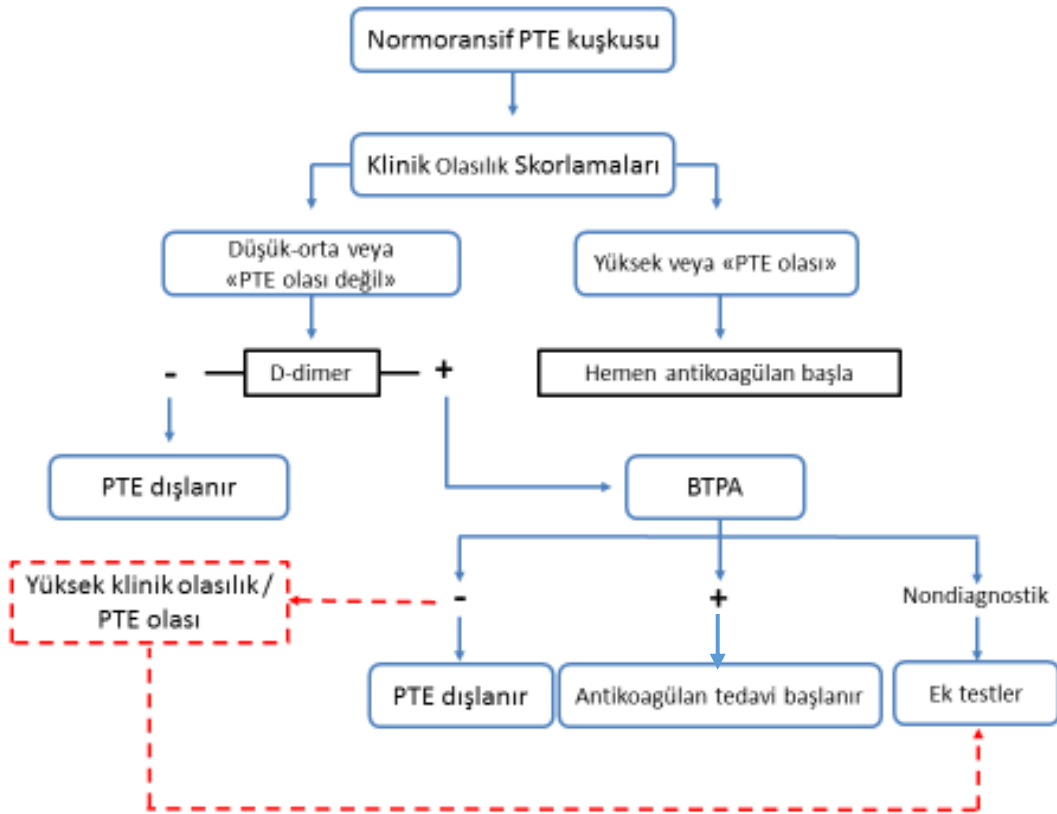
PTE tanısında MR anjiyografi yöntemini inceleyen PIOPED-III çalışmasında, değişik merkezler arasında ortalama olarak hastaların %25’inde bu yöntemin teknik olarak yetersiz olduğu saptanmıştır. Teknik olarak yeterli olanlar arasında sensitivite

%78, spesifite %99 olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak bu yöntemin sadece diğer tetkiklerin kontrendike olduğu hastalarda ve MR anjiyografinin rutin olarak iyi uygulanabildiği merkezlerde yapılması önerilmiştir (81).

2.1.6.3 Tanı algoritmaları

1. Acil polikliniğine ayaktan başvuran PTE kuşkulu stabil (hipotansiyon/Şok olmayan) hastalarda tanı;

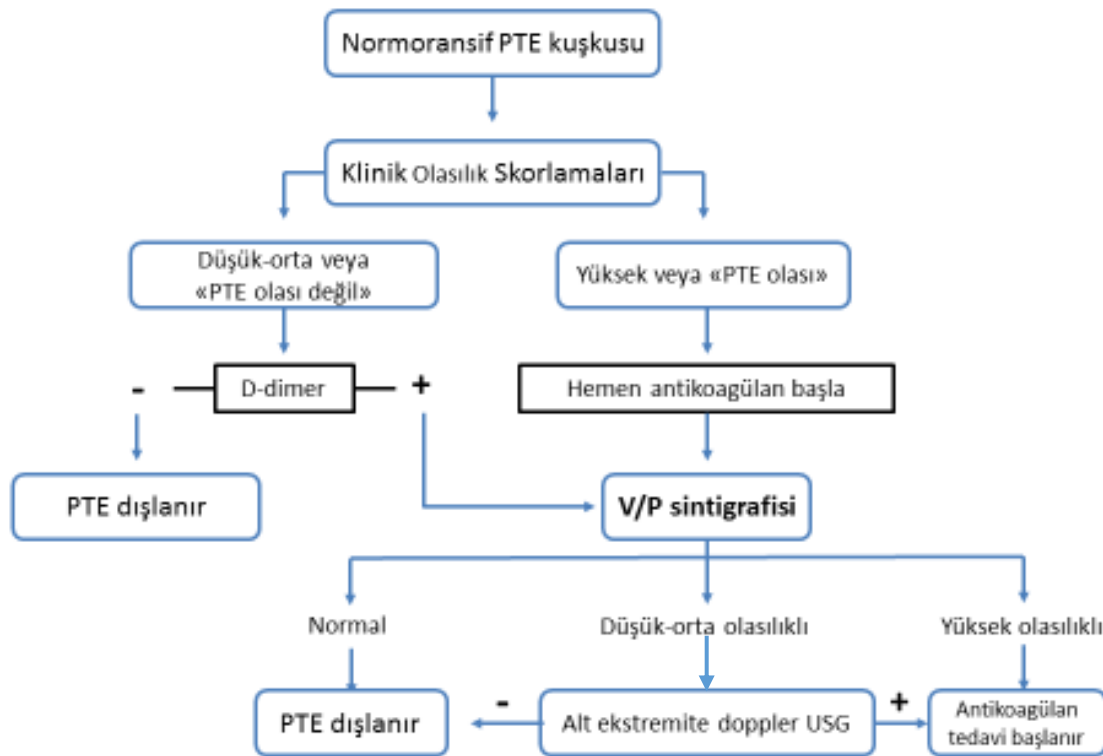
Şekil 1. PTE kuşkusunda BT öncelikli tanısal yaklaşım (4)



- Algoritmik yaklaşımda ilk aşama PTE'nin dışlanması ve gereksiz tanısal testler yapılmasının önlenmesi olmalıdır.
- Klinik skorlamalar ve D-dimer testi kombinasyonu kullanarak PTE'yi dışlama stratejisinin genç ve ek hastalığı olmayanlarda güvenilirliği yüksektir.

- Düşük-orta klinik olasılık ve negatif D-dimer testi ile hastaların %30'unda ileri görüntüleme yöntemlerine gerek duyulmadan PTE dışlanır. Bu hastalarda yapılan izlem sonucunda üç aylık tromboembolik risk %1'in altında bulunmuştur. Bu değerlendirme yapılmadan ileri görüntüleme yöntemine başvurulması halinde %5-10 yanlış pozitif PTE tanısı konulabilmektedir.
- Mevcut algorithmada D-dimer incelemesinin ELİSA yöntemi ile yapılması önerilmektedir.
- BTPA sonucunun nondiagnostik olması halinde (teknik yetersizlik, radyoloğun kararsız kalması), V/P sintigrafisi, alt ekstremité venöz doppler USG, seri doppler USG, pulmoner anjiyografi gibi ek testler yapılmalıdır.
- Yüksek klinik olasılıklı hastalarda, BTPA ile yanlış negatif sonuçlar bildirilmiştir. Ancak nadirdir ve bu hastalarda üç aylık tromboemboli riski düşük bulunmuştur. Bu açıdan klinik olasılığın yüksek olduğu, çok detektörlü BTPA ile negatif sonuç alınan hastalarda ek testlerin yapılması tartışmalıdır.

Şekil 2. PTE kuşkusunda V/P sintigrafisi öncelikli tanısal yaklaşım (4)



- Düşük-orta klinik olasılık olup tek detektörlü BT kullanılmış ise bu durumda PTE'nin dışlanması için ek tetkikler yapılması gerekmektedir.
- Bazı durumlarda olanak bulunan merkezlerde BTPA yerine V/P sintigrafisi tercih edilebilir. Özellikle daha az radyasyon riski taşıması nedeniyle genç kadınlarda, meme kanseri riskini azaltmak için tercih edilebilir.
- PTE kuşkulu hastaların ancak %20'sinden azında sintigrafi normal sonuçlanmaktadır.
- Klinik skorlaması düşük olan hastada tanısız olmayan V/P sintigrafisi (düşük-orta olasılık) durumunda ek olarak alt ekstremitte venöz doppler USG yapılır, negatif ise tanı dışlanır.
- Klinik skorlaması yüksek olan hastada tanısız olmayan V/P sintigrafisi durumunda negatif alt ekstremitte venöz doppler USG tanıyı dışlatmaz, bu durumda BTPA önerilir.
- Başlangıçta hemodinamisi stabil olduğu halde ciddi hipoksemisi, EKG bulguları, BTPA da bilateral santral damarlarda yaygın trombüsü veya V/P sintigrafisinde bilateral yaygın segmenter tutulumu olan, kardiyak belirteçlerinde pozitiflik saptanan hastalar, submasif PTE grubuna girebilecekleri için ekokardiyografik incelemeye tabi tutulmalıdır (4).

2. Hastanede yatan PTE kuşkulu hastalarda tanı;

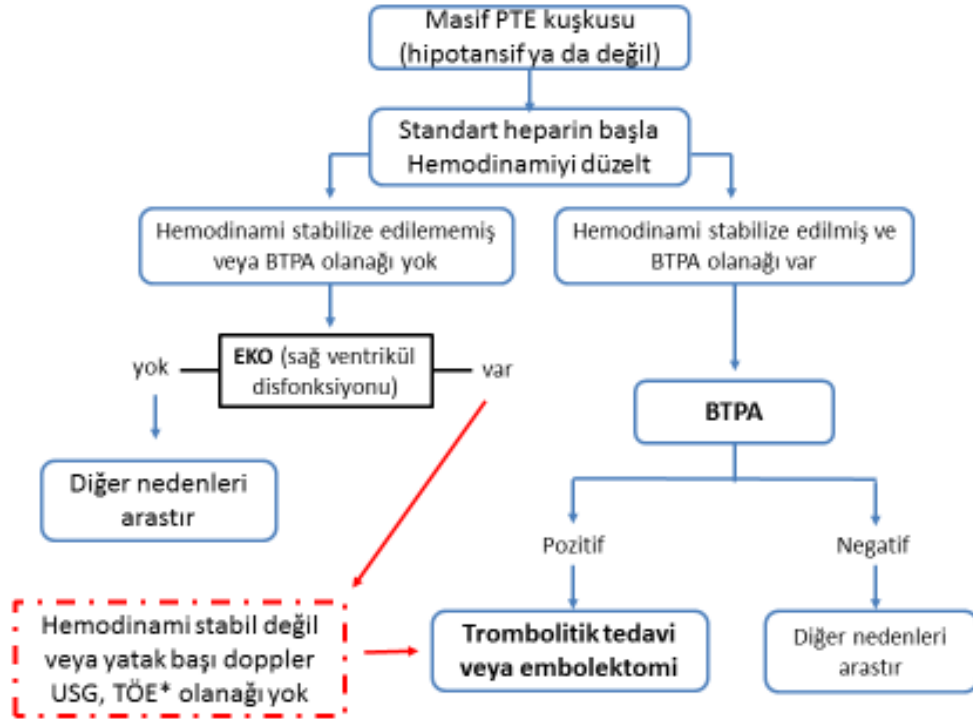
Hastanede yatan, yaşlı, altta yatan ağır ek hastalığı bulunan PTE şüpheli hastalarda klinik skorlamalar ve D-dimer testinin güvenilirliği azaldığı için bu hastalarda ilk inceleme olarak BTPA önerilmektedir.

Mobilizasyonu zor hastalarda BTPA veya sintigrafi öncesi yatak bası alt ekstremitte venöz doppler USG yapılması erken tanı açısından avantaj sağlamaktadır (4).

3. Masif PTE düşünülen hastalarda tanı;

- Masif yada hemodinamik olarak stabil olmayan PTE, uzun süren hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg, ≥ 15 dk), sistolik kan basıncında ≥ 40 mmHg düşüş olması, inotropik ihtiyacı olması, kardiyak arrest, bradikardi gibi durumlarla kendini gösterebilir.

Şekil 3. Masif PTE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması (4)



*TÖE: transözefageal ekokardiyografi

- Masif PTE olgularında ölümlerin %50'den fazlası ilk 1 saat içinde geliştiği için, masif PTE'den şüphelenilen durumlarda kanama riski de değerlendirilerek kontrendikasyon yoksa hızlıca standart heparin ile antikoagülasyona başlanmalıdır.
- Transözefagial EKO, RV disfonksiyonu olan hastalarda ana pulmoner arter dallarındaki trombüsü gösterebilir (4,82).

2.1.7 Tedavi

2.1.7.1 Tedavi öncesi risk değerlendirmesi

Akut PTE hastalarının %80'i başvuru anında normotansiftir. Masif PTE'ye bağlı kardiyovasküler kollaps gelişen, yüksek erken ölüm riski olan hastalar ise akut PTE olgularının %5'inden azdır. Hemodinamik olarak stabil PTE hastalarında kullanılan prognostik faktörler tablo 12'de gösterilmektedir. Bu faktörlerden pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI) skorlaması bir aylık erken mortalite, nüks, komplike klinik seyri tahmin etmede kullanılmaktadır. Bu skorlamada sınıf I ve II 30 günlük mortalite açısından düşük riskli grubu belirlemede %97 negatif prediktif değere sahiptir.

Basitleştirilmiş PTE şiddet indeksi (sPESI), PESI ile aynı etkinlikte bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 12. Hemodinamisi stabil PTE ogularında prognostik faktörler (4)

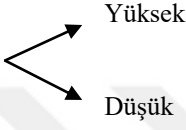
Klinik parametreler - PESI skoru - sPESI skoru	Trombotik yük belirteçleri - Rezidüel DVT - D-dimer
RV disfonksiyon belirteçleri - Transtoraksik EKO - BTPA - BNP, Pro-BNP	Miyokard hasar belirteçleri - TnI veya TnT - hsTnT - HFABP
hsTnT: Yüksek duyarlıklı troponin	

Tablo 13. PESI ve sPESI skorlamaları (34)

Parametreler	PESI	sPESI
Yaş	Yaş	1 (Yaş>80 ise)
Erkek cinsiyet	+10	-
Kanser öyküsü	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*
Kronik AC hastalığı öyküsü	+10	
Nabız ≥ 110 /dk	+20	1
Sistolik kan basıncı < 100mmHg	+30	1
Solunum sayısı ≥ 30 /dk	+20	-
Vücut ısı < 36 °C	+20	-
Mental durum değişikliği	+60	-
Arteriyel O ₂ saturasyonu <90	+20	1
*Kronik kardiyopulmoner hastalık (Birinin varlığında 1 puan alır)		
PESI		sPESI
<u>Düşük risk</u>		Düşük risk: 0
Sınıf I: ≤ 65		Yüksek risk: ≥ 1
Sınıf II: 66-85		
<u>Yüksek risk</u>		
Sınıf III: 86-105		
Sınıf IV: 106-125		
Sınıf V: > 125		

2014 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Klavuzu’nda akut PTE tanısı alan olguların 30 günlük mortalite riskini belirlemek, buna göre tedavi planı yapmak için yeni bir risk sınıflaması kullanmıştır (Tablo 14) (4,34).

Tablo 14. Akut PTE tanılı hastada erken mortalite riskine göre sınıflama (34)

30 günlük mortalite riski	Şok / hipotansiyon	PESI III-IV veya sPESI $\geq$ 1	RV disfonksiyon bulguları	Kardiyak belirteçler
Yüksek	+	Gerekmez	+	Gerekmez
Orta 	-	+	+	+
Düşük	-	+	Birisi (+) veya ikisi de (-)	
	-		-*	-*
*Değerlendirme gerekmez.				

2.1.7.2 Tedavi yaklaşımı

PTE kuşkulu hastalarda daha önce de belirttiğimiz gibi, yüksek klinik kuşku mevcutsa kanama riski gözden geçirilerek hemen antikoagülan tedavi başlanır ve tanı dışlanana kadar devam edilir. Orta klinik olasılıklarda tanısal testlerin sonuçlanması 4 saati geçecekse, düşük klinik olasılıklı olanlarda ise 24 saati geçecekse bu vakalarda da aksi kanıtlanana kadar antikoagülan tedavi başlanması önerilir. Başlangıç tedavisinde kullanılan antikoagülan tedavi seçenekleri şunlardır:

- ✓ Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)
- ✓ Standart (anfraksiyone) heparin (SH), (Masif PTE kuşkusunda yüksek dozda)
- ✓ Yeni oral antikoagülanlar (YOAK): Rivaroksaban, Apiksaban, Edoksaban

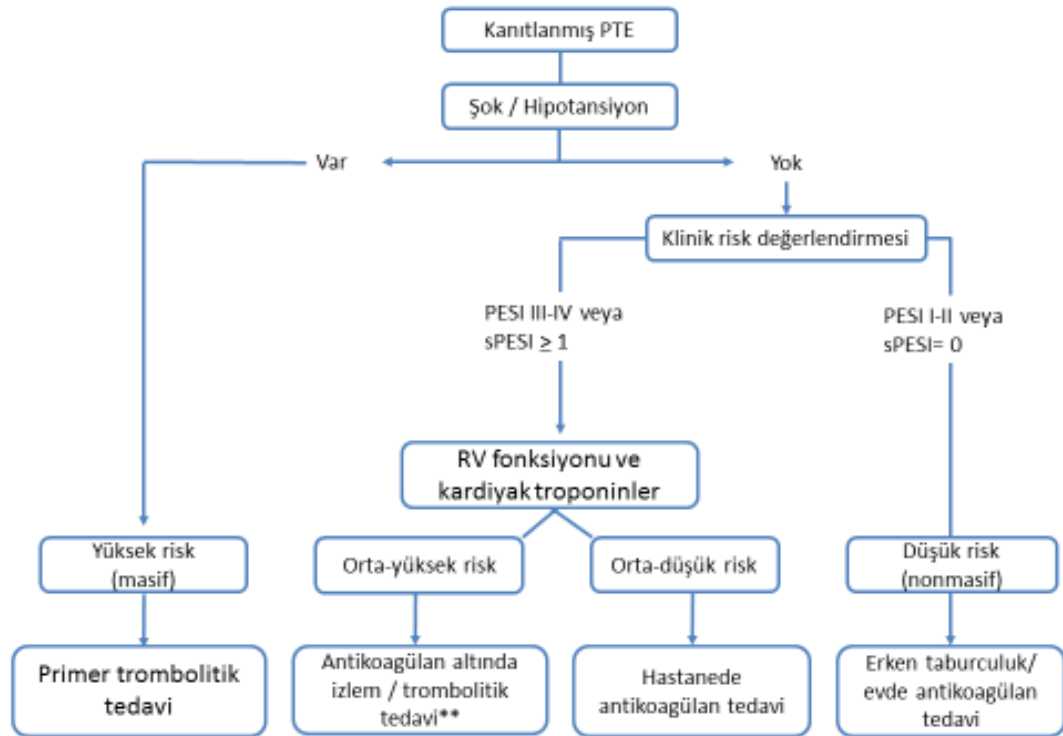
Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu durumlarda vena kava inferior (VKİ) filtreleri takılmalıdır.

