

T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON  
HASTALARINDA SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ  
[18F]FLORODEOKSİGLUKOZPOZİTRON EMİSYON  
TOMOGRAFİSİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Kardiyoloji Uzmanlık Tezi**

**Dr. Mustafa OĞUZ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent MUTLU**

**İSTANBUL -2015**

T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON  
HASTALARINDA SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ  
[18F]FLORODEOKSİGLUKOZ POZİTRON EMİSYON  
TOMOGRAFİSİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Kardiyoloji Uzmanlık Tezi**

**Dr. Mustafa OĞUZ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent MUTLU**

**İSTANBUL -2015**

## ÖNSÖZ:

Eğitim sürem boyunca gerek tıbbi gerekse tıp dışı konularda engin bilgi ve tecrübesinden faydalanma fırsatı bulduğum, değerli hocam ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ayşe Yelda BAŞARAN' a,

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleştirilmesinde fikir ve katkılarıyla yardımlarını esirgemeyen ve de asistanlık eğitimime çok önemli katkıları olan değerli tez hocam Prof. Dr. Bülent MUTLU' ya,

Asistanlık eğitim sürem boyunca bilgi ve becerilerimin gelişmesinde önemli katkıları olan değerli öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Okan ERDOĞAN' a, Prof. Dr. Osman YEŞİLDAĞ' a, Prof. Dr. İbrahim SARI 'ya, Doç. Dr. M. Kürşat TİGEN 'e, Doç. Dr. Beste ÖZBEN SADIÇ 'a, ve Doç. Dr. Nurten SAYAR 'a,

Tezimin tüm aşamalarında sonsuz desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Murat SÜNBÜL'e ve Uzm. Dr. Tarık KIVRAK 'a,

Tez çalışmamda ayrıca desteklerini sunan Göğüs Cerrahisi ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Bedrettin YILDIZELİ ve Nükleer Tıp ABD öğretim üyesi Doç. Dr. Fuat DEDE 'ye,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzmanlarıma,

Değerli mesai arkadaşlarım kardiyoji asistanlarına ve diğer arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana her zaman destek olan, beni hayata karşı cesaretlendiren ve hayatımı anlamlandıran canım aileme sonsuz teşekkürlerimi ve minnetimi borç bilirim.

Dr. Mustafa OĞUZ

Ekim 2015-İstanbul

## İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	i'
Özet.....	vi
İngilizce özet (Abstract).....	vi
Simgeler ve kısaltmalar .....	vii
<b>GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1.Tanım .....	2
2.1.1.Pulmoner Hipertansiyon.....	2
2.1.2.Pulmoner Arterial Hipertansiyon.....	5
2.1.3.Tarama ve tanı.....	5
2.2.1.Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanım ve tanısı.....	7
2.2.2.Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun epidemiyolojisi.....	10
2.2.3.Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon patofizyolojisi.....	11
2.2.4.Ayırıcı tanı.....	12
2.2.5.Risk faktörleri.....	12
2.2.6.Klinik.....	13
2.2.7.Hastalığın doğal seyri.....	15
2.2.8.Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanı ve takip modaliteleri...	15
2.2.8.1.Elektrokardiyografi.....	15
2.2.8.2.Akciğer grafisi.....	16
2.2.8.3.Ekokardiyografi.....	16
2.2.8.3.1.Akut/Kronik pulmoner tromboembolide ekokardiyografik tanı.....	17
2.2.8.4.Pulmoner bilgisayarlı tomografi.....	17
2.2.8.4.1.Qanadli skoru.....	18
2.2.8.5.Ventilasyon-Perfüzyon sintigrafisi.....	19
2.2.8.6.Pulmoner MRI anjiyografi.....	21
2.2.8.7.Pulmoner kateter anjiyografi.....	21
2.2.8.8.Altı dakika yürüme testi(6MWT).....	21
2.2.8.9.Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve PET/BT.....	22

2.3.Sağ ventrikül .....	23
2.3.1.Anatomi ve normal sağ kalp sistemi.....	23
2.3.2.Sağ ventrikül perfüzyonu.....	25
2.3.3.Tarihçe.....	25
2.3.4.Fizyoloji.....	26
2.3.4.1.Sağ Ventrikül Kasılma, Ejeksiyon ve Basınç Eğrisi.....	26
2.3.5.Sağ kalp patofizyoloji.....	26
2.3.6.Sağ kalp yetmezliği.....	28
2.3.7.Sağ kalp yetersizliği: Sınıflama.....	28
2.3.8.Sağ ventrikülde iskemi ve PET taraması.....	29
2.3.9.Sağ ventrikülün patobiyolojik adaptasyonu.....	31
2.3.10.Pulmoner arter hipertansiyonunda sağ ventrikül yeniden şekillenme süreci.....	31
2.3.11.Ventriküloarteriyel eşleşme ve kardiyopulmoner ünite kavramlar.....	33
2.3.12.Sağ ventrikül adaptasyonun biyogenetiği.....	36
2.3.13.Sağ kalp büyüklüğü ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi: İstirahat-Dinamik parametreler.....	38
2.3.14.Pulmoner arter hipertansiyon hastalarında sonlanımın öngörülmesi; Sağ kalbin önemi.....	39
2.3.15.Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda sağ kalp.....	40
2.3.15.1.Klinik semptomlar.....	40
2.3.15.2.Tanı.....	40
2.3.15.3.Patofizyoloji ve patobiyoloji.....	41
2.3.15.4.Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda sağ ventrikül remodeling.....	42
2.3.15.5.Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda sağ kalp yetersizliği.....	43
2.3.15.6.Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ile pulmoner arteriyel hipertansiyon arasındaki farklılıklar.....	44
2.3.15.7.Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tedavisi.....	45
2.3.15.8.Pulmoner endarterektomi.....	46
2.3.15.9.Pulmoner endarterektominin seçilmesi.....	46
<b>3.GEREÇLER VE YÖNTEM.....</b>	<b>48</b>
3.1.Çalışmanın tasarımı.....	48

3.2.Çalışmaya alınma ölçütleri .....	48
3.3.Çalışma dışı bırakılma ölçütleri .....	48
3.4.Çalışma protokolü.....	48
3.5.Ekokardiyografik teknik.....	49
3.6.Altı dakika yürüme testi protokolü.....	52
3.7.Sağ kalp kateterizasyonu.....	52
3.8.PET/BT Görüntüleme metodu.....	52
3.9.İstatistiksel analiz.....	54
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>54</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>61</b>
5.1.Çalışmanın kısıtlılıkları.....	66
<b>6.SONUÇ.....</b>	<b>66</b>
<b>7.KAYNAKLAR.....</b>	<b>67</b>

## ÖZET:

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), pulmoner tromboembolinin (PTE) pulmoner vasküler yatağı tıkayarak ilerleyici pulmoner hipertansiyon (PH) gelişmesidir. Zamanla pulmoner vasküler dirençte (PVR) ve pulmoner arter basıncında (PAB) artışa neden olur. PVR'nin artması, sağ ventrikülde (RV) adaptif ve maladaptif değişikliklere neden olur. Hastalığın temel kliniğinden sorumlu olan RV'de gerçekleşen bu yeniden şekillenmedir. RV 'de gerçekleşen yeniden şekillenme, zamanla RV fonksiyonlarında düşmeye ve sağ kalp yetmezliğine (sağKY) neden olur. Çalışmamızda, KTEPH hastalarında RV fonksiyonlarının belirlenmesinde yeni bir tanı modalitesi olan 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya KTEPH tanısı konulmuş, kardiyak PET tetkiği açısından kontraendike durumu olmayan, PEA işlemi planlanan 53 hasta alındı. Her hastaya operasyondan 1 hafta önce transtorasik ekokardiyografi, kardiyak PET, 6DYT ve SKK yapıldı. Hastaların tanı aşamasında çekilen pulmoner BT anjiyografi ve kan tetkiklerine ulaşıldı. Hasta popülasyonu sağ ventrikül/sol ventrikül (RV-LV) FDG-PET tutulum oranına göre iki gruba ayrıldı. RV'nin LV'den daha az tutulduğu ( $RV/LV \leq 1$ ) ve RV'nin LV'ye eşit ve daha fazla tutulduğu ( $RV/LV > 1$ ) iki grup olarak ayrıldı. 27 hastanın  $RV/LV \leq 1$ , 26 hastanın  $RV/LV > 1$  bulundu. Gruplar arasında 6DYT, Qanadli skoru, Pro-BNP, EKO parametreleri, SKK bulguları, karşılaştırdı. 6DYT,  $RV/LV \leq 1$  olan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.005$ ). Pro-BNP  $RV/LV > 1$  olan grupta  $RV/LV \leq 1$  olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.041$ ). Hastaların klinik bulguları ile  $RV/LV$  FDG-PET tutulum oranları arasındaki korelasyon analizinde, Qanadli skorundaki artış ile  $RV/LV$  FDG-PET tutulum oranı arasında pozitif korelasyon izlendi ( $p=0.023$ ). D-dimer ile Pro-BNP ile  $RV/LV$  FDG-PET tutulum oranı arasında pozitif korelasyon saptadı. Ekokardiyografik parametrelerden TAPSE, MPI, RVS ile  $RV/LV$  FDG-PET tutulum oranı arasında ilişki bulunamadı ancak sağ atriyum(RA) alanı ve sistolik pulmoner arteriyel basıncı (sPAB) arasında anlamlı ilişki gözlemlendi. SKK parametrelerinden dPAB, DPG ve PVR ile FDG PET tutulum oranı arasında anlamlı ilişki saptandı.

Bu bulgular ışığında, RV FDG-PET tutulum oranının KTEPH hastalarının tanı, tedavi stratejisi ve takibinde kullanılabilir olacak invaziv olmayan yeni bir yöntem olabileceği gösterilmiştir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, pulmoner vasküler resistans, sağ ventrikül yeniden şekillenmesi, floro-D-glukoz pozitron emisyon tomografi

## **ABSTRACT:**

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a progressive disease of pulmonary hypertension (PH) as a consequence obstructive major vessel of pulmonary artery with thromboembolism. Augmented pulmonary vascular resistance (PVR) and pulmonary artery pressure (PAP) can ultimately lead to the right ventricular (RV) dysfunction which lead to adaptive and maladaptive changes. RV remodeling can cause clinically deterioration and RV failure. We aimed evaluation of RV functions with a new diagnostic modality 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (FDG) positron emission tomography (PET) in patients with CTEPH

We included 53 patients with diagnosed CTEPH who planned PEA and did not have any contraindication for cardiac PET/CT. We performed transthoracic ECHO, cardiac PET/CT, 6MWT, right heart catheterization before 1 week PEA surgery. The patients divided into two group according to RV/LV FDG-PET uptake ratio,  $RV/LV \leq 1$  and  $RV/LV > 1$ . 6MWT is increased significantly in  $RV/LV \leq 1$  group ( $p=0.005$ ). Pro-BNP is increased significantly in  $RV/LV > 1$  group ( $p=0.041$ ). RV/LV FDG-PET uptake ratio is significantly correlated with Qanadli score, ProBNP, D-dimer, RA area, sPAB (ECHO parameters), dPAB, DPG and PVR but not with TAPSE, MPI, RVS.

We concluded that our study shows RV/LV FDG-PET uptake ratio could be used a new non-invasive diagnostic method in diagnose, treatment strategy and clinical follow-up in patient with CTEPH.

**Keywords:**Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary vascular resistance, right ventricular remodeling, fluoro-D-glucose positron emission tomography

**Simge ve kısaltmalar:**

- A: Mitral renkli Doppler geç doluş hızı  
ANP: Atriyal natriuretic peptid  
CI: Kardiyak indeks  
CO: Kardiyak debi  
2D: İki boyutlu  
3D: Üç boyutlu EKG: Elektrokardiyografi  
E: Mitral renkli Doppler erken boşalma hızı  
E': Mitral anülüs doku Doppler erken velosite  
FDG: 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose  
GO: Glikolitik oksidasyon  
KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon  
LAD: Sol inen arter  
LV: Sol ventrikül  
MPI: Miyokardiyal performans indeksi  
NT-proBNP: N-terminal fragmanında  
PAB: pulmoner arter basıncında  
PAC: Pulmoner arteriyel kompliyans  
PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyonda  
PCWP: Pulmoner arter wedge basıncı  
PDA: Arka inen arter  
PDH: Piruvat dehidrogenaz  
PDK: Piyruvat dehidrogenaz kinaz  
PEA: Pulmoner endarterektomi  
PET: Pozitron emisyon tomografisi  
PFO: Patent foramen ovale  
PH: Pulmoner hipertansiyon  
PVR: Pulmoner vasküler direnç  
RCA: Sağ koroner arter  
RNA: Ribonükleik asit  
RV: Sağ ventriküler  
RVS: Triküspit anülüs doku Doppler sistolik velosite

SAB: Sağ atriyum basıncının  
Sağ KY: Sağ kalp yetersizliği  
SKK: Sağ kalp kateterizasyonu  
SUV: Standart tutulum değeri  
TAPSE: Triküspit anüler plan sistolik yer değiştirmesi  
Tc99mMAA: Teknesyum 99m işaretli magroagregat albumin  
TYPG: Triküspit yetersizlik pik gradyenti  
TJV: Triküspit jet velositesi  
V/Q: Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi  
Xe133: Xenon 133

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) tekrarlayan ve organize olan pulmoner tromboembolinin (PTE) veya in situ(yerinde oluşan) trombozların pulmoner vasküler yatağı tıkayarak yapısal değişiklikler oluşmasıyla ilerleyici pulmoner hipertansiyon gelişmesidir (1). KTEPH morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir kardiyovasküler pulmoner yatak hastalığıdır. Tam olarak gerçek insidansı bilinmese de yapılan bazı çalışmalarda akut PTE sonrası %1 ile %9 arasındadır (2). Hastalığın patofizyolojisinde eriyemeyen ya da kısmi eriyen(rezidüel) trombüsler pulmoner vasküler yatakta organize olarak yapısal değişikliklere sebep olur. Zamanla pulmoner vasküler dirençte (PVR) ve pulmoner arter basıncında (PAB) artışa neden olur. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda (PAH) temel patofizyolojik değişiklikler, pulmoner vasküler yapıda başlasa da, PAH hastalarında mortalite ve morbiditeyi belirleyen sağ ventriküler (RV) fonksiyonlarıdır. Pulmoner vasküler direncin artması ile birlikte RV artan ard yüke duvar kalınlığını ve kontraktilesini arttırarak adapte olmaya çalışır. Ancak, zamanla hastaların büyük çoğunluğunda, bu kompensatuvar mekanizmalar yetersiz kalır ve RV fonksiyon bozukluğu ilerlemeye başlar. Böylece artmış RV ardyük sonucu olarak istirahatte veya egzersizde pulmoner vasküler yatağa kanın yetersiz sunumuna ve/veya artmış sistemik venöz basınca bağlı klinik bir sendrom olan sağ kalp yetersizliği (Sağ KY) gelişir (3).

KTEPH, pulmoner hipertansiyonlu hastalar arasında cerrahi olarak tedavi edilebilmesine rağmen günümüzde hala mortalitesi yüksektir. Bu durum öncelikle KTEPH farkındalığının az olması ve tanının geç konulmasıyla ilişkilidir. PAH ile ilgili son yıllarda yapılan araştırmalarda pulmoner vasküler yapı ve sağ kalp bir bütün olarak analiz edilmeye başlanmıştır (4). Bu nedenle tanı ve tedavi amacıyla yeni yaklaşımların geliştirilmesi her geçen gün önem kazanıyor. Çalışmanın amacı KTEPH hastalarında RV fonksiyonlarının belirlenmesinde yeni bir tanı modalitesi olan 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Tanım**

#### **2.1.1.Pulmoner Hipertansiyon**

Pulmoner hipertansiyon (PH) ilk defa 1973'te Cenevre'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından desteklenen ilk uluslararası birincil pulmoner hipertansiyon konferansında tanım ve klinik sınıflandırılması yapılmıştır. Tanım ve klinik sınıflanama daha sonra 1998 yılında Fransa'da gerçekleştirilen ikinci dünya PAH konferansı ve 2003 yılında İtalyanın Venedik şehrinde gerçekleştirilen üçüncü dünya PAH konferanslarında önerilen Evian-Venice sınıflandırması benimsenmiştir. Bu sınıflandırmalarda PH saptanan klinik durumlar, patolojik, fizyopatolojik ve terapötik özelliklerine göre beş gruba ayrılmaktadır. Farklı klinik gruplardaki PAB ve PVR değerlerinde benzer düzeylerde artışlar olmasına karşın, altta yatan mekanizmalar, tanısall yaklaşımlar ve bunların prognostik ve terapötik sonuçları birbirinden bütünüyle farklıdır. Kaliforniya'nın Dana Point kentinde 2008 yılında gerçekleştirilen dördüncü Dünya PH Sempozyumu'nda dünya çapında çok sayıda uzman Evian-Venice sınıflandırmasındaki genel yapıyı korurken, özgül bazı noktalarda bu tanımları daha iyi açıklığa kavuşturan ve yeni bilgileri göz önünde bulunduran düzeltmeler yapılması konusunda görüş birliğine varmıştır(5)

Pulmoner hipertansiyonun temel tanımlanması mevcut veriler ışığında Dördüncü Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunun gerçekleştirildiği Kaliforniyanın Dana Point şehrinde 2008 yılında yapılmıştır. Pulmoner hipertansiyon Dana Point sınıflaması bu sempozyumda yapılmıştır. ESC 2015 Londra kongresinde ise Dana Point sınıflaması genel yapısı korunarak güncellenmiştir (Tablo 1). Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon(PAH) Tanı ve Değerlendirme Çalışma Grubu, 47 çalışma ile sağlıklı gönüllü kişilerin seçildiği 72 populasyonda dinlenme ve fiziksel egzersiz esnasında PAB ölçülmüştür. Normal dinlenme ortalama pulmoner arteriyel basınç (mPAB) yaklaşık  $14 \pm 3.3$  mm Hg, üst limit 20 mmHg olarak belirlenmiştir. Hafif egzersizde kalp hızı(HR) (100 -110 atım/dk) üst limit, mPAB yatış pozisyonunda 32 mmHg, ayakta 30 mmHg belirlenmiştir. Submaksimal egzersizde HR (130 -135 atım/dk) üst limit mPAB yatış pozisyonunda 35 mmHg, ayakta 31 mmHg olarak belirlenmiştir. Maksimal egzersizde (kalp hızı(HR)160 atım/dk) üst limit mPAB yatış pozisyonunda 37 mmHg, ayakta 35 mmHg belirlenmiştir (6) (7).

Yaş gruplarına göre PAB daki değişiklikler dinlenme durumunda küçük değişiklikler izlenirken hafif ve submaksimal egzersizde mPAB yaş artışı ile birlikte(>50 yaş grubunda) önemli değişiklikler izlenmiştir. Hafif egzersizde <30 yaş hasta grubunda üst sınır 29 ve 30 mmHg iken >50 yaş hasta grubunda 45 mmHg ya yükselmektedir. Submaksimal egzersizde <30 yaş hasta grubunda üst sınır 33 mmHg, 30-50 yaş hasta grubunda 36 mmHg, >50 yaş hasta grubunda 47 mmHg kadar yükselmektedir (8).

**Tablo 1.Kapsamlı Klinik Pulmoner Hipertansiyon Sınıflaması (ESC 2015 güncellemesi)**

<p><b>1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon</b></p> <p>1.1. İdiyopatik</p> <p>1.2. Kalıtsal</p> <p>1.2.1. BMPR2 mutasyonu</p> <p>1.2.2. Diğer mutasyonlar</p> <p>1.3. İlaç ve toksinlere bağlı</p> <p>1.4. İlişkili hastalıklar</p> <p>1.4.1. Bağ dokusu hastalıkları</p> <p>1.4.2. HIV enfeksiyonu</p> <p>1.4.3. Portal hipertansiyon</p> <p>1.4.4. Konjenital kalp hastalığı</p> <p>1.4.5. Şistozomiazis</p> <p><b>1'. Pulmoner venookluziv hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiomatozis</b></p> <p>1'1. İdiyopatik</p> <p>1'2. Heritable</p> <p>1'2.1. EIF2AK mutasyonu</p> <p>1'2.2. Diğer mutasyonlar</p> <p>1'3. İlaç, toksin, radyasyon bağlı</p> <p>1'4. İlişkili hastalıklar</p> <p>1'4.1. Bağ dokusu hastalıkları</p> <p>1'4.2. HIV enfeksiyonu</p> <p><b>1''. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu</b></p> <p><b>2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon</b></p> <p>2.1. Sistolik disfonksiyon</p> <p>2.2. Diyastolik disfonksiyon</p> <p>2.3. Kapak hastalıkları</p> <p>2.4. Konjenital giriş/çıkış yolu darlığı ve konjenital kardiyomiyopatiler</p> <p>2.5. Konjenital/edinilmiş pulmoner ven stenoz</p> <p><b>3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon</b></p>	<p>3.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı</p> <p>3.2. İnterstisyel akciğer hastalıkları</p> <p>3.3. Karışık obstrüktif ve restriktif paterne sahip diğer akciğer hastalıkları</p> <p>3.4. Uykuda solunum bozukluğu</p> <p>3.5. Alveolar hipoventilasyon bozuklukları</p> <p>3.6. Uzun süre yüksek rakıma maruziyet</p> <p>3.7. Gelişme bozuklukları</p> <p><b>4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve diğer pulmoner arter tıkanıklıkları</b></p> <p>4.1. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon</p> <p>4.2. Diğer pulmoner arter tıkanıklıkları</p> <p>4.2.1. Anjiyosarkom</p> <p>4.2.2. Diğer intravasküler tümörler</p> <p>4.2.3. Arteritler</p> <p>4.2.4. Konjenital pulmoner arteriyel darlık</p> <p>4.2.5. Parazitler(Hidatikler)</p> <p><b>5. Sebebi bilinmeyen/multifaktöriyel pulmoner hipertansiyon</b></p> <p>5.1. Hematolojik bozukluklar: kronik hemolitik anemi miyeloproliferatif hastalıklar, splenektomi</p> <p>5.2. Sistemik hastalıklar: sarkoidoz, pulmoner histiyositoz, lenfanjiyomatozis nörofibromatozis</p> <p>5.3. Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, tiroid hastalıkları</p> <p>5.4. Diğer: pulmoner tümöral trombotik mikroanjyopati, fibröz mediastinit, diyaliz alan/almayan kronik böbrek yetersizliği, segmenter pulmoner hipertansiyon</p> <p><b>BMPR2: bone morphogenetic protein receptor 2, EIF2AK-1: Eukaryotik translation factor 2 alpha kinase 4, HIV: human immunodeficiency virus.</b></p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Pulmoner hipertansiyon (PH), dinlenme halinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ölçölen mPAP'ın 25 mmHg ve üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. PH alt grubu olan PAH, PH kriterlerine ek olarak pulmoner arter wedge basıncının(PCWP) 15 mm Hg üzerinde olmasıdır. Ayrıca bazı tanımlarda normal aralığı 2 ya da 3 Wood ünitesi olması gereken pulmoner vasküler direnci (PVR) yüksekliği dahil edilmiştir. Mevcut güncel bir tanımlamanın potansiyel zayıflıkları referans aralıklarının ölçöldüğü egzersiz seviyesi, egzersiz türü ve duruşunun tanımlanmamış olmasıdır. Ayrıca, bir diğer kısıtlılık normal bir egzersiz PAB nın yaşla birlikte değişmesidir (6). O dönem mevcut literatüre göre PH egzersiz ve PVR kriterleri dışlanmıştır. Sağlıklı bireylerde egzersizle ölçölen değerler belirlenen değerlerin çok üzerinde değerler saptanması üzerine egzersizle ölçölen mPAB değerleri PH tanımından çıkarılmıştır.

