



Tıp Fakültesi

**T.C
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE YOĞUN BAKIM ANABİLİM DALI**

**KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON TANISI
İLE PULMONER ENDARTEREKTOMİ YAPILAN HASTALARDA
PREOPERATİF DÖNEMDE YAPILAN SOLUNUM FONKSİYON TESTİ
VE KARBONMONOKSİT DİFÜZYON TESTİ DEĞERLERİ İLE
TROMBÜS ANATOMİK SINIFLANDIRMASI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**DR. BURCU TURAN
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL, 2022



Tıp Fakültesi

**T.C
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE YOĞUN BAKIM ANABİLİM DALI**

**KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON TANISI
İLE PULMONER ENDARTEREKTOMİ YAPILAN HASTALARDA
PREOPERATİF DÖNEMDE YAPILAN SOLUNUM FONKSİYON TESTİ
VE KARBONMONOKSİT DİFÜZYON TESTİ DEĞERLERİ İLE
TROMBÜS ANATOMİK SINIFLANDIRMASI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**DR. BURCU TURAN
UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN: YRD. DOÇ. DR. DERYA KOCAKAYA

İSTANBUL, 2022

ÖNSÖZ

İntörn hekimlik ve daha sonrasında asistanlık hayatım boyunca hekimlik bilgisini, iş ahlakını, davranışlarını ve çalışma azmini her zaman örnek aldığım; özellikle tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve yazımı aşamasında, bilgisini ve emeğini benimle paylaşan, sevgisi, desteği ve özverisi ile her zaman yanımda olan değerli hocam, ablam Dr. Derya KOCAKAYA'ya,

Tıp fakültesi yıllarından itibaren bilgi birikimi, bilgisini aktarmadaki ustalığı ve klinik yaklaşımları ile eğitimimize olan ölçülemez katkıları için Prof. Dr. Sait KARAKURT'a,

Öğrencilik ve asistanlık eğitimimiz süresince bilgisini ve deneyimlerini bizlerle paylaşan Prof. Dr. Turgay ÇELİKEL, Prof. Dr. Berrin CEYHAN, Prof. Dr. Emel ERYÜKSEL'e,

İntörn hekim ve asistan hekimlik serüvenimde duruşuna ve bilgisine hayran olduğum hocam, ablam Doç. Dr. Şehnaz Olgun YILDIZELİ'ne

Öğrencisi olmaktan ve aynı çatı altında çalışmaktan gurur duyduğum, uzmanlık alanında önde gelen isimlerden olan ve dünya literatürüne katkı sağlayacak mesleki deneyimini tez çalışmamda benimle paylaşan hocam Prof. Dr. Bedrettin YILDIZELİ'ne,

Eğitim sürecimizde bilgisi ve desteği ile yanımızda olan ağabeylerim Doç. Dr. Baran BALCAN, Dr. Hüseyin ARIKAN, Dr. Ozan KOCAKAYA, Dr. Caner ÇINAR'a,

Asistanlık eğitimi ve COVID pandemisi sürecinde her türlü zorluğa birlikte göğüs gerdiğimiz canım çalışma arkadaşlarım Dr. Özge Can BOSTAN, Dr. Zeynep MERCANCI, Dr. Cansu Ünlü YILDIZ, Dr. Duygu Vezir, Dr. Shahab GHİVİ, Dr. Ezgi Baysal ÇORBACI, Dr. Semih Kayacı, Dr. Can Ömür, Dr. Halime Mualla NİZAM, Dr. Yahya ABDULRAHMAN ve aramıza katılan yeni asistan arkadaşlarıma,

Kendimi hep parçası hissettiğim ve zor günleri beraber atlattığımız Marmara İç Hastalıkları'nda asistanlık yapan canım eş kıdemlerim, Dr. Ezgi ŞİMŞEK, Dr. Tuğba Tolu BÜLTE, Dr. Deniz ERALP, Dr. Hilal Sağıroğlu ÜSTÜN, Dr. Seda JERAL, Dr.

Selma Şengün HOYUR, Dr. Hazal ŞALVA ve efsane çömezim, bana kardeş olan Dr. Aylin YILMAZ'a,

Ömür boyu can dostlarım, Burcu Demir ASRAV, Dr. Kübra YILMAZ, Dr. Başak Usta GÜNDÜZ, Dr. Mine Elif Türe Sözer, Dr. Olgu MİSİR'a

Doğduğum günden beri emekleri ve sevgileri ile bugünlere gelmemi sağlayan, beni hep şanslı hissettiren, zor günleri hep omuz omuza atlattığımız ve hayattaki en önemli şeyin sağlıklı birlikte bir aile olmak olduğunu bana öğreten canım annem Lale TURAN ve canım babam Yalçın TURAN'a, hayattaki en değerli varlığım biricik kardeşim Oğuzhan TURAN ve değerli eşi, kardeşim Merve ŞİMŞEK'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimle.

Dr. Burcu TURAN,
Ağustos 2022, İstanbul

ÖZET

Amaç: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) masif, tekrarlayan ve /veya organize olan trombüslerin ya da damar duvarı yeniden biçimlenmesinin (remodelling) pulmoner damarları tıkaması ve kan akışını yavaşlatması sonucunda oluşan prognozu kötü bir hastalıktır. Hastalıkta pulmoner damar direnci artar, pulmoner arter basıncı yükselir ve hastalık ilerleyerek sağ kalp yetersizliği ve ölümle sonlanır. Hastalar Pulmoner Endarterektomi (PEA) operasyonu ile etkin şekilde tedavi edilebilir. Cerrahiye uygun olmayan hastalar içinse medikal ve girişimsel tedaviler mevcuttur. Solunum fonksiyon testi (SFT) ve karbon monoksit difüzyon testi (DLCO) KTEPH için tanısal olmamakla birlikte, tanı aşamasında diğer pulmoner hipertansiyon nedenlerinin dışlanması amacı ile sıklıkla yapılmaktadır. Ciddi pulmoner hipertansiyon (PH) varlığında difüzyon kusuru meydana gelmektedir. Operasyon öncesi yapılan SFT ve DLCO' nun bozukluk derecesi ve vasküler proksimal/distal tutulum seviyeleri arası ilişki gösterilmemiştir. Çalışmamızda KTEPH tanılı hastalarda pre-operatif SFT ve DLCO parametreleri ile post-operatif endarterektomi materyalinin trombüs seviyesi arası ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Merkezimize pulmoner endarterektomi yapılmak üzere sevk edilmiş ve PEA kararı verilen KTEPH hastaların pre-operatif dönemde yapılan SFT ve DLCO parametreleri ile endarterektomi materyalinin trombüs seviyeleri ve hastaların hemodinamik parametreleri, ekokardiyografi verileri ile fonksiyonel sınıfları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 143 hasta dahil edildi. Hastaların 63'ü erkek (%44,1), 80'i ise kadındı (%55,9). SFT sonucuna ulaşılabilen 130 hastadan 94'ünün DLCO testi mevcuttu. KTEPH tanısı ile merkezimizde PEA yapılmış 143 hastanın PEA materyallerinin anatomik sınıflamasına göre dağılımı incelendiğinde trombüs anatomik düzeyi Seviye 1 (ana dal) olan 27 hasta (%18,9), Seviye 2 (lober) olan 58 hasta (%40,6), Seviye 3 (segmenter) olan 46 hasta (%32,2) ve Seviye 4 (subsegmenter) olan 12 hasta (%8,4) mevcuttu. PEA materyallerinin anatomik sınıflamasına göre solunum fonksiyon test sonuçları değerlendirildiğinde, beklenen FEV₁ (litre-L) ortalama değerleri PEA materyali Seviye 1 olan hastalarda 2,05±0,55 L, Seviye 2'de

2,29±0,95 L, Seviye 3 trombüsü olanlarda 2,10±0,76 L ve Seviye 4 olan hastalarda 2,86±1,33 L olarak bulundu ($p=0,053$). Difüzyon testleri parametreleri değerlendirildiğinde ise; Seviye 1 trombüsü olan hastalarda ölçülen ortalama DLCO_SB (ml/(dk*mmHg,)) %60,5±28,27 Seviye 2 olan hastalarda %67,11±22,06, Seviye 3 olanlarda %66,19±18,41 ve Seviye 4 trombüsü olanlarda %84,25±23,40 olarak saptandı ($p=0,107$). DLCOcSB ölçümlerinde ise Seviye 1 trombüsü olan hastalarda %60,38±28,98, Seviye 2'de %65,88±20,85, Seviye 3 olanlarda %65,29±18,32 ve Seviye 4 trombüsü olan hastalarda %85±21,42 olduğu görüldü ($p=0,07$).

Sonuç: Çalışmamız sonunda, KTEPH nedeni ile PEA operasyonu yapılan hastaların preoperatif dönemde yapılan SFT ve DLCO test parametreleri ile trombüs anatomik sınıflandırması arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Hastaların SFT ölçümlerinde litre olarak FEV 1 değerleri ana dal ve segmenter trombüsü olanlarda daha düşük olma eğiliminde bulunmuş ancak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. DLCO ölçümlerinde ise trombüs seviyesi daha proksimal düzeyde olduğunda, diğer bir deyişle subsegmenter düzeyden ana pulmoner arter dallarına doğru ilerledikçe) istatistiki olarak anlamlı olmaya eğilimi olan bir düşüş izlenmiştir. Eş zamanlı olarak incelenen klinik parametrelerde ise 6 metre yürüme testi mesafesinin subsegmenter düzeyde trombüsü olan hastalarda daha uzun olmaya eğilimli olduğu görülmüştür. Ayrıca sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen hemodinamik verilerde ise ana pulmoner arterde trombüsü olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuş ancak bu veri ile solunum test parametreleri arasında bir ilişki gösterilememiştir. Sonuç olarak çalışmamızda literatürün aksine, distal hastalığı olan ve belirgin mikrovaskülopatinin tanımlandığı hastalarda değil de ana pulmoner arterlerde trombüsü olan hastalarda DLCO seviyelerinin daha düşük olma trendinde olması kafa karıştırıcıdır. Bu nedenle bu konuda daha fazla hasta sayısına sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Pulmoner emboli, Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, Pulmoner endarterektomi, Solunum fonksiyon testi, Karbon monoksit difüzyon testi

ABSTRACT

Objective: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is characterized by large, recurring, and/or structured vascular wall thrombi. As a result of remodeling that obstructs pulmonary arteries and reduces blood flow, the disease has a dismal prognosis. The condition advances gradually, leading to right heart failure and death, as a result of increased pulmonary vascular resistance and pulmonary artery pressure. Patients can be effectively treated with pulmonary endarterectomy (PEA). For individuals who are not candidates for surgery, medical and interventional treatments are offered. Although defects in diffusion capacity develop in the presence of severe pulmonary hypertension, the pulmonary function tests (PFT) and carbon-monoxide diffusion breathing test (DLCO) are not employed for the diagnosis of CTEPH. PFT and DLCO tests are conducted preoperatively to rule out other comorbidities and pulmonary conditions. The relation between the degree of impairment in PFT and DLCO tests performed before the operation and vascular proximal/distal involvement levels has not been shown before. The purpose of this study was to investigate the association between preoperative PFT and DLCO tests and postoperative endarterectomy thrombus levels in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Methods: Retrospective evaluation of preoperative PFT and DLCO parameters and post-operative vascular involvement levels were performed in CTEPH patients who were transferred to our center for pulmonary endarterectomy and underwent PEA. Hemodynamic parameters, echocardiography results and functional status were also recorded.

Results: 143 patients were included in the study. Of the patients, 63 (44.1%) were male and 80 (55.9%) were female. Of the 130 patients whose PFT results were available, 94 had DLCO test results also. When the distribution of PEA materials according to the anatomical classification of 143 patients who underwent PEA in our center with the diagnosis of CTEPH was examined, there were 27 patients (18.9%) with thrombus anatomical level 1 (main branch), 58 patients (40.6%) with Level 2 (lobar), 46 patients (32.2%) with 3 (segmental) and 12 (8.4%) patients with Level 4 (subsegmental) thrombus. When pulmonary function test results are evaluated

according to the anatomical classification of PEA materials, median expected FEV₁ (liter-L) values are 2.05 ± 0.55 L in patients with PEA material Level 1, 2.29 ± 0.95 L in Level 2, 2.10 ± 0.76 L in patients with Level 3 thrombus and 2.86 ± 1.33 L in Level 4 (**p=0.053**) thrombus. When the diffusion test parameters were evaluated; the mean DLCO (ml/(min*mmHg)) measured in patients with Level 1 thrombus was $60.5 \pm 28.27\%$, $67.11\% \pm 22.06\%$ in patients with Level 2, $66.19 \pm 18.41\%$ in patients with Level 3, and it was found to be $84.25 \pm 23.40\%$ in patients with level 4 thrombus (**p=0.107**). In DLCOcSB (ml/(min*mmHg)) measurements, $60.38\% \pm 28.98\%$ in patients with Level 1 thrombus, $65.88\% \pm 20.85\%$ in Level 2, $65.29 \pm 18.32\%$ in Level 3 patients, and it was observed that it was $85 \pm 21.42\%$ in patients with level 4 thrombus (**p=0.07**).