Tanı kesinleştğinde (düşük ve orta riskli hastalarda) idame tedaviye geçilmelidir. Kısaca idame tedavi şu şekilde düzenlenir:

- ✓ DMAH veya SH ile başlandıysa ilk 24 saatte Warfarin tedavisi eklenir, en az 5 gün birlikte verildikten sonra INR takiplerine göre heparin tedavisi kesilir.
- ✓ Rivaroksaban: Başlangıç tedavisi 2x15 mg/gün 3 hafta, idame tedavi 1x20 mg/gün
- ✓ Apiksaban: Başlangıç tedavisi 2x10 mg/gün 7 gün, idame tedavi 2x5 mg/gün
- ✓ Heparin tedavisi ardından Warfarin yerine Dabigatran (direkt trombin inhibitörü) 2x150 mg/gün (yaş>80 ise 2x110 mg/gün) veya Edoksaban 60 mg/gün tedavileri de başlanabilir.

Yüksek riskli PTE durumunda majör kontrendikasyon yoksa trombolitik tedavi başlanmalıdır. Sonrasında bolus doz yapılmadan SH infüzyonuna geçilir. Trombolitik tedavi yapılmadığı durumlarda kateter ve cerrahi embolektomi açısından değerlendirme yapılmalıdır (4).

Şekil 4. Risk değerlendirmesine göre tedavi stratejisi (4)



** İzlemlerde hemodinamik dekompanseasyon saptanması halinde hızla trombolitik uygulanmalıdır

2.1.7.3 Antikoagülan tedavi

Antikoagülan tedavi yeni trombüslerin oluşmasını engelleyerek mevcut trombüsün genişlemesini önler. Pıhtıyı küçültme ya da eritme etkisi yoktur. Tedavi üç faza ayrılır. Başlangıç tedavisinde amaç mortalite ve erken dönemde nüksü azaltmaktır (ilk 5-10 gün). Uzun süreli/idame tedavide (3-6 ay) ve uzatılmış tedavide (3-6 aydan sonra) ise geç dönemde yaşanabilecek nükslerin önlenmesi amaçlanır (30).

Standart Heparin (SH)

Antitrombin (AT) üzerinden antikoagülan etki gösterir. Bu nedenle indirekt trombin inhibitörü olarak kabul edilmektedir. SH, AT'ye bağlanarak trombin (faktör IIa), faktör IXa, Xa, XIa, XIIa inhibisyonu yapar. Aynı zamanda AT'de yapısal değişiklik sağlayarak aktivitesinin hızlanmasına sebep olur (33).

Heparin plazma proteinlerine, trombositlerden salınan Plaketalet Faktör IV proteinine, endotel hücrelerine bağlanır. Bu nedenle etkin doz kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Aynı zamanda bu durum tromboz ile giden heparine bağlı trombositopeni (HIT) gelişmesine sebep olabilir, kanamaya yol açabilir. Plazma yarı ömrü 30 dk- 3 saat arasında değişir. Intravenöz (IV) veya subkutan uygulanır. Hamilelik ve laktasyon döneminde kullanımı güvenilirdir.

Heparinin bir kez yükleme dozu verildikten sonra sürekli IV infüzyon şeklinde uygulanması tercih edilmektedir. İnfüzyon sırasında %5 dekstroze solüsyonu kullanılır. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) istenen düzeye gelene kadar 6 saatte bir, istenen düzeye geldikten sonra ise günlük aPTZ ölçümleri yapılır (Tablo 15). Tedavi başladıktan sonra SH kesilene kadar gün aşırı trombosit sayımı yapılmalıdır. Son 100 gün içinde heparin almış ise o zaman bazal değer ile birlikte tedavi başladıktan sonra 4.saatteki trombosit sayımına mutlaka bakılmalıdır. Hedef aPTZ değerine ulaşıncaya K vitamini antagonisti başlanır, en az 5 gün birlikte verilir, uygun INR aralığına (2-3) gelindiğinde heparin tedavisi kesilir (4).

Tablo 15. Vücut ağırlığına göre SH uygulanması (4)

aPTZ	Heparin Dozu
-	80 IU/kg bolus, ardından 18 IU/kg/sa infüzyon
<35sn / Bazal değerin 1.2 katı	80 IU/kg bolus, ardından hızı 4 IU/kg/sa arttır
35-45sn / Bazal değerin 1.2-1.5 katı	40 IU/kg bolus, ardından hızı 2 IU/kg/sa arttır
46-70sn / Bazal değerin 1.5-2.3 katı	Heparin dozunda değişiklik yapma Hızı 2 IU/kg/sa azalt
71-90sn / Bazal değerin 2.3-3 katı	İnfüzyonu 1 saat durdur, ardından hızı 3 IU/kg/sa azalt
>90sn / Bazal değerin >3 katı	

Yan etkileri;

- **Kanama;** en sık görülen yan etkisidir. Kanama riski heparin dozu arttıkça ya da heparin kesilip fibrinolitik tedavi verilmesi halinde artar. SH, kanama riski yüksek hastalarda DMAH'ye göre daha avantajlıdır. Bunun sebebi yarı ömrünün kısa olması, aPTZ ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesidir. Protamin sülfat SH'nin tamamını, DMAH'nin ise %30-70'ini nötralize edebilir. 1mg protamin sülfat ortalama 100 IU SH nötralize eder. Hesap yapılırken son 60-90 dk'da alınan SH dozu dikkate alınır (yarı ömrü nedeniyle). Ülkemizde 5000 IU/5ml'lik formları bulunmaktadır (her 1000 IU 10mg protamin sülfat). Bir seferde 50mg'ı geçmeyecek şekilde IV yavaş injeksiyon veya serum fizyolojik içinde infüzyon şeklinde uygulanır. Yavaş uygulanma sebebi sık görülen hipotansiyon ve bradikardi yan etkileridir. Protamin alerjisi durumunda heparin antagonisti olarak toluidin mavisi ve heksadimetrim bromür kullanılabilir (4,83,84).
- **HIT;** hastaların %1-5'inde 5-15 günde (hasta daha önce heparin tedavisi aldıysa daha erken de görülebilir) gelişen IgG aracılı immün trombositopeni durumudur. Nadiren heparin tedavisi kesilmesinden sonra 3.hafta içinde

görülebilen şekline “geç başlangıçlı HIT” denilmektedir. Trombosit sayısının tedavi öncesi değerin %50’sinin altına indiği ya da $100000/\text{mm}^3$ ’ün altına düştüğü durumlarda şüphelenilmelidir. Yaşlılarda, kadınlarda görülme riski fazladır. Ayrıca cerrahi hastalarda dahili hastalara göre, SH alan hastalarda DMAH alanlara göre risk daha fazladır. Mortalite trombotik komplikasyonlara bağlıdır. Mevcut VTE ilerler veya yeni venöz/arteryel trombüsler oluşur. Buna bağlı PTE, MI, inme, ekstremitte nekrozuna neden olabilecek periferik arteriyel trombüsler görülebilir. Sadece trombosit düşüklüğü ile seyreden, trombüs görülmeyen tablo ise “izole HIT” olarak tanımlanmaktadır. Kesin tanı için Platelet Faktör IV-heparin kompleksine karşı gelişen IgG bakılması gerekmektedir. Ancak duyarlılığı %100’e yakinken özgüllüğü düşük olduğundan negatifliği HIT’i dışlarken, pozitifliği kesin tanı koydurmaz. Yüksek klinik kuşku varlığında tüm heparin ürünleri kesilmeli ve alternatif antikoagülan ile devam edilmelidir. DMAH ile SH çapraz reaksiyona girebildiği için kullanılması önerilmez. Warfarin tek başına kullanılmamalıdır. Trombosit infüzyonu sadece ciddi trombositopeni durumunda, kanama varsa ya da yüksek kanama riskli işlem yapılacaksa önerilir. Ülkemizde bulunan ve HIT durumunda kullanılabilecek antikoagülan fondaparinukstur (Şuan için ülkemizde bulunmayan diğer alternatifler: argatroban, lepirudin, danaparoid). Trombosit sayısı normale ulaşıncaya tedaviye varfarin eklenir, 5 gün birlikte tedavi verildikten ve INR uygun aralığa geldikten sonra fondaparinuks kesilir. Gebelerde öncelikle danaparoid, eğer bulunamıyorsa lepirudin veya fondaparinuks tercih edilir. Özgeçmişinde HIT olan hastaya antikoagülan başlanması gerekirse tedavi dozunda fondaparinuks başlanmalı, sonra varfarin ile devam edilmelidir.

- Osteoblast oluşumunu baskılayıp osteoklast aktivitesini artırarak kemik kaybını artırır. Bir ay ve daha uzun kullanımı **osteoporoza** yol açabilir.
- Aldosteron salgısını artırarak **hiperpotasemiye** sebep olabilir. Bu nedenle bir haftadan uzun süren tedavilerde potasyum düzeyi kontrolleri yapılmalıdır.

- **Benign trombositopeni;** ilk 2-5 günde, asemptomatik, hafif, kısa süreli olarak görülebilir. Heparin tedavisinin kesilmesini gerektirmez (4,33).

Tablo 16. Heparin tedavisi kontrendikasyonları (4)

Kesin kontrendikasyonlar	Göreceli kontrendikasyonlar
Heparin sodyuma karşı aşırı duyarlılık varlığı	Hemorajik diyatez
DİK dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalar	Malign hipertansiyon
İntrakraniyal kanama kuşkusu	Peptik ülser
Ağır trombositopeni ($<50000/\text{mm}^3$)	Göz cerrahisi
HIT öyküsü varlığı	Epidural anestezi
	Beyin cerrahisi operasyonu geçirilmiş olması
DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon	

Heparin direnci: Antikoagülan tedavi sırasında kilodan bağımsız olarak yüksek doz heparine rağmen (>35000 IU/gün veya 1667 IU/sa) aPTZ değerinin hedeflenen aralığa gelememesidir. aPTZ terapötik düzeye ulaşmamış olduğu halde plazma heparini hedeflenen düzeydedir. Böyle bir kuşkuda heparin dozunun aPTZ düzeyine göre değil plazma heparin düzeyleri (anti-faktör Xa konsantrasyonu $0,35-0,70$ U/ml olacak şekilde) ile kontrolü daha uygundur. Artmış heparin klirensi, heparin bağlayan proteinlerde artış, antitrombin eksikliği, fibrinojen ve faktör VIII düzeylerinde artış başlıca direnç sebepleridir. Heparin bağlayıcı proteinlere daha az bağlanmaları nedeniyle DMAH tercih edilebilir.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Anfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilirler. SH'e göre faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilirler, yarı ömürleri daha uzun (subkütan (SC) uygulama sonrası 3-6 saat), biyoyararlanımları daha iyidir. Plazma proteinlerine, platelet faktör IV'e, endotel hücrelerine, makrofajlara daha az bağlanırlar. Bu nedenlerle HIT daha seyrek görülür, uzun süreli kullanımda osteoporoz riski daha azdır, kullanımları sırasında özel durumlar dışında monitorizasyona ve laboratuvar izlemine gerek yoktur. SC yolla vücut ağırlığına göre uygulanır (Tablo 17). Profilaksi için uygulanan dozlar ise sabittir (4).

Tablo 17. DMAH'ler ve tedavi dozları (4)

DMAH	Tedavi dozu
Enoksaparin	1mg/kg/12 saat veya 1,5mg/kg/24 saat (maksimum 180 mg/gün)
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (maksimum 18000 IU/gün)
Nadroparin	85,5 IU/kg/12 saat veya 171 IU/kg/24 saat (maksimum 17100 IU/gün)
Tinzaparin	175 IU/kg/24saat

PTE tedavisinde, kiloya göre ayarlanmış DMAH tedavisi, SH tedavisi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte tekrarlayan semptomatik VTE ve majör kanamada bir miktar düşüş görülmüştür. Her iki tedavi stratejisinde tüm nedenlere bağlı mortalitede herhangi bir fark bildirilmemiştir (30).

DMAH'ler böbrek yolu ile atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz ayarı yapılmalı ya da SH tercih edilmelidir. Kreatinin klirensi 30ml/dk olanlarda DMAH dozu %50 oranında azaltılmalıdır ve zirve anti-faktör Xa aktivitesi monitöröze edilmelidir. Vücut ağırlığı 50 kg altı veya 100 kg üstü olanlarda plazma anti-faktör Xa aktivitesine göre doz ayarı yapılmalıdır. DMAH'ler emziren annelerde ve gebelerde güvenle kullanılabilir (3,4). Gebelik sırasında anti-faktör Xa'nın periyodik olarak ölçülmesi düşünülebilir (34).

Fondaparinuxs

Sentetik ve selektif faktör Xa inhibitörüdür (pentasakkarit). Kiloya göre doz ayarlaması yapılarak, monitörüzasyon ihtiyacı olmadan günde bir kez SC uygulanır. Akut PTE tanısı olan ve trombolitik gerekmeyen hastalarda majör kanama ve tekrarlayan VTE oranları SH ile benzer bulunmuştur. Fondaparinuxs kullanımına bağlı hiçbir HIT vakası bildirilmemiştir (platelet faktör IV ile etkileşimi yok) (34).

Tedavi dozu, vücut ağırlığı 50 kg'ın altında olanlarda 5 mg/gün, 50-100 kg arasında olanlarda 7,5 mg/gün, 100 kg üzerindekielerde 10 mg/gün'dür. Diğer parenteral antikoagülanlar gibi en az 5 gün tedavi devamı gerekmektedir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi < 30ml/dk) kontrendike olup, orta dereceli

yetmezliklerde (kreatinin klirensi 30-50 ml/dk) doz %50 oranında azaltılmalıdır. Aksi takdirde kanama riski artar (4,34).

Ülkemizde şuan için sadece ortopedik kalça operasyonları sonrasında profilaksi amacıyla kullanılması onaylıdır. HİT durumunda, yatan hastalarda sağlık raporu ile kullanılabilir. Ayaktan hastalarda ise Sağlık Bakanlığına endikasyon dışı başvuru yapılarak geri ödeme sağlanabilir.

Vitamin K antagonistleri (VKA)

En sık kullanılanı ‘sodyum varfarin’ olup, karaciğerde K vitaminine bağlı olarak sentezlenen faktörlerin (faktör II, VII, IX, X) sentezini inhibe ederler. Daha önce de bahsedildiği gibi parenteral antikoagülan tedavi ardından ilk 24 saat içinde VKA eklenmesi, en az 5 gün birlikte kullanıldıktan ve INR değeri iki ardışık gün 2-3 arasında seyrettikten sonra parenteral tedavinin kesilmesi önerilir. Kanama riski düşük ve genç hastalarda terapötik aralığa daha çabuk ulaşmak adına ilk 2 gün 10 mg varfarin verilebilir. <75 yaş ve kanama riski olanlarda 5 mg/gün ile başlanmalıdır. INR terapötik aralığa ulaştıktan sonra ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir, üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir takip edilir.

VKA pıhtılaşma faktörleri yanı sıra K vitaminine bağlı olarak üretilen PC ve PS inhibisyonuna da sebep olur. Bu faktörler antikoagülan etkilidir. Bu nedenle antikoagülan tedaviye tek başına VKA’lar ile başlanmaz.

Varfarin dozunun günde 15 mg veya haftada 105 mg’ın üzerine çıkmasına rağmen uygun INR değerine ulaşamaması durumu “varfarin direnci” olarak tanımlanır ve bundan VCORC1 ve CYP2C9 genleri sorumlu tutulmaktadır. Yakın takip yapılabilecekse varfarin dozu artırılabilir ya da DMAH veya YOAK’lar ile devam edilir. Varfarin yetersizliği ise INR etkin düzeyde olduğu halde nökslerin görülmesidir.

Varfarine bağlı kanama riski özellikle INR>4,5 olduğunda artmaktadır. Kanama halinde izlenebilecek yollar tablo 18’de belirtilmiştir. Yüksek doz K vitamini en az bir hafta varfarin resistansı yapabileceği için bu dönemde SH veya DMAH verilmelidir.

Tablo 18. VKA kullananlarda INR yüksekliği ve kanama durumunda yaklaşım (4).

Durum	İzlenecek yol
INR≤4,5 ve ciddi kanama yok	Varfarin dozu atlanır veya azaltılır.
4,5<INR<10 ve ciddi kanama yok	Varfarin kesilir. INR normal aralığa gelene kadar günlük takip Vitamin K (<5mg oral)*
INR>10 ve ciddi kanama yok	Varfarin kesilir. Vitamin K (5-10 mg IV yavaş infüzyon)
INR düzeyine bakımsızın ciddi kanama varlığı	Varfarin kesilir. Dört faktörlü protrombin kompleks konsantresi (PCC)** ve vitamin K (5-10 mg IV yavaş infüzyon) verilir. Vitamin K gerekirse 1-2 saatte tekrarlanır.

*INR'yi hızlı düzeltmek gereken bir durum var ise verilir. Rutin kullanımı yoktur.

**PCC, taze donmuş plazmaya tercih edilmelidir.

Gebelerde kullanımları teratojenik etkileri nedeniyle kontrendikedir. Emziren annelerde süte geçmekle birlikte kanama riski oluşturmaz.

Protein C eksikliği olanlarda, >10 mg/gün verilmesi halinde varfarine bağlı cilt nekrozu ya da ekstremitte gangreni oluşumu görülebilir. Tedavi başlangıcından 3-8 gün sonra, cilt altı yağ dokusunda yaygın tromboz veya ekstremitte venöz dönüşünde masif tıkanma görülmesi ile karakterizedir. Varfarinin bu olgularda kontrendike olduğu kabul edilmekle birlikte ömür boyu antikoagülan kullanması gerekenlerde düşük doz (2mg/gün) başlanıp yavaş yavaş yükseltilerek kullanılabilir.

Varfarinin birçok ilaç ve besin ile etkileşimi söz konusudur. Özellikle siklooksijenaz COX-2 inhibitörü nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) birlikte kullanılmamalıdır. Mekanik kalp kapağı, akut koroner sendrom, geçirilmiş koroner bypass veya koroner stenti olanlar haricindekilerde antitrombositlerle birlikte kullanılmamalıdır (4,34).