Son olarak PH hemodinamik tanımı 2015 ESC Londra kongresinde mevcut literatüre göre SKK ile ölçölen dinlenme durumundaki mPAB nın 8 ile 21 mmHg arasındaki değerler normal sınırlar olarak yerini korumuştur. PH, SKK ile dinlenme durumunda mPAB nın  $\geq 25$  mmHg olması olarak tanımlanmıştır(Tablo 2). Ancak dinlenme mPAB'nın 21 ile 24 mmHg arasındaki değerler halen anlamı bilinmemektedir ve bu değerlerin tanımlanması için yeni epidemiyolojik çalışmaların yapılması gerekmektedir (9).

**Tablo 2: Pulmoner Hipertansiyon Hemodinamik Tanımı**

<b>PH</b>	<b>mPAB <math>\geq</math> 25 mmHg</b>
<b>Pre-kapiller PH</b>	<b>mPAB <math>\geq</math> 25 mmHg PKWP <math>\leq</math> 15 mmHg PVR <math>&gt;</math> 3 WU</b>
<b>Post-kapiller PH</b>	<b>mPAB <math>\geq</math> 25 mmHg PKWP <math>&gt;</math>15 mmHg</b>
<b>İzole post-kapiller PH (İpk-PH)</b>	<b>DPG <math>&lt;</math> 7 mmHg ve/veya PVR <math>\leq</math> 3 WU</b>
<b>Kombine post-kapiller PH ve Pre-kapiller PH (Kpk-PH)</b>	<b>DPG <math>\geq</math> 7 mmHg ve/veya PVR <math>&gt;</math> 3 WU</b>

**WU:** Wood ünite

### **2.1.2. Pulmoner arterial hipertansiyon**

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) , akciğer hastalıklarına bağlı PH, KTEPH ya da seyrek görülen diğer hastalıklar gibi izole post-kapiller PH nedenleri olmaksızın prekapiller ve kombine post-kapiler PH ile ayırt edilen bir klinik durumdur. PAH, PH alt grubudur. PH kriterlerine ek olarak PKWP  $\leq$  15 mmHg ya da PKWP  $>$  15, DPG  $\geq$  7 mmHg ve/veya PVR  $>$  3 wood değildir (9).

### **2.1.3. Tarama ve tanı**

PAB'ın non-invaziv tahmini, Doppler ekokardiyografinin kullanılmaya başlamasıyla PAB ölçülebilir hale gelmiştir. Bu metodun anlamlı PH'ın tahmini veya dışlanması konusunda yardımcı olmasıyla birlikte; operatör bağımlı oluşu PH'ın erken tanı ve taramasını zorlu hale getirmektedir(10)(11). 2015 ESC kılavuzunda ekokardiyografik olarak TYJ ve ek ekokardiyografik bulgular tanımlanarak bu konudaki belirsizlik büyük ölçüde giderildi (tablo 3). Ancak buna rağmen EKO'nun PAB tahmini İki büyük Fransız çalışması dispne varlığında anormal ekokardiyografi bulgularının prospektif verifikasyonunu amaçlamıştır. ItinerAIR çalışması(12). 599 skleroderma hastasını ele almıştır. TJV'nin 3 m/sn veya dispne varlığında TJV 2,5-3 m/sn olması durumunda semptomlardan bağımsız SKK

yapılmıştır. Bu kriterleri karşılayan 33 hastadan 14 ünde SKK da istirahatte hafif-orta PH saptanmış, buna ek olarak 4ü egzersizde mPAB'ı 30 mmHg olarak ölçülmüştür. Bu bulgular eko-doppler sonuçlarıyla %45 yanlış pozitiflik oranı ile uyumludur. İkinci çalışma HIV-enfekte popülasyonunda PAH'ın prevalansını araştırmıştır(13). Hastaların %10 u dispne ile prezente olmuş, 247 hasta tarama programına alınmış ve ekokardiyografi açısından uygun bulunmuştur. TJV'nin 2,5 m/sn olduğu 18 hastanın sadece 5'inde SKK'da PAH saptanmıştır. Ekokardiyografinin bu durumda PH saptanmasındaki rolü tam olarak belli olmadığından bu sonuçlar dikkatle incelenmelidir.

**Tablo 3: Pulmoner Hipertansiyon Şüphesi Olan Semptomatik Hastaların Ekokardiyografik Pulmoner Hipertansiyonun Olasılığı**

Zirve TYJ Hızı(m/s)	Diğer Eko bulguları(PH bulguları)	Ekokardiyografik PH olasılığı
<2.8 veya ölçülemiyor	Yok	Düşük
<2.8 veya ölçülemiyor	Var	Orta
2.9-3.4	Yok	
2.9-3.4	Var	Yüksek
> 3.4	Gerekmiyor	

**TYJ:**Triküspit yetmezlik jeti, **PH:** Pulmoner Hipertansiyon

PAB'nın tahmininde doppler ekokardiyografi egzersiz sırasında da uygulanabilir. Egzersiz ekokardiyografi; kronik akciğer hastalıkları, kalp transplantasyonu, ASD, yüksek rakımda akciğer ödemi eğilimi, asemptomatik PH gen taşıyıcıları gibi pek çok hasta popülasyonunda sPAB'nın 40 mmHg ya ulaşılması konusunda

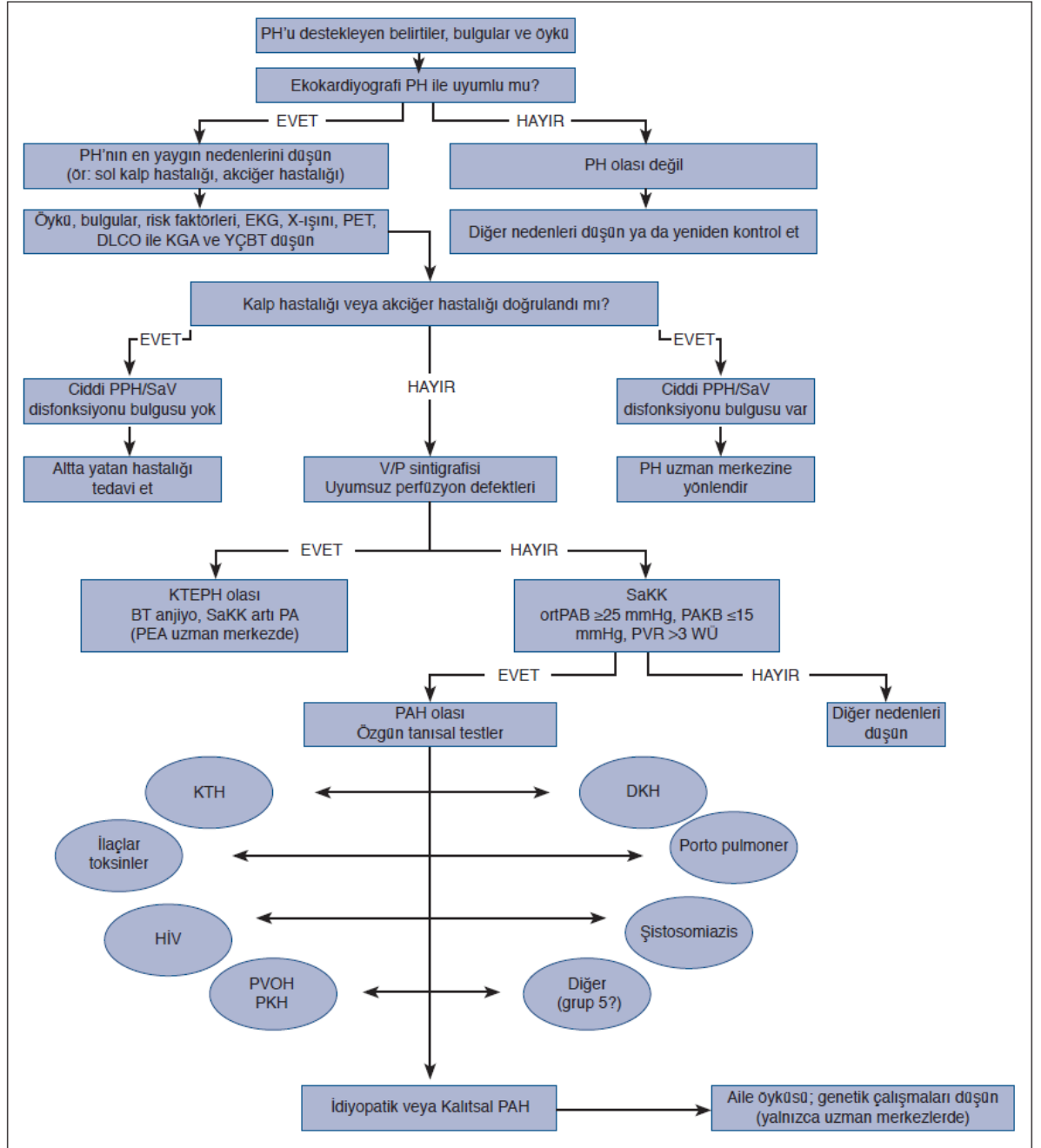
kullanılmıştır. Bütün gruplarda; kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında PAB egzersiz sırasında anlamlı miktarda artmıştır. Bir grupta sabit sağ atriyal basınç 5 mmHg olarak alınarak sPAB'nın 40 mmHg olması egzersize normal yanıt olarak değerlendirilmiştir(14). Çok merkezli bir çalışmada; indeks idiopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (IPAH) hastasının aile üyelerinde PAH'ın genetik predispozisyonunu öngörmek açısından egzersiz ekokardiyografi kullanılmıştır. Doppler ile ölçülen sPAB'daki yükselme aile üyelerinde, sağlıklı kontrol gruplarından daha belirgindir olduğu görülmüştür.

### **2.2.1.Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanım ve tanısı**

KTEPH, hemodinamik olarak akut PTE tanısından sonra en az 3 ay antikoagülasyona rağmen devam eden ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg üzerinde, PKWB'nın 15 mmHg altında olması ve diğer PH nedeni olabilecek patolojilerin dışlanması ile tanı konulur. Pulmoner hipertansiyon saptanan bütün hastalar KTEPH açısından değerlendirilmelidir. Tromboemboli öyküsü olan hastalarda KTEPH şüphesi daha yüksektir. Akut pulmoner emboli sonrasında sağ kalan hastalar, akut atağın ardından KTEPH bulgu ya da semptomları açısından izlenmelidir, tespit edilen hastalar yakın takibe alınmalıdır. PH açısından yakın takibe alınan hastalar düzenli aralıklar ile ekokardiyografisi(EKO) yapılmalıdır. Akut pulmoner emboli nedeniyle takip edilen hastalarda PH ya da RV işlev bozukluğu bulguları saptanmış ise hastalara taburcu edildikten sonra 3–6 aylık aralıklarla EKO takibi yapılmalıdır. Öncelikle PH'nin en sık nedeni olan sol kalp ve daha sonra akciğer hastalıkları nedeni PH etyolojisi açısından araştırılmalıdır. PH tespit edilen ve etyolojisi tespit edilemeyen bu hastalarda, KTEPH'i dışlamak üzere ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi ile hasta değerlendirilmelidir. Ventilasyon/ perfüzyon sintigrafisinin normal sonuç vermesi durumunda KTEPH dışlanabilir. Ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisinde belirsiz sonuç alınır ya da perfüzyon defektleri saptanırsa, BT anjiyografi yapılmalıdır. Modern çok kesitli BT çağında bile, BT anjiyografi sonucunun normal çıkması durumunda operabl KTEPH tanısının dışlanabileceğini düşündüren yeterli kanıt yoktur. Ventilasyon/ perfüzyon

sintigrafisinde ve/veya BT anjiyografide KTEPH ile uyumlu bulgular saptanır ve önplanda KTEPH tanısı düşünülmesi durumunda, bu gibi hastaların tıbbi ve cerrahi tedavisinde uzmanlaşmış bir merkeze sevk edilmelidir. Uygun tedavi stratejisini saptamak için, genellikle SKK ve geleneksel pulmoner anjiyografi gibi invaziv yöntemlere başvurulması gerekir. (Şekil 1. PH Tanı Algoritmesi) PEA planlanan hastalar ve koroner arter hastalık risk faktörleri olan hastalarda koroner anjiyografi endikasyonu vardır. Bu uzmanlaşmış merkezlerde yapılan invaziv ve non-invaziv testlerin sonucuna göre hastanın tedavisi planlanır(9).

### **Şekil 1. Tanı Algoritması**



**Şekil 1.** Pulmoner hipertansiyon için tanısal yaklaşım. KGA: Kan gazı analizi; DKH: Doğumsal kalp hastalığı; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; DLCO: Akciğerlerin karbon monoksit difüzyon kapasitesi; EKG: Elektrokardiyogram; YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; PA: Pulmoner anjiyografi; PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; PAKB: Pulmoner arteriyel kama basıncı; PKH: Pulmoner kapiller hemanjiyomatosis; PEA: Pulmoner endarterektomi; PFT: Pulmoner fonksiyon testi; PH: Pulmoner hipertansiyon; PVOH: Pulmoner venooklüzif hastalığı; PVR: Pulmoner vasküler rezistans; SaKK: Sağ kalp kateterizasyonu; SaV: Sağ ventrikül; V/P: Ventilasyon/perfüzyon; x-ışını: Göğüs radyogramı.

(TKD arşivi 2014 HOEPER, Marius M., et al. Pulmoner hipertansiyon tanı ve tanımlar çalışmasından alınmıştır.)

## 2.2.2.Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun epidemiyolojisi

KTEPH mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalık olmasına rağmen dünya çapında epidemiyolojik verilerini ölçen çalışma sayısı kısıtlıdır. Akut PTE sonrası yaşayan hastalarda %0.1-0.5 arasında, otopsi serilerinde ise %1-3 arasında KTEPH geliştiği biliniyordu. Bu da ABD de yıllık 500- 2500 arasında yeni vakaya denk gelmekteydi (15). Ancak Tiede ve ark (16) 27 tane çalışmanın epidemiyolojik derlemede Avrupa ve Amerika'da akut pulmoner tromboemboli atağı sonrası hastaların %1-9 arasında KTEPH geliştiği ve bu değer in ortalama %4 olduğu belirlendi. Japonya'da ise PTE insidansı düşüktür, PTE sonrası KTEPH gelişme oranı ise daha yüksek olup %10.2 olduğu gözlenmiştir. Bu da Avrupa ve Amerika'da yıllık 100.000 de 60-100 PTE vakasının görüldüğü, ve de bunların ortalama %4 KTEPH geliştiği, Japonya'da ise 100.000 de 5-6 vaka olduğu tahmin edilmektedir. Avrupa ve Amerika'da KTEPH tanısı konulan hastaların yaklaşık olarak %25 de dökümanate PTE tanısı olmayıp bu oran Japonya'da daha yüksektir ve %67 de PTE dökümanate değildir (17) (18).

Pengo ve ark. yaptığı akut pulmoner tromboemboli tanısı konulmuş hastalarda semptomatik KTEPH gelişme insidansı 1.yıl sonunda %3.1, 2.yıl sonunda %3.8 belirlenmiştir (19). Ancak Pulmoner endarterektomi (PEA) yapılan Avrupa, Amerika ve Kanada'daki merkez ve hastanelerdeki datalardan alınan raporlarda KTEPH gelişme insidansı yıllık % 7.2 -%28,5 arasında bulunmuştur (16). Bu merkezlerde KTEPH gelişme insidansının daha yüksek olması KTEPH farkındalığının yüksek olması, hastalara doğru tanı konulması ve takip edilmesi ile açıklanabilir.

Tiede ve ark. (16) yaptığı derlemede Avrupa ülkeri, Amerika ve Japonya'da 2014 de 33.000 üzerinde KTEPH vakası olduğu, KTEPH farkındalığının artması ile 2025 de bu rakamın 37.000 üzerinde olabileceği tahmin edilmektedir.

### 2.2.3.Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon patofizyolojisi

KTEPH, intraluminal thrombus formasyonu, fibroz stenoz veya pulmoner arterlerin tamamen tıkanması ile karakterizedir. Bu durum pulmoner vasküler dirençte artışa neden olarak pulmoner hipertansiyon ve progresiv sağ kalp yetersizliğine neden olur. Pulmoner tromboemboli sonucu pulmoner arterlerin persistan obstürüksiyonuna bağlı pulmoner arter basıncındaki pulmoner vasküler yatağın strese açık hale gelmesi ile pulmoner yatakta vasküler yeniden yapılanma ile oluşmaya başlar. 1971 yılında Kaliforniya Üniversitesinde yapılan ilk PEA operasyonu sonrası Moser ve Braunwald kronik tromboembolik hastalarda pulmoner vasküler yatağın iki kompartmandan oluştuğunu öne sürdüler. Birinci oklüzyonun olduğu proximal pulmoner arter iken, ikincisi ise oklüzyonun olmadığı herhangi bir strese maruz kalmayan proksimal oklüzyona sekonder gelişen ve vasküler rezinstansın artışından sorumlu olan küçük damar arteriyopatisi olarak tanımlandı (20) (21). Bu distal arteriyopati pulmoner endarterektomi sonrası hemodinamik iyileşmeyi olumsuz yönde etkilemektedir (22).

Retrospektif olarak yapılan pulmoner endarterektomi operasyonu geçiren 39 hastanın incelendiği çalışmada distal arteriyopati saptanan hastalarda perioperatif mortalite (21.4% e 7.7%;  $P<0.05$ ) ve operasyon sonrası rezidüel pulmoner hipertansiyon daha sık saptanmaktadır (23).

Akut pulmoner emboli sonrası komplet rekanalizasyon çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Fakat günümüzde inkomplet rezolüsyon henüz tanımlanamamaktadır. Normal pulmoner vasküler yatak yüksek fibrinolitik potansiyel taşımaktadır; fakat KTEPH da fibrinolitik sistemdeki hasar tanımlanamamıştır. Pulmoner vasküler yatak hücrelerinden salgılanan doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 sağlıklı insanlar ile KTEPH hastalarında fark saptanamamıştır (24). İlginç olarak trombofili ile sonuçlanan protein C, protein S, antitrombin, protrombin veya faktör V ile ilişkisi gösterilememiştir (25). Bu hastaların sadece %10 veya %20'sinde antikardiyolipin antikoru saptanmış ve faktör VIII seviyeleri artmıştır (26) ancak bu durum pulmoner hipertansiyonun diğer formlarında da görülmektedir. KTEPH gelişiminde birçok risk oluşturabilecek hastalık ve klinik durum tanımlanmıştır; kronik inflamatuvar hastalıklar, myeloproliferatif hastalıklar, ventriküloatriyal şantlar ve splenektomi

bunlardan bazılarıdır (27). Bu birliktelik akla kronik infeksiyon ve/veya inflamasyonun KTEPH patogeneğinde önemli olduğu fikrini akla getirmektedir. İnflamasyonun protrombotik yatkınlık ve pulmoner tromboembolinin rezolüsyonunu engellediği düşünölmektedir.

#### **2.2.4.Ayırıcı tanı**

KTEPH hastaları, nefes darlığı ve egzersiz intoleransı gibi şikayetlerle başvururlardır. Bu şikayetler kalp ve akciğer hastalıklarında sık izlenen semptomlar olması nedeni ile geniş bir ayırıcı tanıya gidilmektedir. Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalıkları, kardiyomiyopatiler, doğumsal kalp hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon gibi hastalıklarda benzer şikayetler görölməsi nedeniyle ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Hastalığın öyküsü, fizik muayene, tanısal testler yapılmalıdır. Elektrokardiyografi (EKG), akciğer grafisi, ekokardiyografi(EKO), kardiyak stress testler, solunum fonksiyon testi, bilgisayarlı tomografi ya da kan testleri gibi tanısal testler ayırıcı tanıda ilk başvurulması gereken testlerdir. Spesifik olmayan bu şikayetlerin birden fazla etyolojisi olabileceğinden klinisyen ayırıcı tanıya giderken bu durumu da gözden kaçırmaması gerekir.

#### **2.2.5.Risk faktörleri**

Akut PTE sonrası sınırlı sayıda, ortalama %4, vakada KTEPH geliştiği biliniyor. Yapılan çalışmalarda KTEPH gelişen hastalarda bir takım risk faktörleri tespit edilmiş. Tespit edilen potansiyel risk faktörleri; daha önce PE atağı geçirmiş olmak, büyük perfüzyon defektlerine neden olan PE, genç yaşta PE geçirmiş olmak, idiopatik PE olarak tespit edilmiş(1). PE atağı sonrası trombolitik tedavi KTEPH gelişmesi açısından risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Bu durum trombolitik tedavinin büyük perfüzyon defektlerine neden olan masif PE de veriliyor olması, trombolitik tedaviden ziyade büyük perfüzyon defektine neden olan masif PE nedeni ile açıklanabilir (28) .

Rekürent PE geçirmiş olmak KTEPH gelişmesi açısından açık bir risk faktörüdür. Bu durum hastaların daha önce geçirmiş oldukları PE ataklarının yeterinde tedavi edilmemiş olmalarıyla açıklanabilir. Ancak nüks PE dışındaki PE

ataklarında uygun tanı ve tedaviye rağmen KTEPH gelişme riskinin %3-4 civarında arttığı unutulmamalıdır. Bu durumun önüne geçilmesi için hekimlerin KTEPH farkındalığının artırılması, erken tanı ve uygun tedavinin yapılması, PE atağı sonrası progresif nefes darlığı artmasıyla potansiyel KTEPH gelişiminin gözden kaçırılmaması önemlidir. Ayrıca nüks PE gelişiminin önüne geçilmesi KTEPH önlenmesi açısından en önemli yaklaşımdır. Bu durum PE atağının erken tanı konulması, uygun ve etkili tedavisinin yapılması, PE risk modifikasyonu yapılması (kilo verilmesi, agresif sekonder profilaksi yapılması gibi) ile önlenebilir.

### **2.2.6.Klinik**

KTEPH, hemodinamik olarak akut PTE tanısından sonra en az 3 ay antikoagüsyona rağmen devam eden ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg üzerinde, PKWB'nin 15 mmHg altında olması ve diğer PH nedeni olabilecek patolojilerin dışlanması ile tanı konulur. Akut PTE atağı sonrası pulmoner hipertansiyon gelişmesinden sonra hastaların şikayetsiz olup şikayetlerin başladığı süreye kadar olan bir balayı dönemi vardır. Bu dönemde hastaların uzun dönem takiplerinde şikayetsiz ya da hafif düzeyde şikayetleri olur. Balayı dönemi sonrası pulmoner arter basıncının yükselmesi ile pulmoner vasküler dirençteki progresif artış, sağ kalp yetersizliğine sebep olarak hastalarda şikayetlerin gelişmesine sebep olur. Asemptomatik KTEPH döneminde hastalığın ilerlemesi pulmoner arter basıncı ile sağ kalp yetersizliğine bağlı nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde düşme, göğüs ağrısı, karın ve bacaklarda şişme, morarma, fenalaşma ya da bayılma gibi şikayetler oluşmaya başlar (29).