Conclusion: No significant relationship could be demonstrated between the PFT and DLCO test parameters performed in the preoperative period and the anatomical classification of thrombus. In the PFT measurements of the patients, the FEV₁ values in liters tended to be lower in those with major and segmental thrombi, but did not reach a significant level. A statistically significant decrease was observed in DLCO measurements when the thrombus level was at a more proximal level, in other words, as it progressed from the subsegmental level to the main pulmonary artery branches. In the clinical parameters examined simultaneously, it was observed that the 6-meter walking test distance tended to be longer in patients with subsegmental thrombus. In addition, hemodynamic data measured by right heart catheterization was found to be statistically significantly lower in patients with thrombus in the main pulmonary artery, but no relationship could be shown between this data and respiratory test parameters. In conclusion, contrary to the literature, it is confusing that DLCO levels tend to be lower in patients with thrombus in the main pulmonary arteries, not in patients with distal disease and prominent micro-vasculopathy, in our study. Therefore, prospective studies with larger number of patients are needed on this subject.

KEYWORDS: Pulmonary embolism, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary endarterectomy, pulmonary function test, carbon monoxide diffusion test

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	iii
ANAHTAR SÖZCÜKLER:	iv
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR VE SİMGELER	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar	xi
RESİMLER.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH).....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2. Klinik.....	3
2.1.3.Tanı	5
2.1.4. Tedavi.....	6
2.2. Solunum Fonksiyon Testleri	9
2.2.1. Statik akciğer volümleri ve tanımları:.....	10
2.2.2. Spirometri.....	11
2.2.3. Difüzyon Testleri	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Hasta Seçimi ve Yöntem.....	20
3.2. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	21
3.3. Etik Kurul Onayı	22
3.4. İstatiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ	32
7. KAYNAKLAR	33

KISALTMALAR VE SİMGELER

KTEPH: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

PH: Pulmoner Hipertansiyon

PEA: Pulmoner endarterektomi

VTE: Venöz Tromboembolizm

PAH: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

PKUB: Pulmoner Kapiller Uç Basıncı

PVD: Pulmoner Vasküler Direnç

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

İPF: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

DLCO: Karbon monoksit difüzyon testi

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

sPAB: Sistolik Pulmoner Arteriyel Basıncı

PTE: Pulmoner Tromboemboli

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans

PBTA: Pulmoner BT Anjiyografi

ECMO: Ekstra Korporeal Membran Oksijenasyon

NYHA: New York Kalp Cemiyeti

PDE-5: Fosfodiesteraz Tip 5

NT-proBNP: N-terminal B-tipi Natriüretik Peptid

ATS: American Thoracic Society- Amerikan Toraks Cemiyeti

ERS: European Respiratory Society – Avrupa Solunum Derneği

FRC: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite

ERV: Ekspiratuar Rezerv Volüm

IC: İnspiratuar Kapasite

RV: Rezidüel Volüm

TV: Tidal Volüm

TLC: Total Akciğer Kapasitesi

BTPS: BT:vücut ısısı, P:basınç, S:sature olmuş su buharı

VC: Vital Kapasite

SVC: Yavaş Vital kapasite

FVC: Zorlu Vital Kapasite

FIVC: Zorlu İnspiratuar Vital Kapasite

FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

LLN: Lower Limit of Normal

FEF: Ekspiratuar Akım Hızı

FEF 25-75%: Maksimal Ekspirasyon ortası akım hızı



ŞEKİLLER

Şekil 1: Akım-volüm halkası

Şekil 2: Ventilatuvar bozuklukların volüm-zaman grafisindeki ve maksimum ekspirasyon eğrisindeki paternleri



TABLÖLAR

Tablo 1: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda risk faktörleri

Tablo 2: KTEPH hastalarının genel demografik ve klinik verileri ile solunum fonksiyon ve hemodinamik parametreleri

Tablo 3: Endarterektomi trombüs materyallerinin anatomik sınıflamaya göre dağılımı

Tablo 4: PEA materyallerinin anatomik sınıflamasına göre solunum fonksiyon parametrelerinin dağılımı



RESİMLER

Resim 1: Ana Pulmoner Arter

Resim 2: Lober Arter

Resim 3: Segmenter Arter

Resim 4: Subsegmenter Arter



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner hipertansiyon (PH) tanımı; tek bir hastalık veya patolojiyi değil heterojen bir hastalık grubunu temsil eden bir terimdir. PH şüphesi varlığında transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile değerlendirme ilk basamak olsa da tanı, hemodinamik olarak konur. İstirahat halinde yapılan sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) ≥ 25 mmHg olması PH tanısını koydurur (1). Bununla birlikte düzenlenen son Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda sağlıklı bireylerde pulmoner arter basıncı üst limitine ilişkin kanıtlar nedeniyle PH tanımı için oPAB >20 mmHg değerinin sınır olarak alınması önerilmiştir (2).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tanımı ise hemodinamik olarak oPAB değerinin ≥ 25 mmHg olmasına ek olarak pulmoner kapiller uç basıncının (PKUB) ≤ 15 mmHg ve pulmoner vasküler direncin (PVD) >3 Woods Ünitesi (WU) bulunduğu prekapiller pulmoner hipertansiyon grubunu tanımlamaktadır. PAH tanısının kesinleştirilmesi için akciğer hastalıkları ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) gibi diğer prekapiller pulmoner hipertansiyon nedenlerinin dışlanmış olması gerekmektedir (1, 3).

Epidemiyolojik olarak tüm PH gruplarının görülme sıklığını içeren ve toplumda PH' nın gerçek prevalansını yansıtan net bir veri bulunmamaktadır. Ancak PH' nın en sık nedeninin Grup 2 Pulmoner Hipertansiyon, yani sol kalp hastalıklarına bağlı PH olduğu düşünülmektedir (1, 4). Öte yandan PAH' ın sıklığı ve sağ kalımını belirlemek için birçok uluslararası çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar doğrultusunda PAH insidansının yılda 5-10 olgu/milyon olduğu, prevalansının ise 15-60 olgu/milyon olduğu tespit edilmiştir (1).

Pulmoner hipertansiyon şüphesi ile SKK yapılmak üzere referans merkezlere yönlendirilen hastaların dahil edildiği çalışmalarda olguların büyük kısmını Grup 1 PAH hastaları oluşturmaktadır (5). Ülkemizden bildirilen bir prevalans çalışmasında olguların %61-69' unun Grup 1 PAH olgularının oluşturduğu, ikinci sıklıkta ise Grup 4 KTEPH olgularının yer aldığı görülmüştür (6).

Pulmoner hipertansiyon prognozu klinik grup ile ilişkilidir, sol kalp hastalığına bağlı PH ve KTEPH sağ kalımı, Grup 1 PAH olgularından daha iyi olup en kötü prognozun kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve idiyopatik pulmoner fibrozis

(İPF) gibi akciğer hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyonda olduğu görülmektedir (5, 6).

Prekapiller pulmoner hipertansiyonun önemli nedenlerinden biri; yaygın, tekrarlayan veya yapılandırılmış trombüslerin yanı sıra damar duvarının yeniden şekillenmesi (remodelling), pulmoner damarların tıkanması ve yavaş kan akışı ile karakterize edilen kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyondur (KTEPH). Kötü bir prognoza sahip olan (7) KTEPH’ de pulmoner damar direnci artar, pulmoner arter basıncı yükselir ve hastalık ilerleyerek sağ kalp yetersizliği ve ölümle sonuçlanır. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona özgü muayene bulgusu veya semptom olmaması nedeni ile tanısı çoğu zaman gecikmektedir. Venöz tromboembolizm (VTE) geçirmiş ve ilerleyici nefes darlığı mevcut olan her olguda KTEPH tanısı düşünülmelidir (8). Pulmoner endarterektomi (PEA), KTEPH tanılı hastalarda en etkin tedavi şeklidir. Cerrahiye uygun olmayan hastalar için ise medikal ve girişimsel tedaviler mevcuttur. KTEPH tanısı yaklaşımları ilk olarak pulmoner hipertansiyon şüphesi olan hastalarda TTE ile başlar ve ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ile perfüzyon defektlerinin saptanması ile desteklenir. Pulmoner bilgisayarlı tomografi (BT) Anjiyografi (PBTA) özellikle trombüs yerleşimlerini de değerlendirebildiğinden tanıda önemli bir yere sahiptir (9). KTEPH şüphesi yüksek olgular ilgili merkezlere yönlendirilmeli ve SKK ile gereklilik halinde pulmoner anjiyografi ile değerlendirilmelidir (10). Solunum fonksiyon testi (SFT) ve karbon monoksit difüzyon testi (DLCO) KTEPH açısından tanısal testler olmamakla birlikte ciddi pulmoner hipertansiyon varlığında difüzyon kusuru meydana gelebilmektedir (11-13). Ayrıca eşlik eden diğer komorbiditelerin ve PH ayırıcı tanısında yer alan akciğer hastalıklarının dışlanması amacı ile bu hastalara SFT ve DLCO testleri yapılması önerilmektedir.

KTEPH hastalarında operasyon öncesi yapılan SFT ve DLCO test parametreleri ile vasküler proksimal/distal tutulum seviyeleri arasında herhangi bir ilişki literatürde gösterilmemiştir. Bu çalışmada Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon tanısı ile PEA operasyonu yapılmış hastaların pre-operatif dönemde yapılan SFT ve DLCO test parametreleri ile post-operatif endarterektomi materyallerindeki trombüs anatomik seviyeleri ve klinik ve hemodinamik verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH)

2.1.1 Tanım

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), rekanalize olmamış tromboembolik hastalıktan kaynaklanan pulmoner arter obstrüksiyonu nedeniyle pulmoner hipertansiyonun (PH) meydana geldiği bir durumdur (14, 15). KTEPH, pulmoner arterlerin kalıcı tıkanması ve ilerleyici vasküler yeniden şekillenme (remodelling) sonucu ortaya çıkar. KTEPH ile başvuran tüm hastalarda akut pulmoner emboli öyküsü olmayabilir (16).

KTEPH, akut pulmoner embolinin geç bir komplikasyonudur ve Grup 4 Pulmoner Hipertansiyon (pulmoner arter obstrüksiyonuna bağlı PH) olarak sınıflandırılır (14, 15). Hastalar nadiren, pulmoner arterlerin yaygın obstrüksiyonu dahil olmak üzere KTEPH' in klinik ve tanısal özellikleri ile başvurmalarına rağmen pulmoner hipertansiyon klinik tabloya eşlik etmeyebilir. Bu hastalar klasik KTEPH hastalarına benzer şekilde yönetilse de KTEPH olarak sınıflandırılmamalı, bunun yerine kronik tromboembolik hastalık olarak adlandırılmalıdır (17).

KTEPH'in pulmoner hipertansiyonun bir nedeni olarak tanımlanması, diğer PH sınıflarından farklı bir tedavi stratejisine sahip olması nedeni ile önemlidir (14, 15).

2.1.2. Klinik

KTEPH' e spesifik muayene bulgusu veya semptom yoktur. Bu durum çoğu zaman tanı gecikmesine neden olur. Venöz tromboembolizm (VTE) geçirmiş ve ilerleyici nefes darlığı tanımlayan her olguda KTEPH de tanılar arasında düşünülmelidir. Diğer pulmoner hipertansiyon nedenlerinde olduğu gibi, efor ile ilerleyici dispne, KTEPH' in en yaygın belirtisidir. Hastalar ayrıca halsizlik, senkop, hemoptizi ve sağ kalp yetmezliği belirtileri ile de prezente olabilir.

KTEPH tanısı alan kişilerin yaklaşık %25'inde belgelenmiş bir akut pulmoner emboli öyküsü olmamasına rağmen, klinik olarak aşikâr akut pulmoner emboli öyküsü olan tüm olgularda KTEPH araştırılmalıdır.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişimini kolaylaştıran bazı klinik risk faktörleri Tablo 1’de tanımlanmıştır.