Yeni oral antikoagülanlar

Yeni oral antikoagülanlar anti-faktör Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) ve antitrombin (dabigatran) ajanlar olmak üzere iki sınıftır. Bunlar, sentetik, düşük molekül ağırlıklı, koagülasyon kaskadındaki kendilerine spesifik basamaklarda direkt, selektif ve reversibl inhibitör etkileri olan ajanlardır. Antikoagülan etkileri heparin veya VKA'lara göre daha öngörülebilir olup, laboratuvar izlemi ve doz ayarlaması gerektirmez (30). VKA ve DMAH'ler gibi uzun süreli veriler olmamakla birlikte YOAK'larda daha az ilaç-ilaç etkileşimi görülmektedir (32). Bu dört YOAK ajan yapılan çeşitli faz III çalışmalarda (RE-COVER I-II, EINSTEIN DVT ve PTE, AMPLIFY, Hokusai-VTE) konvansiyonel tedavi (DMAH+VKA) ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Bu karşılaştırma sonucunda tekrarlayan VTE'den korumaları açısından konvansiyonel tedavi kadar başarılı bulunmuşlardır. Ayrıca daha az kanamaya yol açtıkları sonucuna varılmıştır (9,85,86). PTE tanılı 4832 hasta ile yapılan EINSTEIN çalışmasında ayrıca rivaroksaban kullanan olgularda, enoksaparin+VKA kullananlara göre intrakranial hemoraji oranının da düşük olduğu gösterilmiştir (29). Bir metanalizde dabigatran, varfarin ile karşılaştırıldığında artmış gastrointestinal kanama ve yaşlı hastalarda artmış MI ile ilişkili bulunmuştur (32). Fakat daha sonra FDA 134000 hastayı içeren bir analiz yayınlamış ve dabigatranın miyokard infarktı riskini varfarin alan gruba göre artırmadığını; aynı zamanda iskemik veya pıhtı ile ilgili inme, beyin kanaması, majör gastrointestinal kanama ve ölümü de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artırmadığını bildirmiştir (87).

Bu ilaçların antidotlarının olmaması, yarı ömürlerinin kısa olması nedenli doz atlanması halinde etkilerinin kaybolması, henüz bilinen bir izlem metodlarının olmaması, özel durumlarda (kanser, obezite...) doz ayarlaması ve yönetim algoritmalarına sahip olmamaları dezavantajlarıdır (4). Yakın tarihte yayınlanan ACCP (American College of Clinical Pharmacy) rehberinde, kanser hastalarında VTE'nin akut ve uzun süreli tedavisinde YOAK lehine olan tavsiyelerini değiştirmiş, DMAH ve VKA ile antikoagülasyonu önermişlerdir (9). Kanser hastalarının yanı sıra gebelerde ve masif PTE olgularında da henüz yeterli kanıt olmaması nedeniyle kullanımı önerilmemektedir.

Rivaroksaban, daha önce de belirtildiği gibi PTE akut döneminde 3 hafta 2*15 mg, sonrasında ise 1*20 mg şeklinde kullanılır. Kreatinin klirensine göre doz ayarı gereklidir (<50 ml/dk ise 15mg/gün, <15 ml/dk ise kontrendike). VKA kullananlarda rivaroksabana

geçişlerde INR değerine bakılır, $\leq 2,5$ ise direk kesilerek 20 mg rivaroksaban başlanabilir. Ancak tersi durumda rivaroksaban kesilmeden VKA başlanır, INR 2'nin üzerine çıkınca rivaroksaban kesilir. DMAH kullananlarda son dozdan 12 saat sonra rivaroksaban başlanabilirken, tam tersi durumda rivaroksaban tedavisinin son dozundan ancak 24 saat sonra DMAH başlanabilir. Rivaroksaban kullananlarda düşük kanama riskli işlem yapılacaksa 24 saat, yüksek kanama riskli işlem yapılacaksa 48 saat öncesinden tedavi kesilmelidir (4).

Dabigatran, PTE idame tedavisinde 2*150 mg (>80 yaş, gastrit, özefajit, gastroözefageal reflü varlığında 2*110 mg) şeklinde önerilmektedir. Renal yolla atılır, dolayısıyla kreatinin klirensi < 30 ml/dk olanlarda önerilmez. VKA kullananlarda dabigatrana geçiş rivaroksabanda olduğu gibidir. Ancak tam tersi durumda kreatinin klirensi devreye girer. Kreatinin klirensi ≥ 50 ml/dk ise dabigatran kesilmesinden 3 gün önce, 30-50 ml/dk arasında ise 2 gün önce VKA başlanır. DMAH ile dabigatran arası geçişlerde her iki durumda da son dozdan itibaren 12 saat beklenir.

YOAK kullanımına bağlı minör kanama olması halinde tedavi kesilmesi yeterli olacaktır (yarı ömürleri kısa). Majör kanama durumunda PCC verilebilir. Dabigatran diğer YOAK'lerden farklı olarak proteinlere bağlanmaz. Bu nedenle majör kanamalarda diyaliz yapılabilir. Şuan için antidotları bulunmamaktadır (4).

PTE'de Uzun Süreli ve Uzatılmış Tedavi

Bir meta-analizde 3 aydan kısa süren tedavilerde nüks riskinin fazla olduğu, 3 aylık tedavi ile ≥ 6 ay tedavi alanlar arasında nüks açısından bir fark olmadığı belirtilmiştir. Bu durum PTE tanılı hastalarda tedavinin en az 3 ay olması gerektiğini göstermektedir. Aynı zamanda 2012 ACCP kılavuzunda 6-12 aylık tedavinin 3 aylık tedaviye göre nüks oranını düşürmemekle birlikte majör kanama riskini 2,5 kat artırdığı bildirilmiştir (88-90).

Bunun yanı sıra VTE geçiren hastalarda tedavi kesildikten sonra nüks oranlarını ve tedavi sürelerini etkileyecek bazı faktörler mevcuttur. Örneğin birden fazla VTE atağı geçirmiş olmak, erkek cinsiyet, ileri yaş, obezite, fibrat kullanımı, albuminüri, yüksek hematokrit düzeyi, tedavi kesiminden sonra D-dimer seviyesinin yüksek seyretmesi (tedavi kesildikten en az bir ay sonra), antifosfolipit antikor pozitifliği, herediter

trombofili, PTS veya proksimal venlerde residüel trombüs varlığı nüks riskini artırmaktadır.

Uzun süreli ve uzatılmış tedavi kararı verilirken nüks ve kanama riski birlikte değerlendirilmelidir. VTE, travma, gebelik gibi geçici risk faktörlerine bağlı geliştirse “provake”, bu faktörler olmadığında ise “provake olmamış/idiopatik” olarak tanımlanır. İdiopatik VTE’de nüks ilk yılda %10, 5 yılda %30 iken bu oran geçici risk faktörüne sahip hastalarda daha düşüktür (4).

Uzatılmış tedavi, VTE’de ilk 3-6 aylık dönem bittikten sonra devam edilen, ne zaman sonlandırılacağı kesin olarak bilinmeyen, belli aralıklarla (en az yılda bir kez) kanama ve nüks riski açısından değerlendirme gereken tedavidir. Uzatılmış tedavi açısından öneriler şunlardır:

- Geçici risk faktörlerine bağlı gelişen PTE’de en az 3 aylık tedavi yeterlidir.
- İdiopatik PTE durumunda tedavi en az 3-6 ay olmalıdır. Kanama riski düşükse ve ek bireysel risk faktörleri varsa uzatılmış tedavi düşünülmelidir.
- İkinci idiyopatik PTE atağı geçirenlerde uzatılmış tedavi önerilir.
- Kanser hastalarında süre en az 3-6 aydır. Kanser aktif olduğu sürece kanama riski de göz önünde bulundurularak tedavi süresi uzatılır (Nüks riski metastatik olanlarda ve kemoterapi süren, ilerleyen kanserlerde artar).
- Lupus antikoagülan pozitifliği, PC ve PS eksikliği, homozigot faktör V leiden mutasyon, homozigot protrombin G20210A mutasyonu saptananlarda ilk idiyopatik PTE atağından sonra uzatılmış tedavi önerilir. Heterozigot faktör V leiden ve protrombin G20210A mutasyonu olanlarda uzatılmış tedavi gerekmemektedir (4,34).
- İdiopatik PTE olgularında uzatılmış tedavi olarak yan etkiler nedeniyle antikoagülan kullanılamıyorsa, 100mg/gün aspirin ile tedavi sürdürülebilir. Yapılan iki çalışmada uzatılmış tedavide aspirin kullanımının, provake olmamış PTE veya DVT olgularındaki nükslerde %30-35 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (91,92).

Uzatılmış tedavi verilen hastaların en az yılda bir yapılan kanama riski kontrollerinde RIETE skorlaması kullanılabilir (Tablo 19). Ancak 3 aylık tedavi sonrası için veriler sınırlıdır.

Tablo 19. RIETE Skorlaması (4)

Değişken	Skor
Yeni majör kanama (1 ay)	2,0
Kreatinin > 1,2 mg/dl	1,5
Anemi: hemoglobin <13g/dl (erkek), <12g/dl (kadın)	1,5
Kanser	1
Klinik olarak aşikar PTE	1
Yaş > 75	1
Puanlama : Düşük risk: 0 Orta risk: 1-4 Yüksek risk: >4	

2.1.7.4 Genel destek tedavisi

- Ağrı kontrolü sağlanmalıdır (NSAİİ).
- Solunum desteği sağlanmalıdır. Bu amaçla hipoksemi durumunda saturasyon %92'nin üzerinde olacak şekilde yüksek konsantrasyonda oksijen tedavisi başlanmalıdır. Oksijen tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekebilir. Ancak RV yetersizliği ve hipotansiyona eğilim nedeniyle dikkatli olunması gerekir. Plato basınç seviyesini 30 cmH₂O'nun altında tutacak şekilde PEEP minimum düzeyde tutulmalı, düşük tidal volüm (6ml/kg) kullanılmalıdır.
- Hemodinamik stabilizasyon sağlanmalıdır. Bu amaçla hipotansif hastalarda başlangıçta IV sıvı tedavisi verilebilir. Ancak RV yetersizliği nedeniyle dikkatli olunmalı ve başlangıç volümü 250-500 ml olmalıdır. IV sıvı replasmanına rağmen devam eden hipotansiyon durumunda vasopressörler devreye girer. Bu amaçla kullanılan Norepinefrin, doğrudan pozitif inotropik etki ile RV fonksiyonunu iyileştirirken, periferik vasküler alfa reseptör dtimülasyonu ve sistemik kan basıncı artışı ile RV koroner perfüzyonunu da iyileştirmektedir.
- Trombolitik tedavi, embolektomi uygulanamayan ya da geciken hastalarda vasopressörlere rağmen devam eden hipotansiyon durumunda pulmoner

vasodilatatörler denenebilir. Bunlardan en fazla yarar sağlayan inhale nitrik oksittir (3,34).

2.1.7.5 Trombolitik tedavi

Trombolitikler, endojen plazminojeni aktive ederek çalışırlar. Elde edilen plazmin de pıhtı içindeki fibrinojen ve fibrini parçalayarak pıhtı eritilmesini, trombüs boyutunun azaltılmasını, pulmoner vasküler direncin azaltılmasını ve böylece RV fonksiyonlarının iyileştirilmesini sağlar (82,93).

Plazminojeni plazmine dönüştüren iki önemli enzim vardır. Bunlar doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinazdır. tPA endotel zedelenmesi sonucu yavaşça kana karışır, plazminojen pıhtı içerisinde kaldığı ve yavaş aktive olduğu için fibrin yıkımı başlaması birkaç gün alır (94).

Tedavi yaklaşımı bölümünde de belirttiğimiz gibi yüksek riskli PTE vakalarında ve orta-yüksek riskli olup seçilmiş bazı hasta gruplarında (ağır hipoksemi, geniş perfüzyon defektleri, RV'de serbest trombüs vs.) trombolitik tedavi önerilmektedir. Öncesinde mutlaka kontrendikasyon olup olmadığı gözden geçirilmelidir (Tablo 20). İlk 48 saat içinde uygulandığında daha etkili olmakla birlikte ilk 7 günden sonra etkinliği belirgin olarak azalır. 14 günden sonra önerilmez. Tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda ikinci kez kullanılması önerilmez (4).

Tablo 20. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları (4)

Mutlak	Görel
Aktif iç kanama/ bilinen kanama riski	Son 6 ay içinde geçici iskemik atak
Aktif intrakraniyal kanama/kuşkusu	Gebelik/postpartum ilk hafta
Hemorajik ya da nedeni bilinmeyen SVO	İnvaziv girişim yeri (komprese edilemeyen)
Son 6 ayda iskemik SVO	Travmatik resusitasyon
Santral sinir sistemi tümörleri	Refrakter hipertansiyon (>180/mmHg)
İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon/anevrizma	İlerlemiş karaciğer hastalığı
Son 3 hafta içinde majör travma/cerrahi/kafa travması	İnfektif endokardit, diyabetik retinopati
Son bir ayda gastrointestinal kanama	Aktif peptik ülser
	Geçirilmiş iç kanama
	Oral antikoagülan tedavi

Fibrinolitik ajanlar; fibrine özgü ajanlar (alteplaz (rekombinant tPA), reteplaz, tenekteplaz) ve fibrine özgü olmayan ajanlar (streptokinaz) olmak üzere iki kategoride incelenir. Fibrine özgü olmayanlar sistemik sistemik fibrinoliz yaparken, fibrine özgü olanlar fibrin olmadığı durumda en düşük seviyede etki gösterir. Fibrinolitik ajanlar sistemik dolaşım yolu ile ya da kateter yolu ile direkt ilgili bölgeye verilerek (DVT de olduğu gibi) uygulanabilirler. Akut PTE’de FDA sadece alteplaz, ürokinaz ve streptokinaz kullanımına onay vermiştir.

Alteplaz yarılanma ömrü 4-6 dakikadır. Dolaşım sisteminde inaktif olup fibrine bağlandıktan sonra aktifleşir. FDA tarafından MI, iskemik SVO, PTE ve tıkanan santral venöz cihazlarda kullanımı onaylanan tek trombolitik ajandır. Onaylı uygulama şekli 100mg/2saat sürekli infüzyon şeklindedir. Periferik damar yolundan verilir ve trombolitik uygulama öncesi mutlaka yazılı onam alınmalıdır (94). Trombolitik ile heparin bir arada verilmemelidir. Önceden SH başlanan ve trombolitik sırasında ara verilen bir hasta ise, tedavi bitimi aPTZ ölçümü yapılır ve üst sınırın iki katından az ise (<80 sn) yükleme yapılmaksızın SH infüzyonu başlanır. Daha yüksek ise dört saatte bir aPTZ ölçümü yapılarak düşmesi beklenir. Daha önce SH başlanmamışsa bu kontrole gerek yoktur (4).

Streptokinaz, beta-hemolitik streptokok tarafından üretilir. Ateş, alerjik reaksiyonlar, hipotansiyona yol açabilir. Altı ay geçmeden tekrar verilmesi güvenilir değildir. Yarı ömrü 83 dakikaya kadar sürebilir. En ucuz fibrinolitik ajandır (94).

2014 yılında yapılan, 33 randomize çalışmayı inceleyen bir meta-analizde trombolitik tedavinin tek başına antikoagülan kullanımına göre mortalitede (trombolitik tedavi verilenlerde %2,29, sadece antikoagülan tedavi verilenlerde %4,03) ve PTE nüks riskinde (trombolitik tedavi verilenlerde %1,91, sadece antikoagülan tedavi verilenlerde %4,43) azalma sağladığı gösterilmiştir. Aynı karşılaştırma kanama riski açısından yapıldığında trombolitik tedavi verilenlerde %9,46 olan majör kanama riski, sadece antikoagülan alan hastalarda %3,75 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde intrakranial kanama riskini de artırdığı belirtilmiştir (28).

Trombolitik tedavi komplikasyonları arasında kanama, alerjik reaksiyonlar, inme, emli, reperfüzyon aritmileri bulunmaktadır. Majör kanama trombolitik tedavi ya da antikoagülan tedavi kesilmesini gerektiren ve 24 saatte 2 ünitenden fazla kan transfüzyonu gerektirecek düzeyde olan kanama olarak tanımlanır. Kanama durumunda tedavi kesilir,

volüm replasmanı sağlanır, kan faktörleri verilir. Fibrinolitik ajanların spesifik antidotu “Aminokaproik asit” tir (94). Kanama riskini azaltabilmek adına son zamanlarda yarı doz fibrinolitik tedavi (50mg/2 saat) ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada normal doz ve azaltılmış doz fibrinolitik uygulanan hastalar karşılaştırılmış ve RV fonksiyonlarında düzelme açısından etkinliklerinin benzer olduğu, kanama komplikasyonunun ise yarı doz fibrinolitik uygulanan grupta daha az olduğu gösterilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edildiği görülmektedir (95).

2.1.7.6 Cerrahi tedavi

VKİ filtreleri

Antikoagülan tedavi verilemeyen hastalarda VKİ kateterleri gündeme gelmektedir. Başlıca kabul görmüş endikasyonlar Tablo 21’de verilmiştir. Bu filtrelerin takılmasında amaç PTE’nin önlenmesidir. Genellikle renal venlerin altındaki düzeylere peruktan ya da cerrahi olarak yerleştirilir. Bu nedenle trombüsün yeri bilinmelidir. Eğer renal venler, kalp odacıkları, üst ekstremité venlerinden kaynaklanıyor ise VKİ’ye takılacak filtrenin bir anlamı olmayacaktır.

PREPIC çalışmasında filtrelerin PTE gelişimini anlamlı olarak azalttığı ancak rekürren DVT’yi arttırdığı gösterilmiştir. Filtreye bağlı trombotik komplikasyonların olması nedeniyle antikoagülasyon açısından kontrendikasyon oluşturan durumun ortadan kalkması halinde profilaktik antikoagülasyon önerilmektedir. Ancak bu tedavinin süresi ve kanama riski ile ilgili netlik söz konusu değildir. Aynı zamanda çıkartılabilen filtreler tercih edilmesi ve PTE riski kalmadığında filtrelerin çıkartılması da önerilen bir durumdur. Bu sürenin 90-120 günü aşmaması gerekir (4, 96).

Tablo 21. VKİ firtresi endikasyonları (96)

Kesin olarak tanımlanmış DVT, PTE veya VKİ embolisi olan hastalarda;

- a- Terapotik dozda antikoagülan kullanımının kontrendike olması
 - b- Antikogülan kullanımına bağlı komplikasyon gelişmesi
 - c- Antikogülan tedavide başarısızlık (rekürren VTE)
-

Embolektomi

Cerrahi embolektomi endikasyonları şunlardır;

- Trombolitik tedavi kontrendike olması ya da başarısız sonuçlanması,
- Maksimum medikal tedaviye rağmen hemodinamik stabilitenin sağlanamamış olması,
- Patent foramen ovale, atriyal septal defekt ve sağ kalp boşluklarında serbest trombüs olması,
- Sistemik trombolitik tedavinin etki edebilmesi için yeterli zamanın olmaması (82).

1985 öncesinde cerrahi embolektomi %32 mortalite oranına sahipken 1985-2005 arasında bu oran %20'lere düşmüştür (66). Son yıllarda mortalite %6'ya kadar düşmüş olup ameliyat öncesi organ yetmezliği saptanan ve kardiyak arrest nedenli resusitasyon uygulananlarda mortalite oranı artmaktadır. Bazı durumlarda pulmoner embolektomi kesin kontrendikedir. Bu durumlar; KTEPH hastalarında akut embolik atak olması, RV yetmezliği ve durdurulamaz pulmoner kanama, kardiyopulmoner bypass sırasında heparinizasyona bağlı kanama riskinin arttığı durumlar, aktif kanama odağı varlığı (özellikle gastrointestinal sistem) olarak sıralanabilir (4).