Egzersiz kısıtlaması SağKY'nin en erken belirtisidir ve PAH hastalarında sağ kalımın güçlü bir öngördürücüsüdür. Egzersiz kısıtlaması egzersiz sırasında RV akım rezervinde azalma ile ilişkilidir (azalmış tepe kardiyak indeks) (30). Ayrıca, periferik kan akımında azalma laktat üretimini arttırarak kas yorgunluğu ve egzersiz kısıtlamasına katkı sağlar. PAH hastalarında veya ameliyat edilemeyen KTEPH'de yaklaşık %12 olarak görülen supraventriküler taşikardi de klinik kötüleşmeye ve azalmış egzersiz kapasitesine yol açabilir (31). PAH'ın daha az sıklıkta rastlanan bir belirtisi olan senkop, sıklıkla akım rezervinde ciddi kısıtlanmayı gösterir. Tıpkı sol taraflı kalp yetersizliği gibi, Sağ KY kronik böbrek yetersizliğine ve hiponatremiye

neden olabilir. Shah ve ark. (32) PAH hastalarında kronik böbrek yetersizliğinin artmış sağ atriyal basınçla ve daha yüksek ölüm ve transplantasyon olasılığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, akut böbrek yetersizliği akut sağKY sonrası kötü sonlanım ile ilişkilidir. Konjestif hepatopati SağKY ve PAH olan hastalarda sıklıkla görülse de, siroz ciddi SağKY'nin geç bir komplikasyonudur. Kötüleşen hipoksemi ve PAH olan hastalarda, patent foramen ovale (PFO)'den sağdan sola şant olabileceği akla gelmelidir. PAH hastaları, aynı zamanda, akut kalp yetersizliği sergileyebilir. Son çalışmalar PAH ve akut SağKY nedeniyle hastane başvurusu gerektiren hastalarda kısa dönem mortalitenin %40'a kadar yüksek olabileceğini göstermiştir (33). Akut SağKY hastalarının büyük çoğunluğu diüretik tedavi gerektiren konjestif belirtiler ile hastaneye başvurursa da, hastaların küçük bir kısmında inotropik veya vazopresör destek gerektiren düşük kardiyak output sendromu görülebilir (34). PAH hastalarında en yaygın ölüm nedeni ilerleyici SağKY olsa da, ani ve beklenmeyen ölüm gerçekleşebilir (35). Hoeper ve ark.'nın (35)yaptığı bir çalışmada resüsitasyon uygulanan kardiyopulmoner arrest hastalarında ani ölüm %17 olarak bildirildi. Kardiyopulmoner arrest gelişen hastaların tümünde (sadece ani ölüm olanlar), kardiyopulmoner resüsitasyon sırasındaki ilk elektrokardiyogramda %45 bradikardi, %28 elektromekanik disosiasyon, %15 asistoli, %8 ventriküler fibrilasyon ve %4 diğer ritimler izlenmişti. Kronik sol KY hastalarında, kalp yetersizliği 4 gelişim evresine ayrılır: kalp yetersizliği riski bulunması (evre A), "asemptomatik" kalp yetersizliği (evre B), semptomatik kalp yetersizliği (evre C) ve son dönem kalp yetersizliği (evre D) (36). Bu sınıflama, ilerlemiş SağKY (evre D) olan hastaların büyük çoğunluğunun akciğer transplantasyonu sonrası ters yeniden şekillenme geliştirebileceği uyarısıyla SağKY hastalarına uyarlanabilir. Aynı zamanda, önemli olarak, genellikle RV ve sol ventrikülü (SolV) ayrı oluşumlar olarak düşünelim de, bu ayırım bir parça yetersizdir, çünkü her iki ventrikül interventriküler septum, paylaşılan miyofibriller ve perikardiyum aracılığı ile ilişki halindedir. Ventriküller arası bağıllık nedeniyle, SağKY olan hastalar sıklıkla SolV'de relaksasyon bozuklukları sergilerler, ciddi olgularda LV sistolik disfonksiyonu bile görülebilir.

### **2.2.7.Hastalığın doğal seyri**

KTEPH mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Tedavi edilmeyen KTEPH hastalarının klinik seyirleri geçmiş verilere dayanmaktadır. Reidel ve arkadaşlarının yaptığı eski bir çalışmada tedavi almayan KTEPH hastalarının 5 yıllık mortalitesi pulmoner arter basıncının ciddiyetine göre 10 ile 40% arasında değişmektedir. Bu çalışmada KTEPH tanısı konulmuş ve ortalama pulmoner arter basıncı 30 mmHg üzerinde olan 26 hasta takip edilmiştir.15 yıllık takipleri sonucunda; mPAB, 50 mmHg üzerinde olan hastalarda sağkalım oranı %20' nin altında saptanmıştır (37).

Bir başka çalışmada antikoagülan tedavi dışında başka tedavi almayan mPAB 30 mmHg' nin üzerinde olan 49 KTEPH tanısı konulmuş hastanın 3 yıllık mortalitesinin %90'ın üzerinde olduğu gösterilmiştir (38). Japonya'da yapılan mPAB 50 mmHg'nin üzerinde olan 48 KTEPH hastasında ortalama sağkalım tanı konulduktan sonra 6.8 yıl olarak belirlendi (39). Bu bilgiler ışığında KTEPH tedavi edilmediği takdirde son derece ölümcül bir hastalık olduğu anlaşılmaktadır. Günümüzde ise hastalar cerrahi veya medikal tedaviye yönlendirilmektedir

Yapılan çalışmalarda PAH hastalarında üç hemodinamik parametrenin mortalite üzerinde belirleyici olduğu saptanmıştır. Bunlar: PAB ve sağ atriyum basıncının(SAB) yükselmesi, Kardiyak Outputun düşmesi olarak tespit edilmiştir. Sandoval ve ark 61 PAH hastasında yaptığı çalışmada hastaların hemodinamik parametrelerindeki değişimler izlenmiştir. Bu parametreler:mPAB'da yükselme, kardiyak indeks yada kardiyak outputtaki düşme, miks venöz basıncındaki düşme mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (40).

### **2.2.8.Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanı ve takip modaliteleri**

#### **2.2.8.1.Elektrokardiyografi**

KTEPH'te, elektrokardiyografide saptanabilen bulgular hastalığa özgü değildir. Hastalığın ilerlemesiyle sağ ventrikül hipertrofisine bağlı olarak sağ aks sapması, sağ atriyal büyüme, sağ dal bloğu, nonspesifik ST-T değişiklikleri görülebilen bozukluklar arasında sayılabilir.

### 2.2.8.2.Akciğer grafisi

Akciğer grafisi akciğer hastalıklarında başvuru ilk tanı yöntemidir. PTE tanısında akciğer grafisinin duyarlılığı ve özgüllüğü göreceli olarak düşük olup, temel faydası PTE tanısını taklit edebilecek olası diğer tanıları (pnömotoraks, pnömoni, akciğer ödemi vb ) dışlamaktır. Ancak KTEPH'de toraks radyografisinde erken dönemde sıklıkla bulgu saptanmaz. Hastalık ilerledikçe bulgular ortaya çıkmaya başlar. Pulmoner arterin santral bölümlerinde dilatasyon, sağ boşluklarda büyümeye bağlı olarak sağ kalp kenarının belirginleşmesi ve yan grafide retrosternal mesafenin obliterasyonu görülebilir. Perfüzyonun bozulduğu akciğer alanlarında periferik alveolar opasiteler, lineer skar benzeri lezyonlar ve lokalize plevral kalınlaşma görülebilir ve sıklıkla geçirilmiş infarktların sekeldirler(41).(Şekil 3)



Şekil 3. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Hastası Akciğer Grafisi

### 2.2.8.3.Ekokardiyografi

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısında kardiyak kateterizasyon altın standart kabul edilmesine rağmen ekokardiyografi pulmoner arteriyel hipertansiyonda hem tanı, hem de takipte kullanılan başlıca noninvazif tetkiktir. Ancak her ne kadar kateterizasyon altın standart olarak kabul edilse de girişimsel tetkikler her zaman, her merkezde kolaylıkla erişilebilir tetkikler olmadıkları için, PAH tanı ve takibinde daha yaygın kullanılabilen, tekrarlanabilen noninvazif yöntemlerin rolü büyüktür. Ekokardiyografi cihaz ve doppler teknolojisinin gelişmesi ile birlikte günlük

uygulamada PAH tanısının konulduğu ilk inceleme yöntemi sıklıkla Doppler ekokardiyografidir. Doppler ekokardiyografi, Pulmoner arteriyel basınç (PAB) ve sağ kalp hemodinamikleriyle bağlantılı birçok değişkenin tahmini ölçümünde kolay uygulanabilir. PAH' den kuşkulanan ya da tanının doğrulandığı olgularda PAH'ın nedenlerini saptamada, kalp odacık boyutları, duvar hareketleri ve ventrikül fonksiyonları, kapak morfolojileri, perikart sıvısı, konjenital kalp hastalıkları, kalp içi ve pulmoner şantlar hakkında bilgi verir. Akut pulmoner embolinin antikoagülan tedavi sonrası 3-6.ayda rutin ekokardiyografi yapılması KTEPH tanısı açısından önemlidir (41).

#### **2.2.8.3.1.Akut/Kronik pulmoner tromboembolide ekokardiyografik tanı**

Akut pulmoner embolide ekokardiyografi ile kesin tanı konamamak ile birlikte çeşitli kriterler ile pulmoner emboli tanısı güçlendirilmeye çalışılmıştır. RV aşırı yüklenme ölçütlerinden  $\geq 1$ 'inin bulunması: sağ kalpte trombüs; diyastolde RV boyutları (parasternal bakış)  $>30$  mm ya da RV/LV oranı  $>1$ ; ventriküler arası septumun sistolde düzleşmesi ve RV hipertrofisi yokluğunda akselerasyon süresi  $<90$  msn ya da triküspit yetersizliği basınç gradyanı  $>30$  mmHg olması akut pulmoner emboli tanısını güçlendirir (41). Ayrıca triküspit yetersizliği basınç gradyanının  $\leq 60$  mmHg olması ile birlikte RV ejeksiyonu akselerasyon süresinin  $<60$  msn olmasıdır(60/60 bulgusu) (42) ve McConnell bulgusu, RV serbest duvarının apikal segmentinin, RV serbest duvarının diğer bölümlerinin hipokinezisi ve/veya akinezisine rağmen, normokinetik/hiperkinetik olmasıdır (43). Bu iki bulguda akut pulmoner emboli tanısı açısından spesifiktir.

#### **2.2.8.4.Pulmoner bilgisayarlı tomografi**

Pulmoner arter yatağının değerlendirilmesinde Pulmoner BT anjiyogramın noninvaziv olması, kısa sürede incelenmesi, lezyonun lokalize edilebilmesi tetkiğin en önemli avantajıdır. Günümüzde birçok merkezde PTE şüphesi ile başvuran olgularda standart görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Ancak,iyonizan radyasyona ve nefrotoksik kontrast maddelere maruziyet BT'nin temel dezavantajlarıdır. Çeşitli meta-analizlerde pulmoner BT anjiyografinin özgüllük ve duyarlılık aralıkları sırasıyla %60-100 ve %80-100 olarak bildirilmiştir (44). Teknolojinin gelişmesiyle

birlikte bu oranlar her geçen gün daha da artmaktadır. Pulmoner BT anjiyografide PTE'nin temel bulgusu çoğunlukla damar bifürkasyonlarına yakın noktalarda damar lümeni içerisinde dolum defekti olarak tanımlanmaktadır. BT bulgularından yola çıkarak trombüsün yaşı (akut veya kronik) hakkında yorum yapılabilir. Akut PTE'de tıkanmanın tüm lümeni kaplayıp etkilenmiş damarda genişlemeye yol açabilir, trombüs etrafında simit şeklinde kontrast halesi görülebilir, arter duvarı ile trombüs arasındaki açı sıklıkla dardır ve akciğer parankiminde kama şeklinde infark alanları veya çizgisel bantlar saptanabilir. Kronik PTE'de ise trombüsün tam oklüde ettiği damar etkilenmemiş damarlardan daha ince çapta olup, trombüs ile damar duvarı arasındaki açı genişler, trombüs içerisinde rekanalizasyon, etkilenen damarda ağoluşumu, kronik tıkanmaya bağlı kollateral damarlanmalar ve eşlik eden mozaik perfüzyon paterni veya kalsifikasyonlar görülebilir ayrıca burada pulmoner arterde trombotik materyal, subplevral dansite artışı ve pulmoner parankimde mozaik patern izlenir. Ayrıca Pulmoner BT anjiyogram ile akciğer parakimi, göğüs duvarı, plevral ve perikard boşlukları, meme dokusu, kesit alanlarına giren diğer dokular da görülüyor olması bu dokulardaki patolojiler de değerlendirilebilir.

#### **2.2.8.4.1.Qanadli skoru**

Qanadli skoru, Fransız bir radyolog olan Salah D. Qanadli tarafından 2001 yılında 54 Akut Pulmoner Tromboemboli (PTE) hastasının pulmoner BT anjiyografi ve Pulmoner anjiyografi ile değerlendirilip pulmoner arteriyel yatakta trombüs yükü baz alınarak oluşturulan bir skordur. Bu skor, pulmoner BT anjiyografi bulguları ile Miller indeksi olarak bilinen pulmoner anjiyografik skor ile karşılaştırılmış, çok iyi uyum tespit edilmiştir. Qanadli skoru, her bir akciğerin pulmoner arteriyel yatağındaki segmentel arterlerin (üst lobda üç tane, orta lobda iki tane, lingula ve alt lobda beş tane yani toplamda her akciğer için on tane segmenter dal) tutulumuna göre hesaplanır. Her segmenter arterdeki trombüse göre puanlama yapılır. Segmenter arterlerin daha proksimalindeki arteriyel seviyedeki trombüs, bu seviyede arterin beslediği segmenter arter sayısına göre puanlama yapılır. Örneğin, ana pulmoner arter toplam 20 tane segmenter arter, sağ ana pulmoner arter 10 tane, sol ana pulmoner arter 10 tane segmentel artere ayrılmaktadır. Trombüs, arterde kısmi tıkanma yaptıysa ve trombüsün distaline kısmi perfüzyon varsa 1 puan, eğer trombüs arteri tamamen

tıkadıysa 2 puan verilmektedir. Bir hasta için toplamda en fazla 40 puan verilmektedir (45). (Şekil 4. Qanadli skoru)

**Qanadli Skor**

-----**Puan**

### **Qanadli Skor için Puanlama Açıklaması:**

**PA-Ana gövde 20 Puan**

**İnen Dallar Proksimal 5 Puan**

**Üst Lop Arterleri Proksimal 3'er Puan**

**Her iki pılmoner arter orta dal proksimali 2 Puan**

**Nonoklüzif trombüs halinde puan 1 ile, Oklüzif Trombüs halinde puan 2 ile çarpılacaktır. Maksimum puan 40'ı geçemez.**

**LPA ve RPA Proksimal 10 Puan**

**İnen Dalların 5 uç dalından 1'er Puan**

**Distal 3 Dal 1'er Puan**

**Distal Dalları 1'er Puan**

**Şekil 4. Qanadli Skoru Puanlama Açıklaması**

#### **2.2.8.5.Ventilasyon-Perfüzyon sintigrafisi**

Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi (V/Q), KTEPH hastalarının tanı konulmasında sık başvurulmuş noninvaziv nükleer tıp tanı yöntemidir. Bu teknik sıklıkla PE şüphesi olan hastalarda kullanılmaktadır. PTE tanısı için yüksek duyarlılık (%98) fakat düşük özgüllüğe sahiptir. Tetkik iki aşamalı olarak yapılır. Akciğerlerin bölgesel kanlanma ve havalanmasını değerlendiren güvenilir bir yöntemdir. Kanlanma fonksiyonunu değerlendirmede sıklıkla teknesyum 99m işaretli magroagregat albumin (Tc99mMAA) kullanılmaktadır. Ventilasyon sintigrafisinde ise Tc99mDTPA gibi radyo-aerosoller veya Xenon 133 (Xe133) kullanılır. V/P sintigrafisini gama kamera ile 6 standart planar pozda değerlendirilen akciğerlerde, kapiller blokaj mekanizması ile lokalize olan perfüzyon ajanlarına ait nonperfüze alanlarda ventilasyonun korunduğu akciğer segmentlerini belirlemek yorumlamada esastır. Perfüzyonun bozulduğu ancak ventilasyon fonksiyonunun korunduğu görünüm 'mismatch defect' olarak kabul edilerek öncelikle PE lehine değerlendirilir. Hem perfüzyonun hem de ventilasyonun bozulduğu durumlar ise 'match defect' olarak kabul edilir ve sıklıkla parankimal akciğer hastalığı olarak değerlendirilir. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi anjiyografi gibi pıhtı lokalizasyonu yapmadığı için tanıda prediktif değildir (46).PIOPED Kriterleri, kriterlere göre olasılık belirlenir.

## **Yenilenmiş PIOPED Kriterleri**

### **Yüksek olasılık**

Eşlik eden ventilasyon kaybı veya direkt grafi bulgusu olmadan; > 2 büyük segmental perfüzyon kaybı; 1 büyük segmental ve > 2 orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı olması;> 4 orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı olmasıdır. Büyük; segmentin %75'ini kapsar. Duyarlılık(41%), özgüllük(97%), ppv(88%).

### **Orta Olasılı:**

Eşlik eden ventilasyon kaybı veya direkt grafi bulgusu olmadan 1; orta ile <2 büyük segmenter perfüzyon kaybı olması; alt akciğer zonunda direkt grafide opasite olması ile birlikte V/P kaybı olması; küçük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/P kaybı olması; normal, yüksek veya düşük olasılıklı olarak sınıflandırılmayanlar. Orta; segmentin %25-50'sini kapsar. Duyarlılık(82%), özgüllük(52%), ppv(33%).

### **Düşük Olasılık:**

Normal direkt grafi ile birlikte çok sayıda uyumlu V/P kaybı olması; üst ve orta akciğer zonunda direkt grafide opasite olması ile birlikte; V/P kaybı olması; büyük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/P kaybı olması; herhangi bir perfüzyon kaybının daha büyük direkt grafi bulgusu ile birlikte olması; perfüzyon kaybı olan alanların normal doku ile çevrilmiş olması; normal direkt grafi ile birlikte çok sayıda küçük perfüzyon kaybı olması; nonsegmental perfüzyon kayıplarıdır. Küçük; segmentin %25'inden küçük alanı kapsar. Duyarlılık(98%), özgüllük(10%), ppv(16%).

### **Normal:**

Perfüzyon kaybı olan alan izlenmemesi

V/Q, başlangıç için kullanışlı bir tanı yöntemidir. Normal bir inceleme KTEPH tanısını dışlamada yeterlidir. Bununla birlikte, multipl bilateral perfüzyon defekti KTEPH hastalarındaki en sık bulgu iken pulmoner venooklüziv hastalık, pulmoner kapiller hemanjiyomatozis, fibröz mediastinit, pulmoner vaskülit veya pulmoner arterlerini sakomunda da benzer defekt görülebilir (47).

#### **2.2.8.6.Pulmoner MRI anjiyografi**

PTE tanısında MRI anjiyografi pulmoner BT ye alternatif tanı modalitesi olarak tercih edilebilir. Son yıllarda MR görüntüleme alanında sağlanan teknik gelişmeler sonucunda daha hızlı, daha geniş, alan tarama imkanı sağlanmıştır. Genellikle PTE şüphesi bulunan ancak BT ile değerlendirilmesi mümkün olmayan olgularda (hamilelik, kontrast madde allerjisi) MR pulmoner anjiyografi ile tanı koyulabilir. MR pulmoner anjiyografi kontrastlı veya kontrastsız olarak yapılabilir. Kontrastlı MR pulmoner anjiyografide PTE pulmoner arter içerisinde hipointens dolum defektleri olarak izlenir. PTE olgularında hemodinamik bozukluklar olabileceği için kontrast enjeksiyonu ile görüntü elde etme zamanlama iyi ayarlanmalıdır. MRI anjiyografi santral pulmoner embolileri tümörden ayırt etmede oldukça kullanışlıdır (48).

#### **2.2.8.7.Pulmoner kateter anjiyografi**

Pulmoner Kateter Anjiyografi, PTE tanısında 1960'lı yıllara kadar en sık kullanılan tanı yöntemi idi. İnvaziv bir tanı metodu olması, kanama, aritmiler, solunum arresti gibi riskler taşıması nedeniyle daha sınırlı sayıda tecrübeli merkezlerde yapılmaktadır. Noninvaziv tanı metodlarının gelişmesiyle birlikte zaman içerisinde önemini yitirmeye başladı. Tanı amaçlı kullanılan pulmoner anjiyografideki temel bulgu pulmoner arter veya dallarında izlenen dolum defekti, sekonder bulgu bulgular ise pulmoner arterde ani kesintisi ve budanmış damarlanmaya eşlik eden oligemi sahalarıdır. Günümüzde PTE tanısından çok tedaviye yönelik yaklaşımlarda kullanılmakta olup kateter eşliğinde yapılan tromboliz, perkutan embolektomi, trombektomi, pıhtı aspirasyonu yapılmaktadır. Ayrıca PTE tanısının doğrulanmasında ve özellikle operabiliteyi değerlendirmede de kullanılmaktadır (49).

#### **2.2.8.8.Altı dakika yürüme testi(6DYT)**

Kalp veya akciğer hastalığı olan hastalarda medikal tedaviyi değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu test hastanın fonksiyonel kapasitesini belirler ki bu da morbidite ve mortalitenin prediktörü olabilir. 6DYT zirve oksijen miktarını tanımlamada, efor

dispnesinin tanısını koymada veya egzersiz kısıtlılığı olanları değerlendirmede kısıtlılıkları mevcuttur (50). Bu sebepten tam bir kardiyopulmoner egzersiz testi değerlendirmesi yerine geçemez. Bazı klinik araştırmalarda yaşam kalitesini belirlemede 6DYT'nin bazı indekslerinin zirve oksijen alımı kadar önemli olduğu gösterilmiştir(51). Medikal tedavi sonrası 6DYT'deki değişme nefes darlığındaki düzelme ile korele olduğu görülmüştür(52). Unstabil anjina pektoris, son bir ay içerisinde miyokard infarktüsü geçirme öyküsü bulunması gibi kontraendikasyonları vardır. Rölatif kontrendikasyonlar arasında istirahat kalp hızının 120/dk 'den yüksek olması, sistolik kan basıncının 180 mmHg, diyastolik kan basıncının 100 mmHg'nin üzerinde olması vardır. Test bir klinisyenin eşliğinde yapılmalıdır. Hastanın 6 ay içinde çekilmiş elektrokardiyografisi test öncesi görülmelidir. Stabil anjina pektoris test için kontrendikasyon yaratmamaktadır. Antianjinal tedavi altında test yapılabilir.

#### **2.2.8.9. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve PET/BT**

Pozitron emisyon tomografisi(PET), radyofarmasötik kaynaktan yayılan üç boyutlu fotonların bir dedektör aracılığı ile algılanıp işlendiği tomografik bir tekniktir. PET, görüntülenen dokuyu biyokimyasal ve fonksiyonel olarak invaziv olmayan bir yöntem ile değerlendirir. En sık kullanılan radyofarmasötik bir glukoz analogu olan F-18 ile işaretli florodeoksiglukozdur(FDG). FDG, hücre içine alındıktan sonra heksokinaz enzimi ile FDG-6-fosfata dönüşür. FDG-6-fosfat, glukolizin diğer aşamalarına ilerleyemez. Metabolik aktivitenin arttığı durumlarda, hücre içine alınan FDG'de artma olur. Artan metabolik aktivite ile F-18 'den yayılan pozitronlar, PET tarayıcısı ile alınıp görüntüye dönüştürülür. Ancak PET ile yeterli anatomik görüntü elde edilememesi nedeniyle klinik yorum ve lezyon lokalizasyonu belirlenmesinde güçlükler yaşanmaktaydı. PET cihazına bilgisayarlı tomografi ve MR entegre edilerek lezyonların anatomik lokalizasyonu netleştirildi(53).