Tablo 1. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Risk Faktörleri

Klinik risk faktörleri • Geçirilmiş PTE • Yaş >70 ya da çok genç yaş • Büyük perfüzyon defektleri • İdiyopatik PTE • sPAB>50 mmHg (TTE ile ölçülen) Trombotik risk faktörleri • Antifosfolipid antikor sendromu/Lupus antikoagülanları • Faktör VIII artışı (>230 IU/dL) • Disfibrinojenemi	Medikal risk faktörleri • Miyeloproliferatif hastalıklar • Enfekte ventrikülo-atriyal şant • Splenektomi • Kanser • Kronik inflamatuvar barsak hastalığı • Tekrarlayan VTE • Kronik osteomyelit • Tiroid hastalıkları Genetik risk faktörleri • “0” dışı kan grubu • HLA polimorfizmleri • Anormal endojen fibrinolizis
--	---

PTE: pulmoner tromboembolizm; VTE: venöz tromboembolizm, TTE: transtorasik ekokardiyografi, HLA: insan lökosit antijeni

Cerrahi operasyonlar, ventrikülo-atriyal şantlar, kronik inflamatuvar barsak hastalığı ve kronik osteomyelit KTEPH için en sık saptanan önemli klinik risk faktörleridir ve bu riskler sonucu oluşmuş KTEPH' in prognozu kötü seyretmektedir (18-21). Hastalık ilerledikçe hipoksemi derinleşir ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artar. Klinik olarak şüphelenilen hastalarda, henüz hipokseminin belirginleşmediği dönemde, altı dakika yürüme testi ile oluşan oksijen desatürasyonu uyarıcı olmalıdır. Spirometrik inceleme genellikle normaldir. Difüzyon kapasitesi (DLCO) hafif-orta düzeyde düşük olabilir (11-13, 22). Klinik bulgularla KTEPH tanısından kuşkulanan her hastadan akciğer grafisi, transtorasik ekokardiyografi ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi istenmelidir (9).

2.1.3.Tanı

KTEPH ön tanısı ile değerlendirilen bir hastada tanı koydurucu testlerin yanı sıra yapılan diğer tetkikler, hem tanıyı desteklemek ve ayırıcı tanı yapmak hem de takip amacı ile istenmektedir. Tanıda akciğer grafisinin yeri olmamakla beraber görüntü normal olabileceği gibi, hiler dolgunluk veya oligemi bulguları mevcut olabilir (11, 22). Ekokardiyografik değerlendirmede sağ kalp yüklenme ve disfonksiyonu ile birlikte sistolik pulmoner arter basıncında artış saptanır (11, 22, 23).

KTEPH' i saptamak veya ekarte etmek için yüksek duyarlılığa ve yaklaşık %100'lük bir negatif prediktif değere sahip olan ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi tanıda yer almalıdır (9, 22). BT anjiyografi; mozaik perfüzyon paterni, pulmoner arterlerin kısmen veya tamamen tıkanması ve intraluminal bantlar ve ağlar gibi KTEPH' in tipik özelliklerini içerebilir. Ancak bilgisayarlı tomografide bu bulguların saptanmaması KTEPH tanısını ekarte ettirmez.

Kontrastlı manyetik rezonans (MR) görüntüleme, çok detektörlü BT anjiyografi olanağının olmadığı durumlarda alternatif olarak kullanılabilir (9).

Pulmoner arter basıncında transtorasik ekokardiyografi ile artış saptanan ve kronik tromboembolinin söz konusu olduğu hastalarda, sağ kalp kateterizasyonu yapılarak, pulmoner hipertansiyon tanısı kesinleştirilmelidir. Ayrıca hemodinamik

veriler (Pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler direnç, kardiyak indeks) değerlendirilmelidir.

Pulmoner anjiyografi, sağ kalp kateterizasyonu ile birlikte KTEPH tanısında ve cerrahiye uygun vakaların seçiminde “altın standart” olarak kabul edilmektedir (24). Ancak klinik şartlarda invaziv bir girişim olması nedeni ile öncelikle ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ile tanı doğrulanmalı, sonrasında cerrahiye uygunluk açısından hasta, yüksek kaliteli çok detektörlü spiral BT anjiyografi veya MR anjiyografi ile değerlendirilmelidir. Ancak yine de hem tanının doğrulanması hem de cerrahiye uygunluğun değerlendirilmesi açısından altın standart yöntem konvansiyonel pulmoner anjiyografidir teşhis etmek için altın standart yöntemdir (10).

En az üç aylık etkin antikoagülan tedaviye rağmen aşağıdaki tanı kriterlerinin mevcudiyetinde KTEPH tanısı kesinleşir (8, 25):

1. Pulmoner hipertansiyon semptomlarının hastada mevcut olması
2. Sağ kalp kateterizasyonunda ortalama PAB ≥ 25 mmHg, Pulmoner kapiller uç basıncının (PKUB) ≤ 15 mmHg olması veya ölçülemeyen PKUB varlığı
3. Pulmoner arterlerde (ana, lobar, segmenter veya subsegmenter) kronik/organize trombüsün görüntüleme ile dökümente edilmesi.

2.1.4. Tedavi

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyondan şüphelenilen herhangi bir hasta, tanının doğrulanabilmesi ve en iyi tedavi yolunun seçilebilmesi için deneyimli bir pulmoner hipertansiyon kliniğine hızla sevk edilmelidir (10).

KTEPH tedavisinde ilk adım, yüksek kanama riski taşımayan hastalarda, hemen antikoagülan tedaviye başlamaktır. Kanama riski yüksek olanlarda, kanama riski ortadan kalkana kadar ve/veya yeterli antikoagülasyon sağlanana kadar inferior vena kava filtresi yerleştirilebilir.

Pulmoner endarterektomi (PEA), kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu (KTEPH) olan hastalar için tek kesin tedavidir (8, 10, 22, 25). Bununla birlikte, PEA önemli bir göğüs cerrahi operasyonudur ve ideal adayların seçilmesi başarı açısından kritik öneme sahiptir.

Medikal tedavi küratif değildir ve genellikle ameliyat adayı olamayan veya PEA sonrası kalıcı PH olan veya ameliyat olmayı reddeden hastalar için tercih edilmektedir.

2.1.4.1.Pulmoner endarterektomi

Uygun hastalarda uygulanan PEA, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon için en etkili tedavidir. PEA, genel anestezi altında sternotomi ve kardiyopulmoner baypas ile bilateral olarak gerçekleştirilir. Majör pulmoner arterlerde ve proksimal segmental arterlerde yapılandırılmış kronik santral trombüsü olan hastalar ile ortalama PAB ve PVD değerleri yüksek olan hastalar, pulmoner endarterektomi için en iyi adaylardır. Preoperatif PVD >12,5 WU olan hastalarda mortalite yüksek (>%20) olmasına rağmen, PEA kontrendike kabul edilmemiştir (8, 10, 22, 26). İlerlemiş KOAH, koroner arter hastalığı gibi ek hastalıkların varlığında trombüs yerleşimi santral olmasına rağmen PEA kararı 'kar-zarar oranı' esas alınarak verilmelidir. Öte yandan eşlik eden koroner arter hastalığı veya kalp kapak hastalığı varsa aynı seansta kalp ameliyatları da yapılabilir. İleri ya  cerrahi riskleri artırsa da PEA için bir kontrendikasyon olu urmaz (27, 28).

Trombüs distal yerleşimli ise ve küçük damar vaskülopatisi baskın ise PEA  n planda d   n lmemelidir. Sintigrafideki perfüzyon kusurları ile hemodinamik bulgular arasında uyumsuzluk olduğunda veya yeni eklenen perfüzyon kusuru olmadığında; hemodinamik veriler k t le irse küçük damar hastalığından   phelenilmelidir. Bu hastalar merkezlerin deneyimine göre değerlendirilmeli, mümkünse cerrahi açıdan ikinci bir görüş alınmalı ve medikal tedavi seçeneği göz önünde bulundurulmalıdır (29-31).

Merkezlerin deneyimlerine göre, cerrahi mortalite %2,2 ile %11,4 arasında değişmektedir (29-31). PEA' nın en önemli iki istenmeyen etkisi reperfüzyon akciğer hasarı ve kalıcı pulmoner hipertansiyondur (32). Pulmoner endarterektomiden sonra, kalıcı pulmoner hipertansiyon bireylerin %5 ila %33' nde görülebilir (32). Bu iki komplikasyon erken post-operatif dönemde mortalitenin en önemli nedenleridir. Ekstra korporeal membran oksijenasyonu (ECMO) desteği, oksijenasyon ve

hemodinamisi önemli ölçüde bozulmuş hastalarda mortaliteyi azaltır. Veno-arteriyal ECMO, hemodinamik desteğe ihtiyacı olan hastalarda, veno-venöz ECMO ise sadece hipoksinin olduğu durumlarda kullanılmaktadır (10).

2.1.4.2. Medikal Tedavi

KTEPH'de medikal tedavi almaya uygun olan hasta grupları aşağıda belirtilmiştir (33):

Küçük damar vaskülopatisi ve/veya distal trombüsleri olduğu için PEA açısından başarının düşük olacağı olgular: Trombüs ile tıkalı olmayan damarlarda meydana gelebilen vasküler yeniden şekillenme patolojik özellikler açısından PAH ile büyük benzerlik gösterir. Bu hastalar doğrudan medikal tedavi için değerlendirilmelidir

PEA için uygun oldukları halde hemodinamisi bozuk olan hastalar:

- Önemli derecede hemodinamik bozukluk
- Düşük fonksiyonel kapasite (NYHA Sınıf IV)
- Sağ kalp kateterizasyonu ile belirlenen ortalama PAB >50 mmHg, kardiyak indeksi 1200 dyn.s/cm⁵ olan hastalar

Bu hastalar medikal tedavi başlanmasını takiben (köprü tedavisi) kısa bir süre sonra PEA için yeniden değerlendirilmeli ve medikal tedavi ile hemodinamik bulgularda düzelme elde edilmişse gecikmeden PEA yapılmalıdır.

- Pulmoner endarterektomiye rağmen kalıcı pulmoner hipertansiyon gelişen hastalar: PEA hastalarının %10-15'inde klinik olarak şiddetli kalıcı PH görülür (11, 22, 34, 35).
- Post-operatif mortalite riskini artırabilecek önemli ek hastalıkları olan hastalar
- Pulmoner endarterektomiyi kabul etmeyen hastalar.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve PAH patogenezindeki benzer bulgular nedeniyle, bu hastalık grubunda PAH' a özgü ilaçların etkili olabileceği düşünülerek birçok çalışma yapılmıştır Prostanoidler, endotelin reseptör

antagonistleri (ERA) ve fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörü ilaçları kullanan çalışmalar bazı cesaret verici bulgular vermiş olsa da anlamlı bir hemodinamik veya klinik iyileşme sağlanmamıştır. Bu nedenle, bu ilaçları KTEPH tedavisinde kullanım endikasyonları yoktur (10, 22, 33-35). Yeni üretilen bir ilaç olan çözünür guanilat siklaz stimülatörü riosigat ile yapılan CHEST çalışmasında, bu ilaç tedavisinin fonksiyonel kapasiteyi, hemodinamik bulguları iyileştirdiği, PVD ve NT-proBNP' yi azalttığı ve 6 dakikalık yürüme mesafesini arttırdığı bulunmuştur (36).

Tıbbi bakım alan veya daha önce PEA geçirmiş kişilerde nüksü önlemek için ek oral antikoagülan ilaçlar alınmalıdır. Yeni oral antikoagülan ilaçların (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban), KTEPH hastalarında etkinlik ve güvenliklerine ilişkin yeterli kanıt bulunmadığından KTEPH hastalarında kullanımı önerilmemektedir. Tedavi edilmediğinde, kalıcı tromboembolik pulmoner hipertansiyon ilerleyerek sağ ventrikül yetmezliğine ve mortaliteye yol açar (37-39).

2.2. Solunum Fonksiyon Testleri

Akciğer hastalıklarının tanısında önemli yer alan solunum fonksiyon testlerinin (SFT) kişi ve teknisyen bağımlı olması nedeni ile doğru şekilde ve standartlara uygun olarak yapılması ve kişinin teste uyum sağlaması olmazsa olmaz kriterdir.

Solunum fonksiyon testleri spirometri adı verilen standart cihazlar kullanarak akciğer fonksiyonlarını ölçmeye yönelik yapılan tetkikleri tanımlar. SFT; açıklanamayan dispne, akciğer kaynaklı nefes darlığının kardiyak nedenlerden ayırt edilmesi, obstrüktif akciğer hastalıklarının restriktif ve vasküler akciğer hastalıklarından ayrımının yapılması, tedavi başarısının değerlendirilmesi, ameliyatlar öncesi risk belirlenmesi, iş görmezlik veya maluliyet açısından değerlendirme, mesleki veya çevresel maruziyetin akciğer üzerine etkilerinin değerlendirilmesi ile akciğer sağlığı veya hastalığı konusunda epidemiyolojik veya klinik araştırmalar için veri elde edilmesi amaçlı kullanılabilir.