Perkütan kateter ile girişimsel tedavi

Cerrahi embolektomiye alternatif diğer bir yöntem perkütan girişimsel kateter teknikleri ile yapılan reperfüzyon tedavisidir. Kateter aracılı tedavi uygulanan 594 PTE tanılı hastayı içeren bir derlemede, klinik başarı (hemodinamik stabilizasyon, hipokseminin düzelmesi, hastaneden sağ olarak tabuculuk) oranı %86 olarak hesaplanmıştır. Minör komplikasyon riski %7,9, majör komplikasyon riski ise %2,4 oranında bulunmuştur. Masif ve submasif PTE'nin güncel tedavisinde perkütan kateter tekniklerinin sistemik tromboliz ve antikoagülasyon açısından etkili ve güvenli bir alternatif olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır (95,97). Kateterle uygulanan düşük doz tPA (0,5-1 mg/saat) ile lokal trombolitik tedavi sağlanır ve RV disfonksiyonu 24-48 saat içinde düzelir (4). FDA son zamanlarda, PTE tedavisinde ultrasonik kateter teknikleri ile uygulanan trombolizi onaylamıştır (98). Ultrasonik kateter teknikleri ile uygulanan (EKOS = ekosonik endovasküler sistem) düşük doz (akciğer başına 15 saatte 10 mg tPA)

lokal trombolitik tedavi ile kanama komplikasyonlarında artış olmadan başarılı sonuçlar alınmıştır (99).

2.1.7.7 Özel durumlar

Gebelik ve PTE

- PTE ve DVT semptom ve bulgularının birçoğu gebelikte fizyolojik olarak da bulunabildiği için, klinik bulguların tanı koymada duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür.
- Gebe bir kadında PTE kuşkusu durumunda ilk tanısıl test olarak alt ekstremitte venöz doppler USG önerilir (4).
- Plazma D-dimer değeri fizyolojik olarak artar. Bu nedenle normalin üzerinde bulunma ihtimali yüksektir. ESC, D-dimer değerinin negatifliğinin diğer PTE kuşkulu hastalarda olduğu gibi gebelerde de aynı dışlama değerine sahip olduğunu belirtmiştir. Türk Toraks Derneği (TTD) 2014 PTE tanı ve tedavi uzlaşısı raporunda, alt ekstremitte dopplerde trombüs saptanmaması ile birlikte gebeliğin ilk iki trimesterinde D-dimer negatifliği görülmesi halinde VTE'nin dışlanabileceği bildirilmiştir. Ancak yapılan 37 vakalık bir araştırmada gebelerde D-dimer için duyarlılık %73, özgüllük %15 olarak bulunmuş ve PTE tanısını dışlamak için yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır (100).
- Dopplerde trombüs görülmesi halinde tedavi başlanır ve anne ile bebeğin radyasyon alması engellenmiş olur. Ancak tanı konamaması halinde bir sonraki basamak akciğer grafisidir. Burada alınan radyasyon gebeliğin tüm evreleri için önemsiz düzeydedir.
- Grafide patoloji tespit edilememesi durumunda yarım doz radyoaktif madde kullanılarak perfüzyon sintigrafisi çekilebilir. Fetal radyasyon miktarını azaltmak için yeterli hidrasyon, çekim sonrası hemen idrar kesesinin

boşaltılması, sadece perfüzyon sintigrafisi kullanılması alınabilecek önlemlerdir.

- Akciğer grafisinde sintigrafi doğruluğunu etkileyebilecek bir patoloji olması halinde spiral BTPA tercih edilir. Her üç trimesterde fetus sintigrafiye göre daha az radyasyona maruz kalır. Ancak fetusun kontrast maddeye, anne ve annenin meme dokusunun radyasyona maruz kalması dezavantajlarıdır. Olası konjenital anomali için 0,1 Gy radyasyona maruz kalınması eşik değer olarak kabul edildiğinde akciğer grafisi, sintigrafi ve BTPA güvenli aralıkta olduğu görülmektedir.
- Tedavide heparin ve türevleri kullanılabilir. Varfarin kontrendikedir. Doğum sonrası kullanılmasında sakınca yoktur. Fondaparinuxs, oral faktör Xa ve trombin inhibitörleri, gebelerde kullanımlarının güvenilirliği konusunda yeterli kanıt olmadığı için önerilmez. Masif PTE durumunda kullanılan streptokinaz ve diğer trombolitikler plasentaya geçmezler (4,43).
- Elastik kompresyon çorapları, akut DVT'li hastalarda ağrı ve şişmeyi azaltır. Pıhtının ilerlemesi ve PTE gelişmesi riskini artırmaz (44).
- Son rehberler gebelik ile birlikte VTE olması durumunda en az 3 ay olmak üzere gebelik boyunca ve doğum sonrası 6-12 hafta boyunca antikoagülan tedavi önermektedir (32).

Kanser ve PTE

- Kanserli hastalarda tromboz riski 4 kat artmış olup bu oran kemoterapi uygulananlarda 7 kata çıkmaktadır.
- Kanserle ilişkili VTE'de prognoz kötü, nüks ve kanama riski yüksektir.
- Nüks riski nedeniyle antikoagülan tedavinin uzun süreli uygulanması önerilir. Kanama riski düşük-orta düzeyde ise kanser aktif olduğu sürece kiloya göre

DMAH tedavisi devam edilmelidir. Kanama riski yüksek olanlarda bir ay sonunda tedavi dozu yarıya indirilebilir.

- DMAH tedavisi varfarine tercih edilir. CLOT çalışmasında DMAH kullanılan kanser hastalarında varfarin kullananlara göre nüks riskinin azaldığı bildirilmiştir. Varfarin kullanımı sırasında ilaç ve besinlerle etkileşimi olması, bulantı-kusma, malnutrisyon, hepatik fonksiyon gibi nedenler kanser hastalarında INR takibi ve doz ayarını güçleştirmektedir (4).
- YOAK kullanımına dair yeterli kanıt yoktur. 759 kanser ile akut VTE birlikteliği olan hasta içeren dört adet faz III çalışmasının değerlendirildiği bir meta-analizde, tekrarlayan VTE ve kanama olaylarının, VTE için akut tedavi olarak YOAK alan hastalarda azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık elde edilememiştir (101).
- Ayaktan izlenen kanser hastalarında rutin tromboz profilaksisi önerilmez. Aktif kanser nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda ise kontrendikasyon yoksa SH veya DMAH ile tromboprofilaksi önerilir (102).

2.2 Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

2.2.1 Tanım ve Patofizyoloji

Pulmoner hipertansiyon, PAB'ın artması ile karakterize, sıklıkla ilerleyici RV yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanabilen ciddi bir durumdur. Sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirildiğinde istirahatte ortalama pulmoner arter basıncının (PABo) ≥ 25 mmHg olması şeklinde tanımlanır. PHT; benzer klinik ve patolojik bulgulara, hemodinamik özelliklere ve tedavi stratejilerine göre beş grupta sınıflandırılmıştır (Tablo 22). Stabil koşullarda değerlendirilen PABo ve pulmoner arter wedge basıncı (PAWB) kombinasyonlarına göre PHT'nin farklı hemodinamik tanımları tablo 23'de verilmiştir (103).

Tablo 22. PHT güncel sınıflama (103)

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) - İdiyopatik PAH - Kalıtsal PAH - İlaç ve toksinlerle tetiklenen PAH - Şu faktörler ile ilişkili PAH: Bağ dokusu hastalıkları, HIV enfeksiyonu, portal hipertansiyon, konjenital kalp hastalıkları, şistosomiasis 1'. Pulmoner veno-oklüziv hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatozis 1''. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
2. Sol kalp hastalığına bağlı PHT - LV sistolik disfonksiyonu - LV diyastolik disfonksiyonu - Kapak hastalığı - Konjenital/edinilmiş sol kalp giriş/çıkış yolu tıkanıklıkları ve konjenital kadiyomiyopatiler - Konjenital/edinilmiş pulmoner venlerin stenoza
3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PHT - Kronik obstruktif akciğer hastalığı - İnterstisyel akciğer hastalığı - Restriktif ve obstruktif tiplerin bir arada olduğu diğer akciğer hastalıkları - Uykuda solunum bozuklukları - Alveolar hipoventilasyon hastalıkları - Yüksek irtifaya kronik maruziyet - İlerleyici akciğer hastalıkları
4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ve diğer pulmoner arter obstrüksiyon durumları
5. Tam bilinmeyen multifaktöriyel mekanizmalara bağlı PHT - Hematolojik hastalıklar; kronik hemolitik anemi, splenektomi, myeloproliferatif hastalıklar - Sistemik hastalıklar; sarkoidoz, pulmoner histiositoz, lenfanjiyoleyomiyomatozis - Metabolik depo hastalıkları - Diğer; tümoral tıkanıklıklar, mediastinal fibrozis, segmental PHT, kronik renal yetmezlik

PHT'nin önemli bir sebebi de KTEPH'tir. KTEPH pulmoner arterlerde mekanik obstrüksiyon ile karakterizedir. Bu obstrüksiyona neden olan faktör, elastik pulmoner arterlerin medial tabakasına sıkıca tutunan ve normal intima tabakası ile yer değiştiren organize trombus materyelidir. Etkilenen pulmoner arterde tam tıkanıklığa neden

olabileceği gibi, bant ve web formasyonu oluşturabilir, kısmi rezolusyona uğrayabilir. Bu tıkanıklık sonucunda PVD ve beraberinde PAB artışı görülür (16,17).

KTEPH'te başlatıcı olay PTE olmakla birlikte, trombozda yer alan hücrelerden salınan mediatörlerin etkisi ile küçük damarlarda oluşan vasküler yeniden şekillenmenin patogeneizde önemli bir yeri vardır (14,18). Güncel araştırmalar akut PTE sonrası bir dizi klinik faktör ve post trombotik yanıtta değişikliklerin kronik intravasküler skar oluşumuna, dolayısıyla PHT ve RV yetmezliğine yol açtığını göstermektedir (21). PTE dışındaki risk faktörleri arasında enfekte pace maker, ventrikuloatrial şant, splenektomi sayılabilir (22,23). Ayrıca genç yaş, büyük perfüzyon defekti, idiopatik prezentasyon da akut PTE tanılı hastalarda KTEPH gelişme riskini artıran durumlardır (14).

Tablo 23. PHT'de hemodinamik tanımlamalar (103)

Tanımlama	Özellikler	Klinik gruplar
PHT	PABo ≥ 25 mmHg	Tüm gruplar
Pre-kapiller PHT	PABo ≥ 25 mmHg PAWB ≤ 15 mmHg	PAH (1) Akciğer hastalıklarına bağlı PHT (3) KTEPH (4) Tam bilinmeyen mekanizmalar bağlı PHT (5)
Post kapiller PHT	PABo ≥ 25 mmHg PAWB > 15 mmHg	Sol kalp hastalığına bağlı PHT (2) Tam bilinmeyen mekanizmalar bağlı PHT (5)

2.2.2 Epidemiyoloji

KTEPH toplum genelindeki insidansı %0,57'dir. KTEPH tanısı alan hastalarda median yaş 63 olup kadın ve erkekte eşit derecede görülmektedir. Semptomatik bir PTE'den sonra ilk iki yılda kümülatif KTEPH insidansı %0,1-%9,1 olarak raporlanmıştır. Ancak KTEPH tanısı olan hastaların sadece %75'inde PTE öyküsü mevcuttur (4,103). 1120 yayının incelendiği bir çalışmada, Avrupa ve Amerika'da KTEPH insidansı 100000 kişide 3-5 vaka iken, Japonya'da 100000'de 1,94 olarak hesaplanmıştır (104).

2.2.3 Klinik ve Tanı

Diğer PHT durumlarında olduğu gibi KTEPH'te de hastalar ilerleyici egzersiz dispnesi, yorgunluk, senkop, hemoptizi, RV yetmezlik bulguları ile gelebilirler. Semptomlar vasküler yatağın %40'ından fazlasında obstrüksiyon olması halinde görülür (22,24). Klinik semptom ve bulguların spesifik olmaması ve erken dönemde bulgu vermemesi nedeniyle deneyimli merkezlerde semptomlar ile tanı arasında geçen süre ortalama 14 aydır (103). Semptomların ilk PTE atağından birkaç yıl sonra ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak KTEPH gelişmesi için gerekli süre, predispozan faktörler ve gerçek sıklığı konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır (13). KTEPH oluşumunu kolaylaştıran bazı klinik risk faktörleri tablo 24'te gösterilmiştir.

Hastalık ilerledikçe hipoksemi derinleşir ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyentinde artış görülür. Buna sekonder olarak, henüz hipokseminin belirgin olmadığı dönemde, klinik olarak kuşku edilen hastalarda altı dakika yürüme testi sırasında oksijen desatürasyonu görülmesi uyarıcı olmalıdır. Difüzyon kapasitesi (DLCO) hafif düzeyde düşük olabilir (4). Solunum fonksiyon testinde (SFT) ayrıca parankimal skara bağlı restriktif bozukluk, mukozal ödem/hiperemiye bağlı obstruktif bozukluk da görülebilir (105).

KTEPH kuşkusu olan her hastada mutlaka akciğer grafisi görülmelidir. Kardiyomegali, pulmoner konusta belirginleşme, oligemi, hiler dolgunluk görülebileceği gibi normal akciğer grafisi bulguları da görülebilir(4). KTEPH tanı aşamasında izlenecek basamaklar şekil 5'te gösterilmiştir.

KTEPH tanısı, subakut PTE tablosundan ayırabilmek için en az üç ay etkin antikoagülasyon yapıldıktan sonra elde edilen bazı bulgulara dayanmaktadır. Bunlar;

- Sağ kalp kateterizasyonu ile PABo $\geq$ 25mmHg ve PAWB $\leq$ 15mmHg ölçülmesi,
- Perfüzyon sintigrafisi ile en az bir (segmental) perfüzyon defektinin gösterilmesi veya multidedektör BTPA ya da konvansiyonel pulmoner anjiyografi ile pulmoner arter obstrüksiyonunun gösterilmesidir (103).

Tablo 24. KTEPH'te risk faktörleri (4)

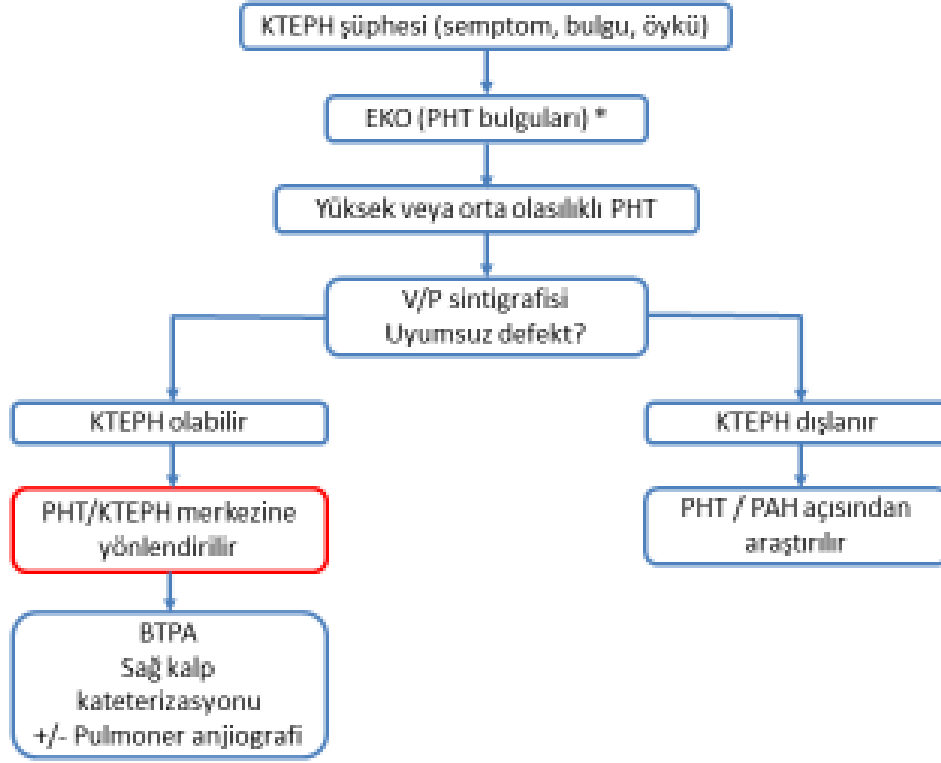
<u>Klinik risk faktörleri</u> Geçirilmiş PTE Yaş >70 ya da çok genç yaş Büyük perfüzyon defektleri İdiyopatik PTE EKO ile PABs >50 mmHg	<u>Medikal risk faktörleri</u> Myeloproliferatif hastalıklar İnfekte ventriküloartriyal şant Splenektomi Kanser Kronik inflamatuvar barsak hastalığı Tekrarlayan VTE Kronik osteomyelit Tiroid hastalıkları
<u>Trombotik risk faktörleri</u> Antifosfolipit sendromu/lupus antikoagülanları Faktör VIII artışı (>230 IU/dl) Disfibrinojenemi	<u>Genetik risk faktörleri</u> “0” dışı kan grubu HLA polimorfizmleri Anormal endojen fibrinolizis

Bazı tek taraflı pulmoner arter tıkanıklığı olan hastalarda, semptomatik olmalarına rağmen istirahat halinde iken normal hemodinamik bulgular görülebilir. Bu hastalar KTEPH olarak kabul edilir ve buna göre takip ve tedavileri düzenlenir. Kronik tromboembolik vasküler hastalığın bu durumunu tanımlamak için henüz uygun bir terminoloji yoktur (103).

KTEPH düşünülen hastada ilk yapılması gereken tetkik EKO’dur. Ancak PTE tanısı alan hastada rutin takipte EKO önerilmez (105). EKO, triküspit yetersizlik hızı (TYH) üzerinden PABs hesaplanması dışında, PHT’ye sebep olabilecek sol kalp

hastalıkları ve konjenital defektlerin belirlenmesinde de önemli yere sahiptir (14). PHT tanısında ekokardiyografik olasılık değerlendirmesi tablo 25'te gösterilmiştir.

Şekil 5. KTEPH'te tanı algoritması (103)



* PHT olasılığı ile ilgili EKO bulguları tablo 25'te verilmiştir.

PHT durumunda EKO'da görülebilecek bulgular şu şekilde özetlenebilir:

- RV sistolik ve diyastolik fonksiyonunda bozulma, dilatasyon ve hipertrofi görülebilir. RV/LV çapı oranının >1 olması, PHT bulguları açısından önemli bir parametredir. RV fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan parametrelerden bir diğeri ise triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) olarak tanımlanan; triküspit annulus-RV duvar bileşkesinin hareket amplitüdünün ölçülmesi ile bulunan değerdir. TAPSE < 2 cm olması, değişik derecelerde RV ve/veya LV disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur.

- Sağ artriyum (RA) ve VKİ sıklıkla genişler. Normalde inspiryumda RA'ya dönen kan akımının artması nedeniyle VKİ'nin kollabe olması ve çapında $\geq$ %50 azalma olması beklenir. RA basıncı arttığında inspiryum bu akımı etkilemez ve VKİ çok az kollabe olur ya da kollabe olmaz. Bu durumda RA basıncı büyük ihtimalle $> 10\text{mmHg}$ 'dir.