FDG PET/PET BT daha çok klinik onkoloji alanında kullanılsa da miyokard viabilite araştırılmasında kardiyoloji alanında da kullanılmaktadır. Son zamanlarda PAH hastalarında RV fonksiyonlarının araştırılmasında RV FDG PET/BT ile araştırmalar yapılmıştır(53).

## 2.3.Sağ ventrikül

### 2.3.1.Anatomi ve normal sağ kalp sistemi

Sağ kalp, göğüs kafesinde kardiyak yapılar arasında retrosternal en önde bulunan kardiyak yapıdır. Sağ kalp dolaşım sistemi, temel olarak deoksijene kanı sistemik venlerden alıp pulmoner arter kapillerlerine ulaştırır. Bu sistem; sistemik ve pulmoner yatak olarak iki alt gruba ayrılır. Pulmoner dolaşım; ana pulmoner arter, sekonder ve tersiyer pulmoner arterlerden oluşmaktadır. Sistemik dolaşım ise sağ atriyum, koroner sinüs, triküspit kapak, sağ ventrikül serbest duvarı, sağ ventrikül çıkış yolu ve pulmoner kapaktan oluşmaktadır. Pulmoner kapiller yatak ise hem sağ hem de sol sistemden içerisinde yer alır (54). Sağ ventrikül, sağ kalbin en önemli yapısıdır. Sağ ventrikül (RV) kalbin geri kalan kısmı ile embriyolojik orijin, genetik yapı, doğum sonrası yeniden yapılanma ve diğer yapılar ile olan etkileşim özellikleri ile farklıdır. RV ve RV çıkış yolu embriyolojik olarak kalbin ön kısmından orijin alıyor. Bu durum RV ve RV çıkış yolu hücrelerinin genetik ve fizyolojisini farklı oluşmasına sebep olmaktadır (55). Geri kalan diğer üç kalp boşluğu ise primer kalp alanından köken almaktadır. Aksiyel kesinti görüntüsü hilal şeklinde olan RV, peristaltik kasılma özelliğine sahiptir (Şekil 5). Bu kasılma şekli RV'nin sahip olduğu longitudinal fiberler sayesinde olmaktadır. Buna karşılık sol ventrikülde ise longitudinal ve sirküferensiyel fiberler ile silindirik bir kasılmaya sahiptir. Sağlıklı RV'nin bu farkı düşük impedansa sahip pulmoner yatakta çok iyi fonksiyon görmektedir. Bu durum RV, LV'nin 1/6 kütleline sahip olmasına rağmen stroke volümün 1/4'ünü yapabilmektedir (56).

RV, üç önemli kompartmandan oluşmaktadır; inlet, trabeküler kas (moderatör kas ile birlikte) ve outlet (infundibulum yada konus). Bu kompartmanlar sol ventriküle (LV) interventriküler septum, pulmoner yatak ve perikard içerisindeki miyokard ile sıkıca bağlıdırlar. RV duvarının subepikard içerisinde subpulmonik infundibulumu saran sirküferensiyel miyofibriler vardır. Apekte ise spiral olarak bir araya gelen süperfisyel miyofibriler, uzunlamasına bazale doğru uzanarak derin miyofibrilleri oluştururlar.

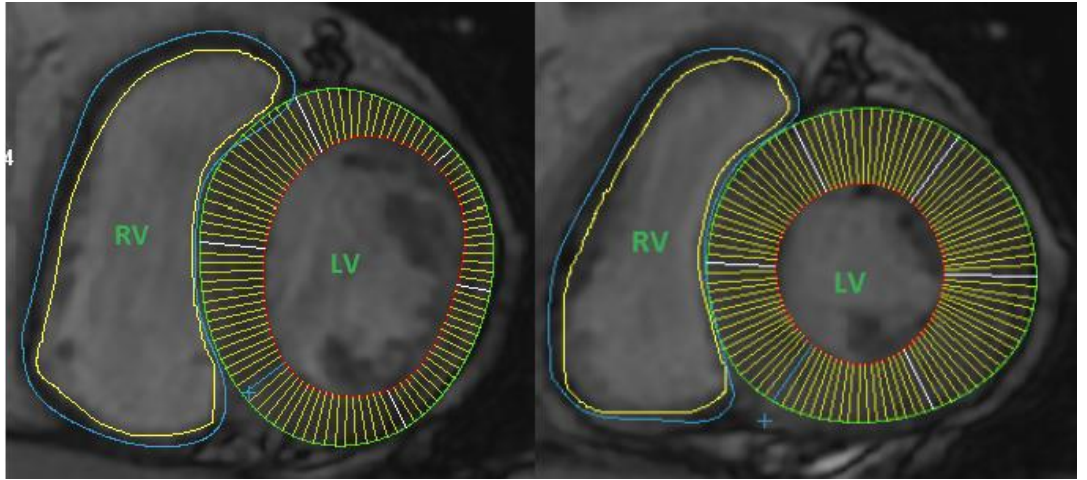
Anatomik olarak RV, LV'den ayırtedilebilir. Bu anatomik yapılar: Triküspit kapağın mitral kapağa oranla daha fazla apikal yerleşimli olması, bant ve apikal trabekülasyonların varlığı, üçten fazla papiller kasın varlığı ve triküspit kapağın üç

küspisi olması ve bunlardan birinin septal papiller kas ile septuma bağlı olmasıyla anatomik olarak sol ventrikülden ayırt edilebilir (57).

Her ne kadar şekil ve yapı olarak RV'nin elastik yapısı LV ile benzese de trepezoidal basınç-volume ilişkisi LV'de RV'ye göre belirgin diktir. RV basıncı, normalde düşük olan pulmoner akımın vasküler impedansın üzerine çıkabiliyorken, RV fonksiyon bozulmasında bu durum hemen bozulmaktadır.

RV, genetik ve nörohormonal yapı olarak LV'den farklıdır. Hemen doğum sonrasında RV ve LV'nin duvar kalınlıkları ve oluşturdukları basınç aynıdır. Doğumdan bir yıl sonra RV regrese olup hacmi artmaktadır. Çünkü doğum sonrası devam eden doğumsal kalp hastalıklarında RV regrese olamıyor. Bu durum hayatın ileri dönemlerinde RV regrese olduktan sonra gelişen pulmoner hipertansiyonda erken dönemde RV henüz regrese olmadan gelişen pulmoner hipertansiyondan neden daha kötü prognoza sahip olduğunu gösteriyor (57).

RV'nin nörohormonal adaptasyonu LV'den farklıdır. Pulmoner arter basıncının yükselmesi ile RV'de endothelin-1, fosfodiesteraz-5 mRNA ve protein sentezlenirken, LV strain artışında bu hormonlar izlenmiyor.



**Şekil 5.** Sağ Ventrikül Peristatik Kasılması

(Right Chambers Quantification in Clinical Practice: Echocardiography Compared with Cardiac Magnetic Resonance Imaging By Lucia Agoston-Coldea and Silvia Lupu kitabından)

### **2.3.2.Sağ ventrikül perfüzyonu**

Sağ ventrikül perfüzyonu, koroner arterleriyel sistemin dominantlığına bağlıdır. Toplumun %80 de sağ-dominant sistem hakim olup sağ koroner arter(RCA) RV'nin büyük bir kısmını beslemektedir. Sağ koroner arterin marjinal dalları, RV lateral duvarını beslemekte olup posteriorduvar ile inferoseptal bölge arka inen arter (PDA) tarafından beslenmektedir. RV ün anterior duvarı ile anterseptal bölge sol sistemden, sol inen arterden (LAD) beslenmektedir. RCA'nın konus dalı ise %30 vaka da ayrı ostiumdan çıkıp infundibulumu beslemektedir. Konus dalının ayrı ostiumdan çıkıyor olması, RCA proksimal lezyonlarında infundibulumun korunmasını sağlar (58).

RV iskemiye karşı korunaklıdır. RV ön ve ard yük düşük olması nedeniyle oksijen gereksinimi daha azdır ve stres esnasında yeterli oksijene daha kolay elde edebiliyor. İntramiyokardial basıncın daha az olması nedeniyle koroner flow hem sistol hem de diastolde sağlanabiliyor. Ayrıca RV hem sağ hem de sol koroner sistemden beslenebilmektedir. Transkoroner gradiyent nedeniyle sol sistemden sağ sisteme doğru kollateral gelişmesi, iskemiye karşı korunmasını sağlayan başka bir mekanizmadır.

### **2.3.3.Tarihçe**

Sağ ventrikül fonksiyonları ilk defa M.S 2.yy da Gallen tarafından tanımlanmıştır. Gallene göre sağ ventriküle gelen kanın bir kısmı akciğerlere besin ile karıştığı diğer bir kısmı da septumda görünmeyen porlardan sol ventriküle geçmektedir. Gallen'den 1000 yıl sonra İbn-i Nafiz RV deki kanın sol ventriküle geçmesi için öncelikle akciğerlere geçmesi gerektiğini ayrıca septumda görünmeyen porların olmadığını kanıtladı. Akciğerlerden gelen kanın daha ince olduğunu ve burda kan ile havanın karıştığı fikrini orta attı. Bu fikir İbn-i Nafizden 300 yıl sonra 1628 de William Harvey, De Motu Cordis kitabında yayınlarak kanıtladı. Hernekadar İbn-i Nafiz ve Harven pulmoner dolaşımdaki sağ ventrikülün rolünü tanımlamış olsalar da 1940'larda yapılan detaylı çalışmalarda sağ ventrikül hakkında daha fazla bilgi sahibi olunmuştur (59). Bu yıllarda yapılan bazı hayvan deney çalışmalarında açık perikarddan yapılan sağ ventrikül ölçümlerinde, sağ ventrikülü pulmoner arter basıncı ya da sistemik venöz basınç üzerinde etkisi olmadığı kanısına

varılmıştır. Bu durum sağ ventrikülün pulmoner ve sistemik basınç gradiyenlerinin sağlanmasında etkisiz olduğu sonucuna varıldı. Ancak 1980 li yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda sağ ventrikülün kan akışını sağlamada ve hayatın devam etmesinde kuşkusuz önemli olduğu anlaşıldı. 1982'de hayvan deneylerinde yapay sağ ventrikül miyokard enfarktusu geçirilmesiyle kardiyak outputun düştüğü anlaşıldı. Bundan sonra yapılan deneyler de bu durumu destekledi ve sağ ventrikül fonksiyonlarının prognozda önemli yer tuttuğu anlaşıldı. Günümüzde sağ ventrikül sistemik venöz dönüş için sadece pasif bir kondiyut olmadığı, kardiyak outputu sağlamada önemli bir rolü olduğu anlaşılmıştır (60).

### **2.3.4.Fizyoloji**

#### **2.3.4.1.Sağ ventrikül kasılma, ejeksiyon ve basınç eğrisi**

Tek bir kardiyomiyositin kasılması, kasın ksalmasını sağladığı açıktır ancak tüm RV kardiyomiyositlerin birlikte kasılması ile pulmoner arterlere kanın ejeksiyonunu nasıl sağladığı ise komplikedir. Bu durum RV'nin karışık bir geometriye sahip olması ve kasılma şekliyle ilişkilidir (60). RV, iki önemli anatomik bölümden oluşmaktadır. Bunlar RV gövdesi (RV sinüs-boşluğu) ve çıkış yoludur (konus). Sinüs, toplam RV'nin %80'nini oluşturur ve çıkış yolundan farklı fiber yapısına sahip olup kardiyak siklüs içerisinde birbirinden farklı zamanlarda kasılırlar. Sinüsün kasılması apekten başlar ve konusa doğru peristaltik bir kasılma gibi yayılır. Erken sistolde konus kasılmadan önce bir miktar genişler, gövde kasılmasından 20-50 ms sonra kasılmaya başlar. Erken diyastolde ise konus tonusu bir miktar kalır ve gevşeme tam olarak atriyal kasılma gerçekleşmeden görülemeyebilir (61) (62).

#### **2.3.5.Sağ kalp patofizyolojisi**

Sağ kalp yetmezliği, sağ kalp dolaşım sisteminin dinlenme veya egzersiz durumunda pulmoner yatağa sağladığı kan akımının değişmesine (artış ya da azalış)ve/veya venöz basıncının artışına neden olan yapısal ve/veya fonksiyonel değişikliklerinin tanımlandığı bir sendromdur. Sağ kalp yetmezliğinin bu tanımı sağ kalp dolaşım sisteminin anatomik ve fizyolojik bozuklukları sonrası subklinik ya da klinik tüm hastalık durumlarını kapsamaktadır (63).

Sağ kalpte meydana gelen anatomik lezyonlar dolaşım sisteminde preload, afterload ve kasılma kusurlarına sebep olur. Preload stres, vena kavada ki tüm volum akımının triküspit kapakta oluşturduğu gradiyent fonksiyonudur. Afterload stresi ise pulmoner kapak direnci (çoğu zaman gözardı edilir), ana pulmoner arter ve dallarından geri dönen pulsatil akımı, proksimal pulmoner arter ve arteriyollerin oluşturduğu dirençtir. Bu direnç aynı zamanda pulmoner vasküler rezistans olarak da adlandırılır (64).

Her ne kadar PVR, RV afterload basıncı yerine kullanılsa da bu tam olarak doğru değildir çünkü PVR afterload basıncını tam olarak yansıtmıyor. Ayrıca pulmoner arter proksimal dallarının tutulduğu pulmoner hipertansiyon durumlarında (örneğin KTEPH) PVR afterload basıncını çok daha yüksek gösterebilir (64).

RV kasılma yetersizliklerinde ön ve ardyük üzerinde dinamik değişikliklere sebep olabiliyor. Bu durum ayrıca hücresel metabolizma, kalp hızı, adrenerjik etki ve ventriküler interdependans gibi durumlarda etkilenebiliyor (65).

RV, LV'de olduğu gibi, volüm aşırı yüklenmesini basınç aşırı yüklenmesine oranla daha iyi tolere edebiliyor. Örneğin kronik ileri triküspit yetersizliği ya da sol-sağ şanlı büyük ASD gibi durumlarda RV yetersizliği klinik olarak oluşmadan yıllarca tolere edilebiliyor (66).

Pulmoner arter basıncında hafif yükselme olduğu durumlarda bile, akut pulmoner tromboemboli gibi, RV 'de atım volümü ve sistemik basınçta önemli değişikliklere neden olur. RV basıncının arttığı bu gibi durumlarda septum ventriküler interdependense neden olarak RV fonksiyonlarında önemli katkı sağlar. RV volüm yüküne maruz kaldığında ve genişlediğinde, septum sola doğru deviye olur, SV dolum basınç artışı ve kardiyak outputta düşmeye neden olur. Septal kasılma sağ ventrikül atım hacminin yaklaşık 1/3 üne kadar katkı sağlar ve serbest duvar disfonksiyonu gelişmesi durumunda sistemik basınç ve LV kontraktilesinde artış gelişmesiyle koroner perfüzyon artışı ve septumun katkısında artış ile RV fonksiyonlarında düzelme sağlanır (63).

### **2.3.6.Sağ kalp yetmezliği**

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda prognozu RV fonksiyonları belirler. Sağ kalp yetersizliği (sağ KY) ilerlediğinde, pulmoner arter basıncı düşmeye başlar, prognoz kötüleşmeye doğru gider. Benzer şekilde, sağ kalp, pulmoner arter basıncı yükselmesine yeterli adaptasyonu gösterdiğinde, pulmoner arter basıncı yükselse bile prognoz daha iyidir. Sağ KY belirginleştiğinde, hastalık semptomları belirginleşmeye başlar. İlk olarak egzersizle semptomlar görülmeye başlar. İleri evre yetmezlikte konjesyon, periferik ödem, ödem nedeniyle organ büyümesi sonucu abdominal ağrı, gastrointestinal ödem nedeniyle iştah kaybı, hepatorenal yetmezlik gibi belirti ve bulgular belirginleşmeye başlar (67).

Sağ kalp yapısal olarak elastik özelliktedir. RV fonksiyonları ve hatta yapısı, adaptasyon özelliği nedeniyle geri dönüşlüdür. Bunun en güzel örnekleri, KTEPH hastalarında pulmoner endarterektomi ya da akciğer transplantasyonu hemen sonrasında iki aya kadar RV esneklik özelliği nedeniyle sağ kalp fonksiyonlarındaki düzelmedir (68).

RV fonksiyonlarını iyileşmesinde diğer önemli bir parametre de RV üzerinde önyük stresinin düşürülmesidir. Sağ kalp ardyükünün, sol ventrikül asist cihazları ile düşürüldüğü durumlarda sağ kalp yetmezliği persiste eder ve hatta kötüleşir. Ayrıca LV yardımcı cihazlar ile LV'den yapılan emme kuvveti ile septal harekette bozulma ve triküspit kapak koaptasyon sorunu oluşturarak RV geometrisinde değişmeye sebep olur. Kardiyak outputun artması, RV preload yükselmesinde önemlidir. Bundan dolayı sağ kalp yetmezliğinde düzelme olması için afterload fizyolojinin yanında preload fizyolojinin de düzeltilmesi gerekmektedir (69).

### **2.3.7.Sağ kalp yetersizliği: Sınıflama**

Sağ kalp yetersizliği sınıflaması; sağ kalp yetersizliğinin tanımlanması, tanısı, kliniği, tedavisi ve takibi, bilimsel çalışmalarda kolaylık sağlanması ve ortak bir dil kullanılması amacıyla önemlidir. Uluslararası Sağ Kalp Yetersizliği Kuruluşu sağ kalp yetmezliği tanımı geliştirilmesi için bir takım prensipler önermiştir. Bu öneriler; sağ kalp yetmezliğinin etiyolojik, anatomik, fizyolojik ve fonksiyonel bozukluk temelinde tanımlanmasını önermektedir. Bundan dolayı etyolojik

(konjenital ya da edinilmiş, enfeksiyöz, hematolojik, inflamatuvar, otoimmün vb...), anatomik defek varlığı (birincil ya da ikincil lezyon), ardyük, önyük ve kontraktil yetersizliğe bağlı değişen fizyoloji ve klinik olarak çok önemli olan fonksiyonel bozukluğun sübjektif (hastanın belirttiği semptom, hayat kalitesi ve aktivite profili) ve objektif (kardiyopulmoner egzersiz testi, 6DYT) , fiziksel kısıtlılıklar( obezite, ortopedik sorunlar) ve uç organ hasarı (hepatorenal sendrom, protein kaybettiren enteropati) tanımlanması önemlidir. Böylece hastalığın geniş bir şekilde sınıflandırılması başarılı bir takip ve tedavi yaklaşımı sağlamaktadır (70).

### **2.3.8.Sağ ventrikülde iskemi ve PET taraması**

Pulmoner arteriyel yatakta vasküler rezistansın artmasıyla birlikte RV üzerinde artan basınç yükü ile meydana gelen metabolik değişiklikler RV yetersizliği gelişmesinde kilit rol oynar. Glukoz metabolizmasındaki oksidatif glikolizisten anaerobik glikolizise doğru meydana gelen dönüşüm, RV iskemisine neden olur. RV'de gelişen iskemi RV diyastolik basınçta yükselme, kardiyak output ve kardiyak indekste ( $<2.5$  L/dak/m<sup>2</sup> ) düşmeye ve klinik olarak RV yetersizlik bulgularının gelişmesiyle sonuçlanır.

RV yetersizliği; konsantrik dilatasyon, sınırlı fibrozis ve rölativ normal RV ejeksiyon fraksiyonu gibi adaptive RV hipertrofisinden yaygın RV dilatasyonu, geniş fibrozis ve düşük RV sistolik disfonksiyonu gibi maladaptif RV hipertrofi izlenebilmektedir (71)Yapılan çalışmalarda RV yetersizliği ile sonuçlanan adaptiv ve maladaptif değişikliklere neden olan üç temel mekanizma belirlenmiştir. Bunlar PAH nedeniyle gelişen iskemi, mitekondriyel remodeling ve metabolik şift olarak değerlendirilmiştir.

- a) PAH bağımlı İskemi: PAH da RV sistlik basıncında yükselme gelişmesiyle birlikte RCA perfüzyonunda azalma olmaktadır. Van Wolferen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada normal hasta grubunda RCA perfüzyonu hem sistol hem de diyastolde olmasına rağmen PAH hastalarında bu akım bifazik olup sistolde azalmakta diyastolde ise artmaktadır. Böylece PAH hastalarında sistol esnasında subendokardial iskemi gelişmektedir(72).

b) Mitekondriyel Remodeling: Düşük oksijen tüketiminden dolayı pulmoner vasküler endotel hücrelerinde mitekondriyel dehidrogenaz aktivitesinde düşmeye, glikoliziste artmaya neden olur. Bu durum mitekondriyel aktivitede düşme ve glukoz oksidasyonunda azalmaya neden olarak RV yetersizliğine olumsuz katkı sağlar (73)

c) Metabolik dönüşüm: Sağlıklı insan kalbinde yağ asidi oksidasyonu ATP üretiminin ana kaynağı olup enerjinin %60-90 sağlanırken, geri kalan %10-40 ATP üretimi glukoz metabolizmasından sağlanmaktadır(74). Daha önce belirtildiği gibi mitekondriyal remodeling gelişmesiyle glikolitik oksidasyonda(GO) sitoplazmik glikolizise doğru bir kayma gerçekleşir. Normal oksidatif glukoz metabolizmasında, sitoplazmik glukoz, heksokinaz ile glukoz 6-fosfata dönüştürülüp mitekondriyel piruvat dehidrogenaz (PDH) için substrat oluşur. Trikarboksilik asid siklüsü için Asetil-CoA oluşmasıyla ATP üretimi için kaynak oluşur. PAH'da ise piyruvat dehidrogenaz kinaz(PDK) aktivitesinde artış olup PDK, PDH'yi inhibe ederek glikolizis/GO oranında artma ile sonuçlanır. Glikoliz/GO oranındaki artış RV kontraktilesinde bozulma ve kardiyak outputta azalma olur(75). RV'de gerçekleşen bu metabolik dönüşüm laktat üretiminin artması ile asidoza neden olur ve inefektif ATP üretimi sağlayan non-oksidatif glikolitik yolağı kompanse etmek için glukoz tüketimi artar. PAH hastalarında artan bu glukoz tüketimi sonucu oluşan bu metabolik bozukluk, PET taraması için önemli bir potansiyel oluşturur. Glukoz analogu olan 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (FDG) PET görüntülenmesi ile RV değerlendirilmesi, PAH ciddiyetini belirlemek için ekokardiyografik, hemodinamik ve klinik durum ile karşılaştırılması yapılabilir. Bu konuda yapılan çalışmalarda PAH hastalarında FDG PET ile RV değerlendirilmesi önemli bir modalite olduğu ortaya konulmuştur(76).