SFT' nin mutlak kontra-endike olduğu durum, son bir ay içinde geçirilmiş miyokard infarktüsüdür. Rölatif kontra-endikasyonlar ise ATS/ERS rehberinde şu şekilde belirtilmiştir (40):

- Etiyolojisi belli olmayan hemoptizi
- Pnömotoraks
- Kararsız angina, yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü veya pulmoner emboli
- Torasik, abdominal veya serebral anevrizma
- Yakın zamanda geçirilmiş göz operasyonu, torasik ve abdominal cerrahiler
- Test performansını etkileyebilecek herhangi bir akut hastalık varlığı
- Demans veya konfüzyon

Spirometrilerin doğru ölçümü yapabilmesi için; cihazın uygunluğu, kalibrasyon kontrolü, ölçüm özellikleri, kabul edilebilirlik kriterlerine uygunluğu, tekrar edilebilirliğinin sağlanması, referans değerlerini içermesi ve değerlendirme olanağı sağlanması gerekmektedir.

Spirometri ile zorlu inspirasyon ve ekspirasyon sırasında dinamik akciğer volümlerinin ve kapasitelerinin zamanlı olarak ölçülmesi hedeflenir (41). Akciğerin tek kompartmanları volüm, birden fazla kompartmanı kapasite olarak tanımlanır. Statik akciğer volümleri, zamanla ilişkilendirmeden yapılan ölçümler olup total akciğer kapasitesi ve alt gruplarından oluşur. Dinamik akciğer volümleri ise zorlu solunum manevraları sırasında yapılan ölçümlerdir.

2.2.1. Statik akciğer volümleri ve tanımları:

“Akciğer volümü”, genellikle vücut pletismografisi, gaz dilüsyon veya arınma yöntemleri ile ölçülen akciğerler içindeki gaz volümünü tanımlar, total akciğer kapasitesi (TLC) ve alt gruplarını içerir (42, 43).

- **Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (FRC):** Tidal solunum esnasında soluk verme sonunda akciğerlerde bulunan gaz volümüdür.
- **Ekspiratuar Rezerv Volüm (ERV):** Tidal solunum esnasında ekspirasyon sonundan sonra (FRC seviyesi) maksimal bir ekspirasyonla çıkarken gaz volümüdür.

- **İnspiratuar kapasite (IC):** Normal soluk verme sonrası derin inspirasyonla alınan maksimum gaz volümüdür.
- **İnspiratuar Rezerv Volüm (IRV):** FRC seviyesinden sonra inspire edilen maksimum gaz volümüdür.
- **Rezidüel Volüm (RV):** Maksimal soluk verme sonrası (ekspirasyon hangi volümden başlarsa başlasın) akciğerde kalan hava volümüdür.
- **Tidal Volüm (TV veya VT):** İstirahat esnasında inspire ve ekspire edilen gaz volümüdür.
- **Total Akciğer Kapasitesi (TLC):** Maksimal soluk alma sonrası akciğerlerde bulunan hava volümüdür.
- **Kapasite (VC):** Maksimum inspirasyon sonrası yapılan zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava volümüdür (42).

2.2.2. Spirometri

Spirometri soluk alma veya verme sırasında oluşan akım ya da volüm değişikliklerini zamanın türevi olarak ölçen fizyolojik bir testtir. Pratik uygulamada en sık kullanılan solunum fonksiyon testidir ve endikasyonları oldukça geniştir (41, 44).

Standart spirometri manevrası maksimum ve derin bir inspirasyondan sonra yapılan maksimum zorlu ve hızlı bir ekspirasyondur. Bu manevra ile çeşitli spirometrik parametreler ölçülür. Günümüzde kullanılan spirometrelerin çoğu volüm-zaman grafisi yanında akım-volüm halkasını da çizebilmektedirler. Elde edilen spirometrik ölçümler bilgisayarda otomatik olarak BTPS'ye (BT:vücut ısısı, P:basınç, S:sature olmuş su buharı) göre düzeltilir (41).

2.2.2.1.Spirometri Parametreleri (VC, FVC, FEV, FEF, PEF)

- **Vital kapasite (Vital Capacity-VC):**

TLC düzeyine kadar derin inspirasyon yapıldıktan sonra derin ekspirasyon ile çıkarılan maksimum hava volümü olarak tanımlanır. FVC manevrası efora bağımlıdır

ve bu nedenle testin yapılması esnasında kooperasyon şarttır. (44-46). En aşağı üç, en fazla sekiz kabul edilebilirlik kriterini sağlayan FVC manevrası yaptırılması önerilir. Maximum 8 deneme sonunda güvenilir bir test sonucuna ulaşamadıysa test sonlandırılmalıdır. Kabul ve tekrar edilebilirlik kriterlerinin sağlandığı ölçümler beklenen değerler ile karşılaştırılır (yaş-boy-kilo-cinsiyet ve ırka uygun). İnspiryum hızlı ve derin olmalı ve TLC’de 1 saniyeden kısa süre beklenmelidir (47).

FVC iki yoldan elde edilebilir:

- 1- Ekspire edilen volümün zamana karşı gösterildiği volüm-zaman grafiği,
- 2- Hava akımının volüme karşı gösterildiği akım-volüm halkası (40, 45).

FVC manevrasını değerlendirirken hem akım-volüm halkası hem de volüm-zaman grafiği birlikte görüntülenmelidir (40). Akım-volüm halkası FVC manevrasının ilk bölümünde yapılan eforun şiddetini daha iyi gösterirken volüm-zaman grafiği FVC manevrasının son kısmı hakkında daha detaylı bilgi verir.

- **Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV₁)**

Maksimum inspirasyonun ardından yapılan zorlu ve hızlı ekspirasyonun birinci saniyesinde dışarı atılan hava hacmidir (40, 45). Sağlıklı bir bireyde birinci saniyede vital kapasitenin %70-80’i dışarı atılır. Normalde FEV₁ her yıl 30 mL azalır (sigara içende 45-90 mL). Genellikle büyük havayollarını yansıtan FEV₁, birim olarak litre veya mililitre ile ifade edilmesine rağmen bir akım parametresidir. Kooperasyon gerektirir ve efor bağımlıdır. Hava yolu obstrüksiyonu varlığında azalan FEV₁, restriktif patolojilerde ise FVC’deki azalmaya bağlı olarak azalır. FEV₁ kolay ölçüldüğü için ve havayolu dinamiğini yansıtan diğer parametrelere göre daha az değişkenlik gösterdiği için havayolu obstrüksiyonunu değerlendirmede ve şiddetini belirlemede en sık kullanılan parametredir. GOLD 2021 kılavuzunda hava yolu obstrüksiyonunun tanı kriteri post-bronkodilatör FEV₁/FVC <%70 olmasıdır.

- **FEV₁ /FVC (Tiffeneau oranı)**

Obstrüksiyon ile restriksiyonu ayırt etmek için kullanılan bir parametre olan FEV₁/FVC oranı sağlıklı bireylerde %70 ile 80 aralığındadır ve yaş ilerledikçe FEV₁, FVC’ye göre daha hızlı azaldığı için oran azalır. Bu nedenle yaşlılarda (>70 yaş)

FEV₁/FVC oranı için normal değer daha düşük kabul edilebilir. Obstrüksiyon varlığında FEV₁/FVC <%70 olarak kabul edilmiştir.

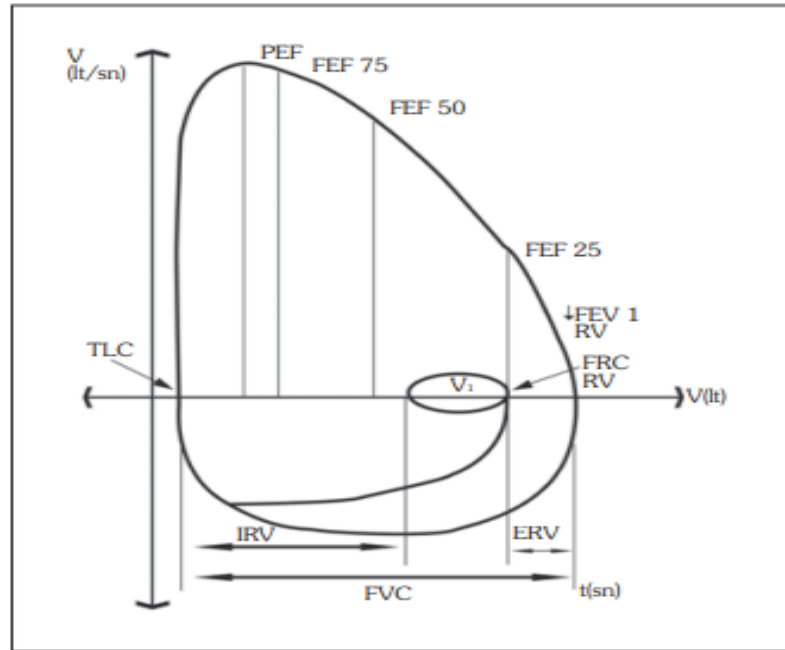
Hem obstrüksiyonun hem de restriksiyonun birlikte olduğu durumlarda da bu oran azalmaktadır. Obstrüksiyon ve restriksiyonun birlikte olduğu durumlarda (mikst patern) akciğer volümleri de değerlendirilmelidir.

FEV₁/FVC için sabit oran (%70) kullanmak genç hasta grubunda obstrüksiyonun atlanmasına neden olabileceği gibi 70 yaş üzerinde de olduğundan daha fazla obstrüksiyon tanısı konmasına neden olabilir (48).

2.2.2.2. Akım-Volüm Halkasının Önemi

Akım-volüm halkası iki bölümden meydana gelir:

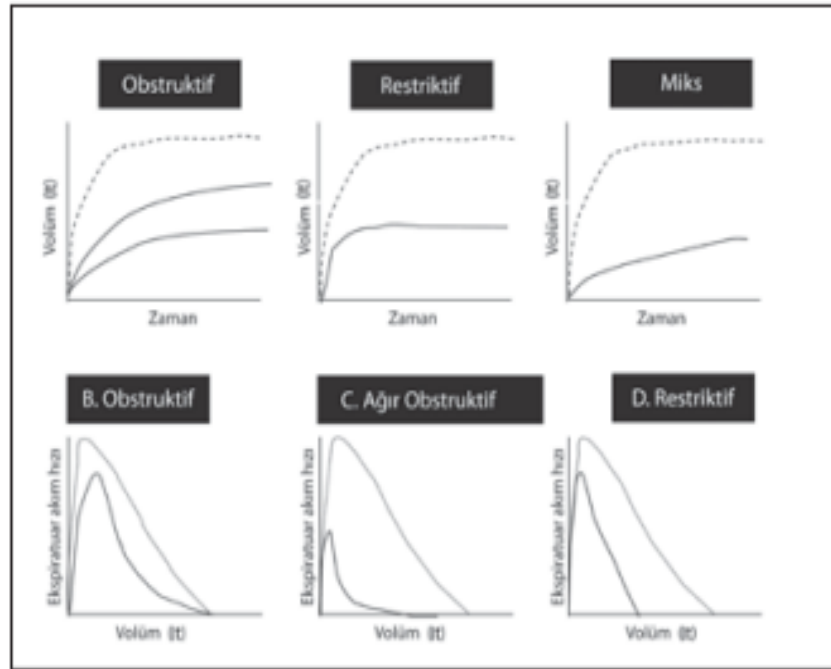
- 1) Total akciğer kapasitesinde hızlı ve zorlu maksimum bir ekspiryumla rezidüel volüm seviyesine kadar süren maksimum ekspirasyon eğrisi;
- 2) Rezidüel volüm seviyesinden başlayan derin ve hızlı maksimal bir inspiryumla total akciğer kapasitesi seviyesine kadar süren maksimum inspirasyon eğrisi (41) (Şekil 1).



Şekil 1. Akım-volüm halkası

Akım-volüm halkasının şeklindeki değişiklikler havayolu obstrüksiyonunun tanısı ve lokalizasyonunu değerlendirmede çok önemlidir. Havayolu kısıtlanması, restriksiyonu, obstrüksiyon ve restriksiyonun birlikte olduğu mikstpatern ve obstrüksiyonun erken döneminde oluşan patolojilerin anlamak için hastanın yaptığı testin akım-volüm halkası ile olması gereken eğrinin karşılaştırılması yol göstericidir. Obstrüktif ve restriktif hastalıklarda ekspiratuar akım-volüm eğrisinin ve volüm-zaman grafiğinin tipik görünümü tanı koydurucudur (41) (Şekil 2).