Tablo 25. PHT şüphesi olan semptomatik hastalarda PHT olasılık sınıflaması (103)

Ekokardiyografik PHT olasılığı	Pik TYH (m/s)	Diğer EKO bulguları*
Düşük olasılık	$\leq 2,8$ yada ölçülemiyor	Yok
Orta olasılık	$\leq 2,8$ yada ölçülemiyor	Var
	2,9-3,4	Yok
Yüksek olasılık	2,9-3,4	Var
	$>3,4$	Gerekli değil

* Diğer EKO bulguları (bu üç kategorinin en az ikisindeki bulgular olmalı);

1- Ventriküller: RV/LV çapı oranı >1.0 veya,
İnterventriküler septumda düzleşme

2- Pulmoner arter: Dopplerde RV akselerasyon zamanında kısalma (<105 msn) ve/veya midsistolik çentik veya,

Erken diyastolik pulmoner yetersizlik hızı $> 2,2$ m/sn veya,
PA çapı $> 25\text{mm}$

3- VKİ ve RA: VKİ çapı >21 mm ve inspiryum sırasında VKİ kollaps oranı $<\%50$ veya,
RA alanı $> 18\text{cm}^2$ (sistol sonu)

- Paradoksal septal hareket görülebilir. Perikardiyal efüzyon ve mitral kapak prolapsusu da tanımlanmıştır (küçük LV'ye ve eşlik eden bağ dokusu hastalıklarına sekonder).
- Doppler EKO kullanılarak, triküspit yetersizlik varlığında, basitleştirilmiş Bernoulli denklemi kullanılarak PABs hesaplanabilir. Bu denklem ile akım hızı basınç farkına dönüştürülür ($P(\text{RA ile RV arası basınç farkı}) = 4 \times V$ (zirve triküspit yetersizlik hızı)). Tahmini RA basıncı bu değere

eklendiğinde RV basıncı elde edilir. RV çıkışında bir darlık yoksa bu basınç PA sistolik basıncına eşittir. Teorik olarak ortalama PAB; $0,61 \times \text{PABs} + 2\text{mmHg}$ şeklinde hesaplanabilir (80).

- 2009 ESC PHT tanı ve tedavi klavuzunda, PABs değerleri PHT olasılık değerlendirmesinde kullanılmıştır ($\text{PABs} \leq 36$ mmHg düşük olasılık, $\text{PABs} \leq 36$ iken diğer EKO bulguları varlığı veya $\text{PABs} 37-50$ mmHg orta olasılık, $\text{PABs} \geq 50\text{mmHg}$ yüksek olasılık sınıfında). Ancak 2015 rehberinde, RA basınç tahminlerinde ve PABs ölçülerinde oluşan hatalar nedeniyle, PHT olasılık hesaplanmasında doppler ile ölçülen pik TYH kullanılması önerilmiştir (103,106).

Elektrokardiyografi ve biyolojik belirteçler de KTEPH dışlanmasına olanak sağlamaktadır. Hollanda'da yapılan bir çalışmada, EKG'de RV yüklenme bulgularının olmaması ve PTE sonrasında NT-proBNP değerlerinde yükselme saptanmaması durumunda negatif prediktif değer %99 olarak hesaplanmıştır (107).

Bir sonraki aşama V/P sintigrafisidir. Burada ventilasyon defekti olmayıp, en az bir segmenter ya da daha geniş perfüzyon defekti olması tanıyı destekler. Bu tetkikin KTEPH tanısı için duyarlılığı %96, özgüllüğü %90 civarındadır (4). Bazı durumlarda (veno-oklüzif hastalık, vaskülitler, anjiyosarkom, pulmoner kapiller hemanjiyomatozis vs.) yalancı perfüzyon defektleri saptanabilir (105).

Multidedektör BTPA, KTEPH'i doğrulamak için yerleşmiş bir görüntüleme yöntemi halinde gelmiştir. Ancak BTPA'da KTEPH lehine bulgu olmaması tanıyı dışlamaz. BTPA, sol ana koroner artere bası yapan PA genişlemesi veya hemoptiziye sebep olan hipertrofik bronşiyal arteriyal kollateraller gibi hastalığın komplikasyonlarının saptanmasında yardımcı olur (103). Ayrıca intralüminal dolum defekti, trombüsün damar duvarına paralel seyretmesi ve geniş aç yapması, web ve bant gibi sekel değişiklikler, mozaik perfüzyon, trombüs içerisinde rekanalizasyon ve kalsifikasyon gibi KTEPH düşündürecek bulgular görülebilir (105). KTEPH tanısı konulması dışında, endarterektomiden fayda sağlayabilecek proksimal pulmoner arterleri içeren KTEPH'li hastaları belirlemekte de önemli bir yeri olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (77,108). Kontrastlı MR, BTPA olmadığı durumlarda alternatif olabilir.

Pulmoner anjiyografi, KTEPH tanısında ve cerrahiye uygun hastaların seçiminde sağ kalp kateterizasyonu ile birlikte altın standart tanı yöntemidir. Sağ kalp kateterizasyonu ile PHT tanısı kesinleştirilir ve hemodinamik veriler değerlendirilir. KTEPH'li hastalarda vazoreaktivite testinin pozitif olması cerrahi sonrası iyi prognoz ile ilişkilidir. Ancak yapılması şart değildir (4,105). Sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen preoperatif ve erken postoperatif PVD değeri, uzun vadede prognozun öngörücüsüdür.

2.2.4 Tedavi

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon kuşkusu olan her hasta tanı ve tedavi için hızla deneyimli bir PHT merkezine yönlendirilmelidir.

Pulmoner Endarterektomi

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, cerrahi PEA ile tedavi edilebilme ihtimali olan bir durumdur ve tedaviye erken başlanmaması halinde prognozu kötüdür. Bu nedenle hızlı tanı konulması önem taşımaktadır. Örnek vermek gerekirse PAB>50 mmHg olan hastalarda 3 yıllık mortalite oranı % 90 kadar yüksek iken, PEA sonrası 3 yıllık hayatta kalım oranı %91,2 olarak raporlanmıştır (10,11,22).

Pulmoner endarterektomi, damar açıklığını sağlayarak pulmoner basınçları düşürmek ve RV fonksiyonlarını iyileştirmek için kronik intravasküler skar dokusunun cerrahi olarak uzaklaştırıldığı bir prosedürdür. Son çalışmalar cerrahi açısından kontrendikasyonu bulunan ya da PEA sonrası rezidüel PHT olan hastalarda alternatif olarak pulmoner anjioplasti ve medikal tedavinin yararlarını ortaya koymuştur (15-17).

Bu işlem için en uygun hasta grubu, ortalama PAB ve PVD değerleri yüksek olan, ana pulmoner arterlerde ve segmenter arter proksimalinde organize trombüs olan hastalardır. Post operatif mortalite riskini artırabilecek ek hastalıklar varlığında yarar-zarar değerlendirmeleri yapılarak karar verilir. Örneğin KOAH tanılı hastalarda PEA sonrasında V/P uyumsuzluğu nedeniyle hipoksemi derinleşebilir. Periferik trombüslerde ve küçük damar vaskülopatisi durumunda PEA kontrendikedir. Cerrahi mortalite %2,2 – 11,4 olup en önemli iki komplikasyonu kalıcı PHT ve reperfüzyon akciğer hasarıdır (4).

Medikal Tedavi

Bazı olgularda cerrahi tedavi yerine medikal tedavi tercih edilmelidir. Bu olgular şunlardır (4):

- Küçük damar vaskülopatisi ve/veya distal trombüsleri olduğu için PEA kontrendike olanlar,
- Hemodinamisi bozuk hastalar (Medikal tedavi sonrasında tekrar PEA için değerlendirilir. Düzelme olmadıysa gecikmeden PEA yapılmalıdır),
- PEA'ya rağmen kalıcı (persistan) PHT olanlar,
- Post operatif mortalite riskini artırabilecek önemli ek hastalıkları olanlar,
- PEA kabul etmeyen hastalar.

KTEPH'te optimal medikal tedavi diüretik tedavi, oksijen tedavisi ve uzun süreli antikogülan tedaviden oluşmaktadır. Oral antikoagülan tedavi PEA yapılmış ya da medikal tedavi altında olan hastalara, nöksleri önlemek amaçlı verilir. VKA tercih edilir. YOAK'lar etkili ve güvenli olduklarına dair yeterli kanıt olmaması nedeniyle KTEPH tanılı hastalarda kullanılmazlar (109).

PAH spesifik ilaçlar olan prostanoidler, endotelin reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, yapılan çalışmalarda anlamlı klinik ve hemodinamik düzelme elde edilememesi nedeniyle KTEPH tedavisinde endike değildir. Çözünür guanilat siklaz stimülatörü olan riociguat, Avrupa, Amerika ve ülkemizde KTEPH tedavisinde endikasyon onayı olan tek ilaçtır. Yapılan CHEST çalışmasında fonksiyonel kapasite ve hemodinamik bulguları düzelttiği, PVD ve NT-proBNP'yi azalttığı, 6 dakika yürüme mesafesini artırdığı saptanmıştır. Başlangıç dozu 3x0,5 mg olup titre edilerek optimum doz olan 3*2,5 mg'a çıkılmalıdır (4). Riociguat, selektif bir pulmoner vazodilatör değildir. Güçlü bir periferik vazodilatördür ve bu nedenle kan basıncında semptomatik düşüslere neden olabilir (107). Cerrahi ve/veya medikal tedaviye rağmen PHT semptomları devam eden hastalar ilgili merkezlerce akciğer nakli açısından değerlendirilir.

KTEPH hızla tanı konulması ve tedaviye başlanması gereken bir durumdur. Tedavi edilmeyen olguların 10 yıllık sağkalım oranı ortalama PAB 30-40 mmHg olanlarda %50,

41-50 mmHg olanlarda %20, 50 mmHg üzerinde olanlarda %5 olarak bildirilmiştir (13,18).

3 GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Çalışma Popülasyonu

Ekim 2013-Temmuz 2016 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde yatarak BTPA veya V/P sintigrafisi ile akut PTE tanısı konulan hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. PHT'ye sebep olabilecek PTE dışı komorbiditeleri (kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), interstisyel akciğer hastalıkları, kalp kapak hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, sol kalp yetmezliği, kollajen doku hastalıkları vs.) bulunanlar, taburculukları sonrası herhangi bir nedenle takibe gelemeyenler ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik bilgileri, başvuru şikayetleri, D-dimer (kalitatif-lateks aglutinasyon), NT-proBNP, TnI, AKG değerleri, EKG ve akciğer grafisi bulguları, klinik olasılık skorlamaları (Wells, Modifiye Genova), EKO ve alt ekstremitte venöz doppler USG bulguları, BTPA'da tutulum yeri ve yaygınlığı, V/P sintigrafisi sonuçları kayıt altına alındı.

Tanı anında klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirildiğinde 2009 TTD Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaş Raporuna göre nonmasif (düşük riskli) PTE grubuna giren ve kontrendikasyonu olmayan hastalara kiloya göre uygun dozda DMAH tedavisi başlandı. İlk 24 saatte (engel bir durum olmadıkça) tedaviye VKA eklendi. INR takipleri yapılarak, en az 5 gün birlikte verildikten ve INR değeri ardışık iki gün efektif aralıkta (2-3) seyrettikten sonra DMAH tedavisi kesildi. Varfarin tedavisi açısından kontrendikasyonu bulunan hastalarda idame tedaviye DMAH ile devam edildi. Etkatif INR düzeyinin sağlanamadığı hastalarda YOAK tedavisine geçiş oldu.

Başvuru sırasında submasif (orta riskli) grupta olan olgulara bazal hemogram ve aPTZ değerleri görüldükten sonra SH tedavisi başlandı (80 IU/kg IV bolus, ardından 18 IU/kg/saat IV infüzyon). 6 saat aralıklarda aPTZ değeri ölçüldü ve buna göre infüzyon

dozu ayarları yapıldı. aPTZ istenilen aralığa geldikten (46-70 sn / bazal değerin 1,5-2,3 katı) ve hastanın klinik stabilizasyonu sağlandıktan sonra tedaviye VKA eklendi. Yine 5 gün iki tedavi birlikte verildikten ve INR efektif aralığa geldikten sonra SH tedavisi kesildi. VKA kontrendike olması halinde idame tedavi DMAH ile sağlandı. Efektif INR düzeyinin sağlanamadığı hastalarda YOAK tedavisine geçiş oldu.

Yatışında submasif (orta riskli) grupta olup takibinde kliniğinde kötüleşme olan hastalara (şok, hipotansiyon, hipoksemide derinleşme, taşikardi, EKO'da sağ yetmezlik bulguları, TNI veya proBNP artışı vs.) kontrendikasyon olup olmadığı kontrol edilerek, hasta ve yakınlarının onamı alınarak trombolitik tedavi uygulandı (tPA:100mg/2sa IV infüzyon). Trombolitik öncesi kesilen SH tedavisi, trombolitik infüzyonu bitiminden ve aPTZ kontrolü yapıldıktan sonra tekrar başlandı. İdame tedaviye geçiş, diğer hastalarda olduğu şekilde VKA veya DMAH tedavisi (efektif INR sağlanamaması halinde YOAK) ile sağlandı. Masif PTE kliniği olan hastalar için trombolitik tedavi planlandı ancak çalışmamıza dahil edilen hastalar arasında tanı anında masif emboli kliniği olan yoktu.

Sekonder profilaksi süresini belirleyebilmek adına hastaların risk faktörü olup olmama durumları değerlendirildi. Geçici risk faktörleri varlığında en az 3 ay antikoagülan tedavi verildi. İdiopatik PTE varlığında 6 ay antikoagülan tedavi uygulandı. Aktif kanser varlığı, tekrarlayan VTE öyküsü olması, herediter trombofili gibi kalıcı risk faktörleri bulunan hastalarda kanama ve tromboz riski açısından yıllık değerlendirmeleri yapılmak üzere uzun süreli sekonder profilaksi planlandı. Aynı zamanda DVT pozitifliği olan hastalarda rezidü trombüs varlığı durumunda, tekrarlayan VTE riskini artırması nedeniyle tedavi süresinin uzatılması ile ilgili değerlendirmeler yapıldı. Kalp damar cerrahisi uzman görüşü de alınarak uygun hastalarda tedavi uzatıldı. Hastaların bir kısmında da altta yatan kardiyak nedenlerden ötürü (AF vs.) antikoagülan tedavi kesilmedi.

3.2 Takip

Çalışmaya dahil edilen hastalar en az 6 ay- en fazla 24 ay takipte kalmaları planlanarak altı ay aralıklarla kontrole çağırıldı. Her kontrol vizitinde altı dakika yürüme testi (6DYT), diffüzyon kapasitesi ölçümü (DLCO), transtorasik EKO yapılması planlandı. Ayrıca PTE tanısı aldığı zaman DVT tespit edilen hastalara ilk kontrol vizitlerinde alt ekstremitte venöz doppler tekrarı yapıldı.

6DYT: Göğüs hastalıklarında en yaygın uygulanan egzersiz testidir. Egzersiz toleransının ve fonksiyonel kapasitenin hesaplanmasını olanak sağlar. Standart protokolünde 30 metrelik kesintisiz koridorda uygulanır. Her 3 metre işaretlenir. Hasta rahat kıyafetler ve ayakkabı giymelidir. Test sırasında standart talimatlar verilir ve cesaretlendirme yapılır. Test öncesinde ve sonrasında oksijen saturasyonu, kan basıncı, kalp hızı ölçümleri yapıp Borg cetveli ile dispne seviyesi belirlenebilir (111). KTEPH açısından bu testin önemi, hastalarda henüz hipokseminin gelişmediği dönemde altı dakika yürüme testi sırasında oksijen desatürasyonunun görülebilmesi ve uyarıcı olmasıdır.

Çalışmamızda ortopedik bir engeli olmayan hastalara, standart protokolüne uygun olarak her kontrol vizitinde 6DYT uygulandı. Toplam katettiği mesafe ve test öncesi-sonrası oksijen saturasyonları kayıt altına alındı.

DLCO: Takibe alınan hastalara hastanemiz SFT laboratuvarında, her seferinde aynı teknisyen tarafından, Master Screen PFT (JAEGER MS-PFT, Hoechberg, Germany) cihazı ile DLCO testi yapıldı. Diffüzyon ölçümünde tek nefes tutma metodu uygulandı. Test hakkında bilgi verildikten sonra hasta rahat edebileceği şekilde oturtuldu, ağızlığı bağlandı ve burun kısıpacı takıldı. Bir süre normal soluk hacmi (tidal volüm) ile soludu. Daha sonra maksimum ekspirasyonla rezidüel volüm düzeyine kadar nefesini verdikten sonra, maksimum inspirasyon ile test gazını (%0.3 CO, %10 He, %21 O₂ ve geri kalanı N₂'den oluşuyor) soluması sağlandı. Nefesini 10 saniye tuttuktan sonra orta hızda ekspirasyon yapılarak test sonlandırıldı. Hemogloblin konsantrasyonu DLCO sonucunu etkilediği için hastanın hemogloblin değerine göre düzeltilmiş DLCO değeri (DLCO_{adj}) kayıt altına alındı. Ölçümler ERS/ATS'nin önerdiği kabul edilebilirlik kriterlerine uygun olarak yapıldı (112). Sonuçlar aşağıdaki tabloya göre değerlendirildi.

Tablo 26. DLCO'da ağırlık sınıflaması (113)

Ağırlık	% (Beklenen DLCO değerine göre)
Normal	81-140
Hafif	60-80
Orta	40-60
Ağır	<40

EKO: Ekokardiyografik değerlendirme, her seferinde aynı klinisyen tarafından, GE Vivid S5 cihazı ve 3.4 mhz transducer probu kullanılarak 2-D, konvansiyonel ve doku doppler EKO ile yapıldı. Ejeksiyon fraksiyonu ve PABs ölçümü, TAPSE ve diğer bulgular açısından (sağ boşluklarda genişleme, septal deviasyon, perikardiyal efüzyon, RV/LV çapı oranı vs.) değerlendirmeler yapıldı ve raporlandı. TAPSE, triküspit annulus-RV duvar bileşkesinin hareket amplitüdünün ölçülmesi ile hesaplandı. PABs, doppler EKO kullanılarak, triküspit yetersizlik varlığında, basitleştirilmiş Bernoulli denklemi kullanılarak hesaplandı.

PABs sonuçları, çalışmamıza başladığımız tarihlerde geçerli olan 2009 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Klavuzu önerilerine göre değerlendirildi. Bu klavuzda yer alan ekokardiyografik kriterlere göre (Tablo 27), PHT olasılığı orta ve yüksek olanlar ($PABs \leq 36$ mmHg iken diğer EKO bulguları varlığı veya $PABs > 36$ mmHg) KTEPH açısından değerlendirmeye alındı (106).

Tablo 27. İstirahatte triküspit yetersizlik zirve hızı (TYH) ve Doppler ile hesaplanan PABs bağlı PHT kriterleri (106).

Ekokardiyografik PHT olasılığı	TYH (m/s)	PABs (mmHg)	Diğer EKO bulguları
Olası değil	$\leq 2,8$	≤ 36	Yok
Olası	$\leq 2,8$	≤ 36	Var
	2,9-3,4	37-50	Var/Yok
Büyük olasılıklı	$> 3,4$	> 50	Var/Yok

RA basıncı 5 mmHg olarak alınmıştır.