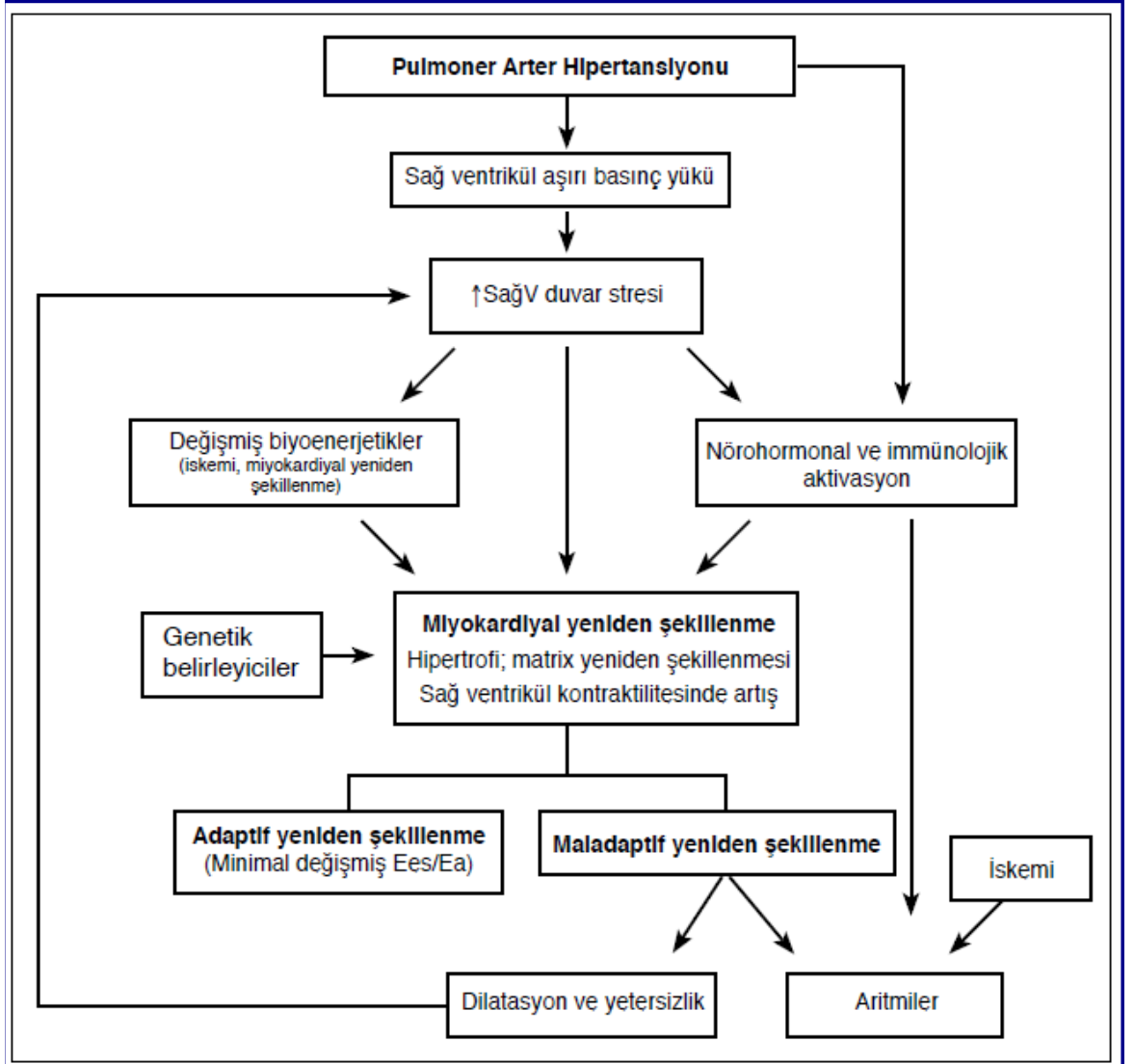
**FDG Tutulumu ve Atılımı:**Glukoz analogu olan FDG, glukoz gibi hücre içerisine alınmakta olup aynı metabolic yolaklardan geçmektedir. Her dokunun normal FDG tutulumu ve hücre içine alınması farklı olduğundan dolayı PET görüntülenmesi dinamiktir. Örneğin akciğer, karaciğer, dalak ve dolaşım sisteminin üçüncü saat görüntüleri azalmışken, miyokard görüntüsü üçüncü saatte artmış oluyor.

### **2.3.9.Sağ ventrikülün patobiyolojik adaptasyonu**

PAH ilk patobiyolojik değişiklikler pulmoner vasküler yapıda başlasa da, PAH hastalarının mortalite ve morbiditeyi belirleyen sağ ventriküler (RV) fonksiyonlarıdır (77). Pulmoner vasküler rezistansın artması ile birlikte RV artan ardyüke duvar kalınlığını ve kontraktilesini arttırarak adapte olmaya çalışır. Ancak, zamanla hastaların büyük çoğunluğunda, bu kompensatuvar mekanizmalar yetersiz kalır ve RV fonksiyon bozukluğu ilerlemeye başlar. Böylece artmış RV ardyük sonucu olarak istirahatte veya egzersizde pulmoner vasküler yatağa kanın yetersiz sunumuna ve/veya artmış sistemik venöz basınca bağlı klinik bir sendrom olan Sağ KY gelişir.

### **2.3.10.Pulmoner arter hipertansiyonunda sağ ventrikül yeniden şekillenme süreci**

Pulmoner arter hipertansiyonunda(PAH)RV adaptasyon ve ventriküler yenidenşekillenme pulmoner vasküler hastalığın ciddiyeti, nörohormonal aktivasyon, koroner perfüzyon ve miyokard metabolizmasına da bağlı olan karmaşık bir süreçtir (Şekil 5) (78) (79). Ayrıca, PHbaşlangıç zamanı ve hızı, altta yatan etiyolojiyi vehenüz iyi tanımlanmamış olsa da genetik ve epigeneticfaktörler de RV fonksiyonlarını etkilemektedir.



**Şekil 5.** PAH'ta Sağ ventrikül disfonksiyonun patofizyolojisi

(TKD arşivi 2014 Vonk-Noordegraaf et al. Pulmoner arter hipertansiyonuna sağ kalp adaptasyonu: fizyoloji ve patobiyoloji çalışmasından alınmıştır)

PAH'ta ventriküler adaptasyon devamlılık gösterse de, deneysel çalışmalar morfolojik ve moleküler özellikler açısından iki farklı ventriküler yeniden şekillenme tanımlanmıştır: adaptif ve maladaptif yeniden şekillenme. Adaptif yeniden şekillenme daha fazla konsantrik yeniden şekillenme (daha büyük kütle/hacim oranı) ve korunmuş sistolik ve diyastolik fonksiyonlar ile karakterize iken (ör: Eisenmenger sendromu hastalarında gözlenen ventriküler yeniden şekillenme), maladaptif yeniden şekillenme daha fazla eksantrik hipertrofi ve daha kötü sistolik ve diyastolik

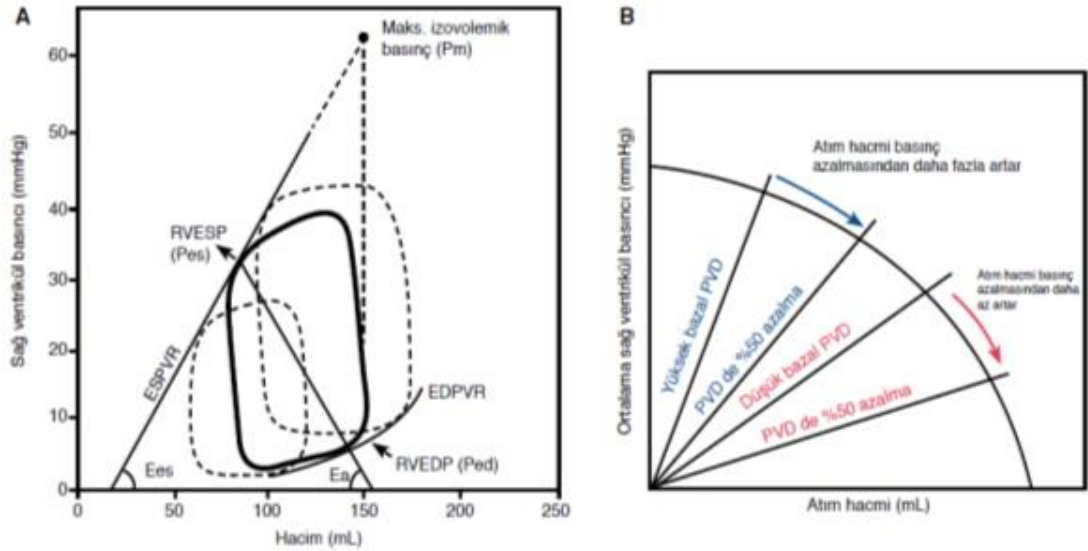
fonksiyonlar ile karakterizedir (ör: bağ dokusu hastalığıyla ilişkili PAH ve idiyopatik PAH hastalarında görülen yeniden şekillenme) (80). Sıklıkla basınç yükü sonucu gelişen anüler dilatasyona bağlı triküspit yetersizliği de ventriküler yeniden şekillenmeyi daha da olumsuz etkiler ve akım rezervinde düşme ile sonuçlanır. Aynı zamanda daha ciddi SağKY olan hastalarda PFO yoluyla gelişen sağdan sola şant maladaptif yeniden şekillenmeyi daha da artırmaktadır (81). Son çalışmalar, SağV dissenkronisinin maladaptif yeniden şekillenmenin ve daha ciddi fonksiyon bozukluğunun bir belirteci olduğunu öne sürmektedir (82). PAH' ta LV kasılması erken diyastolik fazda iken RV serbest duvarı halen kasılma aşamasındadır ve bu durum geç sistolde sola doğru septal harekete neden olmakta, LV fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır (83). Mekanik stres altında miyositler kasılma zamanlarını ve aksiyon potansiyeli sürelerini uzattıklarından, artmış duvar stresi olan RV yetersizliğinde sağ-sol ventrikül arası dissenkroni artacaktır ki; bu durum dissenkroni ölçümlerinin neden prognoz ile ilişkili olduğunu açıklamaktadır.

Artmış basınç yüküne bağlı ventrikül yeniden şekillenmesi, RV'de, sola göre çeşitli farklılıklar görülmektedir. LV basınç yüklenmesinin olduğu durumlardan farklı olarak PAH nedeniyle basınç yükü altında kalan RV'de daha erken dönemde ventriküler genişleme gerçekleşir. Bu durum, RV duvar kalınlığının daha az olması ve daha yüksek duvar stresine maruz kalmasıyla ile kısmen açıklanabilir. İkinci olarak, RV basınç yüklenmesi nedeniyle oluşan fibrozis, stres altında kalan LV'de görülen miyokardiyal fibrozisten daha azdır (sıklıkla RV hacminin <10'u) ve daha çok RV-septum birleşme noktaları ile sınırlıdır (84). Bu durum, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SağVEF) ileri derecede azalmış olsa dahi, akciğer transplantasyonu sonrasında ventrikül fonksiyonlarının nasıl iyileşebildiğini açıklamaktadır (85).

### **2.3.11.Ventriküloarteriyel eşleşme ve kardiyopulmoner ünite kavramları**

Pulmoner arter hipertansiyonu ilgili son yapılan araştırmalarında pulmoner vasküler yapı ve sağ kalbi bir bütün olarak, kardiyopulmoner ünite, olarak analiz etmeye başlanmıştır (86). Bu durum terapötik açıdan yeni yaklaşımlar ortaya çıkarmıştır.

Ventriküloarteriyel eşleşme; ventriküler kontraktilite ve ardyük arasındaki ilişkiyi ifade eder (Şekil 2). Bu ifadenin en objektif ölçütü ventriküler elastans ile arteriyel elastans arasındaki orandır. Bu terim LV ile ilgili olsada, RV için ventriküler/arteriyel elastans oranının, RV mekanik işi ve oksijen tüketimi arasındaki ideal dengeye karşılık gelen 1,5 ve 2,0 arasında olduğu kabul edilmektedir.



**Şekil 6** Sağ ventrikül fonksiyonunun tanımlanması. **(A)** Basınç-hacim ilişkisi, tek atım Ees'si tahmin etmek için ventriküler elastans(Ees), arteriyel elastans(Ea) ve maksimal izovolumetrik basıncın gösterilmesi. **(B)** Pompa fonksiyonu grafiği, bazal pulmoner vasküler direnç (PVR) yüksek olduğunda, PVR'deki azalma ağırlıklı olarak atım hacminde artışa neden olurken, düşük bazal PVR'de basıncın daha çok etkilendiğinin gösterilmesi.

### Şekil 6.Sağ ventrikül fonksiyonunun tanımlanması

(TKD arşivi 2014 Vonk-Noordegraaf et al. Pulmoner arter hipertansiyonuna sağ kalp adaptasyonu:fizyoloji ve patobiyoloji çalışmasından alınmıştır)

PAH'da kronik RV basınç aşırı yüklenmesinin, artmış RV miyokardiyal kontraktiliteye rağmen azalmış RV pompa fonksiyonu ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Son çalışmalarda ventriküloarteriyel ölçümlerin kullanımıyla, skleroderma ile ilişkili PAH hastalarında, ardyüğü-eşleşmiş idiopatik PAH ile karşılaştırıldığında, ventriküloarteriyel eşleşmenin daha kötü olduğu doğrulanmıştır (87). Klinik olarak, arteriyel elastans ve PVR gibi basit yüklenme ölçümleri RV ardyükünün tahmin edilmesinde kullanılır (Şekil 6). Arteriyel elastans, basınç-hacim eğrisi analizleri sırasında kullanılan ardyük ölçütüdür, PVR ve pulmoner arteriyel

kompliyans (PAC) ise pulmoner vasküler dolaşımın direnci ve pulsatil yükünü tanımlamak için kullanılmaktadır. Güncel çalışmalar kararlı ya da rezistif bileşenlerin toplam RV hidrolik gücünün yaklaşık %77'sinden sorumlu olduğunu ve kalan %23'ün pulsatil bileşen için kullanıldığını göstermiştir (88). Son çalışmalar yükselmiş pulmoner kapiller uç basıncının pulmoner sistemde direnç-kompliyans sabitini düşürebileceğini rezistif yerine pulsatil yükü arttırarak net RV ardyükünü arttırabileceğini göstermiştir (89).

Yük bileşeni	Denklemler ya da tanımlama	Yorum
PVD	$PVD=TPG/CO$	Rezistif yükün en yaygın olarak kullanılan klinik ölçüsü
PAC	$PAC=SV/PB$	Pulsatil yükün en yaygın olarak kullanılan klinik ölçüsü
Ea	$Ea=SağVESB/SV$	Basınç-volüm eğrisi analizinde yaygın kullanılan yük ölçümü
Pulmoner empedans	Harmoniklerine göre Fourier dönüşüm ürünü	Deneysel ve araştırma durumlarında kullanılır: Tek bir sayı ile özetlenemez.
DPPG	$DPPG=DPAB - \text{ortalama PKUB}$	Sol kalp hastalığı ile orantısız kalp yetersizliğini değerlendirmek için yeni belirteçler
Ortalama pulmoner arter distensibilitesi	$(\text{Alan sistol}-\text{Alan diyastol})/\text{Alan sistol}$	MRG ile değerlendirilir; erken PH'yi tespit etmede kullanılabilir
Ortalama PAP-CO eğimi	Ortalama PAP-CO ilişkisinin eğimi Ya da TPG-CO ilişkisinin eğimi	Eğim direncin akıma karşı daha dinamik kavramını temsil eder; egzersize bağlı PH'yi tanımlamanın fizyolojik bir yolu olabilir.
SağV ardyükü	SağV stresi tarafından tahmin edilen; $SağVESWS=(0.5 \times SağVSBx rSağVES)/SağVES \text{ Duvar kalınlığı}$	Basitleştirilmiş formül, SağV geometriyi değerlendirmek için.

PVD(PVR): Pulmoner vasküler direnç, PAC(PAK): Pulmoner arter kapasitans, CO: kalp debisi, Ea: Pulmoner arter elastans, PAP: Pulmoner arter basıncı, SV: Atım hacmi, PB: Pulmoner basınç, DPAB: Diyastolik pulmoner arter basıncı, DPPG: Diyastolik pulmoner basınç gradiyenti, PKUB: Pulmoner kapiller uç basıncı, TPG: Transpulmoner gradiyent, SağVESWS: Sağ ventrikül sistol sonu duvar stresi, rSağVES: Sağ ventrikül sistol sonu çapı, SağVESB: Sağ ventrikül sistol sonu basıncı, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

**Tablo 4.** Ventriküler ve pulmoner hemodinamik parametreler

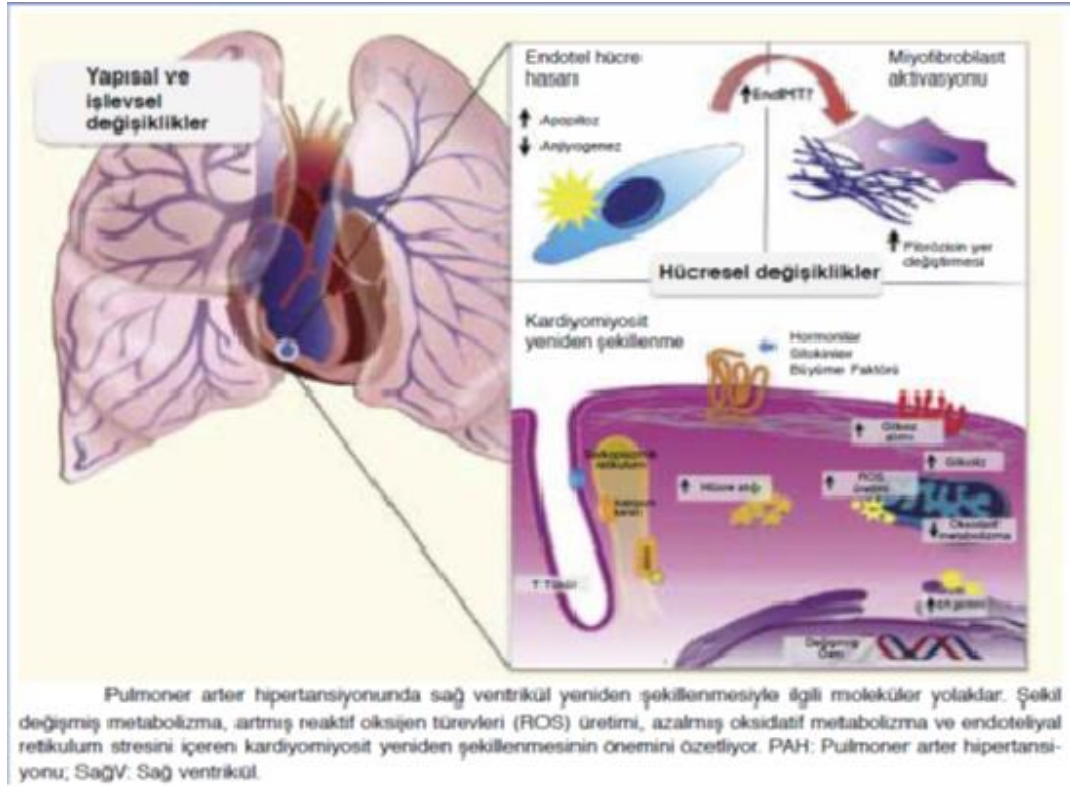
(TKD arşivi 2014 Vonk-Noordegraaf et al. Pulmoner arter hipertansiyonuna sağ kalp adaptasyonu:fizyoloji ve patobiyoloji çalışmasından alınmıştır)

RV ardyükü; ventrikül basıncı, boşluk genişlikleri, duvar kalınlığı ve ventriküler geometri gibi sistol sırasında toplam miyokard duvar stresini (ya da gerilimi) yansıtan tüm faktörleri hesaba katması gerekir. Önyük pasif diyastol sonu ventrikül duvar stresini (ya da gerilimi) etkileyen faktörlerin bileşimi olarak tanımlanabilir. İdeal önyük, belirgin sistemik konjesyon ya da renal bozukluk yapmaksızın en yüksek kalp debisini sağlayan önyüktür (32). Bu özellikle akut SağKY olan hastalarda önyükün belirlenmesi sırasında önemlidir.

### 2.3.12.Sağ ventrikül adaptasyonun biyogenetiği

PAH ile ilgili yapılan yeni çalışmalar genetik olarak duyarlı bölgeler belirlenmiş olsa da, SağKY'ne duyarlılık yaratan genetic bölgelerin tanımlanması için, daha geniş çalışmalara ihtiyaç olacaktır. Yüksek basınç yüküne maruz kalan RV, artmış reaktif oksijen türevleri, miyokard apoptotik yollarının aktivasyonu ve nörohormonal aktivasyon (ör: adrenerjik ve anjiyotensin yolları) gibi pek çok mekanizma basınç aşırı yükü olan ventrikülün maladaptif yeniden şekillenmesine katkıda bulunur (90). Kardiyomiyosit hibernasyonu ve büyümesi, PAH'da pulmoner vasküler yapıda izlenen apoptoz direnciyle çelişkili olarak durma gösterir (Tablo 5, Şekil 6) (91). RV ve LV yetersizliği karşılaştırıldığında, transkripsiyon faktörlerinde, mesajcı ribonükleik asit (RNA) ve mikro RNA'larda hem üst üste gelmeler hem de değişken sentezler görülmektedir. RV ve LV'nin farklı embriyolojik kökenlerinden kaynaklanması, mekanik özelliklerinin farklı olması nedeniyle her iki ventrikül farklı yapı ve fonksiyonda olmasına neden olur. Postpartum dönemden itibaren RV daha düşük bir dirence maruz kalmaktadır. Embriyolojik olarak, RV kalbin ön bölgesinden, LV ise arka bölgesinden köken alır (92). Bu farklılıklar nedeniyle normal RV'de iroquois homeobox(erken embriyolojik dönemde nöral gelişmeye katkı sağlayan transkripsiyon faktörleri) ve atriyal natriuretic peptid (ANP) salınımının olmamasını açıklamaktadır. B-tipi natriüretik peptid (BNP) SağV yetersizliğinde salınsa da, rekombinant BNP farklı şekilde salınmaktadır; bunun yüklenme durumlarındaki farklılıklardan dolayı olup olmadığını belirlemek için başka çalışmalara ihtiyaç vardır(93). RV'de hızlı alfa miyozin ağır zinciri miktarında azalmave yavaş beta izoformların senkronize aşırı salınımibasınç aşırı yüklenmesinde görülmektedir(94). Alfa kardiyak aktin azalmasının kontraktılperformans üzerine uzun dönem sonuçları halen bilinmezliğinikorumaktadır(66). Alfa miyozin ağır zincirigüç üretmek için büyük miktarlarda adenozintrifosfat gerektirdiğinden, azalmış alfamiyozin/betamiyozinoranı enerji koruyucu bir durum sergiler ve sağ ventrikülün uzun dönem kompensasyonundaavantaj sağlayabilir. Mikroarray gen çiplerinin kullanıldığıçalışmalarda,artmış basınç yüklenmesi olanLV ile karşılaştırıldığında basınç aşırı yüklenmesiolan RV'de yolaklardan bir tanesinin daha aktif

olduğugösterilmiştir, bu yolak hücre proliferasyonu,migrasyon, inflamasyon, glukoz regülasyonu ve apoptozisdeyer alan bir serin/treonin protein kinaz olanglikojen sentaz kinaz 3b aktivitesini etkileyen Wntyolağıdır(95). Deneysel ve insan çalışmalarında artmış basınç yüklenmesi olan RV'de kalp boşluğuna özgüfosfodiesteraz tip 5 salınımı gösterilmiştir. Fazlamiktarda gerçekleşen mikro-RNA sentezi RV ve LV yetersizliğinde benzer olsa da, Reddy ve ark.(96)4 mikroRNA'nın (34a, 28, 148a ve 93) SağKY/RVhipertrofisinde arttığını, ancak SolKY/LV hipertrofisinde azaldığını göstermişlerdir.Miyokart metabolizmasında izlenen bir değişiklikSağKY'nin önemli bir özelliğidir. Yağ asidi oksidasyonundanglikolize dönüş, karbonhidrat metabolizmasıyağ asidi oksidasyonuna göre daha az oksijengerektirdiğinden, stres altındaki LV için muhtemelenkoruyucu bir cevaptır(97). Aerobik metabolizmadan anaerobik metabolizmaya geçişle sonuçlanan azalmışmitokondriyal aktivite kompanse RV hipertrofisindenmaladaptif yeniden şekillenmeye geçişte etkiliolabilir. Kapiller ağın yetersiz uyumu ve miyokardiskemisi de vasküler endotelial büyüme faktör haberleşmesini ve hipertrofik cevabı bozabilir. RV yetersizliğinde azalmış ventriküler kompliyansa katkı sağlayan, artmış miyokardiyal fibrozis hızı bildirilmiştir (98). Güncel hayvan ve insan çalışmaları, basınç aşırı yüklenmesi olan RV'de inflamasyonun rolünü desteklemektedir. Watts ve ark. Çalışmalarında (99), makrofajların kronik PH'da ilerleyici yeniden şekillenme sürecinde rol aldığını, nötrofillerin ise akut ardyük artışından hemen sonra RV miyokardında bulunduğunu göstermiştir. Lundring E ve ark. (100)yaptıkları çalışmada ise PAH hastalarında pulmoner vasküler yataktan bir transkripsiyon faktörü olan hypoxia-inducible factor (HIF)-1 $\alpha$ 'nın sentezinde bir artış olduğunu ve bu faktörün RV miyositlerinde mitekondriyel metabolizmayı etkileyerek non-oksidativ glikolize şifte sebep olduğunu tespit ederek RV'de gelişen iskemik biyokimyasal mekanizmayı kısmen açıklamışlardır.