- **Normal akım-volüm eğrisi:** Maksimal ekspiratuar akımla hızlı bir yükselme ve takiben havanın tamamen ekshale edilmesine kadar süren lineer bir düşüş ile karakterizedir.
- **Havayolu obstrüksiyonunda akım-volüm eğrisi:** Eğrinin eğiminde azalma ve ekspirasyon süresinde uzama gözlenirken eğrinin ikinci kısmında konkav bir iniş ile karakterizedir. Obstrüksiyon arttıkça konkavlaşma daha da belirginleşir ve “x” eksenine doğru bir çukurlaşma görülür. Ekspirasyon eğrisinde rezidüel volüme yaklaştıkça ortaya çıkan bir kuyruk görünümü ise küçük havayollarındaki obstrüksiyonu düşündürür.



Şekil 2. Ventilatuvar bozuklukların volüm-zaman grafiğindeki ve maksimum ekspirasyon eğrisindeki paternleri

2.2.3. Difüzyon Testleri

Herhangi bir maddenin çok yoğun olduğu ortamdan az yoğun olduğu ortama geçişine difüzyon denir. Alveolokapillermembranın belirli bir basınç farkı ile belirli bir süre içinde bir gazı (O_2 veya CO_2) yüksek basınçtan alçak basınca hareket ettirme yeteneği, akciğer difüzyon kapasitesi olarak tanımlanır. Akciğerlerdeki alveoller ve kılcal damarlar arasındaki gaz alış verişi için gereken ana mekanizma, konsantrasyon farkından çok basınç gradiyenti ile gelişen difüzyondur (48, 49).

Karbon monoksitin (CO), hemoglobine bağlanma afinitesi oksijenden 210 kat daha yüksektir. Bu nedenle difüzyon kısıtlılığının değerlendirilmesinde belirteç olarak kullanılmaktadır. CO 'nun difüzyonunu sınırlayan faktör alveolokapiller membrandır. Ölçümü etkileyen faktörler test gazının fiziksel ve kimyasal özellikleri, alveol ve kapiller arası bariyerin uzunluğu ve kalınlığı, eritrosit hücre membranının difüzyona direnci ve test gazı ve hemoglobinin reaksiyon oranları ve pulmoner kapiller kan hacmidir. Difüzyon kısıtlılığı, karbon monoksitin bu mesafeden geçiş hızını saptayarak ölçülür (48, 50).

2.2.3.1. Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi (DLCO)

Karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) gaz değişiminin değerlendirilebildiği bir tekniktir. İnterstisyel akciğer hastalığı, obstrüktif hava yolu hastalıkları ve pulmoner vasküler hastalıklar gibi hastalıkların tetkiki ve takibinde sıklıkla tercih edilmektedir.

DLCO, karbon monoksit gibi difüzyon kısıtlı bir gazın alveolokapillermembrandan geçişini tanımlar. DLCO uygun şartlarda ($0^\circ C$, 760 mmHg ve nemin 0 olduğu koşullar) mLCO/dk/mm (STPD) olarak ifade edilir. Genel olarak, akciğerlerin gaz alışveriş kapasitesini gösterir (51, 52).

2.2.3.1.1. Tanımlar

DLCO_{adj}: Hemogloblin düzeyine göre düzeltilmiş DLCO değeri

KCO: Karbon monoksit transfer katsayısı

VI: İnspire edilen test gazının mL cinsinden hacmi.

VA: Alveoler hacimin mL olarak ifade edilmesi (DLCO ölçümü için kritik öneme sahiptir. VA'nın hesaplanmasında, alveolar gazın, maksimum akciğer hacmi içerisinde dağıldığı kabul edilir ve ölçüm için belirli bir hacimde toplanan ekshale gaz örneğinin bu maksimal akciğer hacmini temsil ettiği kabul edilir. VA, BTPS'ye göre düzeltilerek raporlanır ve daha sonra DLCO hesaplanması için STPB'ye göre düzeltilir (52).

2.2.3.1.2. DLCO çalışma prensibi

Akciğerlerde gazların difüzyonu pasif bir olaydır. Difüzyon, moleküllerin basıncının yüksek olduğu alandan düşük olduğu alanlara net geçişi olarak tanımlanır ve aktif enerji gerektirmemektedir.

Henry yasası, alveollerdeki oksijenin gaz halinden sıvı hale geçmesi gerektiğini belirtir. Oksijen surfaktan içinde çözüldükten sonra alveol epiteli, interstisyum ve kapiller endotelyumundan difüze olur. Sonunda bir kısmı plazmaya geçer, bir kısmı plazmada çözünmüş halde kalır ve bir kısmı da eritrositte hemoglobin ile birleşir. Daha sonra oksijen kan ile birlikte diğer dokulara taşınır. Dokulardaki oksijen ise eritrositten, plazma, kapiller endotelyum, interstisyum, doku hücre membranı ve hücre içinden mitokondriye difüze olur.

1855'te Adolf Fick dokular arasındaki difüzyon kurallarını tanımlamıştır. Fick Yasası olarak adlandırılan bu kurallara göre bir gazın bir dokudan transfer hızı, dokunun yüzey alanı ve gazların parsiyel basınç farkı ile doğru, doku kalınlığı ile ters orantılıdır. Bu kılavuzlar ayrıca akciğerdeki difüzyonu karakterize etmek için de kullanılır. Alveolo-kapiller membrandan oksijenin geçişi, yüzey alanı ile doğru, membranın kalınlığı ile ters orantılıdır. Yüzey alanında veya membran kalınlığında meydana gelebilecek değişiklikler, akciğerin difüzyonunu olumlu ya da olumsuz yönde etkiler. Ek olarak, dokunun ve gazın özelliklerine bağlı olan bir difüzyon sabiti, difüzyon transfer hızı etkileyen bir faktördür. Difüzyon sabiti gazın transfer hızı ile doğru orantılıdır. Bu sabit oran gazın çözünürlüğü ile doğru orantılı, gazın moleküler ağırlığının karekökü ile ters orantılıdır (53). Bu durum, akciğerlerde karbondioksitin (CO_2) oksijene (O_2) kıyasla 20 kat daha fazla hızla difüze olma nedenini açıklamaktadır. CO_2 'nin moleküler ağırlığı O_2 ile yakın düzeyde olduğu halde

çözünürlüğü sıvı içinde 24 kat daha fazladır. Bu yüzden O_2 'ye göre daha hızlı difüze olmaktadır.

Kan gaz bariyerinin iki tarafındaki gaz parsiyel basınçlarının farkı Fick Yasa'sına göre difüzyon üzerinde belirleyici bir diğer unsurdur. Difüze olacak gazın venöz kan ve pulmoner kapillerlerdeki parsiyel basıncı, alveoldeki parsiyel basıncı kadar difüzyon hızını etkileyen parametreler arasında önemli bir yere sahiptir. CO , O_2 ve nitrik oksit (N_2O) gibi gazların özellikleri, pulmoner kapillerler sistemde farklı oranlarda, farklı sürelerde difüze olmalarının nedenidir. CO 'nun Hb 'e afinitesi oksijene kıyasla 210 kat fazladır. Ancak yine de pulmoner kapillerlerdeki parsiyel basıncı ile alveoldeki parsiyel basıncı hiçbir zaman eşitlenemez. Çünkü, Hb ile birleşen CO 'nun kandaki CO parsiyel basıncına bir katkısı yoktur, parsiyel basıncı kanda erimiş olan CO miktarı belirler. Sonuç olarak, alveolo-kapiller bariyerin CO için basınç farkı kanın pulmoner kapillerde geçirdiği zaman boyunca korunur ve bu duruma da “ CO için difüzyon sınırlaması” adı verilmektedir (53).

2.2.3.1.3. Ölçüm Teknikleri

Difüzyon kapasitesinin ölçümü konusunda 2005 yılında ERS/ATS ortak raporuyla yayınlanan standartlar 2017 yılında güncellenmiştir. Klinik pratikte genel olarak kullanılan ölçüm yöntemi tek soluk $DLCO$ ölçümüdür. Bu yöntem bir seferde belirli bir süre nefes tutulduktan sonra akciğerlerden atılan karbon monoksitin analizi ile $DLCO$ 'nun belirlenmesi esasına dayanır.

Testten önce hasta mutlaka test hakkında bilgilendirilmelidir. Ölçümün doğruluğu açısından dikkat edilmesi gereken koşullar vardır. Klinik olarak uygun olması koşuluyla nazal oksijen en az 10 dakika önce kesilmelidir. Test oturur pozisyonda, istirahat halinde ve uygun oda ısısı koşullarında yapılmalıdır. Egzersiz veya yatar pozisyonda ölçüm yapıldığında bu durum raporda belirtilmelidir. Karboksihemoglobinemisi ($COHb$) akut ve reversibl $DLCO$ düşüşüne neden olmaktadır. $COHb$ 'nin en önemli nedeni sigara olup test günü sigara içilmemesi önerilmelidir. Yakın zamanlı sigara içilmesi veya yoğun sigara içicilerde düzeltme formülleri kullanılabilir.

Polistemi ve anemi DLCO sonucunu etkilediğinden hemoglobindeğeri kaydedilmeli ve gerekirse düzeltme yapılmalıdır.

Testin uygulanma yöntemi; ağızlık ve burun mandalı yerleştirildikten sonra kaçak olmadığının gözlenmesi için bir süre tidal solunum yaptırılmasını takiben DLCO manevrası uygulanmasıdır. Önce rezidüel volüme (RV) kadar yavaş ekshalasyon yaptırılır. Ekshalasyon 6 sn veya daha kısa olmalıdır. Obstrüktif havayolu hastalıklarında ekshalasyon süresi 12 saniyeye kadar uzatılabilir. Böylece obstrüktif hastaların inhalasyon döneminde maksimal VC'ye ulaşmaları sağlanır. RV düzeyine gelindiğinde hasta test gazı kaynağına bağlanır ve TLC düzeyine kadar hızlı bir inhalasyon yapması istenir. İnspire edilen gaz volümü (VI) hastanın vital kapasitesinin en az %90'ı kadar olmalıdır.

İnhalasyon hızlı olmalıdır. İnspirasyon süresinin uzaması TLC düzeyinde soluk tutma süresinin kısılmasına yol açacağından DLCO değerinin düşüş ölçülmesine neden olacaktır.

Jones ve Meade yöntemine göre inspirasyon sonrasında 10 ± 2 sn soluk tutulur. Soluk tutma boyunca kapalı glottise karşı ekspirasyon veya inspirasyondan (Valsalva, Müller manevraları) kaçınılmalıdır çünkü bu eforlar torasik kan volümünde azalma ya da artmaya yol açarak difüzyon ölçümünü sonuçlarını etkileyebilir. Soluk tutma esnasında intrapulmoner basınç atmosferik basınca yakın olmalıdır. Bunun için hastanın minimal efor harcaması sağlanmalıdır. Soluk tutma süresinin bitiminde yavaş, duraklama olmadan kesintisiz bir ekspirasyon yapılmalıdır.

2.2.3.2. Pulmoner Vasküler Hastalıklarda DLCO

Pulmoner kapiller membran difüzyonu (Dm) ve pulmoner kapiller kan volumü (Vc), DLCO'nun iki önemli unsurudur. Pulmoner vasküler hastalıklarda hem Dm hem de Vc azaldığı için DLCO azalır. VA korunur, KCO ise azalır (54).

Dispne yakınması olan olgularda solunum fonksiyon testleri ve akciğer volümleri normal, tomografide anlamlı parankimal bulgu saptanmıyorsa ve DLCO'da izole düşüş varsa ayırıcı tanıda idiyopatik pulmoner arteryal hipertansiyon (IPAH), pulmoner emboli, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), vaskülit,

romatolojik hastalıklara sekonder pulmoner vasküler tutulum (sistemik skleroz, sistemik lupus eritematoz, miks konnektif doku hastalığına sekonder) gibi pulmoner vasküler hastalıklar akıla gelmelidir (55-59).

DLCO'nun azaldığı birçok durum mevcuttur ancak DLCO'da ciddi düşüş varsa veya altta yatan akciğer hastalığı ile örtüşmeyen bir DLCO düşüklüğü varsa ayırıcı tanılarda primer veya sekonder pulmoner hipertansiyon da yer almalıdır. Pulmoner arteriyal hipertansiyon olgularının önemli bir kısmında DLCO düşüklüğü mevcuttur (57, 60). Pulmoner veno-oklüziv hastalıkta, pulmoner kapiller hemangiomatozide ve sistemik skleroza sekonder pulmoner arteriyal hipertansiyonda DLCO'da azalma tipiktir ve diğer pulmoner arteriyal hipertansiyon nedenlerine göre daha ağır seyretmektedir (61-64). Pulmoner embolisi olan olgularda da DLCO sıklıkla düşer. Akut pulmoner tromboembolide özellikle membran difüzyon kapasitesi azalma meydana gelir. Pulmoner embolinin yaygınlığı ile DLCO arasında ters bir ilişki vardır. DLCO pulmoner embolinin iyileşme döneminde artmakla birlikte sağlıklı bireydeki düzeye ulaşmamaktadır (65).