Kontrol vizitlerinde yapılan tetliklerde EKO'da PHT olası ya da yüksek olasılıklı olarak sonuçlanan hastalara KTEPH açısından değerlendirmek üzere V/P sintigrafisi yapıldı. V/P sintigrafisi herhangi bir nedenle yapılamayanlara BTPA yapıldı. EKO bulguları olmamakla birlikte, DLCO düşüklüğü ve/veya 6DYT'de desaturasyon görülen ve buna sebep olabilecek altta yatan başka bir sebep bulunamayan hastalar da KTEPH

açısından tetkik edildi. V/P sintigrafisi ya da BTPA'da KTEPH ile uyumlu bulgular görülmesi halinde hastalar KTEPH olarak kabul edildi, antikoagülan tedavisi düzenlenerek pulmoner kateterizasyon/pulmoner anjiyografi ve cerrahi tedavi açısından değerlendirilmek üzere PHT açısından referans olan merkeze yönlendirildi.

BTPA: Standart kontrast madde ile çok dedektörlü (64 kesit) bilgisayarlı tomografi kullanıldı (Aquilion 64; Toshiba Medical Systems). PTE tanısı ve ekartasyonu amaçlı göğüsün 0,5 mm'lik kesitleri alındı. Rotasyon süresi 0,5 sn, tüp akımı 300-350 mA ve tüp voltajı 120 kV idi. Görüntüler, 80-100 ml kontrast maddenin brakial venden intravenöz kateter aracılığı ile 4ml/sn hızda otomatik enjeksiyon ile verilmesi sonrasında ve 10-12 sn süren tek bir nefes tutma işlemi sırasında gerçekleştirildi. Görüntüler ilgili radyologlar tarafından raporlandı.

BTPA, çalışmamız sırasında, PTE tanısı ve KTEPH şüphesi olan hastalarda kullanıldı. Pulmoner arterler ve dallarında en az bir dolum defekti raporlanması halinde PTE tanısı konuldu. KTEPH şüphesi ile tetkik edilen hastalarda bununla uyumlu bulguların (intralüminal dolum defekti, trombüsün damar duvarına paralel seyretmesi ve geniş açılı yapması, web ve bant gibi sekel değişiklikler, mozaik perfüzyon, trombüs içerisinde rekanalizasyon ve kalsifikasyon vs.) raporlanması halinde hasta KTEPH olarak kabul edildi. Ancak uyumlu herhangi bir bulgu olmaması halinde KTEPH dışlanmadı.

V/P sintigrafisi: Sintigrafik inceleme, yüksek çözünürlüklü kolimatör geniş görüş alanlı gama kamera (Siemens E-cam Dual-Head; Siemens) ile yapıldı. Görüntüler 4 standart projeksiyonda (anterior, posterior, sağ posterioroblik ve sol posterioroblik) elde edildi. Önce Tc-99m ile işaretli aerosol inhalasyon yolu ile verilerek ventilasyon görüntüleri elde edildi. Ardından Tc-99m ile işaretli makroagregat albümin (MAA) kullanılarak IV infüzyonu takiben dinamik çekim ile perfüzyon sintigrafisi görüntüleri alındı. Ventilasyon ve perfüzyon görüntüleri ilgili klinisyenler tarafından PTE açısından 'düşük olasılıklı', 'orta olasılıklı', 'yüksek olasılıklı' ve 'normal' olarak raporlandı. Yüksek olasılıklı olarak raporlananlar ve orta-düşük olasılıklı olup DVT tespit edenlere PTE tanısı konuldu. KTEPH şüphesi nedeniyle sintigrafik değerlendirme yapılanlarda ise ventilasyon defekti olmayıp, en az bir segmenter ya da daha geniş perfüzyon defekti raporlanan hastalar KTEPH olarak kabul edildi.

3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama±standart sapma olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildi. $p<0.05$ istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.

4 BULGULAR

Ekim 2013-Temmuz 2016 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine akut PTE tanısı ile yatırılan 75 hasta çalışmaya alındı. Bunlardan 12 hasta kendi isteği ile takiplere gelmediği için, 16 hasta ise kontrol zamanı gelmeden kaybedildiği için çalışma dışı bırakıldı. 2 hasta interstisyel akciğer hastalığı, 1 hasta ağır KOAH, 1 hasta daha önce var olan PHT, 1 hasta da kollajen doku hastalığı (Behçet) nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kalan 42 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları $55,3\pm17,9$ (19-83) olup 21'i (%50) kadın, 21'i (%50) erkeklerden oluşuyordu (Tablo 28).

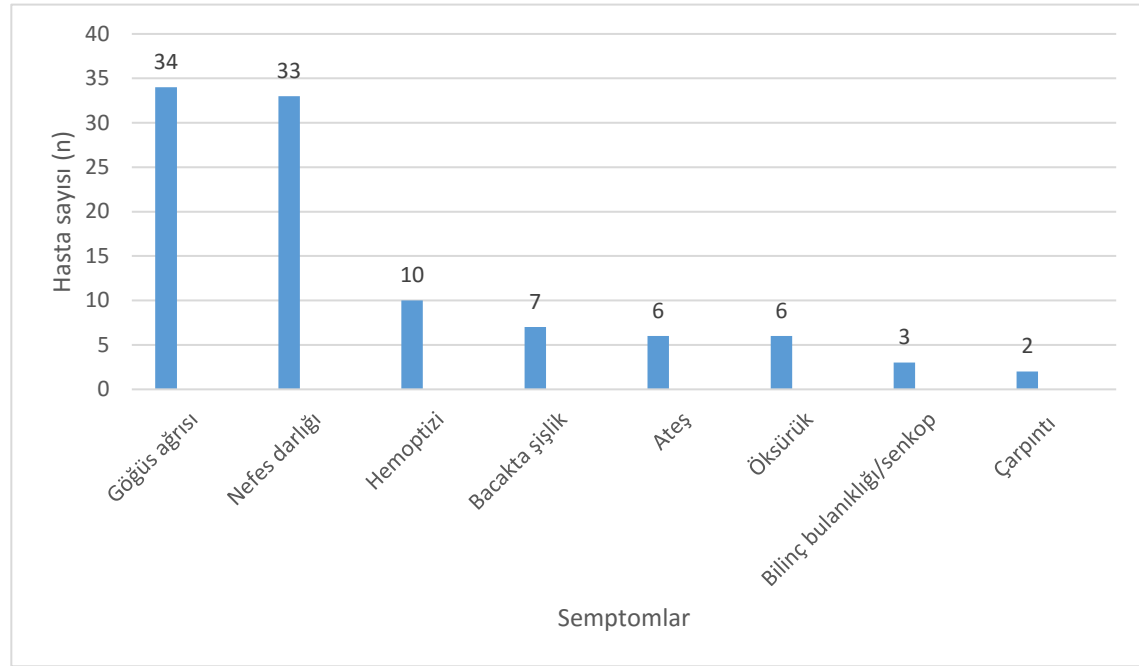
Tablo 28. Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri

	n(%)	Yaş Ortalama±SS	Yaş Min-Maks
Kadın	21(%50)	59,9±17,5	22-83
Erkek	21(%50)	50,8±17,6	19-82
Toplam	42(%100)	55,3±17,9	19-83

SS: Standart sapma

Hastaların başvuru anındaki şikayetleri değerlendirildiğinde en sık göğüs ağrısı (%81) ile başvurdukları görüldü (Şekil 6).

Şekil 6. PTE anında semptomlar



Semptom, bulgu ve öyküleri göz önüne alınarak hesaplanan PTE olasılık skorlamaları tablo 29’da gösterilmiştir.

Tablo 29. PTE olasılık skorlamaları

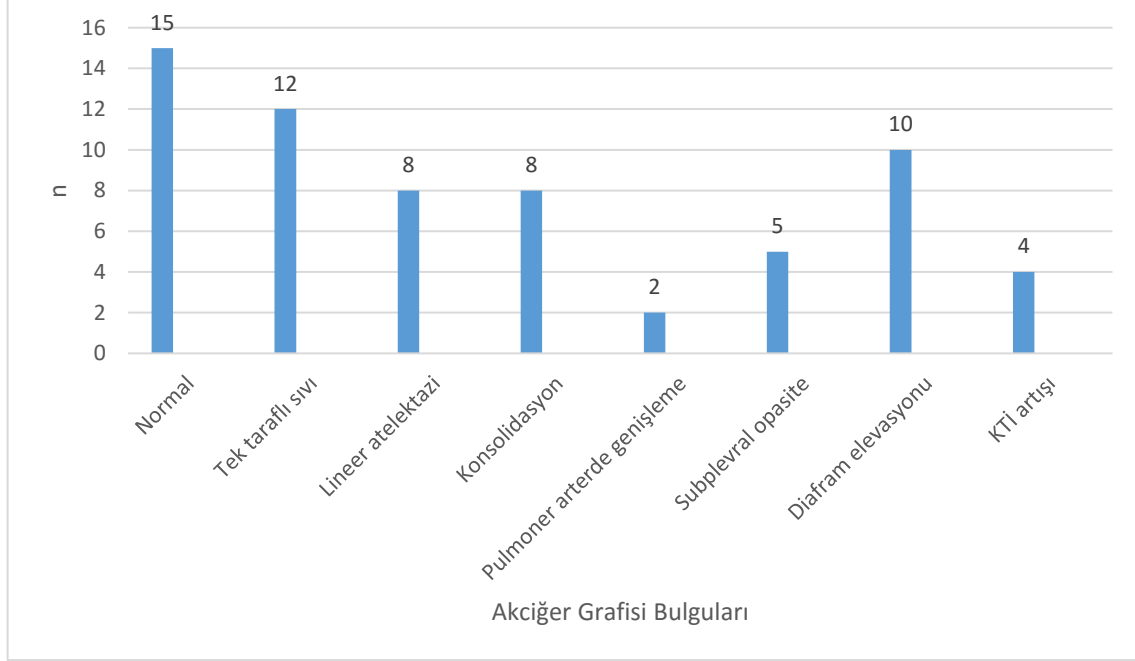
	Wells	Modifiye Genova
Skor (Ortalama±SS)	4,1±2	6,1±2,8
- Düşük olasılık (n(%))	7 (%17)	7 (%17)
- Orta olasılık (n(%))	32 (%76)	30 (%71)
- Yüksek olasılık (n(%))	3 (%7)	5 (%12)

SS:Standart sapma

PTE kesin tanısı için hastaların 32’sine (%76) BTPA, 11’ine (%26) ise V/P sintigrafisi yapıldı. Bu hastalardan birine, BTPA değerlendirmesi suboptimal olduğu için aynı zamanda V/P sintigrafisi de çekildi. BTPA, trombüs yeri ve yaygınlığı açısından değerlendirildiğinde, %34 oranında santral tutulum olduğu (ana pulmoner arterler), kalan %66 hastada ise lobar,segmenter,subsegmenter tutulum saptandığı görüldü. 17 hastada (%53) bilateral tutulum mevcuttu. V/P sintigrafisi yapılanlarda ise 9 hastanın (%82)

yüksek olasılıklı olarak raporlandığı görüldü. Diğer radyolojik bulgular ve EKG bulguları şekil 7 ve tablo 30’de verilmiştir.

Şekil 7. Akciğer grafisi bulguları



Tablo 30. Radyolojik bulgular ve EKG bulguları

Tetkikler ve bulgular	n	%
EKG		
- Normal	18	43
- RV yüklenme bulguları	13	31
- Sinüs taşikardisi	15	36
Alt ekstremitte venöz dopplerde DVT	20	50
- Bilateral DVT	2	10
BTPA yapılanlar	32	76
- Santral tutulum	11	34
- Bilateral tutulum	17	53
V/P sintigrafisi yapılanlar	11	26
- Yüksek olasılıklı	9	82
- Orta olasılıklı	2	18
- Düşük olasılıklı	0	0

KTI: Kardiyotorasik indeks

PTE tanı algoritmasında ve tedavinin belirlenmesinde önemli yeri olan laboratuvar tetkiklerinden D-dimer, TnI, NT-proBNP ve AKG değerleri incelendi (referans aralıkları: D-dimer: 0-500 ng/l, TnI değeri: 0-0,2 ng/ml, NT-proBNP: 0-125 pg/ml). Hastalara ait laboratuvar bulguları Tablo 31’de verilmiştir.

Tablo 31. Laboratuvar değerleri

Parametreler	Ortalama±SS	Min-Maks
D-dimer (ng/l)	5236,1±3625,8	590-14890
TnI (ng/ml)	0,2±0,7	0-3,46
NT-proBNP (pg/ml)	2050,8±3776,4	15-14969
AKG		
- pH	7,46±0,05	7,35-7,53
- PaCO₂ (mmHg)	31,8±5	21-45
- PaO₂ (mmHg)	74,1±21,6	43-122
- HCO₃ (mEq/l)	24,1±2,8	18-32
- SaO₂ (%)	92,9±5,5	82-99

TnI: Troponin I

Risk değerlendirmesi ve tanısal amaçlı EKO yapılan hastaların ortalama PABs değerleri 35,3±10,9 mmHg, ortalama EF ölçümleri %59,9±5,5 olup, 5 (%12) hastada sağ boşluklarda genişleme tespit edildi. Bunun dışında 2 (%5) hastada perikardiyal efüzyon ve 1 (%2) hastada triküspit kapağa tutunan trombus görüldü (Tablo 32).

Tablo 32. EKO bulguları

PABs (mmHg)	
- Ortalama±SS	35,3±10,9
- Min-Maks	15-55
TAPSE (mm)	
- Ortalama±SS	19,6±3,4
- Min-Maks	14-25
EF (%)	
- Ortalama±SS	59,9±5,5
- Min-Maks	35-70
Sağ boşluklarda genişleme n(%)	5 (%12)
Diğer bulgular n(%)	14 (%34)

PABs: sistolik pulmoner arter basıncı

TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi

2014 ESC Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi klavuzuna göre hesaplanan PESI (pulmoner emboli şiddet indeksi) ve sPESI (basitleştirilmiş PESI) değerleri tablo 33'te gösterilmiştir. PESI'de 16 (%38) hasta yüksek risk grubunda iken, sPESI'de bu değerin 26 (%62) hastaya yükseldiği görüldü.

Tablo 33. Pulmoner emboli risk değerlendirmeleri

PESI		
- Yüksek risk	16	%38
- Düşük risk	26	%62
sPESI		
- Yüksek risk	26	%62
- Düşük risk	16	%38

Hastalar, PTE'ye sebep olabilecek geçici risk faktörü olup olmama durumuna göre değerlendirildiğinde 27 (%64) hastanın provake PTE, 15 (%36) hastanın idiyopatik PTE grubunda olduğu görüldü. En sık görülen risk faktörleri fraktür (%26), operasyon (%22) ve malignite (%19) idi. 9 (%21) hastada tekrarlayan VTE tespit edildi (çalışmaya

alınmadan önce veya takipler sırasında). Tanı anında eşlik eden akut DVT'si olanların takiplerinde yapılan kontrol alt ekstremitte venöz doppler USG tetkiklerinde %43 oranında kronik DVT bulguları saptandı (Tablo 34).

Tablo 34. Tedavi süresini etkileyen kişisel faktörler

	n	%
Provake	27	%64
- Operasyon	6	%22
- Fraktür	7	%26
- Malignite	5	%19
- OKS	2	%7
- Yolculuk	3	%11
- İmmobilizasyon	4	%15
İdiyopatik	15	%36
Tekrarlayan VTE*	9	%21
Kontrol alt ekstremitte venöz doppler yapılanlar	18	%43
- Kronik DVT saptananlar	9	%50

OKS: Oral kontraseptif

* PTE tanısı öncesinde ya da takiplerde

PTE tanısı alan hastalardan başlangıç tedavisi için DMAH başlananlar 36 (%86) kişi, SH infüzyonu başlananlar 6 (%14) kişi idi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan sadece birine trombolitik tedavi verildi. Başlangıç tedavisinden sonra idame tedavi olarak en sık kullanılan antikoagülan %57 oranla VKA idi. Hastalardan 23'üne (%55) 3-6 ay tedavi uygulanmış olup; tekrarlayan idiyopatik VTE, aktif malignite, hereditör trombofili, DVT sonrası rezidü trombüs gibi nedenlerle tedavi süresi uzatılan (>6 ay) hasta sayısı 19 (%45) olarak belirlendi (Tablo 35).

Tablo 35. Tedavi özellikleri

Tedavi	n	%
Başlangıç tedavisi		
- DMAH	36	86
- SH	6	14
- Trombolitik (tPA)	1	2
İdame tedavi		
- DMAH	5	12
- VKA (Varfarin)	24	57
- YOAK	13	31
Tedavi süresi		
- 3-6 ay	23	55
- >6 ay	19	45

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, SH: Standart heparin, VKA: Vitamin K antagonisti, YOAK: Yeni oral antikoagülanlar

Çalışmaya alınan hastalar 6 ay aralıklarla takibe alındı ve ortalama $16,9 \pm 6,2$ ay (6-24) takip edildi. En az 3 ay antikoagülan tedavi verilmesi sonrası yapılan EKO değerlendirmelerinde, 3 (%7) hastada PABs >36 mmHg olarak saptandı. Bu hastalardan birisinde DLCO düşüklüğü ve yeni gelişen EKO bulguları da olup (TAPSE=10mm, perikardiyal efüzyon, biatrial dilatasyon) KTEPH açısından V/P sintigrafisi planlandı. Ancak hastanın ileri tetkiki kabul etmemesi üzerine kesin tanı konulamadı.

Diğer iki hastaya DLCO ve 6DYT uygulanamadı (koopere olamamaları ve ortopedik engeller nedeniyle). Ekokardiyografik olarak PHT yüksek olasılıklı grupta olan bu iki hastadan birine V/P sintigrafisi, diğerine ise sintigrafi yapılamaması nedeniyle BTPA uygulandı. Tetkik sonuçları KTEPH ile uyumlu olup antikoagülan tedaviye devam edildi ve referans merkezlere yönlendirildi. Yönlendirilen merkezlerde sağ kalp kateterizasyonu veya tedavi amaçlı cerrahi girişim planlanmadı. Medikal tedavi ile takipleri devam etti (antikoagülan+diüretik).

Takiplerinde EKO'da PABs yüksekliği saptanmayan ancak DLCO düşüklüğü ve nefes darlığı semptomu olan bir hasta, buna sebep olacak başka bir patolojik bulgu saptanmaması üzerine KTEPH açısından V/P sintigrafisi ile değerlendirildi. Ancak

KTEPH düşündüren V/P defekti saptanmadı. Göğüs hastalıkları polikliniğinde tetkik ve tedavilerine devam edildi.

Bir hastanın takiplerinde PTS gelişti ve hasta bu açıdan antikoagülan tedavisi devam edilerek kalp damar cerrahisi bölümüne yönlendirildi.

Sonuç olarak çalışmaya alınanlardan 2'sine (%4,8) KTEPH tanısı konuldu. Tanı zamanına kadar geçen süre ortalama 6 ± 0 ay idi. KTEPH tanısı alan hastaların özellikleri tablo 36'de belirtilmiştir.