**Şekil 6.** PAH'da RV yeniden şekillenmesi ile ilgili moleküler yollar

(TKD arşivi 2014 Vonk-Noordegraaf et al. Pulmoner arter hipertansiyonuna sağ kalp adaptasyonu: fizyoloji ve patobiyoloji çalışmasından alınmıştır)

### 2.3.13. Sağ kalp büyüklüğü ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi: İstirahat-Dinamik parametreler

Sağ kalp değerlendirilmesinde ekokardiyografi klinik uygulamada temel yöntem olsa da, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) RV kütlesini, RV hacmini ve SağVEF'yi değerlendirmede tecrübeli merkezlerde en güvenilir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Ek olarak, MRG regürjitan hacimlerin miktarı, bölgesel skar dokusu göstergesi olarak gecikmiş tutulum, miyokardiyal strain, koroner perfüzyon ve pulmoner pulsatiliteyi değerlendirme imkanı da sunmaktadır. PET deneysel olarak RV ve pulmoner metabolizmayı değerlendirmek ve özel merkezlerde apopitozisi görüntülemek için kullanılmaktadır. Son olarak, iletken kateterizasyon ventriküler ve arteriyel elastans ve ventriküloarteriyel eşleşmenin değerlendirilmesinde altın standart metod olarak ortaya çıkmaktadır (101).

Amerikan Ekokardiyografi Birliği kılavuzları sağ kalbin normal ekokardiyografik değerlerinin en kapsamlı derlemesini sunmuştur (102). Ayrıca

yakın zamanda, pek çok araştırmacı, dinamik sağ kalp ve pulmoner dolaşım ölçümlerini tanımlama üzerinde çalışmaya devam etmektedir. Bu dinamik ölçümler, RV rezervi yanısıra egzersiz ya da farmakolojik stres sonrası genellikle ya tepe SağVEF, tepe atım hacmi ya da tepe kardiyak indeks olarak tanımlanan ortalama pulmoner arter basıncı-kalp debisi eğimini içermektedir. Kontrol grubunda, ortalama pulmoner arter basıncı-kalp debisi eğimi genellikle <1,5–2,5 mmHg dk/Lt'dir ve daha yaşlı sağlık bireylerde daha yüksek ortalama eğim değerleri mevcuttur (103). SağVEF, triküspit anüler plan sistolik yer değiştirmesi gibi RV sistolik performansının yaygın kullanılan indekslerinin ventrikül kontraktilesinden daha çok PAH'da artan ventriküloarteriyel eşleşmenin belirteçleri olduğunu vurgulanmaktadır (104). Ayrıca kardiyak cerrahi sonrası triküspit anüler plan sistolik yer değiştirmesinde (TAPSE)azalmanın SağVEF'de karşılık gelen değişikliği yansıtılmamaktadır (105).

### **2.3.14.Pulmoner arter hipertansiyon hastalarında sonlanımın öngörülmesi; Sağ kalbin önemi**

Artmış basınç aşırı yüklenmesine karşı gelişen RV'nin adaptasyonu PAH'da ki sağ kalım ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hemodinamik çalışmalar sağ atriyal basınç ve kardiyak debi parametrelerin öngördürücü değerini göstermiştir(106). Ekokardiyografik çalışmalar; TAPSE RV miyokardiyal performans indeksi(MPI), atriyal genişleme ve perikardiyal efüzyonun öngördürücü etkilerinin altını çizmektedir ancak son yapılan çalışmalarda TAPSE'nin öngördürücü etkileri sınırlı kalmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları atım hacmi indeksi, SağVEF ve indekslenmiş RV diyastol sonu ve sistol sonu hacimlerinin öngördürücü etkilerine vurgu yapmaktadır(107). Gecikmiş tutulumun, PAH ciddiyeti ile ilişkili olsa da, bağımsız öngördürücü özelliği henüz ispatlanamamıştır(108). Daha güncel çalışmalar RV straininin olası öngördürücü değerini göstermiştir(109). Kardiyak biyobelirteçler arasında BNP ve N-terminal BNP ve troponin PAH'da en çok çalışılan biyobelirteçler olmuştur ve her ikisi de prognoz açısından öngördürücü bulunmuştur(110). Egzersiz testleri ise maksimal oksijen tüketimi, sağdan sola şant, egzersizle maksimal kardiyak indeks ve basınç-kalp debisi eğiminin değerlerini vurgulamaktadır(111). PAH'da sonlanımla ilişkili

gelecek çalışmalar, özellikle sağ kalp yönünden iki temel hedefe yönelecektir. İlki, çalışmaların sağ atriyal fonksiyon, ventriküler strain ve izovolümik kontraksiyon sırasında miyokard akselasyonu gibi görüntüleme belirteçleri ile birlikte, daha yeni bildirilen ST2 ve sistatin C gibi yeni biyobelirteçleri değerlendirmesi gerekliliğidir. İkincisi ise, sağ kalp görüntüleme parametrelerini içeren basit bir öngördürücü skorlama elde edebilmek için çoklu değişkenli çalışmaların gerekliliğidir.

### **2.3.15.Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda sağ kalp**

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon(KTEPH) pulmoner vasküler hastalık spektrumuna ait olup kendine özgü etiyoloji ve cerrahi tedavi seçeneği bulunması açısından ayrı sınıflandırılması önemlidir. Son yıllarda pulmoner HT'nin en sık sebeplerinden sayılmaktadır. İki patobiyolojik süreç hastalığı belirleyen önemli mekanizmadır: ana pulmoner arterlerin tamamı ya da bir kısmının tıkararak vasküler remodelinge neden olan organize trombotik materyel ve klasik PAH'ta da izlenen küçük damar arteriyopatisidir. KTEPH, diğer PH tiplerinin aksine pulmonerendarterektomi gibi cerrahi bir tedavi seçeneği ile tamamen tedavi olabilir.

#### **2.3.15.1.Klinik semptomlar**

Klinik semptomlar progresiz sağ kalp yetersizliğine bağlı ortaya çıkar. Hastalığı büyük çoğunluğu nefes darlığı ve progresiv egzersiz intoleransının prezente olur. İleri evrelerinde RV fonksiyonları bozuldukça çarpıntı göğüs ağrısı, efor anginası ve senkop ortaya çıkabilir. RH yetersizliğinin klinik bulguları pretibial ödem, plevral ve perikardial efüzyon,asit ve boyun venöz dolgunluğunun artmasıdır. Sonuç olarak RV yetersizliği morbidite artışı ve erken ölüme yol açar.

#### **2.3.15.2.Tanı**

Prevelans ve insidansı yüksek olan hastalıklarda da görülen egzersiz intoleransı, yorgunluk, halsizlik ve nefes darlığı gibi atipik semptomları olması nedeniyle KTEPH tanısı geç konulmaktadır. KTEPH tanısı semptomların başlamasından sonra ortalama iki senede konulmaktadır. Hastaların %20-40 da venöz tromboemboli hikayesi olmaması nedeniyle tanı konulma sürecini daha da

zorlaştırmaktadır. Fizik muayenede(FM) S2 sertleşmesi,sol parasternal kabarıklık ve TY varlığında sistolik üfürüm FM bulguları arasında sayılabilir.

### **2.3.15.3.Patofizyoloji ve patobiyoloji**

KTEPH, venöz tromboz bölgesinden tek ya da tekrarlanan tromboembolik olaylar ile pulmoner vasküler yatağın trombotik tıkanması ile meydana gelir. Histolojik incelemelerde PE materyeli normal intimanın beyazdan sarıya renk değişimi şeklinde olur. Akut pulmoner tromboemboli materyeli ise daha az organize ve açık kırmızı olur. Pulmoner arteriyel damarların oksürüksiyonu akıma karşı direnci artırır. Eş zamanlı olarak vasküler remodeling ana obstrükte damarlar ile birlikte subsegmenter non-obstrükte damarlarda da oluşmaktadır. Pulmoner vasküler yataktaki progresif mekanik azalma, PVR'de artma ve RV afterloadu artırarak sağKY neden olur. Trombüs yükünden bağımsız olarak, sekonder küçük damar arteriopatisinin oluşumu ve doğasında belirsizlik vardır. Küçük damar pulmoner vasküler remodeling cerrahi sonrası hemodinaminin reversibilitesi için kritik rol üstlenmektedir. Tıkalı olmayan vasküler bölgeleri etkiler ve diğer PH tiplerinden histolojik olarak ayrılamaz. Bunun yanısıra, küçük damar hastalığının akım artışına ve ardından gelişen shear strese cevap olarak ortaya çıktığına inanılmaktadır (112).

Son yıllarda büyük kohort çalışmaları belli medikal durumlar ve KTEPH arasındaki bağlantıyı göstermiştir. Hiperkoagülabil durumlar KTEPH ile belirgin olarak bağlantılı olduğu halde; lupus antikoagülanı, fosfolipid antikorları ve FVIII gibi sadece birkaç spesifik antikor istatistiksel olarak KTEPH ile ilişkilendirilmiştir. Splenektomi öyküsü olan,tiroid hormone replasmanı alan, kanser öyküsü olan, hidrosefali nedeniyle ventriküloarteriyel şantı olan hastalar KTEPH açısından artmış riske sahiptir (113). Stafilokok türlerinin fibrotik vasküler remodeling sürecini hızlandırıp trombüs rezolüsyonuna engel olduğu anlaşılmıştır (114). Aynı zamanda KTEPH hastalarında düşük monosit seviyeleri ve hem plazma hemde trombüslerde CRP ve TNF-alfa gibi inflamatuvar markerların artmış seviyeleri saptanmıştır. Dahası anjiojenik yetersizliğin vasküler tıkanmanın inkomplet erimede rol aldığı gösterilmiştir (115)

#### **2.3.15.4.Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda sağ ventrikül remodeling**

RV fonksiyonları hastaların fonksiyonel durumlarını, hastalığın ilerleyişini ve survisini belirler. Normal şartlar altında RV, LV ile aynı strok volum, pulmoner yatağın düşük basınç, yüksek komplians özelliğinden ötürü daha az eforla (<%25) pompalar. Aynı zamanda RV'nin anatomik yapısı ve geometrik özellikleri konsantrik şekilli kalın duvarlı LV'den oldukça farklıdır: RV semilunar şekilli, LV ile kıyaslandığında daha ince serbest duvarlı olup, 2-3mm yi geçmez. Bu özellikler daha düşük volüm-yüzey alanı oranı yaratarak RV kompliansını arttırarak volüm yüküne adaptasyonu kolaylaştırır. Başka bir açıdan ince duvarlı sağ ventrikül volüm yükü artışına daha hassastır (116).

KTEPH'de proksimal pulmoner arter obstrüksiyonu ve distal pulmoner vaskülopati kombinasyonu; pulmoner vasküler komplians ve rezistans tarafından belirlenen RV ardyükünü arttır. Pulmoner vasküler akım devamlılığını sağlamak için RV remodeling sürecine girer: Sistolik-diastolik volüm ve boyut artışına paralel duvar kalınlığı da artar. Boogard ve ark. ve diğerleri bu durumu LaPlace kanunları ile açıklar: Yüksek intraluminal basıncın neden olduğu artmış duvar stresi ile baş etmek için ince duvarlı kürenin ya iç çapını ya da duvar kalınlığını arttırması gerekmektedir. Bu adaptasyon mekanizması hipertansiyonda duvar stresini azaltmak için gelişen sol ventrikül hipertrofisine çok benzemektedir. Hipertrofi miyosit volümünün ve sarkomerlerde protein sentezinin artmasının sonucudur (117).

RV geometrisi ve fonksiyonu hastalık ilerledikçe kötüleşmektedir. Ventrikül dilate oldukça tipik üçgen şeklini kaybetmekte, triküspit yetersizliği gelişmekte, RV sistolik yüklenmesini gösteren interventriküler septumun düzleşmesi. İnterventriküler septumdaki düzleşme LV end-diastolik volüm ve strok volüm ve KTEPH hastalarındaki PH ile ilişkilidir (118).

KTEPH hastalarında yapısal RV değişiklikleri ve egzersiz kapasitesi arasında yakın ilişki belirlenmiştir. Kısa 6DYT mesafesine sahip hastalarda daha büyük RV çapları, daha düşük fraksiyonel alan değişimleri, daha yüksek MPI saptanmıştır. Triküspit anüler dilatasyona bağlı triküspit yetersizliği KTEPH hastalarında ortalama hız yaklaşık 4 m/sn olarak mevcuttur. RV fonksiyonlarını belirlemek kompleks anatomisi yüzünden zordur. LV gibi RV ejeksiyon fraksiyonu kolay belirlenemez.

Bu nedenle Tei İndeks ve TAPSE klinik uygulamaya sokulmuştur. Sağlıklı kontrol gruplarındaki değeri >20 mm olan TAPSE değerinin dağılımı KTEPH hastalarında 14,5-15 aralığındadır. Düşük TAPSE değerinin erken mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörü olduğu belirlenmiştir (119).

Tei indeksi RV geometrisinden etkilenmez ve basitçe lateral triküspit anulusun doku Doppler ölçümü ile belirlenir. Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında KTEPH hastalarında; uzun izovolümetrik kontraksiyon zamanına, ardyük artışı ve kötü RV fonksiyonuna bağlı RV ejeksiyon zamanının kısalmasına bağlı olarak Tei indeks artmıştır. Tei indeksi ayrıca mPAP, CO ve PVR ile koreledir (120).

İnterventriküler elektriksel ve mekaniksel dissenkroni KTEPH hastalarında RV remodeling sürecinin bir diğer karakteristiğidir. RV duvar stresinin artışı elektriksel iletimi ve RV-LV senkronisini bozar. Hardyzenka ve ark. sol ventrikül septum düzleşmesine neden olan RV-LV pik kısalmasında gecikme belirlemişlerdir. Bunun sonucunda; RV ejeksiyon olmadan kısalır, kontraktıl etkinliği azalır ve CO düşer (121).

### **2.3.15.5.Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda sağ kalp yetersizliği**

Ciddi PH'ye rağmen hastaların hafif düzeyde semptomatik olması RV nin efektif bir şekilde adapte olabileceğini, ayrıca bazı hasta gruplarında pulmoner basıncın sistemik basıncı geçmesi RV'nin çok iyi adapte olabileceğini göstermektedir. Ancak RV uzun süre basınç yükünü tolere edemez, ardyükün artmaya devam etmesiyle kontraktılite azalmaya başlar ve RV dilate olup yetmezlik gelişir. Hipertrofiden dilatasyona geçişteki mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Yapılan hayvan deneylerinde RV de uzun süreli basınç yükü,KTEPH te olduğu gibi, papiller kasların miyosit densitelerinde konnektif dokuya oranla azaldığı tespit edilmiş. Bu yapısal değişiklikler RV fonksiyonel anormallikleri kısmen açıklamaktadır. PAH ta alfa miyozin ağır zincir geninin dawn-regülasyonu ve beta miyozin ağır zincir geninin up-regülasyonu gösterildi (122).

RV'de artmış o2 ihtiyacı SağKY'de kilit rola sahiptir. Normal şartlar altında RV O2 ihtiyacı, RV'nin düşük kas kitlesinden, düşük önyük ve ardyük nedeniyle düşüktür. Ayrıca RV, LV'den farklı olarak hem sistol hem de diyastolde perfüze olmaktadır. Hayvan deneylerinde, sağlıklı kalpte sağ koroner arterin oklüde edilmesi

sağ ventrikülün fonksiyonlarında düşüklüğe neden olmamıştır. Ancak koroner perfüzyon,RV kronik basınç yükünden dolayı bozulmuştur. İlginç bir şekilde, koroner arterlerin hiperperfüze edilmesi, RV'nin kompanzasyon kabiliyetini artırmıştır (123). Bu durumun KTEPH nedeniyle basınç yükü altında kalan RV'de duvar basıncının artmasıyla kronik iskeminin gelişebileceği ve sonuç itibarıyla Sağ KY gelişebileceği düşünülebilir. Sağ KY gelişimiyle birlikte LV geometrisinde oluşan değişiklikler; RV de dilatasyon ve hipertrofi gelişmesiyle interventriküler septumun LV'ye doğru sifit olması, LV kavite ve kompliansında azalma gelişir. Sonuç itibarıyla LV dolun basınçlarında artma ve kardiyak outputta azalma ile sonuçlanır (124).

### **2.3.15.6.Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ile pulmoner arteriyel hipertansiyon arasındaki farklılıklar**

KTEPH'te RV remodelingi ile diğer PH tiplerinde gelişen RV remodelingi arasındaki farklılıklar günümüzde tam olarak bilinmemektedir. Lang ve ark. (125) 436 KTEPH ile 158 PAH hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada KTEPH'te akut venöz tromboembolizm hikayesi, ileri yaş, balayı periyodu,nispeten daha düşük mPAP, hastalığın farklı seyri ve sağ KY gelişimi, ilk tanıdan itibaren iki kat düşük sürvi izlenmesi ile PAH'tan farklılıklar izlenmiştir. Ayrıca pulmoner sirkülasyon zaman sabiti(RC zaman sabiti), pulmoner vasküler resistans (PVR) ile Pulmoner arteriyel kompliyans (PAC) arasındaki paralel ilişki olarak tanımlanır, KTEPH hastalarında proksimal pulmoner yataktaki tıkanıklıklar ve RV'nin daha kötü çalışması nedeniyle PAH hastalarına kıyasla daha düşüktür. Aynı PVR değeri için KTEPH hastalarında daha düşük mPAP ölçülmektedir. Aynı PVR için daha düşük mPAP ölçümleri KTEPH'te RV adaptasyonun daha zayıf olduğunu gösterir. Bu durum ayrıca daha yüksek nabız basıncına sebep olmaktadır. Sonuç olarak tüm PH tiplerinde RV ardyükü; PVR, PAC ve impedans belirler. KTEPH ve PAH arasında farklılıklar izlense de RV adaptasyonunun temel olarak pulmoner vasküler hastalığın ciddiyeti belirler (126).

### **2.3.15.7.Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tedavisi**

Pulmonerendarterektomi(PEA) ile tedavi edilebilen tek PH tipi KTEPH'tir. Cerrahi olarak çıkarılabilecek maksimum trombotik materyel, pulmoner hemodinamiyi normalleştirebilir. Cerrahi tedavi adayı olamayan bazı hasta gruplarında ve ya PEA sonrası semptomatik rezidü/reküren PAH olan hastalarda PAH spesifik ilaç tedavisi ile pulmoner hemodinamide düzelmeler sağlanabilir. PEA her ne kadar KTEPH tedavisinde geliştirilmiş en etkin tedavi yöntemi olsa da belli bir KTEPH hasta alt gurubunda uygulanamıyor (127).

KTEPH tedavi algoritması:

1-PEA, uygun hasta gurubunda ilk tedavi seçeneği olarak düşünölmelidir.

2- Medikal tedavi, inoperabl ve ciddi arteriyopatisi olan hasta grubunda alternatif tedavi seçeneğidir. Ancak en sık antikoagölasyon tedavisi uygulansa da gelişmiş tedavi seçenekleri de mümkündür(prostanoidler, endotelin reseptör antagonistleri, posfodiesteraz 5 inhibitörleri, ancak klinik çalışmalar halen devam etmektedir)

3- PEA sonrası persistan pulmoner hipertansiyonu olan ciddi pulmoner arter damar yatağı hastalığı devam eden hastalarda zayıf klinik prognoza rağmen medikal tedavi uygulanabilir.

4- Antikoagölasyon tedavisi ve uygun olan hastalarda gelişmiş medikal tedavi, takip edilebilen hafif ya da asemptomatik hastalarda uygulanabilir.

5- Medikal tedavi verilen hastalarda başarısız olunursa sekonder ciddi pulmoner yatak arteriopatisi gelişiminin önüne geçilmesi amacı ile zaman kaybedilmeden PEA önerilmelidir.

6- Ciddi komorbid hastalığı olmayan, PEA'nin başarısız olduğu ve medikal tedaviye yanıtız progresif pulmoner yatak arteriopatisi olan hastalarda akciğer transplantasyonu düşünölebilir.

7- Kollateral gelişen ve/veya cerrahi olarak ulaşılamayacak lezyon nedeni ile PEA açısından uygun olmayan hastalarda, balon anjiyoplasti tecrübeli merkezlerde alternatif tedavi olabilir.

### **2.3.15.8.Pulmoner endarterektomi**

PEA kompleks bir kardiyotorasik cerrahi işlem olup, tecrübeli merkezlerde postop ilk 30 günlük mortalite %5 altındadır. Deneyimli merkez, yılda en az 20 adet PEA vakası yapılması gerekmekte olup mortalite oranı %<10 olmalıdır.

Cerrahi işlem; mediyal sternotomi sonrası kardiyopulmone bypass yapılır. Ardından total akım durdurulup derin hipotermi (18-20°C) uygulanır. Endarterektomi pulmoner akım durdurulduktan sonra kansız alanda uygulanır. Uygulandığı alanda trombotik materyel ile birlikte intimal disseksiyon yapıp intimal tabaka da alınır. Akımın durdurulması cerrahin tecrübesine göre 20 dk ile sınırlandırılır. Çıkartılan thrombus materyeli miktarı direk olarak PVR düşüşü ile ilişkilidir (128). Postop hastanın yoğun bakım ünitesine alınır, takibi esnasında inotrop desteği, mekanik ventilasyon ve agresiv diürez yapılır. Hasta ortalama 5 gün süre ile yoğunbakım ünitesinde ve toplamda 10 gün süre hastanede tutulmaktadır.

### **2.3.15.9.Pulmoner endarterektominin seçilmesi**

Optimal PEA hastasının seçilmesi için kriterler tanımlanmıştır ancak operabilite için birçok faktör vardır ve operabilite algoritmesi tanımlanması çok zordur.

Distal obsrüksiyonu ya da çok az görünen trombotik materyeli olan hastalar cerrahi için daha az uygun adaylardır. Ayrıca distal arteriopatının eşlik ettiği KTEPH hastaları endarterektomiden çok daha az fayda görmemeleri nedeniyle cerrahi tedavi daha az tercih edilmektedir. Diğer önemli kriterler, KTEPH tanısı kesinleşmiş hastanın semptomatik olması (NYHA klas II-IV ), preoperative PVR'nin >300 dyn.s.cm-5 olması, ko-morbid hastalığın olmaması ve hastanın operasyonu istemesidir (129).