KTEPH' de pulmoner kapiller kan hacminin azalması yerine, alveolo-kapiller membranın azalmış difüzyon kapasitesi DLCO düşüşünden sorumludur. Bazı çalışmalarda ise KTEPH' de hem membran difüzyon kapasitesinde azalma hem de kapiller kan volümünün azalması sebep olarak gösterilmiştir (66, 67).

KCO' nun düşük olması kötü prognozla ilişkilidir. Düşük KCO' nun pulmoner vasküler dirençten bağımsız olarak KTEPH cerrahisi sonrasında uzun dönemde kötü prognoz ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (68).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Yöntem

18-75 yaş arası, KTEPH tanısı ile Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi'ne pulmoner endarterektomi yapılmak üzere sevk edilmiş ve PEA kararı verilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen KTEPH hastalarının pre-operatif dönemde yapılan SFT ve DLCO testleri ile post-op vasküler tutulum seviyeleri retrospektif olarak incelenmiştir. Ayrıca hastaların eş zamanlı klinik (NYHA fonksiyonel sınıf, 6 dakika yürüme mesafesi) ve hemodinamik (SKK ile ölçülen oPAB, PVD) parametreleri de retrospektif olarak değerlendirmeye alınmıştır.

Hastalara ATS kriterlerine uygun olarak MIR Spirolab II (Medical International Research, Roma, İtalya; Seri No: 149491103403) marka akım duyarlı spirometri cihazı ile solunum fonksiyon testi 3 kez yapıldıktan sonra en iyi test kaydedildi. Reverzibilite ölçümü için 4 puf salbutamol (400 mikrogram) inhalasyonunu takiben 15 dakika sonra test tekrar edildi ve FEV1 (% ve litre [lt]), FVC (% ve lt) ve FEV1/FVC (%) değerleri ölçüldü.

Çalışmaya katılan hastaların egzersiz kapasitelerinin değerlendirilmesi amacı ile hastaların alt dakika yürüme mesafeleri ölçüldü. ATS önerilerine göre yapılan bu test ile hastalardan 25 metrelik hastane koridorunda 6 dakika boyunca kendi ritimlerinde mümkün olduğunca hızlı yürümeleri istendi ve alınan mesafe metre cinsinden kaydedildi. Test esnasında solunum semptomları nedeni ile zorlanan hastaların oturmadan dinlenmelerine izin verildi. Semptomları nedeni ile teste devam edemeyen hastaların testi erken sonlandırıldı.

Hastalara hastanemizde ATS rehberine uygun Jaeger marka spirometri cihazında DLCO testi yapıldı. Tek soluk (single breath) yöntemi uygulandı. Her testten önce ortam ısı, nemi ve atmosfer basıncı kaydedildi. Başlangıç gaz konsantrasyonları sıfırlandıktan sonra günlük kalibrasyon uygulandı. Ayrıca her testten önce oda havasına karşı 3 ppm'lik basınçta gazlar kalibre edildi. DLCO ölçümü, hasta testten önce herhangi bir egzersiz yapmamışken ve en az 5 dakika oturduktan sonra, burun kapalı iken yapıldı. İnspirasyonun hızlı olmasına

dikkat edildi. İspirasyon zamanı 2-4 saniye arasında tutuldu. En son yapılan ekspirasyon 4 saniyeden fazla sürmedi. Tüm hastaların Avrupa Solunum Derneği (ERS) rehberinin önerdiği şekilde nefes tutma zamanları ölçüldü. Nefes tutma zamanları 9-11 saniye aralığının dışındaki testler, DLCO manevrasında inspiratuar vital kapasitenin (IVC) %90'nının altında olduğu inspirasyonlar; alveoler ventilasyon total akciğer kapasitesinin %10'undan az olan ölçümler çalışmaya alınmadı. DLCO ölçümleri gaz kromotograflarla yapıldı ve sonuçlar ml/dk/mmHG olarak kaydedildi. Tüm testlerde hata kodları göz önünde bulundurularak hatalı testler çalışmaya alınmadı. Hemogloblin ile düzeltilmiş testler esas alındı.

Araştırmanın örneklem büyüklüğü hesabı için G*Power 3.1.3 programı ile, %95 güven aralığı, $p=0,05$ ve $r=0,3$ olarak formüle edildiğinde, çalışmaya minimum 111 kişi dahil olması gerektiği hesaplandı.

3.2. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Dahil edilme kriterleri:

- 18-75 yaş arası,
- KTEPH
- Pre-operatif dönemde SFT ve DLCO testleri yapılmış
- Post-operatif materyalde vasküler tutulum derecesi belirtilmiş

Dışlanma kriterleri:

- 18 yaşından küçük, 75 yaşından büyük olmak
- Post-operatif materyalde vasküler tutulum derecesi belirsiz olan hastalar
- Post-operatif trombüs dışı materyal (lenf nodu-sarkom)

3.3. Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş olup 11.02.2022 tarih ve 09.2022.266 protokol numarası ile onaylanmıştır.

3.4. İstatiksel Analiz

İstatiksel analizler SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi ve normal dağılan değişkenlerde ortalama (mean) ve standart sapma (SD), normal dağılmayan değişkenlerde ortanca (median) ve minimum-maksimum değerleri verildi.

Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin gruplar arası ortalama karşılaştırmalarında Unpaired t-testi veya tek yönlü anova testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise median karşılaştırması Mann-Whitney-U testi veya Kruskal-wallis testi ile değerlendirildi. İki'den fazla grubun çoklu karşılaştırmalarında Tukey Kramer testi veya Dunn testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin başlangıç ve 3 ay sonraki ortalama değerlerinin karşılaştırılması ise Paired t- test ile yapıldı. Kesitli değişkenlerin sıklık dağılımları hesaplandı. Tüm istatistiki testler çift yönlü olup 0.05'den küçük veya eşit p değeri istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Pulmoner Hipertansiyon merkezine KTEPH tanısı ile PEA açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilen ve opere edilen hastalardan pre-operatif dönemde yapılan SFT ve/veya DLCO testlerine ulaşılabilen 143 hasta dahil edildi. Hastaların 63'ü erkek (%44,1), 80'i kadın (%55,9) ve ortalama yaşları $52,13 \pm 15,93$ olarak hesaplandı. Analize dahil edilen hastalardan 130 tanesinin pre-operatif SFT, 94 tanesinin ise DLCO ölçümlerine ulaşıldı.

KTEPH tanısı ile PEA operasyonu yapılan ve çalışmaya dahil edilen hastaların genel demografik ve klinik verileri ile solunum fonksiyon ve hemodinamik parametreleri Tablo 2' de verilmiştir.

Hastaların spirometri parametreleri incelendiğinde beklenen FEV₁ % ortalama değeri $78,47 \pm 20,7$, FEV₁ litre değeri $2,23 \pm 0,88$ L, beklenen FVC % ortalama değeri $83,29 \pm 21,24$, beklenen FVC litre değeri $2,84 \pm 1,02$ L ve FEV₁/FVC oranı $77,35 \pm 10,64$ olarak hesaplandı.

Karbon monoksit difüzyon test parametreleri açısından değerlendirildiğinde ise ortalama DLCO (ml/(dk*mmHg)) $67,01 \pm 22,78$, DLCO/VA $86,09 \pm 28,44$ L ve TLC ise $83,28 \pm 26,47$ L olarak bulundu.

Hastaların pre-operatif dönemde yapılan transtorasik ekokardiyografi ve sağ kalp kataterizasyonu (SKK) sonuçları yine retrospektif olarak analiz edildi. Ekokardiyografi ile ölçülen pulmoner arteriyel sistolik basıncı (sPAB) ortalama değeri $58,40 \pm 24,95$ mmHg, SKK ile ölçülen ortalama PAB ortalaması ise $40,36 \pm 14,80$ mmHg olarak saptandı.

SKK ile ölçülen pulmoner vasküler direnç $7,56 \pm 5,53$ WU, kardiyak output $4,55 \pm 1,56$ L/dk, kardiyak indeks (CI) $2,48 \pm 0,95$ L/dk/m² olarak saptandı.

Egzersiz kapasitelerinin değerlendirildiği 6 dakika yürüme testlerinde ortalama yürüme mesafesi $321,63 \pm 147,37$ metre idi.

Çalışmaya alınan KTEPH tanısı ile merkezimizde pulmoner endarterektomi yapılmış 143 hastanın PEA materyallerinin anatomik sınıflamasına ilişkin yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre; Seviye 1 (ana dal) trombüsü olan 27 hasta (%18,9), Seviye 2 (lober) trombüsü olan 58 hasta (%40,6), Seviye 3 (segmenter) trombüsü olan

46 hasta (%32,2) ve Seviye 4 (subsegmenter) trombüsü olan 12 hasta (%8,4) hasta mevcuttu (Tablo 3) (Resim 1-4).

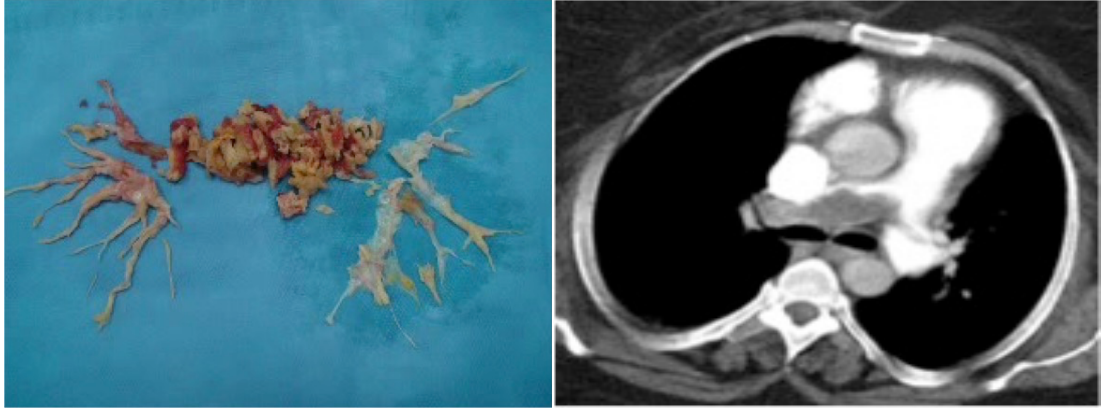
Tablo 2: KTEPH hastalarının genel demografikve klinik verileri ile solunum fonksiyon ve hemodinamik parametreleri

	KTEPH (n=143)
Yaş *	52,13 ± 15,93
Cinsiyet % (n)	
Erkek	44.1 (63)
Kadın	55.9 (80)
FEV ₁ % beklenen (Litre)	78,47 ± 20,76
FEV ₁ lt beklenen (Litre)	2,23 ± 0,88
FVC % beklenen (Litre)	83,29 ± 21,24
FVC lt beklenen (Litre)	2,84 ± 1,02
FEV ₁ /FVC % (Litre)	77,35 ± 10,64
DLCO (mmol/min/kpa)	67,01 ± 22,78
DLCO/VA (Litre)	86,09 ± 28,44
TLC (Litre)	83,28 ± 26,47
sPAB (ekokardiyografi ile ölçülen - mmHg)	58,40 ±24,95
Ortalama PAB (SKK ile ölçülen- mmHg)	40,36 ± 14,80
PVR (wood ünitesi)	7,56 ± 5,53
CO (L/dk)	4,55 ± 1,56
CI (L/dk/m ²)	2,48 ± 0,95
6 dakika yürüme mesafesi (metre)	321,63 ± 147,37

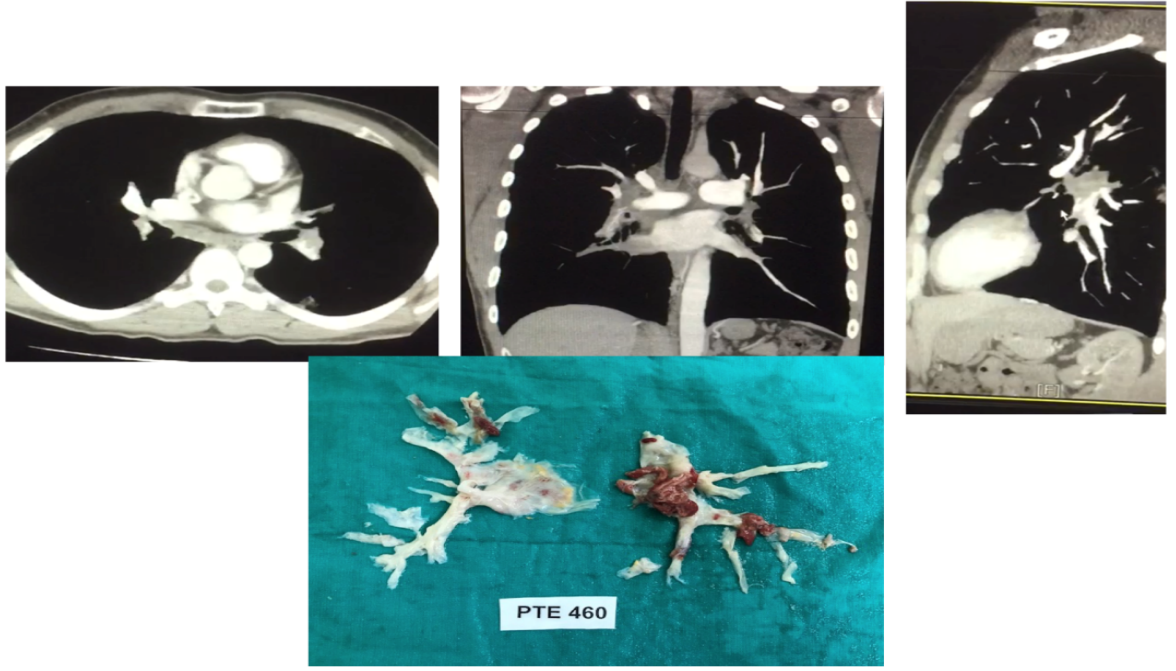
FEV₁: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FVC: Zorlu Vital Kapasite, DLCO: Karbon monoksit difüzyon testi, TLC: Total akciğer kapasitesi, PVD: Pulmoner vasküler direnç, SKK: Sağ kalp kateterizasyonu, EKO: ekokardiyografi, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı.