Tablo 36. KTEPH tanılı hastaların özellikleri

Hasta no	Yaş	Tanı yöntemi	PABs (mmHg)	Tanı zamanı (ay)	Tedavi	Semptomatik
1	81	BTPA	65	6	Medikal	+
2	70	V/P sintigraifisi	60	6	Medikal	+

KTEPH tanısı alan ve almayan hastaların demografik verileri karşılaştırıldığında, KTEPH tanılı hastalarda yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görüldü ($75,5\pm 7,8$) ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Provake PTE olmaları ve tekrarlayan VTE açısından farklılık saptanmadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte KTEPH tanısı alanlarda yüksek riskli PESI oranı daha fazla idi (Tablo 37).

Tablo 37. KTEPH(+) ve KTEPH(-) hastaların demografik ve klinik özellikleri

	KTEPH(+) n:2	KTEPH(-) n:40	P
Yaş (ortalama+SS)	75,5 $\pm$ 7,8	54,3 $\pm$ 17,7	0,087
Cinsiyet (E/K)	0/2	21/19	0,152
Provake (n(%))	1 (%50)	26 (%65)	0,669
Tekrarlayan VTE*	0	9 (%23)	0,455
PESI (yüksek risk n(%))	2 (%100)	14 (%35)	0,068
sPESI(yüksek risk n(%))	2 (%100)	24 (%60)	0,261

*PTE tanısı öncesi ya da takipler sırasında

KTEPH tanısı alan ve almayan hastaların, PTE tanısı anındaki laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde anlamlı farklılık görülmedi. AKG parametrelerinden PaCO₂ KTEPH tanısı alan grupta daha düşük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 38).

Tablo 38. KTEPH(+) ve KTEPH(-) hastalarda laboratuvar değerleri

	KTEPH(+)	KTEPH(-)	
Parametreler	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
D-dimer (ng/l)	2016±1281,3	5405,6±3636,3	0,136
TnI (ng/ml)	0,04±0,03	0,22±0,7	0,777
NT-proBNP (pg/ml)	290	2102,6±3820,5	0,921
AKG			
- pH	7,50±0,02	7,46±0,05	0,251
- PaCO₂ (mmHg)	26,5±0,7	32±4,9	0,072
- PaO₂ (mmHg)	52±12,7	75,3±0,05	0,102
- HCO₃ (mEq/l)	21,5±3,5	24,2±2,7	0,258
- SaO₂ (%)	87,5±6,4	93,2±5,3	0,138

TnI: Troponin I

PTE tanısı aldıklarında her iki grupta eşlik eden DVT saptanma oranları eşit bulundu. KTEPH tanılı hastaların her ikisinde de PTE tanısı BTPA ile konulmuş olmakla birlikte, tanı konulma yöntemleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. BTPA bulguları değerlendirildiğinde, trombüs yaygınlığı ve tutulum yeri açısından farklılık olmadığı görüldü.

KTEPH tanılı hastalarda PTE tanısı anında EKO ile PABs ve TAPSE ölçümleri yapılamadığı için, bu değerlerle ilgili karşılaştırma yapılamadı. Diğer değerlendirmelerde farklılık saptanmadı (Tablo 39).

Tablo 39. KTEPH(+) ve KTEPH(-) hastalarda radyolojik bulgular

	KTEPH(+) n:2	KTEPH(-) n:40	p
Alt ekstremitte venöz dopplerde DVT	1 (%50)	19 (%50)	1
BTPA ile tanı konulanlar	2 (%100)	30 (%70)	0,365
- Santral tutulum	0	11	0,298
- Bilateral tutulum	0	17	0,126
EKO			
- EF (%)(ort±SS)	57,5±3,5	60±5,6	0,299
- Sağ boşluklarda genişleme	0	5 (%13)	0,594

Antikoagülan ilaçlar ve tedavi şekilleri (idame/uzun süreli tedavi veya uzatılmış tedavi) açısından her iki grupta da anlamlı fark saptanmadı (Tablo 40).

Tablo 40. KTEPH(+) ve KTEPH(-) hastalarda antikoagülan tedavi özellikleri

Tedavi	KTEPH(+) n:2	KTEPH (-) n:40	p
Başlangıç tedavisi (n (%))			
- DMAH	2 (%100)	34 (%85)	0,559
- SH	0	6 (%15)	0,559
- Trombolitik (tPA)	0	1 (%2)	0,823
İdame tedavi (n (%))			
- DMAH	0	5 (%13)	0,599
- VKA (Varfarin)	1 (%50)	23 (%58)	0,836
- YOAK	1 (%50)	12 (%30)	0,555
Tedavi süresi (3-6 ay/ >6ay)	0/2	23/17	0,115

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, SH: Standart heparin, VKA: Vitamin K antagonisti, YOAK: Yeni oral antikoagülanlar

Hastaların takip süreleri arasında anlamlı farklılık görülmedi. Son kontrol ziyaretlerinde yapılan değerlendirmelerde, EKO ile ölçülen PABs değerleri karşılaştırıldığında, KTEPH tanılı hastalarda anlamlı derecede yükseklik saptandı

($p<0,05$). Diğer EKO bulgularında farklılık yoktu. KTEPH tanısı alan hastalara 6DYT ve DLCO yapılamadığı için bu parametreler açısından gruplar arası karşılaştırma yapılamadı (Tablo 41).

Tablo 41. KTEPH(+) ve KTEPH(-) hastaların takiplerinde değerlendirilen parametreler

	KTEPH(+)		KTEPH(-)		
	Ort±SS	Min-Maks	Ort±SS	Min-Maks	p
Takip süresi (ay)	9±4,2	6-12	17,2±6,1	6-24	0,079
EKO					
- PABs (mmHg)	62,5±3,5	60-65	18,5±10,3	10-45	0,029
- TAPSE (mm)	22±4,2	19-25	28±21,1	10-28	0,826
- EF (%)	60	60-60	58,4±3,8	40-60	0,457
DLCOadj	-	-	85,2±18,8	110-660	-
6DYT	-	-			
- SpO2(test öncesi)	-	-	96,8±1,7	90-99	-
- SpO2(test sonrası)	-	-	96,9±2,2	88-99	-
- Yürüme mesafesi	-	-	491,3±122,2	44-125	-

PABs: sistolik pulmoner arter basıncı

TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi

DLCOadj: Hemoglobin değerine göre düzeltilmiş karbonmonoksit diffüzyon testi

6DYT: 6 dakika yürüme testi

5 TARTIŞMA

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, akut PTE'nin sık görülmeyen ancak ciddi mortalite-morbidite sebebi olan bir komplikasyonudur. Bizim bu çalışmada amacımız, akut PTE tanılı hastaların uzun süreli takiplerinde KTEPH gelişme insidansını ve KTEPH gelişimi ile ilişkili olabilecek faktörleri belirlemektir. Bu amaç doğrultusundan yaptığımız çalışmada, 42 akut PTE tanılı hasta ortalama 16,9±6,2 ay takip edilmiş ve bu süre içerisinde KTEPH gelişme insidansı %4,8 olarak hesaplanmıştır. KTEPH gelişimi ile ilişkili olabilecek faktörler açısından yapılan değerlendirmelerde; demografik özellikler, idiyopatik PTE olup olmaması, tekrarlayan VTE varlığı, tanı anında laboratuvar bulguları ve radyolojik bulgular, tedavi şekilleri açısından her iki grupta anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar derlendiğinde, akut PTE atağı sonrası KTEPH insidansının %0,1 ile %9,1 arasında olduğu gösterilmiştir (13,15,114-124). Çalışmamızda elde ettiğimiz KTEPH gelişme insidansı %4,8 olup bu verilerle uyumludur. Klok ve arkadaşlarının 866 hasta ve ortalama 34 ay takip süresi ile yaptıkları çalışmada, tüm olgularda kümülatif insidans %0,57 olarak hesaplanmıştır. Hastalar provake ve unprovake olarak ayrıldığında ise sırasıyla insidans %0 ve %1,5 olarak sonuçlanmıştır. İnsidansın bizim çalışmamıza göre daha düşük olması dahil edilme kriterlerindeki farklılıkla açıklanabilir. Bu çalışmada sadece coğrafi sebeplerle takiplere gelemeyenler çalışma dışı bırakılırken, daha önce PHT öyküsü olanlar, PHT gelişimine sebep olabilecek komorbiditeleri olanlar çalışmaya dahil edilmiştir(118). Bizim çalışmamızda ise bu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Akut PTE sonrası KTEPH gelişim insidansı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bunların bir kısmı prospektif bir kısmı retrospektiftir. Bir kısmında takibe alınan tüm hastalara ekokardiyografik inceleme yapılmakta iken, bazı çalışmalarda KTEPH ile uyumlu semptomları olanlar değerlendirmeye alınmıştır. Örneğin, Pengo ve arkadaşları, 223 akut PTE tanılı hastayı ortalama 94,3 ay (1-10 yıl) takip etmiş, poliklinik takiplerinde KTEPH düşündürür semptomları olanlara transtorasik EKO uygulamıştır. EKO’da KTEPH ile uyumlu bulgular olması halinde V/P sintigrafisi ve pulmoner anjiyografi ile tanı konulmuştur. Bu tetkikler sonucunda akut PTE sonrası KTEPH gelişimi açısından kümülatif insidans 6 ayda %1, 1 yılda %3,1, 2 yılda %3,8 olarak hesaplanmıştır(13). Korkmaz ve arkadaşlarının 291 hastayı ortalama 16,3 ay takip ederek yaptıkları çalışmada da yine semptomatik olgular değerlendirmeye alınmıştır. 2 yıl sonunda insidans %4,6 olarak hesaplanmıştır(115). Surie ve arkadaşlarının ortalama yaşı 56+-18 olan 110 hasta ile yaptıkları çalışmada ise, daha önce PTE geçiren hastalara 2-4 yıl sonra KTEPH ile uyumlu olabilecek semptomlara yönelik anket düzenlenmiştir (yeni başlayan ya da PTE’den sonra artış gösteren dispne vs.). Bu anketlere göre KTEPH şüphesi olan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Ortalama 3 yıl takip sonunda insidans 2,7 olarak hesaplanmıştır (119). Çalışmamızda olgular semptomatik olup olmamasına bakılmaksızın transtorasik EKO değerlendirmesine alınmış, böylece asemptomatik olguların atlanmasının önüne geçilmiştir.

Bazı tek taraflı pulmoner arter tıkanıklığı olan hastalarda, semptomatik olmalarına rağmen istirahat halinde iken normal hemodinamik bulgular görülebilmektedir (103).

Ayrıca PABs ölçümü klinisyen bağımlı, TY varlığında hesaplanabilen bir değer olup, PABs düşüklüğü ya da ölçülememesi halinde olası bir KTEPH durumunun atlanması mümkün olabilir. Bu durumda DLCO düşüklüğü, 6DYT sırasında desatürasyon KTEPH açısından uyarıcı olacaktır. Bu nedenle çalışmamızda takip edilen hastalara herhangi bir ortopedik engel olmaması ve koopere olabilmeleri halinde DLCO ve 6DYT yapılmıştır. DLCO'da düşüklük ya da 6DYT'de desatürasyon saptanması ve altta yatan başka bir faktör olmaması halinde, EKO'da PABs yüksekliği saptanmasa da hastalar V/P sintigrafisi ile değerlendirilmiştir.

KTEPH tanısı en az 3 ay etkin antikoagülan tedavi alımından sonra elde edilen bazı bulgulara dayanmaktadır. Bunlardan birisi sağ kalp kateterizasyonu ile $PABo \geq 25\text{mmHg}$ ve $PAWB \leq 15\text{mmHg}$ ölçülmesi, diğeri ise perfüzyon sintigrafisi ile en az bir segmental perfüzyon defektinin gösterilmesi veya BTPA/konvansiyonel anjiyografi ile pulmoner arter obstrüksiyonunun gösterilmesidir. Yapılan çalışmaların bir kısmında KTEPH tanısı kateterizasyon ile kanıtlanmışken, birçoğunda EKO ve V/P sintigrafisi ile tanı konulmuştur. Park ve arkadaşları tarafından Kore'de yürütülen retrospektif bir çalışmada RV sistolik basıncı 35mmHg üzerinde olanlar ve BTPA'da persistan PTE ile uyumlu görünümü olanlar KTEPH olarak kabul edilmiş, KTEPH gelişme insidansı %3,1 olarak hesaplanmıştır(125). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada da EKO'da $PABs > 35\text{ mmHg}$ olanlar ve V/P sintigrafisinde destekler bulguları olanlar KTEPH tanısı almış, bu hastalardan operasyona uygun olanlara cerrahi tedavi merkezlerinde, operasyon öncesi pulmoner anjiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu uygulanmıştır(115). 16 çalışma ve 4047 hasta içeren bir metaanalizde, bu çalışmalardan tanı için kateterizasyon kullanmayan 12 tanesi ele alındığında KTEPH gelişme insidansı %6,3 (%95 CI, 4.1-8.4) olarak hesaplanmıştır (126). Bizim çalışmamızda 2009 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Klavuzuna göre EKO bulguları orta ve yüksek PHT olasılığı ile uyumlu olanlar ($PABs \leq 36$ iken diğer EKO bulguları varlığı veya $PABs > 36\text{ mmHg}$) V/P sintigrafisi veya BTPA ile değerlendirilmiş, bu tetkiklerin de KTEPH ile uyumlu olması sonucunda tanı konulmuştur. Hastalar kateterizasyon ve cerrahi müdahale açısından değerlendirilmek üzere referans merkezlere yönlendirilmiştir.

KTEPH her yaş gurubunda görülebilmekle birlikte, 60-70 yaş arasında sıklığı artmaktadır. Kadın ve erkekte görülme sıklığı aynıdır (107). Yang ve arkadaşlarının 614 hasta ile yaptığı bir çalışmada 60 yaş üzerinde KTEPH sıklığı fazla olsa da anlamlı

farklılık gösterilememiştir (127). Kore’de yürütülen retrospektif diğer bir çalışmada da bu iki parametre açısından fark olmadığı görülmüştür (125). Pengo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada genç yaş ile KTEPH gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir(13). Çalışmamızda KTEPH tanısı alanların her ikisi de kadın olup ortalama yaş $75,5 \pm 7,8$ olarak hesaplanmıştır. KTEPH gelişen olgularda yaş ortalaması daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Klinik semptom ve bulguların spesifik olmaması ve erken dönemde bulgu vermemesi nedeniyle deneyimli merkezlerde semptomlar ile tanı arasında geçen süre ortalama 14 ay olarak verilmiştir (103). Son zamanlarda yapılan, akut PTE sonrası KTEPH gelişimi açısından hastaların belli aralıklarla takip edildiği çalışmalarda tanıya kadar geçen süre 7,3-12,5 ay arasında değişmektedir(115,118,119,127). Çalışmamızda bu süre 6 ay olup, 6 ay sonrasında takiplerinde KTEPH gelişen hastamız yoktur.

Geçirilmiş PTE öyküsü ve idiyopatik PTE’nin KTEPH’te risk faktörleri arasında olduğu bilinmektedir. Pengo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada daha önce PTE geçirmiş olmanın riski 19 kat, idiyopatik PTE’nin ise 5,7 kat artırdığı gösterilmiştir(13). Korkmaz ve arkadaşlarının 291 hasta ile yaptıkları benzer bir çalışmada da KTEPH gelişen hastalarda idiyopatik PTE ve tekrarlayan PTE oranının anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir(115). 16 çalışma ve 4047 hasta içeren bir metaanalizde rekürren VTE ve unprovoked PTE ile KTEPH gelişim riski arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (126). Başka bir çalışmada ise tek PTE öyküsü ile rekürrens olması arasında fark görülmemiştir (118). Çalışmamızda toplamda tekrarlayan VTE oranı %21 olup, KTEPH gelişen vakalarda tekrarlayan VTE öyküsü yoktur. KTEPH gelişen olguların %50’sinde idiyopatik PTE öyküsü olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliği KTEPH gelişimi açısından risk faktörü olarak bilinmektedir. Korkmaz ve arkadaşlarının çalışmasında akut PTE atağı sırasında $PABs > 50 \text{ mmHg}$ olmasının KTEPH riskini 10 kat artırdığı gösterilmiştir(115). Yang ve arkadaşlarının Çin’de yaptığı çalışmada da 50mmHg üzerindeki başlangıç PABs değerinin KTEPH gelişiminde anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır(127). Kore’de yürütülen bir çalışmada RV dilatasyonu, RV hipertrofisi, RV sistolik basıncı ile KTEPH gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (125). Çalışmamızda KTEPH tanısı koyduğumuz her iki hastanın da akut PTE atağı sırasında yapılan EKO

değerlendirmelerinde PABs ölçümleri yapılamadığı için değerlendirmeye alınamamıştır. Diğer EKO bulguları arasında da fark görülmemiştir.

Birisi ülkemizde olmak üzere yapılan iki çalışmada büyük perfüzyon defekti ve ana pulmoner arter tutulumunun KTEPH gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13,115). Bizim çalışmamızda BTPA da tutulum yeri ve yeygınlığı açısından her iki grupta anlamlı farklılık görülmemiştir. KTEPH tanısı alan her iki hastada da ana pulmoner arter tutulumu yoktur.

Akut PTE atağı sırasında laboratuvar değerleri, risk faktörleri açısından araştırılan diğer parametrelerdir. Korkmaz ve arkadaşları, akut PTE atağı sırasında troponin değerlerini karşılaştırdığında KTEPH tanısı alan grupta anlamlı derecede yükseklik olduğunu göstermiştir (115). Başka bir çalışmada D-dimer değerleri arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (125). Ülkemizde, Tosun ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada başlangıç AKG değerleri karşılaştırılmış, KTEPH tanılı grupta PaO₂ değerinde anlamlı düşüklük gösterilmiştir. Bunun yanı sıra D-dimer ve troponin değerlerinde farklılık görülmemiştir(128). Çalışmamızda D-dimer, NT-proBNP, TnI, AKG değerleri karşılaştırılmış ve fark görülmemiştir.

PTE risk değerlendirmeleri tedavi belirlenmesi açısından önemli yer tutmakla birlikte KTEPH gelişim riskine katkıları açısından da çalışmalarda yer almaktadır. Park ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif çalışmada, başlangıçta orta riskli PTE grubunda yer almak ile KTEPH gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir(125). Çalışmamızda hastalar düşük-orta-yüksek risk olarak gruplandırılıp karşılaştırma yapılmamıştır. Ancak risk gruplarını belirlemede önemli bir yeri olan PESI ve sPESI skorları karşılaştırılmıştır. PESI skorlamasında yüksek risk oranı KTEPH tanısı alan hastalarda daha fazla olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Korkmaz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, değerlendirmeye alınan hastalar KTEPH yanı sıra pulmoner arterlerde rezidüel trombüs açısından tetkik edilmiştir. Bu amaçla 3.-6.-12. aylarda BTPA ile yapılan değerlendirmelerde rezidüel trombüs oranı 3.ayda %48,6; 6.ayda %27,4; 12.ayda %18,2 olarak sonuçlanmıştır. Bir yıl sonunda rezidüel trombüs saptanan 29 hastanın 19'unda PHT saptanmıştır(115). Başka bir çalışmada akut PTE'den sonra 3.ayda BT'de obstrüksiyon indeksinin >%30 olması

anlamalı bulunmuştur (127). Çalışmamızda hastalar pulmoner arterlerde residü trombüs açısından değerlendirilmemiştir. Ancak başlangıçta DVT eşlik eden olgulara yapılan kontrollerde %50 oranında kronik trombüs saptanmıştır.