Yakın zamanda Avrupada yapılan bir derlemede KTEPH hastalarının %63.3 endarterektomiye gidiyor. Cerrahi için uygun olmayan hastaların %50 si thrombus materyelinin uygun lokalizasyonda olmaması, %10 unda PVR ile uygun materyelin uyumsuz olması, %13 comorbid durumların varlığı, %27 de PVR nin >1500 dyn.s.cm-5 olmasıdır.

Yapılan çalışmalarda preop PVR nin  $>1000$  dyn.s.cm-5 olması, PVR nin  $<1000$  dyn.s.cm-5 olduğu vakalar ile karşılaştırıldığında perop mortalinin %10.1 e karşı %1.3 bulunmuştur (129).

KTEPH'te PEA sonucu tahmin etmek için birçok tanısal teknik ve sınıflama geliştirilmiştir. Jamieson klasifikasyonu trombüsün lokalizasyonu ve tipini belirlemek için 4 grup belirtilmiştir (130).

Tip 1:ana lobar damarda taze trombüs

Tip 2:proksimal segmenter damarlarda organize trombüs ve intimal kalınlaşma

Tip 3:distal segment arterlerde intimal kalınlaşma ve fibrosis,

Tip 4:distal arteriyolar vaskülopati olarak sınıflanmıştır.

Bu sınıflamada tip 1 ve 2'de başarılı cerrahi sonuçlar alınmaktadır.

PEA sonrası persistan ya da reküren PH hastaların %5-35 arasında görülmektedir ve daha çok küçük damar hastalığının eşlik ettiği vakalarda görülmektedir. Bundan dolayı distal arteriyopati postop uzun dönem morbidite ve mortalite açısından önemlidir (131).

PEA sonrası hemodinamik düzelmenin tahmin edilmesi, pulmoner arteriyel oklüzyon basınç trasesinin analizi klinik önem kazanmıştır. Sağ kalp kateterizasyonu esnasında Swan Ganz kateter ile alınan wedge basıncı ve trasesi, prekapiler basınç ve küçük damar hastalığının tahmin edilmesinde yararlı klinik bilgiler sağlamaktadır. Balon şişirildikten sonra trasede iki komponent görülür:büyük arter(up-stream) ve küçük arter+venöz (down-stream) component. İlki arteriyel resistans boyunca akımın durması, ikincisi ise venöz resistans boyunca akımın boşalmasını yansıtır. Kim ve ark (131)yüksek up-stream resistansın büyük damar hastalığını, ancak küçük up-stream resistansı ise küçük damar hastalığını gösterdiğini belirtmişlerdir. Dolayısıyla düşük up-stream resistans, PEA sonrası yüksek persistan PVR yüksekliği ve mortalite ile ilişkilidir.

### **3.GEREÇLER VE YÖNTEM**

#### **3.1.Çalışmanın tasarımı**

Çalışmamıza Haziran 2013 ile Ocak 2015 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik EAH'si Göğüs Cerrahisi ve Kardiyoloji Anabilim Dallarında KTEPH tanısı konulmuş ve PEA işlemi planlanan hastalar dahil edildi. Çalışmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve yapılmasında bir sakınca görülmedi (Ek-1). Çalışmaya alınması uygun bulunan tüm hastalardan çalışmayı kabul ettiklerine dair bilgilendirilmiş onam formu alındı.

#### **3.2.Çalışmaya alınma ölçütleri**

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik EAH'de multidisipliner değerlendirme sonucu KTEPH tanısı kesin olarak konulmuş, operasyon öncesi PET çekilen ve aynı zamanda merkezimizde PEA işlemi planlanan toplam 59 hasta dahil edildi. 1 hasta postop endarterektomi materyeli biyopsi sonucu non-trombotik (kistik materyel) gelmesi, 5 hastanın da eksik veri olması nedeniyle toplam 6 hasta çalışma dışı bırakıldı, geriye kalan 53 hasta değerlendirilmeye alındı.

#### **3.3.Çalışma dışı bırakılma ölçütleri**

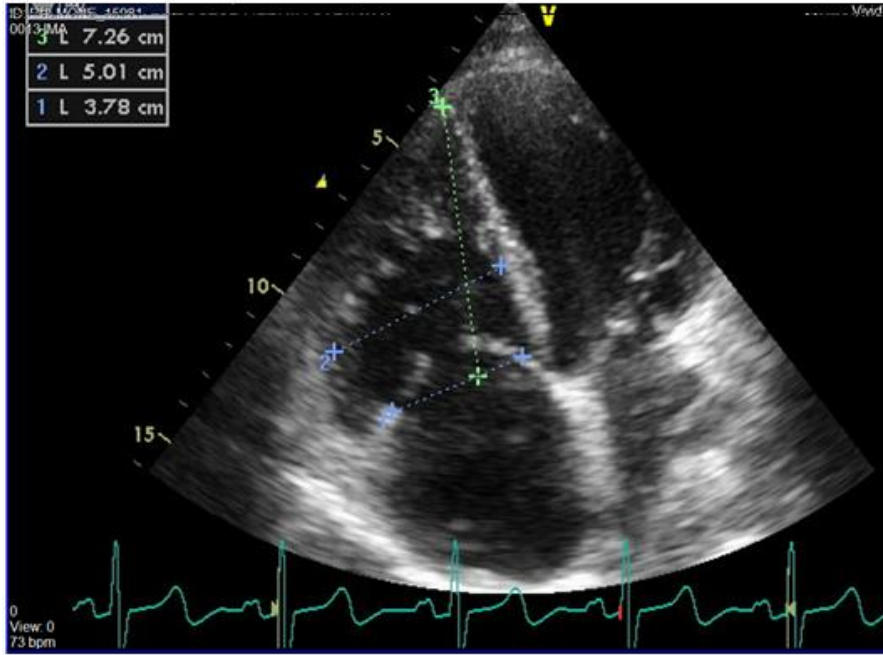
Çalışmamızda orta-ileri kapak hastalıkları, herhangi bir sebepten ötürü sol kalp yetersizliği, ileri derecede kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, diyabetis mellitus, kontrolsüz hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hipertrofik kardiyomiyopati tanılı ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

#### **3.4.Çalışma protokolü**

Çalışmaya 19'u erkek 34'ü kadın, yaş ortalaması 55±13.8 yıl olan, KTEPH tanısı konulmuş, kardiyak PET tetkiği açısından kontraendike durumu olmayan, PEA işlemi planlanan 53 hasta alındı. Her hastaya operasyondan 1 hafta önce transtorasik ekokardiyografi, kardiyak PET, 6DYT ve SKK yapıldı. Hastaların tanı aşamasında çekilen pulmoner BT anjiyografi ve kan tetkiklerine ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaşları, ayrıntılı hikayeleri, özgeçmişleri ve soygeçmişlerine ait bilgiler alındı, fizik muayeneleri yapıldı.

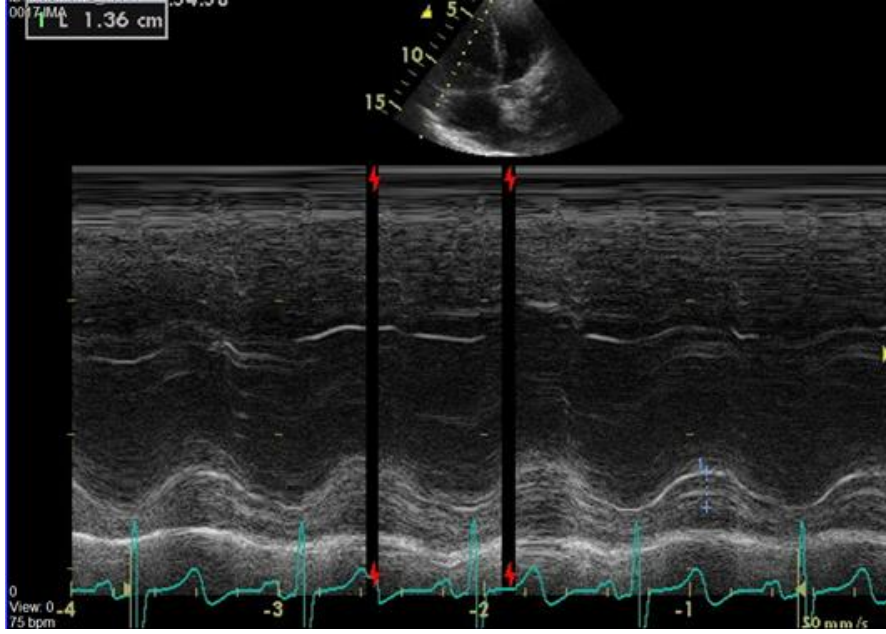
### 3.5.Ekokardiyografik teknik

Tüm ekokardiyografik incelemeler aynı operatör tarafından hastaların klinik bilgilerinden habersiz şekilde Vivid 7 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ve 2.5 MHz faz ayırıcı harmonik özelliği olan transduser ile yapıldı. 2 boyutlu ekokardiyografi, pulse ve continuous akım Doppler, ve renkli akım Doppler standart incelemeleri her hastaya yapıldı. Tüm hastalar işlem sırasında sinus ritmindeydi. İnceleme sırasında 3 siklustan ölçüm alıp ortalaması hesaplandı. Sol ventrikül end-diyastolik (LVEDD) ve end-sistolik (LVESD) çaplar 2 boyutlu ekokardiyografik incelemede parasternal uzun aks pencereden M-mod ekokardiyografik teknik yöntemi ile, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerdiği şekilde yapıldı (103). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) apikal 4 boşluk incelemeden biplane Simpson metodu kullanılarak hesaplandı. RV end-diyastolik çaplar ve RA alanı apikal 4 boşluk incelemesi ile hesaplandı (şekil 7. RV çapları).



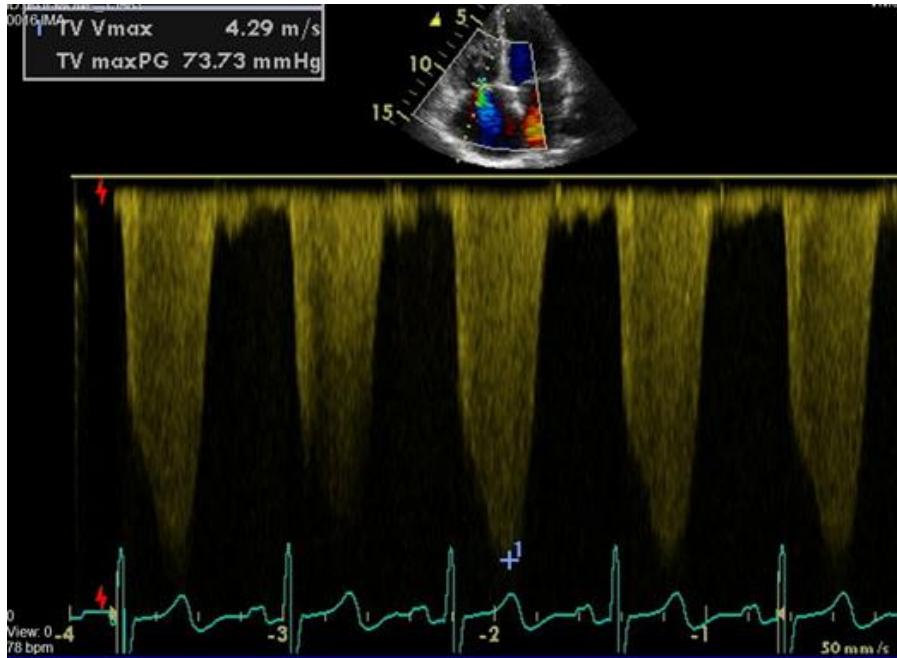
Şekil 7. Sağ Ventrikül Apikal 4 boşluk Ölçümleri (Bazal, Mid ve Longitudinal)

TAPSE M-mod ile kursor kullanılarak apikal 4 boşluk incelemeden triküs pit kapağın serbest duvarla birleştiği noktadan hesaplandı (Şekil 8.TAPSE)



Şekil 8. Tricuspid annuler plane systolic excursion (TAPSE) ölçümü

Sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB), Bernoulli eşitliği ile hesaplandı. (Pik triküspit yetersizlik velositesi ile elde edilen RV sistolik basıncına RA basıncı eklenmesi ile) (Şekil 9. sPAB ölçümü)

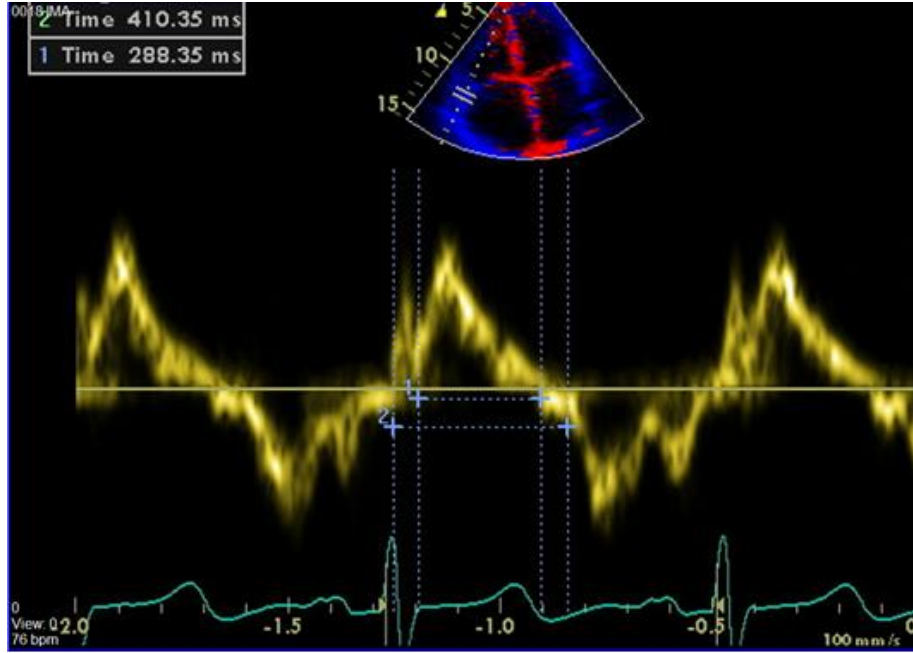


Şekil 9. Triküspit yetersizlik jetinden sPAB ölçümü.

Mitral akımları pulse Doppler inceleme ile apikal 4 boşluk inceleme ile mitral kapak açıkken hesaplandı. Mitral kapak erken (E) ve atriyal (A) pik velositeleri,

(E/A) oranları, ve E dalgası deserelasyon zamanı (DT) hesaplandı. Pulse dalga doku Doppler inceleme (TDI) inceleme ile her iki LV ve RV longitudinal fonksiyonlar incelendi. Apikal dört boşluk incelemeden 5 mm pulse Doppler sample volume mitral anülusun septal ve lateral bölgeleri ile triküspit kapağın anterior leafletin anülüs ile birleştiği bölgeden hesaplandı. Frame rate 120 ile 180 Hz, Nyquist velosite aralığı  $\pm 20$  cm/s, ve horizontal kayıt velocity of 90–100 m/s şeklinde düzenlendi. Ölçüm yapılırken mitral ve triküspit anülüse paralel olacak şekilde ölçüm yapıldı. Pik sistolik (S'), pik miyokardiyal erken (E') ve geç (A') diyastolik velositeleri hesaplandı. LV E/E' oranı, septal ve lateral mitral anüler E' hesaplandı.

Miyokardiyal performans indeksi şu şekilde hesaplandı:  $MPI = (\text{isovolümetrik kontraksiyon zamanı} + \text{isovolümetrik relaksasyon zamanı}) / \text{ejeksiyon zamanı}$ . Doku Doppler ile diyastolün bittiği nokta ile başladığı nokta arasındaki zaman farkı (a) ölçüldü. Ardından sistolü temsil eden S' (b) dalgasının balangıcı ile sonu arasındaki zaman farkı hesaplandı. RV MPI  $(a - b) / b$  şeklinde hesaplandı (Şekil 10. MPI).



**Şekil 10.** Miyokard Performans İndeksi(MPI) ölçümü

### **3.6.Altı dakika yürüme testi protokolü**

Test operasyon öncesi Amerikan Toraks Cerrahisi Cemiyeti'nin 6DYT protokolüne uygun olarak yapıldı.

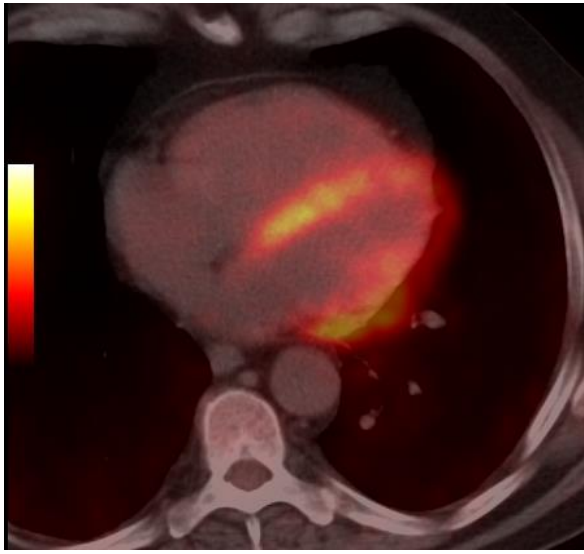
### **3.7.Sağ kalp kateterizasyonu**

Sağ kalp kateterizasyonu pulmoner hipertansiyon tanısını koymada, hemodinamik mekanizmaları ayırmada PEA operasyonu öncesi kullanıldı. Sağ kalp kateterizasyonu öncesinde standart transtorasik ekokardiyografi işlemi yapılarak Swan Ganz kateteri ile femoral ven yolu kullanılarak hemodinamik ve floroskopi eşliğinde yapıldı. Ölçümler ekspiryum sonunda 3-5 atım sonunda alındı. Mean PAB ve pulmoner vasküler rezistans ([mean PAB-mean pulmoner kapiller wedge basıncı] / kardiyak indeks) hesaplandı. Kardiyak output Fick metodu kullanılarak hesaplandı..

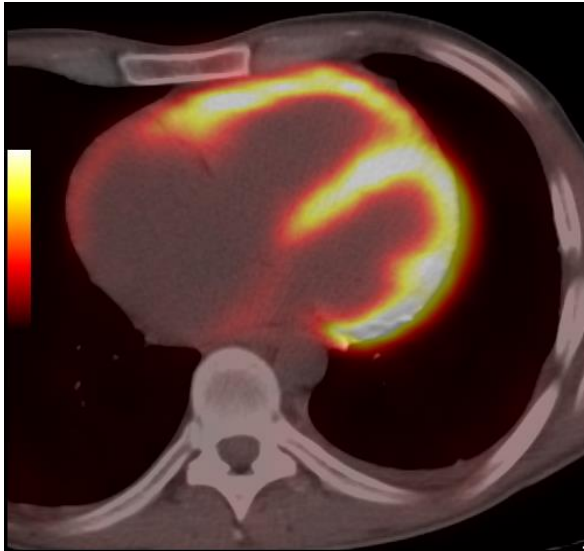
### **3.8.PET/BT Görüntüleme metodu**

Görüntüleme en az 6 saat açlık sonrası yapıldı. Bu süre içinde hastaların sadece hidrasyon amacıyla şeker içermeyen sıvı almalarına izin verildi. Hastaların hiçbirisi diyabetik değildi ve kan glukoz seviyeleri F-18 ile işaretli florodeoksiglukoz (FDG) enjeksiyonu öncesi 120 mg/dL'nin altındaydı. 370 MBq (10 mCi) FDG'nin İ.V. enjeksiyonu sonrasında hastalardan 60 dakika boyunca izolasyonlu ve sessiz bir ortamda, normal oda ısısında istirahat etmesi istendi. Görüntüleme entegre pozitron emisyon tomografisi - bilgisayarlı tomografi (PET/BT) sistemi (Discovery-16 LS, GE Healthcare, ABD) kullanıldı. FDG PET/BT görüntülemesi, KTEPH tanılı hastalarda anjiosarkom olasılığının dışlanması amacıyla yapıldığından, kafa tabanı-uyluk proksimali arası tüm vücut görüntüleme şeklinde yapıldı. Üç boyutlu modda tarama sonrasında interaktif rekonstrüksiyon yöntemi ile aksiyel, koronal ve sagittal planlarda kesitler elde edildi. Düşük dozda yapılan BT taraması anatomik korelasyon ve atenüasyon düzeltilmesi amacıyla kullanıldı.

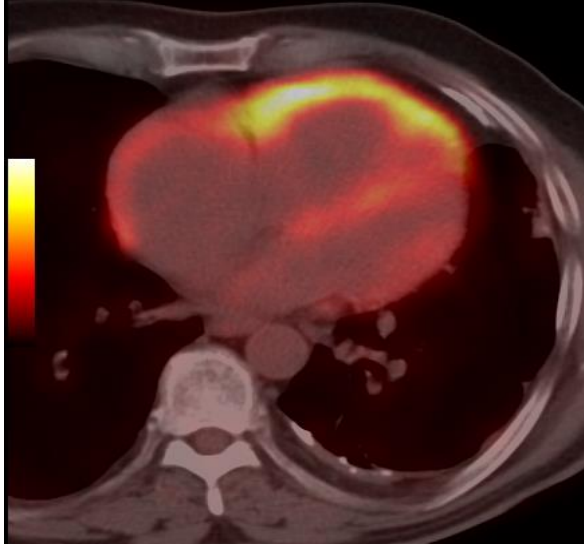
Görüntülemeyi takiben, data işleme ve değerlendirme iş-istasyonu (Advantage Windows Workstation 4.5, GE Healthcare, ABD) üzerinde yapıldı. Sağ ve sol ventrikül serbest duvarları üzerinden ilgili volümleri (Volume of interest, VOI) çizildi ve anılan duvarlardaki miyokardial glukoz tutulum düzeyleri semikantitatif olarak maksimum standardize tutulum değerleri (standardized uptake value, SUV) ölçülerek bulundu. Sağ/sol ventrikül glukoz metabolizma oranları, sağ ve sol ventrikül maksimum SUV değerlerinin oranlanmasıyla hesaplandı (Şekil 11,12,13 Örnek FDG PET Tutulumu).



Şekil 11. RV/LV: 0.29



Şekil 12. RV/LV: 1.01



Şekil 13. RV/LV: 2.47

### 3.9.İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler için (SPSS 20.0 for windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yazılımı kullanıldı. Verilerin dağılımında one-sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sayısal değişkenler normal dağılım gösteriyor ise ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) şeklinde belirtilirken normal dağılım göstermiyorsa ortanca (minimum-maksimum) şeklinde belirtildi. Kategorik değişkenler Ki-kare Testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler Student's t-test ile, normal dağılım göstermeyen değişkenler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizinde Pearson veya Spearman's korelasyon testleri kullanıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Çalışmamıza, Göğüs Cerrahisi ve Kardiyoloji anabilim dallarında multidisipliner değerlendirme sonucu KTEPH tanısı konulmuş ve Pulmoner endarterektomi planlanan 53 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $55 \pm 13.8$  olarak saptandı. Hastaların 34'ü kadın (%64.2), 19'u erkekti (%35.8). Hastaların genel klinik özellikleri ve bazal laboratuvar değerleri Tablo 5'da gösterilmiştir.