Tablo 3: Pulmoner Endarterektomi trombüs materyallerinin anatomik sınıflamaya göre dağılımı

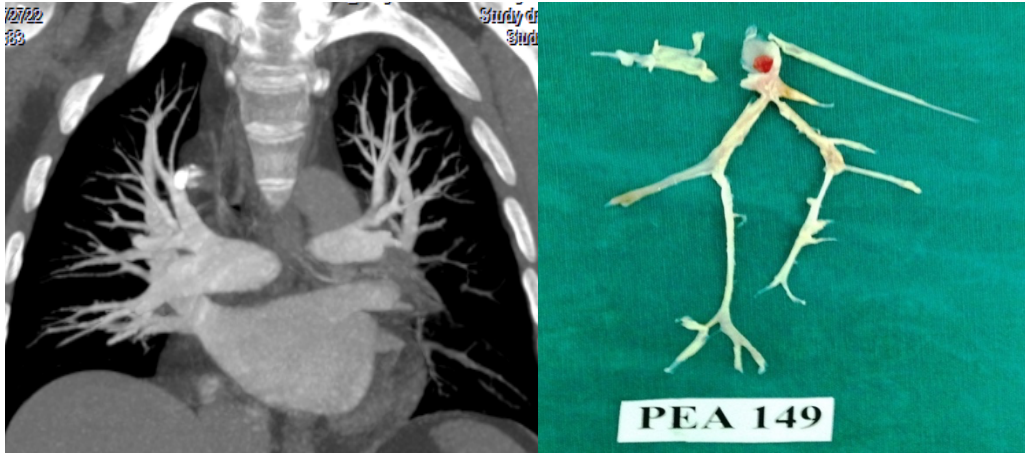
	KTEPH % (n=143)
Seviye 1 (ana dal)	18,9 (27)
Seviye 2 (lobar)	40,6 (58)
Seviye 3 (segmenter)	32,2 (46)
Seviye 4 (subsegmenter)	8,4 (12)



Resim 1. Seviye 1: Ana pulmoner arterde trombüs **



Resim 2. Seviye 2: Lober düzeyde trombüs**



Resim 3. Seviye 3: Segmenter düzeyde trombüs**



Resim 4. Seviye 4: Subsegmenter düzeyde trombüs**

** PEA materyallerine ait görüntüler Prof.Dr. Bedrettin Yıldızeli' nin arşivinden alınmıştır.

PEA materyallerinin anatomik sınıflamasına göre solunum fonksiyon parametrelerinin dağılımına bakıldığında (Tablo 4);

Beklenen FEV₁ % ortalama değerleri PEA materyali Seviye 1 olan hastalarda 73,02 ± 16,79, Seviye 2' de 81,70 ± 23,26, Seviye 3' te 77,17 ± 18,42 ve Seviye 4' te 80,91 ± 24,05 olarak saptandı ($p=0,344$).

Beklenen FEV₁ litre ortalama değerleri PEA materyali Seviye 1 olan hastalarda 2,05 ± 0,55 L, Seviye 2 olanlarda 2,29 ± 0,95 L, Seviye 3 trombüsü olanlarda 2,10 ± 0,76 L ve Seviye 4 olan hastalarda 2,86 ± 1,33 L olarak hesaplandı ($p=0,053$).

Beklenen FVC % ortalama değerleri ise PEA materyali seviyesine göre; Seviye 1 olan hastalarda 79,00 ± 9,48, Seviye 2 trombüs varlığında 86,69 ± 23,59, Seviye 3 trombüsü olanlarda 82,21 ± 17,40 ve Seviye 4 trombüsü olan hastalarda 81,87 ± 26,34 olarak görüldü ($p= 0,474$).

Beklenen FVC litre ortalama değerleri Seviye 1 trombüsü olanlarda 2,64 ± 0,78 L, Seviye 2 olan hastalarda 2,93 ± 1,11 L, Seviye 3 trombüsü olanlarda 2,68 ± 0,87 L ve Seviye 4 olanlarda 3,4 ± 1,39 L olarak saptandı ($p=0,114$).

FEV₁/FVC % oranının ise Seviye 1 trombüsü olan hastalarda 76,58 ± 10,25, Seviye 2' de 77,78 ± 10,75, Seviye 3 trombüsü olanlarda 77,15 ± 9,77 ve Seviye 4 olanlarda 77,95 ± 14,89 olduğu görüldü ($p=0,967$).

Karbon monoksit difüzyon test parametrelerinin anatomik trombüs seviyelerine göre dağılımı incelendiğinde ise; ortalama DLCO ölçümlerinin

(ml/(dk*mmHg) Seviye 1’de %60,5±28,27, Seviye 2’ de %67,11 ± 22,06, Seviye 3’ te %66,19 ± 18,41 ve Seviye 4’te %84,25 ± 23,40 olarak saptandı ($p=0,107$). DLCOcSB sonuçlarının ise; Seviye 1’de 60,38±28,98 mmol/min/kpa , Seviye 2’de 65,88±20,85 mmol/min/kpa , Seviye 3’te 65,29±18,32 mmol/min/kpa , Seviye 4’te 85±21,42 mmol/min/kpa olduğu görüldü ($p=0,07$).

PEA materyali seviyesine göre DLCO/VA istatistiksel analizi; Seviye 1 materyali olan hastalarda 81,66 ± 32,5 L, Seviye 2’ de 90,16 ± 32 L, Seviye 3’ te 83,8 ± 22,84 L ve Seviye 4’ te 86,62 ± 23,44 L olarak saptandı ($p= 0,717$).

Seviyelere göre ortalama TLC değerleri incelendiğinde, Seviye 1 trombüsü olan hastalarda 83,46 ± 33,14 L, Seviye 2’ de 85,96 ± 28,92 L, Seviye 3’ te 82,17 ± 22,57 L ve Seviye 4’ te 74,83 ± 12,3 L olarak tespit edildi ($p=0,814$).

Hastalar hemodinamik parametreler açısından pre-operatif dönemde yapılan sağ kalp kateterizasyonunda ölçülen oPAB değerleri ve trombüs seviyelerine göre değerlendirildiklerinde; Seviye 1 trombüsü olan hastalarda ortalama sPAB 42 ± 14,79 mmHg, Seviye 2 trombüs varlığında 41,43 ± 14,17 mmHg, Seviye 3 trombüste 38,65 ± 16,05 mmHg ve Seviye 4 trombüsü olanlarda 38,08 ± 13,7 mmHg olarak saptandı ($p=0,687$).

PVD ölçümlerine bakıldığında ise; Seviye 1 trombüsü olan hastalarda 8,96 ± 6,19 WU, Seviye 2’de 8,23 ± 6,3WU, Seviye 3’ te 6,6 ± 4,38 WU ve Seviye 4’te 5,34 ± 2,72 olarak hesaplandı. ($p=0,133$).

Sağ kalp kateterizasyonu sonuçlarını incelemeye devam ettiğimizde kardiyak output ölçümleri açısından Seviye 1 trombüs varlığında 4,45 ± 1,75 L/dk, Seviye 2’de 4,50 ± 1,60 L/dk, Seviye 3’ te 4,45 ± 1,25 L/dk ve Seviye 4’ te 5,40 ± 1,85 L/dk olarak hesaplandı. ($p=0,269$). Kardiyak indeks (L/dk/m²) ölçümlerinde de Seviye 1’ de 2,46 ± 0,84, Seviye 2’de 2,43 ± 1,14, Seviye 3’ te 2,42 ± 0,76 ve Seviye 4’ te 3,04 ± 0,63 olarak tespit edildi ($p= 0,02$).

Hastaların PEA ile çıkarılan trombüs seviyeleri ile hastaların fonksiyonel kapasiteleri ve 6 dakika yürüme mesafeleri arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,495$).

Tablo 4: PEA materyallerinin anatomik sınıflamasına göre solunum fonksiyon parametrelerinin dağılımı

	Seviye 1 (n=27)	Seviye 2 (n=58)	Seviye 3 (n=46)	Seviye 4 (n=12)	<i>p</i> değeri
FEV1 % beklenen *	73,02±16,79	81,70±23,26	77,17± 18,42	80,91±24,05	0,344
FEV1 lt beklenen *	2,05±0,55	2,29±0,95	2,10 ±0,76	2,86± 1,33	0,053
FVC % beklenen*	79,00± 9,48	86,69±23,59	82,21± 17,40	81,87±26,34	0,474
FVC lt beklenen*	2,64 ± 0,78	2,93±1,11	2,68±0,87	3,4±1,39	0,114
FEV1/FVC % *	6,58±10,25	77,78±10,75	77,15±9,77	77,95±14,89	0,967
DLCO * (ml/(dk*mmHg))	60,5±28,27	67,11±22,06	66,19±18,41	84,25±23,40	0,107
DLCOcSB *	60,38±28,98	65,88±20,85	65,29±18,32	85±21,42	0,07
DLCO/VA * (litre)	81,66±32,5	90,16±32	83,8±22,84	86,62±23,44	0,717
TLC (litre)	83,46±33,14	85,96±28,92	82,17±22,57	74,83±12,3	0,814
sPAB (EKO ile ölçülen mmHg)	53,38±26,64	61,77±27,15	55,92±22,92	56±17,48	0,62
Ortalama PAB (SKK ile ölçülen- mmHg)	42±14,79	41,43±14,17	38,65±16,05	38,08±13,7	0,687
PVD (wood ünitesi)	8,96±6,19	8,23±6,3	6,6±4,38	5,34±2,72	0,133
Kardiyak output L/dk	4,45±1,75	4,50±1,60	4,45±1,25	5,40±1,85	0,269
Kardiyak indeks L/dk/m ²	2,46±0,84	2,43±1,14	2,42±0,76	3,04±0,63	0,02
Altı dakika yürüme mesafesi (metre)	285±162,12	319,67±145,59	343,69±145,7	331,25±131,46	0,495

FEV₁: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FVC: Zorlu Vital Kapasite, DLCO: Karbon monoksit difüzyon testi, TLC: Total akciğer kapasitesi, PVD: Pulmoner vasküler direnç, SKK: Sağ kalp kateterizasyonu, EKO: ekokardiyografi, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız sonunda, KTEPH nedeni ile PEA operasyonu yapılan hastaların preoperatif dönemde yapılan solunum fonksiyon testleri ve karbon monoksit difüzyon testleri ile trombüs anatomik sınıflandırması arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Hastaların SFT ölçümlerinde litre olarak FEV₁ değerleri ana dal ve segmenter trombüsü olanlarda daha düşük olma eğiliminde bulunmuş ancak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. DLCO ölçümlerinde ise trombüs seviyesi daha proksimal düzeyde olduğunda, diğer bir deyişle subsegmenter düzeyden ana pulmoner arter dallarına doğru ilerledikçe, istatistiki olarak anlamlı olmaya eğilimi olan bir düşüş izlenmiştir. Eş zamanlı olarak incelenen klinik parametrelerde ise 6 dakika yürüme testi mesafesinin subsegmenter düzeyde trombüsü olan hastalarda daha uzun olmaya eğilimli olduğu görülmüştür. Ayrıca sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen hemodinamik verilerde ise ana pulmoner arterde trombüsü olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuş ancak bu veri ile solunum test parametreleri arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Primer pulmoner hipertansiyonda DLCO' daki azalmanın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Özellikle sistemik sklerozis ve idiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında progresyon açısından erken bir belirteç olarak kullanılan DLCO' nun küçük pulmoner arterlerin obliterasyonundan kaynaklanma olasılığı üzerinde durulmakla birlikte yapılan son çalışmalar, pleksiform lezyonların gelişiminde endotel hücrelerinin önemli rolü olduğunu göstermiş, bunun da vasküler obliterasyon ve membran kalınlaşmasına yol açtığı göstermiştir (69, 70).