Surie ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, dahil edilen hastalardan ölenlerin bilgileri de kayıt altına alınmış ve değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda 2 hastanın KTEPH nedeni öldüğü ortaya çıkmış, sonuç olarak bu durum KTEPH gelişme insidansına etki etmiştir (119). Değişik çalışmalarda da ölüm sebepleri kayıt altına alınmıştır. Bizim çalışmamızda, takipleri yapılırken vefat eden ve bu süre içinde PHT saptanmayan 2 hasta mevcuttur. Bunlardan birisinin son dönem malignite nedeni öldüğü bilinirken diğeri ile ilgili kesin bilgi elde edilememiştir. KTEPH tanılı bir hastamız da tanı sonrası referans merkezde takipleri sırasında hiponatremi gelişmesi sonrası vefat etmiştir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. En önemlisi hasta sayımızın istatistiksel değerlendirme için yeterli olmamasıdır. Daha fazla hasta ile yapılan çalışmalarda KTEPH gelişme insidansı ve risk faktörleri ile ilgili daha net sonuçlar elde etme imkanı olacaktır. Diğer bir faktör, merkezimizin PHT açısından referans merkez olmaması ve pulmoner katetrizasyon yapılamamasıdır. EKO ve görüntüleme yöntemleri ile tanı konulan olgular ilgili merkezlere yönlendirilmiş ancak kateterizasyon uygun görülmemiş, hastalar KTEPH olarak kabul edilmiş ve medikal tedavileri düzenlenmiştir. Bunun yanı sıra hastalara ait komorbiditelerin geniş bir şekilde değerlendirmeye alınması, laboratuvar parametrelerinin genişletilmesi risk faktörlerinin belirlenmesi açısından değerli olabilir. PABs ölçümünün klinisyene bağlı bir parametre olması ve TY varlığında hesaplanabilmesi sonuçlarımızı olumsuz etkileyen diğer bir faktör olmuştur. Çalışmamızın başladığı dönemde mevcut olan 2009 ESC Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Klavuzu ve TTD 2009 Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporuna göre tanı, tedavi ve takip şekilleri düzenlenmiştir. Daha sonra yayınlanan klavuzlarda var olan bazı değişiklikler göz önüne alınmamıştır.

6 SONUÇ

Sonuç olarak akut PTE sonrası takibe alınan hastalarda KTEPH gelişme insidansı %4,8 olarak hesaplanmıştır. Hastaların demografik verileri, akut PTE atağı sırasında klinik, radyolojik, laboratuvar bulguları, akut PTE gelişiminde etkili risk faktörlerinin

varlığı, tekrarlayan VTE öyküleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. KTEPH, PTE'nin nadir görülen ancak ciddi mortalite ve morbidite sebebi olan bir komplikasyondur. PTE sonrası hastaların poliklinik takiplerinde EKO ile birlikte DLCO ve 6DYT gibi fonksiyonel testler ile değerlendirilmesi, erken dönemde bulgu vermeyen ve nonspesifik semptomları olan bu hastalığın erken tanısında önemli bir basamak olabilir.



7 KAYNAKLAR

1. Corrigan D, Prucnal C, Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin Exp Emerg Med* 2016;3(3):117-125.
2. Piovela F and Iosub DI. Acute pulmonary embolism: risk assessment, risk stratification and treatment options. *Clin Respir J* 2016; 10:545-554.
3. Arseven O (2008). Venöz tromboembolizm. İçinde: TTD Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler. Özlü T, Metintaş M, Ardıç S. (Ed.). Ankara. S:341-356.
4. Arseven O, Okumuş N.G, Öngen G, Müsellim B. TTD Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2015. Mart 2015,İstanbul.
5. Er M. Pulmoner emboliye tanısal yaklaşım. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2015; 3 (1): 1-15.
6. Cohen AT, et al. Managing pulmonary embolism from presentation to extended treatment, *Thromb Res* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.09.040>
7. Limbrey R, Howard L. Developments in the management and treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 484–497.
8. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276–2315.
9. Piran S, Schulman S. Management of venous thromboembolism: an update. *The Author(s) Thrombosis Journal* 2016, 14(Suppl 1):23.
10. Segaaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation*, 2014;130:829–36.
11. Nijkeuter M, Davidson B.L. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism. *CHEST* 2006; 129:192–197.
12. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125:1–7.
13. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257–64.

14. Gölbaşı Z. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon: Tanısı, tıbbi tedavisi ve takibi. *Anadolu Kardiyoloji Derg.* 2010; 10:Özel sayı 2: 56-60.
15. Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a longterm followup of patients after pulmonary embolism. *Medicine* 2006; 85:253-62.
16. Mehta S, Helmersen D, et all. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A clinical practice guideline. *Can Respir J* 2010;17(6):301-334.
17. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 246–252.
18. Kayıkçioğlu M, Rubin LM. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005;33(7):423-432.
19. Kim H, Yung GL, Marsh JJ, Konopka RG, Pedersen CA, Chiles PG, et al. Pulmonary vascular remodeling distal to pulmonary artery ligation is accompanied by upregulation of endothelin receptors and nitric oxide synthase. *Exp Lung Res* 2000;26:287-301.
20. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993;103:685-92.
21. Matthews DT, Hemnes AR. Current concepts in the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2016;6(2):145-154.
22. D’Armini AM. Diagnostic advances and opportunities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 253–262.
23. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 325–331.
24. Hoeper MM, Madani MM, Nakanishi N, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 573–582.
25. Dalen JE. Pulmonary Embolism: What have we learned since virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *CHEST* 2002; 122:1440–1456.
26. Sahin A (2005). Venoz tromboembolizm tanı ve tedavi. Ed: Kaya A. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. S:15-28.

27. Pelliccia F, Schiariti M, et al. Treatment of acute pulmonary embolism: Update on newer pharmacologic and interventional strategies. *Hindawi BioMed Research International* 2014, Article ID 410341, 6 pages.
28. Wang T, Squizzato S, Dentali F, Ageno W. The role of thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *BLOOD* 2015;125(14):2191-2199.
29. Ryan J. Pulmonary embolism: new treatments for an old problem. *Open Access Emergency Medicine* 2016;8:87–95.
30. Agnelli G, Becattini C. Anticoagulant treatment for acute pulmonary embolism: a pathophysiology-based clinical approach. *Eur Respir J* 2015;45:1142–1149.
31. Zhu R, Hu Y, Tang L. Reduced cardiac function and risk of venous thromboembolism in Asian Countries. *Thrombosis Journal* 2017;15:12.
32. Behraves S, et al. Pathogenesis of thromboembolism and endovascular management. *Hindawi Publishing Corporation Thrombosis* 2017; Article ID 3039713, 13 pages.
33. Arseven O (2010). Pulmoner tromboembolizm. İçinde: Solunum sistemi ve hastalıkları-Temel başvuru kitabı. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (Ed). İstanbul Tıp Kitabevi. S:1185-1217.
34. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2014.
35. Yan C, Wang X, Su H, Ying K. Recent progress in research on the pathogenesis of pulmonary thromboembolism: an old story with new perspectives. *Hindawi BioMed Research International* 2017, Article ID 6516791, 10 pages.
36. Lapner ST, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary embolism, clinical review. *BMJ* 2013; 346: f757.
37. 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.
38. Şentürk A. Hereditör trombofili. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2015;3(1):16-23
39. Türk Hematoloji Derneği-Kalıtsal trombofili tanı ve tedavi klavuzu. *Ulusal tedavi rehberi* 2011:73-98.

40. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458-464.
41. Bauer KA. Venous thromboembolism in malignancy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3065.
42. Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1061.
43. Özsu S, Uzun O. Gebelerde pulmoner tromboembolinin tanı ve tedavisi. *Tuberk Toraks* 2015;63(2):132-139.
44. Simcox LE, Ormesher L, Tower C, et al. Pulmonary thrombo-embolism in pregnancy: diagnosis and management. *Breathe* 2015; 11: 282-289.
45. Lapastolle F, Surget V, Borron SW, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Eng J Med* 2001; 345:779.
46. Erelel M, Cuhadaroglu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96:515-8.
47. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006;144:390-6
48. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Buller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011; 155: 448-60.
49. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;57(6):700–706.
50. Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, et al. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *Eur Heart Acute Cardiovasc Care* 2014;2:1-6.
51. Kocuturk N, Oguzulgen IK, Demir N, et al. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. *Circ J* 2005;69:981-6.

52. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism: a systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009;101:886-92.
53. Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, et al. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *Eur Heart Acute Cardiovasc Care* 2014;0:1-6.
54. Pulivarthi S, Gurram MK. Effectiveness of D-dimer as a screening test for venous thromboembolism: An update. *North Am J Med Sci* 2014;6:491-9.
55. Penalzoza A, Roy PM, Kline J, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012;10:1291-6.
56. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:2492.
57. Righini M, Van Es J, den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUSTPE study. *JAMA* 2014;311:1117-24.
58. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Topbas M, Karahan SC, Yenioçak S, et al. The value of ischemia-modified albumin compared with d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respir Res* 2008; 9: 49.
59. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003;123:1947-52.
60. Dentali F, Cei M, Mumoli N, Gianni M. How to predict short and long-term mortality in patients with pulmonary embolism? *Pol Arch Med Wewn* 2015;125 (1-2):82-88.
61. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 425-430.
62. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 1235-1241.
63. Ruan LB, He L, Zhao S, et al. Prognostic value of plasma heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Chest*. 2014; 146: 1462-1467.

64. Dellas C, Lankeit M, Reiner C, Schafer K, Hasenfus G, Konstantinides S. BMI-independent inverse relationship of plasma leptin levels with outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Int J Obes* 2013;37:204-10.
65. Scherz N, Labarere J, Mean M, Ibrahim SA, Fine MJ, Aujesky D. Prognostic importance of hyponatremia in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1178-83.
66. Sista AK, Kuo WT, Schiebler M, Madoff DC. Stratification, imaging, and management of acute massive and submassive pulmonary embolism. *Radiology* 2017; 284(1):5-24.
67. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2015; 22(10):1127-1137.
68. Squizzato A, Rancan E, Dentali F, Bonzini M, Guasti L, Steidl L, Mathis G, Ageno W. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1269–78.
69. Squizzato A, Galli L, Gerdes VEA. Point-of care ultrasound in the diagnosis of pulmonary embolism *Critical Ultrasound Journal* (2015) 7:7.
70. Çağlayan B (2010). Pulmoner emboli. İçinde: Klinik Uygulamada Toraks Ultrasonografisi. Çağlayan B (Ed.) İstanbul. S:67-71.
71. Koenig S, Chandra S, Alaverdian A, et al. Ultrasound assessment of pulmonary embolism in patients receiving ct pulmonary angiography. *CHEST* 2014; 145(4):818–823.
72. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. ; International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICCLUS). International evidence-based recommendations for pointof-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012; 38: 577–91.
73. Jiang L, Ma Y, Zhao C, Shen W, Feng X, Xu Y, et al. Role of Transthoracic Lung Ultrasonography in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* 2015;10(6): e0129909.
74. Sadıç M, Koca G (2015). Ventilasyon-Perfüzyon sintigrafisi ile olasılık değerlendirme ve yorumlama kriterleri. İçinde: Pulmoner Embolide Ventilasyon-Perfüzyon Sintigrafisi. Gültekin SS (Ed.). Derman Tıbbi Yayıncılık-Ankara. S:23-33.

75. Kıratlı PÖ. Pulmoner Tomboembolide Radyonüklid Görüntülemenin Yeri. *Toraks Dergisi* 2007;8(1):41-6.
76. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH, editors. *The Requisites Nuclear Medicine*. 3rd ed. Philadelphia,USA: Elsevier Mosby Press; 2006.p.515-9.
77. Doğan H, et al. The role of computed tomography in the diagnosis of acute and chronic pulmonary embolism. *Diagn Interv Radiol* 2015;21:307-316.
78. John G, Marti C, Poletti PA, Perrier A. Hemodynamic Indexes derived from computed tomography angiography to predict pulmonary embolism related mortality. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International* Volume 2014, Article ID 363756, 8 pages.
79. Gerges C, Sajer NS, Lang IM. Right ventricle in acute and chronic pulmonary embolism (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* 2014;4(3):378-386.
80. Yıldız M (2010). Pulmoner hipertansiyonda ekokardiyografik inceleme. İçinde: *Klinik Uygulamada Toraks Ultrasonografisi*. Çağlayan B (Ed.) İstanbul. S:99-105.
81. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium-enhanced Magnetic Resonance Angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010 April 6; 152(7): 434–W143.
82. Ataya A, Cope J, Shahmohammadi A, Alnuaimat H. Do patients with submassive pulmonary embolism benefit from thrombolytic therapy? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2016;83(12):923-932.
83. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2):24-43.
84. Kayaalp SO (2000). Antitrombotik ilaçlar. İçinde: *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. Kayaalp SO (ed.) Dokuzuncu baskı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti. S:584-617.
85. Prandoni P. Anticoagulant treatment of pulmonary embolism: impact and implications of the EINSTEIN PE study. *European Journal of Haematology* 2012;89:281-287.

86. Burness CB, Perry CM. Rivaroxaban: a review of its use in the treatment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism and the prevention of recurrent venous thromboembolism. *Drugs* (2014) 74:243–262.
87. Tutar N, Baran B. Yeni antikoagülanlar ne vaat ediyor? Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (1): 24-33.
88. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:419-94.
89. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
90. Bouittie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding duration of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping therapy: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011;342:d3036.
91. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366(21):1959–1967.
92. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367(21):1979–1987.
93. Daley MJ, Murthy MS, Peterson EJ. Bleeding risk with systemic thrombolytic therapy for pulmonary embolism: scope of the problem. *Ther Adv Drug Saf* 2015;6(2):57-66.
94. Hasanoğlu HC. Trombolitik tedavi: kime, ne zaman, nasıl? Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (1): 34-44.
95. Sanchez O, Planquette B, Meyer G. Management of massive and submassive pulmonary embolism: focus on recent randomized trials. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20(5):393-399.
96. Oğuz Ş, Öztürk MH. Pulmoner vasküler patolojilerde girişimsel radyolojinin yeri. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (1): 147-157.
97. Avgerinos ED, Chaer RA. Catheter-directed interventions for acute pulmonary embolism. *J Vasc Surg* 2015;61(2):559-65.

98. Zarghouni M, Charles HW, Maldonado TS, Deipolyi AR. Catheter-directed interventions for pulmonary embolism. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6(6):651-661.
99. Garcia MJ. Endovascular management of acute pulmonary embolism using the ultrasound-enhanced ekosonic system. *Semin Intervent Radiol* 2015;32(4):384-387.
100. Çetinoğlu ED. Pulmoner tromboemboli yönetiminde sorunlar ve özel durumlar. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2015;3(1):45-53
101. Larsen TB, Nielsen PB, Skjøth F, Rasmussen LH, Lip GYH. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *PLoS ONE* 2014;9(12):e114445.
102. Demir AM, Öngen HG, Tural D. Kanserle ilgili venöz tromboembolizm profilaksi, tanı ve tedavi klavuzu-2016. *Cortex İletişim Hizmetleri A.Ş. İstanbul* 2016.
103. Galie N, Humbert M, Vachieryc JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* 2016;37:67-119.
104. Gall H, Hoeper MM, Richter MJ, et al. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev* 2017; 26:160121.
105. Özsu S. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon: ne zaman, hangi hastada? *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2015;3(1):94-99.
106. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal* (2009);30:2493-2537.

107. Olsson KM, Meyer B, Hinrichs J, Vogel-Claussen J, Hoeper MM, Cebotari S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111: 856–62.
108. Dong C, Zhou M, Liu D, Long X, Guo T, Kong X. Diagnostic Accuracy of Computed Tomography for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015;10(4): e0126985.
109. Hoeper MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015;24:272-282.
110. Arseven O, Sevinç C, Alataş F ve ark. TTD Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Turkish Toracic Journal* 2009;10.
111. Ceylan E. Kardiyopulmoner egzersiz testleri. *J Clin Exp Invest* 2014;5(3):504-509.
112. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26(4): 720-735.
113. Özsu S (2010). Diffüzyon testi. İçinde: Solunum sistemi ve hastalıkları-Temel başvuru kitabı. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (Ed). İstanbul Tıp Kitabevi. S:453-460.
114. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2014;130:508-518.
115. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, Kazaz Z, Bulbul Y. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18:281–288.
116. Otero R, Oribe M, Ballaz A, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the followup of patients with pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2011;127:303–308.
117. Martí D, Gómez V, Escobar C, et al. Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension [in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:628–633.
118. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic

- thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica*. 2010;95:970–975.
119. Surie S, Gibson NS, Gerdes VE, et al. Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2010;125:e202–e205.
120. Poli D, Grifoni E, Antonucci E, Arcangeli C, Prisco D, Abbate R, Miniati M. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30:294–299.
121. Sanchez O, Guérin L, Couturaud F, et al. Prevalence of chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a prospective multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:A1947.
122. Dentali F, Donadini M, Gianni M, et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2009;124:256–258.
123. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*. 2006;130:172–175.
124. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation*. 1999;99:1325–1330.
125. Park JS, Ahn J, Choi JH. The predictive value of echocardiography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism in Korea. *Korean J Intern Med* 2017;32:85-94.
126. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601792.
127. Yang S, Yang Y, Zhai Z, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *J Thorac Dis* 2015;7(11):1927-1938.

128. Tosun H, Kırkıl G, Deveci F, Dağlı N, Özcan M, Telo S. The incidence and related risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Turk Thorac J 2016;17:53-58.



8 ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Gamze ÇELİK TÜRNUKLÜ

Doğum Yeri ve Tarihi: Kadıköy 27.01.1987

Uyruk: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu: Evli

Adres: Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği Cevizli/Kartal

Tel: 0(543) 435 36 69

Yabancı Dili: İngilizce

II. Eğitimi

1- Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

2- Mustafa Saffet Anadolu Lisesi

3- Çakabey İlköğretim Okulu

III. Mesleki Deneyimi:

1- Osmancık Toplum Sağlığı Merkezi

2- Osmancık Devlet Hastanesi Acil Servis

IV. Üye Olduğu Dernekler

1- TUSAD

2- Türk Toraks Derneği

V. Katıldığı kongre ve seminerler

- 1- XXVII. Ulusal Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi (2014)
- 2- TTD 17. Yıllık Kongresi (2014)
- 3- Torasik ve Endobronşiyal Ultrasonografi Kursu (2014)
- 4- TÜSAD 37. Ulusal Kongresi (2015)
- 5- TÜSAD İleri Toraks Bilgisayarlı Tomografi Kursu (2015)
- 6- TÜSAD Akademi Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri Kursu (2015)
- 7- TÜSAD Kış Okulu (2016)
- 8- TTD 20. Yıllık Kongresi (2017)
- 9- TTD Pulmoner Tromboembolizmde Güncel Gelişmeler, Sorunlar ve Çözümleri Kursu (2017)