Chandra ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladığı bir çalışmaya, 408 Grup 1 PAH hastası dahil edilmiş ve çalışmaya dahil edilen hastalar DLCO/VA değerlerine göre gruplandıklarında, en düşük persentilde olan hastalar en yüksek mortaliteye sahip hasta grubu olarak saptanmıştır (71).

KTEPH hastalarında DLCO' da azalmanın gösterildiği çalışmalar, sıklıkla PAH hastalarındaki bilgilerden yola çıkılarak ve mikrovaskülopatinin üzerinde durularak planlanmış ve bu hastalarda PVD ve trombüs yükünden bağımsız olarak difüzyon kapasitesinin düşüklüğüne dikkat çekilmiştir. Bernstein ve arkadaşları, 1996 yılında yaptıkları bir çalışmada PEA öncesi ve post-operatif 2-12.haftalarda hastaların

DLCO ölçümlerine bakmışlar ve operasyondan bağımsız olarak ölçümlerin düşük olarak sebat ettiğine dikkati çekmişlerdir. Bu çalışmada ise DLCO' da meydana gelen düşüşün akciğer membran difüzyon kapasitesindeki kronik azalmaya ve daha az ölçüde pulmoner kapiller kan hacminde azalmaya bağlı olduğunu öne sürmüşler ve operasyon sonrası ölçümlerde düzelme olmayışını buna bağlamışlardır. Ancak bu çalışmada post-operatif ölçümler geniş bir zaman aralığında ve erken post-operatif dönemde yapılmış olduğundan, bu sonuçları PEA ve KTEPH patofizyolojisi ile direk ilişkilendirmek mümkün değildir (66). Tanebe ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada KTEPH hastalarında PEA ile elde edilen gaz difüzyon değişimini göstermeyi hedeflemişler ve pre-operatif dönemde düşük saptadıkları FVC, DLCO ve TLC parametrelerinin uzun dönem takipte benzer düzeyde sebat ettiğini görmüşlerdir (72). Suda ve arkadaşlarının 2017 de yayınladığı bir diğer çalışmada ise, KTEPH hastalarında tanı anında ölçülen DLCO düzeyinin prognostik ve patofizyolojik önemi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastalar DLCO normal veya düşük olmasına göre gruplanmış ve DLCO <%80 olan gruptaki hastaların daha kötü prognoza sahip olduklarını ve DLCO düşüklüğü ile radyolojik olarak değerlendirilen proksimal trombüs varlığı arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir.

Literatürdeki çalışmaların aksine çalışmamızda DLCO ölçümleri açısından, trombüs seviyesi daha proksimal olan hastaların DLCO düzeylerinin daha düşük olma eğilimi gözlenmiştir. Bu verinin desteklenmesi amacı ile uzun dönem takip ve DLCO kontrol ölçümlerinin yapılması planlanmıştır.

DLCO; yaş, sigara kullanımı, KOAH gibi obstrüktif hava yolu hastalıkları, hipertansiyon, diyabet, iskemik kalp hastalığı gibi komorbiditeler varlığında da azalma eğilimindedir. DLCO düşüşüne yol açabilen bu faktörler çalışmaya dahil edilen hastalarda trombüs seviyesine göre difüzyon kısıtlaması ve solunum fonksiyon testlerinde meydana gelen değişiklikleri perdelemiş olabilir. Çalışmaya dahil edilen hastalar komorbidite durumuna göre ayrılmamış olup bu çalışmanın sınırlılıkları arasındadır. Ayrıca çalışmamızda beklenen şekilde Seviye 4 trombüsü olan ve PEA uygulanan hasta sayısının az olması nedeni ile gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamış olabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda literatürün aksine, distal hastalığı olan ve belirgin mikrovaskülopatinin tanımlandığı hastalarda değil de ana pulmoner arterlerde trombüsü olan hastalarda DLCO seviyelerinin daha düşük olma trendinde olması kafa karıştırıcıdır. Bu nedenle bu konuda daha fazla hasta sayısına sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, 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): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). The European respiratory journal. 2015;46(4):903-75.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. The European respiratory journal. 2019;53(1).
3. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, Greiner S, Grünig E, Hager A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. International journal of cardiology. 2018;272s:11-9.
4. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. The European respiratory journal. 2012;39(4):945-55.
5. Kaymaz C, Mutlu B, Küçükoğlu MS, Kaya B, Akdeniz B, Kılıçkiran Avcı B, et al. Preliminary results from a nationwide adult cardiology perspective for pulmonary hypertension: RegiStry on cllnical outcoMe and sUrvival in pulmonaRy hypertension Groups (SIMURG). Anatolian journal of cardiology. 2017;18(4):242-50.
6. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(25 Suppl):D51-9.

7. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3(7):564-7.
8. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *The European respiratory journal*. 2013;41(2):462-8.
9. Coulden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3(7):577-83.
10. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25 Suppl):D92-9.
11. Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2004;23(4):637-48.
12. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Kim NH. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2003;24(3):273-86.
13. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2004;350(22):2257-64.
14. Li C, Zhao J, Liu S, Song W, Zhu J, Hua L, et al. Pulmonary thromboendarterectomy is a curative resolution for chronic thromboembolic pulmonary hypertension associated with antiphospholipid syndrome: a retrospective cohort study. *Lupus*. 2018;27(14):2206-14.

15. Benotti JR, Ockene IS, Alpert JS, Dalen JE. The clinical profile of unresolved pulmonary embolism. *Chest*. 1983;84(6):669-78.
16. Hoeper MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory medicine*. 2014;2(7):573-82.
17. Eggermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *The European respiratory journal*. 2000;15(3):440-8.
18. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(12):1605-13.
19. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schönauer V, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thrombosis and haemostasis*. 2005;93(3):512-6.
20. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007;115(16):2153-8.
21. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2009;33(2):325-31.
22. Auger WR, Kim NH, Kerr KM, Test VJ, Fedullo PF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clinics in chest medicine*. 2007;28(1):255-69, x.

23. 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(10):1325-30.
24. Bozlar U, Gaughen JR, Nambiar AP, Hagspiel KD. Imaging diagnosis of acute pulmonary embolism. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2007;5(3):519-29.
25. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 1990;81(6):1735-43.
26. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;94(1):97-103.
27. Thistlethwaite PA, Auger WR, Madani MM, Pradhan S, Kapelanski DP, Jamieson SW. Pulmonary thromboendarterectomy combined with other cardiac operations: indications, surgical approach, and outcome. *The Annals of thoracic surgery*. 2001;72(1):13-7; discussion 7-9.
28. Kuniyara T, Gerds J, Groesdonk H, Sata F, Langer F, Tscholl D, et al. Predictors of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2011;40(1):154-61.
29. Marshall PS, Kerr KM, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clinics in chest medicine*. 2013;34(4):779-97.
30. Yıldızeli B, Taş S, Yanartaş M, Kaymaz C, Mutlu B, Karakurt S, et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: an institutional experience. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2013;44(3):e219-27; discussion e27.

31. Oh SJ, Bok JS, Hwang HY, Kim KH, Kim KB, Ahn H. Clinical outcomes of thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: 12-year experience. *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013;46(1):41-8.
32. Freed DH, Thomson BM, Berman M, Tsui SS, Dunning J, Sheares KK, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. 2011;141(2):383-7.
33. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, Galiè N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3(7):601-7.
34. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *European Respiratory Journal*. 2013;41(4):985-90.
35. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113(16):2011-20.
36. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*. 2013;369(4):319-29.
37. Delcroix M. Chronic post-embolic pulmonary hypertension: a new target for medical therapies? *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2013;22(129):258-64.
38. Henkens IR, Hazenoot T, Boonstra A, Huisman MV, Vonk-Noordegraaf A. Major bleeding with vitamin K antagonist anticoagulants in pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2013;41(4):872-8.

39. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*. 2013;76(3):455-66.
40. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *The European respiratory journal*. 2005;26(1):153-61.
41. Yıldırım N. Spirometrik İnceleme, Akım-volüm Halkası. *Akciğer Fonksiyon Testleri*.1996. 23-51. p.
42. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *The European respiratory journal*. 2005;26(3):511-22.
43. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *The European respiratory journal*. 2005;26(5):948-68.
44. Spirometry for Health Care Providers. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD) 2010 [Available from: www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Spirometry_2010.pdf].
45. Standardization of Spirometry, 1994 Update, American Thoracic Society1995. 1107-36 p.
46. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *The European respiratory journal*. 2005;26(2):319-38.
47. D'Angelo E, Prandi E, Milic-Emili J. Dependence of maximal flow-volume curves on time course of preceding inspiration. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 1993;75(3):1155-9.

48. Bartu Sayral S, Ulubay G. Türk Toraks Derneği, Solunum Fonksiyon Testleri. İstanbul, 2012. 52-3 p.
49. Davies A, Moores C. The Respiratory System 2nd Ed. New York: Churchill Livingstone Elsevier 2010. 78-83 p.
50. Fishman AP, Elias JA, Grippi MA. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders 4th ed: McGraw-Hill; 2008.
51. Ruppel GL. Ruppel's Manual of Pulmonary Function Testing 10th ed. Missouri 2012.
52. Hyatt RE, Scanlon PD, Nakamura M. Interpretation of Pulmonary Function Tests: A Practical Guide 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
53. West JB. Diffusion: How Gas Gets Across The Blood Gas Barrier. West JB, editor. Baltimore: Wolters Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
54. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. The European respiratory journal. 2005;26(4):720-35.
55. Hughes JM, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. American journal of respiratory and critical care medicine. 2012;186(2):132-9.
56. Steenhuis LH, Groen HJ, Koëter GH, van der Mark TW. Diffusion capacity and haemodynamics in primary and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The European respiratory journal. 2000;16(2):276-81.

57. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(6):1028-35.
58. Steen V, Medsger TA, Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(2):516-22.
59. Corzo P, Pros A, Martinez-Llorens J, Molina L, Ling SF, Balcells E. Isolated DLco/VA reduction in systemic sclerosis patients: a new patient subset? *Clinical rheumatology*. 2018;37(12):3365-71.
60. Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, Olschewski H, Behr J, Winkler J, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax*. 2002;57(6):473-6.
61. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jaïs X, Yaïci A, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *The European respiratory journal*. 2009;33(1):189-200.
62. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest*. 2003;123(2):344-50.
63. Overbeek MJ, Vonk MC, Boonstra A, Voskuyl AE, Vonk-Noordegraaf A, Smit EF, et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *The European respiratory journal*. 2009;34(2):371-9.
64. Langleben D, Heneghan JM, Batten AP, Wang NS, Fitch N, Schlesinger RD, et al. Familial pulmonary capillary hemangiomatosis resulting in primary pulmonary hypertension. *Annals of internal medicine*. 1988;109(2):106-9.

65. Piirilä P, Laiho M, Mustonen P, Graner M, Piilonen A, Raade M, et al. Reduction in membrane component of diffusing capacity is associated with the extent of acute pulmonary embolism. *Clinical physiology and functional imaging*. 2011;31(3):196-202.
66. Bernstein RJ, Ford RL, Clausen JL, Moser KM. Membrane diffusion and capillary blood volume in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1996;110(6):1430-6.
67. Oppenheimer BW, Berger KI, Hadjiangelis NP, Norman RG, Rapoport DM, Goldring RM. Membrane diffusion in diseases of the pulmonary vasculature. *Respiratory medicine*. 2006;100(7):1247-53.
68. Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I, Klersy C, Ansaldo E, Niniano R, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(4):419-24.
69. Hallowell RW, Reed RM, Fraig M, Horton MR, Girgis RE. Severe pulmonary hypertension in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Pulmonary circulation*. 2012;2(1):101-6.
70. Nathan SD. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *International journal of clinical practice Supplement*. 2008(160):21-8.
71. Chandra S, Shah SJ, Thenappan T, Archer SL, Rich S, Gombert-Maitland M. Carbon monoxide diffusing capacity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2010;29(2):181-7.
72. Tanabe N, Okada O, Nakagawa Y, Masuda M, Kato K, Nakajima N, et al. The efficacy of pulmonary thromboendarterectomy on long-term gas exchange. *The European respiratory journal*. 1997;10(9):2066-72.