**Tablo 5.Çalışma Popülasyonunun Demografik Verileri ve Laboratuvar Değerleri (n=53 )**

<b>Kan basıncı (mmHg)</b>	
Sistol	120.0 (175 – 98)
Ortama	92.8 ± 17.4
Diyastol	75.4 ±11.1
<b>BMI</b>	27.8 (19.5 – 43.7)
<b>6DYT (metre)</b>	266.5 ± 161.7
<b>Nabız (atım/dk)</b>	86.6 ± 14.1
<b>Qanadli skoru</b>	23.2±8.1
<b>Semptom</b>	
Var	43 ( %81.1 )
Yok	10 ( %18.9 )
<b>Semptom (sayı-yüzde)</b>	
Nefes darlığı	43 ( %81.1 )
Göğüs ağrısı	7 ( % 16.3 )
Öksürük	7 ( %16.3 )
Hemotizi	0 ( %0 )
Çarpıntı	1 ( %2.3 )
Siyanoz	0 ( %0 )
<b>WBC, (x10<sup>3</sup>/µL)</b>	7.6 (2.8 – 18.9)
<b>Hemoglobin, (g/dL)</b>	13.0 ± 2.7
<b>Hematokrit, (%)</b>	38.8 ± 6.1
<b>Trombosit, (x10<sup>3</sup>/µL)</b>	233.5 (83 – 690)
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0.86 ± 0.29
<b>BUN (mg/dL)</b>	19.0 ± 9.2
<b>D-dimer (mg / L)</b>	0.4 ± (0.09 – 2.87)
<b>Urikasit (mg/dL)</b>	7.6 ± 2.6
<b>ProBNP (pg/ml)</b>	986 (12 – 17020)
<b>CRP (mg/L)</b>	8.4 (0.9 – 75.0)

± standard sapma

**CRP:** C reaktif protein, **WBC:** Beyaz kan hücreleri

**BMI:** Vücut Kitle İndeksi, **6DYT:** 6 Dakika Yürüme Testi

Hastaların operasyon öncesi yapılan 2D transtorasik ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu incelemeleri sırasıyla Tablo 6’de gösterilmiştir.

Hastaların operasyon öncesi sağ ventrikül sistolik fonksiyon parametrelerinde azalma ve sağ kalp çaplarında artış izlendi. Sistolik pulmoner arter basıncı yüksek

ölçüldü. Sağ kalp kateterizasyonda pulmoner arter basınçları, PVR, transpulmoner gradiyent yüksek bulundu, kardiyak output ve kardiyak indeks düşük saptandı (Tablo 6).

**Tablo 6. Ekokardiyografi ve Sağ Kalp Kateterizasyon Parametreleri**

	<b>EKO ve SKK parametreleri (n= 53)</b>
<b>TAPSE (mm)</b>	<b>14.4 ± 4.3</b>
<b>MPI (mm)</b>	<b>0.63±0.17</b>
<b>RVS (mm)</b>	<b>10.7±3.1</b>
<b>RA alanı (cm<sup>2</sup>)</b>	<b>23.9 ±7.7</b>
<b>SA alanı (cm<sup>2</sup>)</b>	<b>16.1±4.3</b>
<b>RVEDD (mm)</b>	<b>40.1±6.7</b>
<b>EF (%)</b>	<b>64.9±7.3</b>
<b>LVEDD (mm)</b>	<b>43.5±6.0</b>
<b>LVESD (mm)</b>	<b>27.7±4.9</b>
<b>sPAP (mmHg)</b>	<b>71.5±28.4</b>
<b>E/e'</b>	<b>6.3±2.6</b>
<b>Sistolik Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)</b>	<b>76.5±27.3</b>
<b>Ortalama Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)</b>	<b>48.1±15.6</b>
<b>Diyastolik Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)</b>	<b>29.2±11.9</b>
<b>Wedge (mmHg)</b>	<b>10.9±4.2</b>
<b>Kardiyak Output ( lt/dk )</b>	<b>4.2±1.7</b>
<b>Kardiyak İndex ( lt/dk/m<sup>2</sup> )</b>	<b>2.3±1.0</b>
<b>Transpulmoner gradient (mmHg)</b>	<b>38.0±15.6</b>
<b>Diyastolik transpulmoner gradiyet (mmHg)</b>	<b>18.5±10.9</b>
<b>PVR (woods)</b>	<b>10.4±6.3</b>
<b>SVR (woods)</b>	<b>21.8±9.0</b>

**RVEDD:** Sağ ventrikül end diyatolik çap; **LVEDD:** Sol ventrikül end diyastolik çap; **LVESD:** sol ventrikül end sistolik çap; **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu; **RA:** Sağ atriyum alanı; **LA:** Sol atriyum alanı **sPAP:** Sistolik pulmoner arteriyel basınç , **TAPSE:** triküspit anüler düzlem sistolik hareketi; **RVS:** triküspit anülüs doku Doppler sistolik velosite, **LV:** Sol ventrikül, **PVR:** Pulmoner vasküler direnç, **SVR:** Sistolik vasküler direnç

Hasta populasyonu sağ ventrikül/Sol ventrikül (RV-LV) FDG-PET tutulum oranına göre iki gruba ayrıldı. RV'nin LV'den daha az tutulduğu (RV/LV≤ 1) ve RV'nin LV'ye eşit ve daha fazla tutulduğu (RV/LV>1) iki grup olarak ayrıldı. 27 hastanın RV/LV≤ 1, 26 hastanın RV/LV>1 bulundu. Gruplar arasında 6DYT,

Qanadli skoru, Pro-BNP, EKO parametreleri, SKK bulguları, karşılaştırdı (Tablo 7). 6DYT,  $RV/LV \leq 1$  olan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Qanadli skoru,  $RV/LV \leq 1$  olan grupta daha düşük ölçülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Pro-BNP  $RV/LV > 1$  olan grupta  $RV/LV \leq 1$  olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ekokardiyografik parametrelerinde ve sağ kalp kateterizasyon parametrelerinde her iki grup arasında belirgin fark gözlemedi (Tablo 7).

**Tablo 7. Sağ Ventrikül FDG-PET Tutulumu**

	<b>RV/LV≤1 ( n=27)</b>	<b>RV/LV&gt;1 (n=26)</b>	<b>p</b>
<b>6DYT (metre)</b>	337±143.1	191±148.8	<b>0.005</b>
<b>Qanadli skoru</b>	21.1±6.8	24.9±8.9	0.138
<b>ProBNP (pg/ml)</b>	448(15-6791)	1799.5 (12-17020)	<b>0.041</b>
<b>Ortalama Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)</b>	45.7±17.0	50.4±14.2	0.298
<b>PKWP (mmHg)</b>	11.1±4.5	10.6±4.0	0.699
<b>Kardiyak Output ( lt/dk )</b>	4.4±1.5	3.9±1.8	0.296
<b>Kardiyak İndex ( lt/dk/m2 )</b>	2.4±0.7	2.1±1.1	0.357
<b>Transpulmoner gradient (mmHg)</b>	35.0±17.6	40.7±13.2	0.250
<b>Diyastolik transpulmoner gradiyet (mmHg)</b>	16.0±10.1	20.9±11.3	0.147
<b>PVR (woods)</b>	9.2±6.0	11.6±9.9	0.170
<b>SVR (woods)</b>	21.6±8.2	22.1±9.9	0.858
<b>TAPSE (mm)</b>	14.8±4.6	14.0±4.1	0.552
<b>MPI (mm)</b>	0.65±0.09	0.62±0.22	0.684
<b>RVS (mm)</b>	11.3±3.1	10.1±3.0	0.203
<b>RA alanı (cm2)</b>	21.8±7.4	26.0±7.6	0.06
<b>SA alanı (cm2)</b>	16.6±3.9	15.7±4.4	0.487
<b>RVEDD (mm)</b>	38.6±5.2	41.6±7.6	0.142
<b>EF (%)</b>	65.8±7.7	64.1±7.0	0.414
<b>RVEDD (mm)</b>	45.3±6.0	41.8±5.6	0.039
<b>LVESD (mm)</b>	28.4±4.3	27.1±5.5	0.364
<b>sPAP (mmHg)</b>	66.2±27.8	76.4±28.7	0.211
<b>E/e'</b>	6.5±2.0	6.1±3.1	0.569

± standard sapma

**RVEDD:** Sağ ventrikül end diyastolik çap; **LVEDD:** Sol ventrikül end diyastolik çap; **LVESD:** sol ventrikül end sistolik çap; **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu; **RA:** Sağ atriyum alanı; **LA:** Sol atriyum alanı **sPAP:** Sistolik pulmoner arteriyel basınç , **TAPSE:** triküspit anüler düzlem sistolik hareketi; **RVS:** triküspit anülüs doku Doppler sistolik velosite, **LV:** Sol ventrikül, **PVR:** Pulmoner vasküler direnç, **SVR:** Sistolik vasküler direnç, **PKWB:**Pulmoner kapiller wedge basıncı

Hastaların klinik bulguları ile RV/LV FDG-PET tutulum oranları arasındaki ilişkiyi belirlemek amacı ile korelasyon analizi yapıldı. 6DYT ile RV/LV FDG-PET

tutulum oranı arasında negatif korelasyon saptandı. Ayrıca pulmoner arteriyel yatakta trombüs yükünü belirleyen Qanadli skorundaki artış ile RV/LV FDG-PET

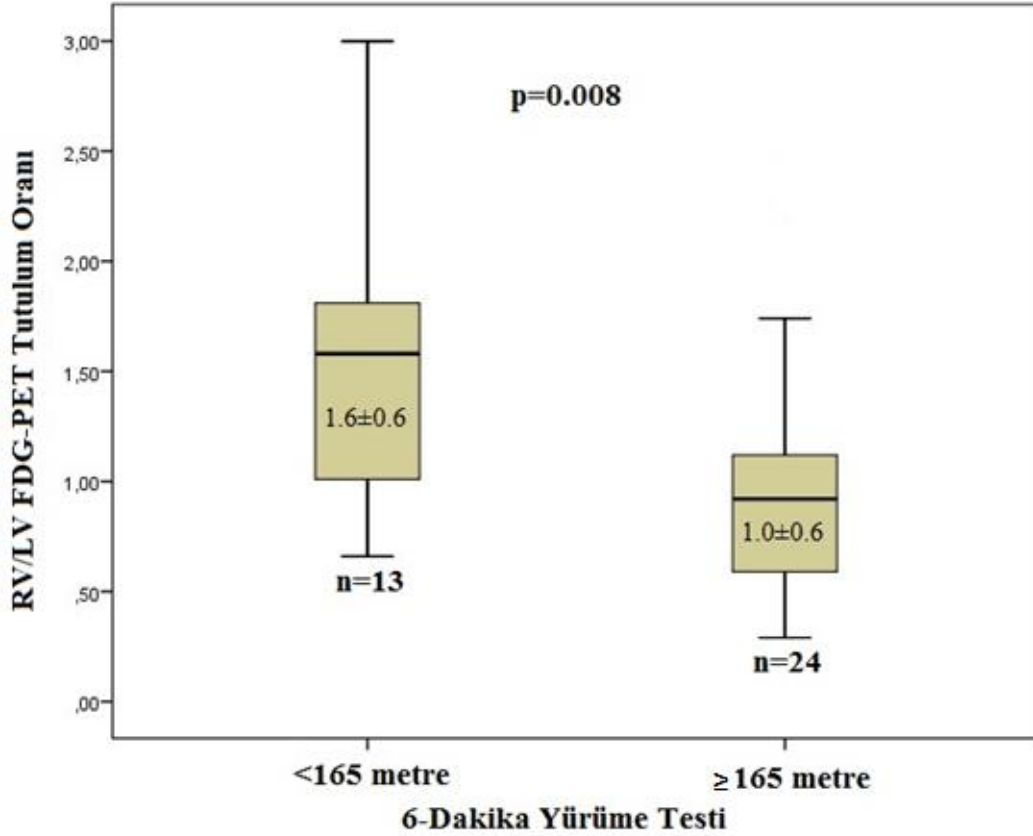
tutulum oranı arasında pozitif korelasyon izlendi. Hastaların labaratuvar parametrelerinden D-dimer ile Pro-BNP ile RV/LV FDG-PET tutulum oranı arasında pozitif korelasyon saptadı. Sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sık kullanılan ekokardiyografik parametrelerden TAPSE, MPI, RVS ile RV/LV FDG-PET tutulum oranı arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Ekokardiyografi parametrelerinden sağ atriyum alanı, sol ventrikül çapları ve sistolik pulmoner arteriyel basıncı (sPAB) ile RV/LV FDG-PET tutulum oranı arasında anlamlı ilişki gözlemlendi. SKK parametrelerinden dPAB, DPG ve PVR ile FDG PET tutulum oranı arasında anlamlı ilişki saptandı. Ancak kardiyak output, kardiyak indeks ve pulmoner kapiler wedge basıncı gibi diğer SKK bulguları ile herhangi bir ilişki gözlenmedi (Tablo 8).

**Tablo 8. RV/LV FDG-PET Tutulum Oranı Korelasyon Bulgular**

	<b>r</b>	<b>p</b>
Yaş (aralık) - yıl	0.200	0.156
<b>6DYT (metre)</b>	-0.460	<b>0.004</b>
<b>Qanadli skoru</b>	0.358	<b>0.023</b>
WBC, (x10 <sup>3</sup> /µL)	-0.079	0,632
<b>D-dimer (mg / L)</b>	0.585	<b>0.002</b>
<b>ProBNP (pg/ml)</b>	0.397	<b>0.018</b>
<b>TAPSE (mm)</b>	-0.215	0.138
<b>MPI (mm)</b>	-0.241	0.123
<b>RVS (mm)</b>	-0.270	0.072
<b>RA alanı (cm2)</b>	0.393	<b>0.005</b>
<b>SA alanı (cm2)</b>	-0.218	0.142
<b>RVEDD (mm)</b>	0.222	0.148
<b>EF (%)</b>	-0.034	0.813
<b>LVEDD (mm)</b>	-0.467	<b>0.001</b>
<b>LVEDD (mm)</b>	-0.337	<b>0.018</b>
<b>sPAP (mmHg)</b>	0.431	<b>0.002</b>
<b>E/e'</b>	-0.099	0.508
<b>Sistolik Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)</b>	0.309	0.050
<b>Ortalama Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)</b>	0.244	0.092
<b>Diyastolik Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)</b>	0.334	<b>0.033</b>
<b>PCWP (mmHg)</b>	-0.101	0.523
<b>Kardiyak Output ( lt/dk )</b>	-0.166	0.249
<b>Kardiyak İndex ( lt/dk/m2 )</b>	-0.129	0.376
<b>Transpulmoner gradient (mmHg)</b>	0.319	<b>0.042</b>
<b>Diyastolik transpulmoner gradiyet (mmHg)</b>	0.360	<b>0.021</b>
<b>PVR (woods)</b>	0.297	<b>0.038</b>
<b>SVR (woods)</b>	0.107	0.469

**RVEDD:** Sağ ventrikül end diyatolik çap; **LVEDD:** Sol ventrikül end diyastolik çap; **LVEDD:** sol ventrikül end sistolik çap; **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu; **RA:** Sağ atriyum alanı; **LA:** Sol atriyum alanı **sPAP:** Sistolik pulmoner arteriyel basınç, **TAPSE:** triküspit anüler düzlem sistolik hareketi; **RVS:** triküspit anülüs doku Doppler sistolik velosite, **LV:** Sol ventrikül, **PVR:** Pulmoner vasküler direnç, **SVR:** Sistolik vasküler direnç

Hastalar 6DYT'ye göre 2 gruba ayrıldı. Yürüme mesafesi 6DYT <165 ve 6DYT ≥ 165 metre olarak ayrıldı. Gruplar arasında RV/LV FDG-PET tutulum oranı karşılaştırıldı. 6DYT < 165 metre altındaki grupta RV/LV FDG-PET tutulum oranı anlamlı olarak artmış izlendi (p=0.008).



Şekil 14. 6-Dakika yürüme testine göre RV/LV FDG-PET tutulum oranı

## 5.TARTIŞMA

PAH'da morbidite ve mortalitede kilit rol oynayan RV fonksiyonlarının non-invaziv olarak değerlendirilmesi PAH hastalarının tanı, risk sınıflaması, tedavi stratejisi ve prognozun belirlenmesi açısından önemlidir. PAH hastalarında RV'nin kronik basınç yükü nedeniyle yeniden şekillenmesi, bu yeniden şekillenmenin hastalığın prognozunda kritik rolü her geçen gün daha da iyi anlaşılması nedeniyle RV fonksiyonları, PAH ile ilgili çalışmaların hedef noktası olmuştur. Ancak bu

konuda yapılmış çalışmalar yetersiz kalmış olup henüz hastalığın klinik yaklaşımına yansımamıştır. Çalışmamızda KTEPH tanısı konulmuş, pulmoner tromboendarrektomi planlanan hastalarda RV fonksiyonlarının yeni bir tanı modalitesi olan FDG PET ile değerlendirilmiş olup 6DYT mesafesi, Qanadli skoru, pro-BNP ile diğer kan değerleri, SKK parametreleri ve ekokardiyografi parametreleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

Lundring E ve ark. (100) yaptıkları çalışmada PAH hastalarında pulmoner vasküler yataktan bir transkripsiyon faktörü olan hypoxia-inducible factor (HIF)-1 $\alpha$ 'nın sentezinde bir artış olduğunu ve bu faktörün RV miyositlerinde mitekondriyel metabolizmayı etkileyerek non-oksidatif glikolize şifte sebep olduğunu tespit ederek RV'de gelişen iskemik biyokimyasal mekanizmayı kısmen açıklamışlardır. Fang W ve ark.(132) 25 İPAH ve 43 Konjenital kalp hastalığı-PAH hastası ile yaptıkları çalışmada ise iki yıllık takip sonucunda RV/LV FDG-SPECT tutulum oranı ile hastaların prognozları karşılaştırılmış ve RV FDG tutulumu yüksek olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu anlaşılmıştır. Ancak Ruitter G ve ark.(133) yaptığı çalışmada ise benzer bir patolojiye sahip olduğu düşünülen Pulmoner FDG-PET tutulumu ile 6DYT, PVR ve PAB arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda literatürde ilk defa yapılan, PAH'ın bir alt grubu olan KTEPH hastaları alınmış, bu hasta grubunda RV FDG-PET tutulum oranları hastaların fonksiyonel kapasite ve prognozları açısından önemli bir parametre olan 6DYT, RV fonksiyonlarının belirlenmesinde ve hastaların takibinde non-invaziv ve kolay yapılabiliyor olması nedeniyle sık kullanılan EKO parametreleri, PAH'da hemodinamik ölçümler için altın standart olarak kabul edilen SKK parametreleri ve pulmoner arteriyel trombüs yükünü belirleyen Qanadli skoru ile karşılaştırıldı. RV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sık kullanılan parametrelerle olan anlamlı ilişki nedeniyle ileride KTEPH hastalarının tanı ve takibinde FDG-PET tutulum oranlarının değerli yöntem olabileceği gösterilmiştir.

Kepez ve ark (134) KTEPH hastalarında yaptığı çalışmada ekokardiyografik olarak belirlenen düşük RV fonksiyonlarının fonksiyonel kapasitenin göstergesi olan 6DYT korele olduğu belirlenmişlerdir. Çalışmamızda RV FDG-PET tutulumunun fazla olduğu RV/LV >1 olan hasta grubunda hastaların 6DYT mesafesinin RV/LV  $\leq$  1 olan gruba göre daha az saptandı ( p=0.005). Farber ve ark (135) yaptığı çalışmada

ise 6DYT'nin PAH hastalarında prognostik değeri olduğunu, 6DYT mesafesinin zamanla azalması kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada 6DYT < 165 metre altında olan hasta grubunda 1 yıllık sürvi %68.4 'e kadar düştüğü tespit ediliyor (135). Çalışmamızda 6DYT< 165 metre olan hasta grubunda RV/LV FDG-PET tutulum oranının yüksek olması RV/LV FDG-PET tutulum oranının prognostik değeri olduğunu göstermektedir (p=0.008). Beklendiği üzere temel patoloji pulmoner vasküler yatakta olmasına rağmen hastalığın semptomlarının ve düşük efor kapasitesinin temel sebebi RV'nin basınç yükü nedeniyle artan iskemi ve düşük RV fonksiyonlarıdır. Özellikle düşük efor kapasitesi, ileri yaş, ortopedik engeller ya da komorbid hastalıklar nedeniyle 6DYT'nin yapılamadığı durumlarda RV FDG-PET tutulumu, önemli bir alternatif tanı modalitesi olarak tercih edilebilir.

Trombüs yükünün fazla olduğu hastalarda teorik olarak daha yüksek PAB ve buna bağlı olarak RV üzerinde daha yüksek basınç yükü gelişmesi nedeniyle progresif olarak RV fonksiyonlarında azalma gözlenir. Çalışmamızda pulmoner arteriyel yatakta trombüs yükünü belirleyen Qanadli skoru RV FDG-PET tutulumu ile ilişkili saptandı (P=0.023). Pulmoner vasküler yatakta trombüs miktarı arttıkça daha yüksek PVR gelişmektedir. Artmış PVR, RV üzerinde basınç yükü artışına, RV'de negatif yeniden yapılanmaya ve düşük RV fonksiyonlarına sebep olur. RV FDG-PET tutulumu, pulmoner vasküler yatakta trombüs yükünü dolaylı olarak gösteriyor olması KTEPH tedavisinin planlanmasında pulmoner tromboendarrektomi ile vasküler yaktan çıkarılabilecek trombüs miktarını ve buna bağlı olarak operasyon sonrası klinik düzelmeyi öngörülmesi açısından önemli bir tanı modalitesi olmaya adaydır.

Volüm ve basınç yüküne maruz kalan miyokard hücrelerinden sentezlenen, özellikle Sol KY kliniğinde sık kullanılan bir kan parametresi olan Pro-BNP, beklendiği gibi yüksek basınç yükü nedeniyle, RV FDG-PET tutulumu ile korele bulundu. Bu durum KTEPH hastalarının klinik takip ve tedavilerinde Pro-BNP'nin önemli bir parametre olduğunu, hastalığın ciddiyeti ile önemli bilgi verdiğini, bundan dolayı PAH hastalarının klinik takiplerinde kullanılabileceğini gösterir. Fibrin yıkım ürünü olarak akut PTE tanı algoritmasında kullanılan D-dimer, daha çok akut PTE tanı dışlanmasında tercih edilmektedir. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda D-dimer, PAH hastalarında hastalığın prognozu ile ilişkili bulunsada KTEPH

hastalarında prognostik değeri olmadığı gösterilmiştir (136) (137). Ancak çalışmamızda serum d-dimer seviyesi, RV/LV FDG-PET tutulum oranı ile ilişkili bulundu( $P=0.002$ ). Bu durum, RV/LV FDG-PET tutulum oranı yüksek olan hasta grubunda D-dimer seviyelerinin daha yüksek bulunması, tromboemboli döngüsünün, özellikle distal arteriyel yatakta in situ trombüs döngüsünün devam edildiğini düşündürür. İn situ trombüs döngüsü devam eden bu yüksek riskli hasta grubunda, özellikle distal arteriyopati nedeniyle PEA sonrası rezidü PAH açısından daha yüksek riske sahip olduğu düşünülebilir.

RV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde non-invaziv ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle ekokardiyografi sık uygulanan tetkiktir. Kliniğimize yakın zamanda yapılan bir araştırmada ileri ekokardiyografik parametrelerden speckle tracking ekokardiyografi ile KTEPH hastalarının pulmoner tromboendarterektomi ameliyatı öncesi ve ameliyat sonrası RV fonksiyonları değerlendirilmiş olup, ameliyat sonrası RV fonksiyonlarında belirgin düzelme izlenmiştir (138). Çalışmamızda RV fonksiyonlarını değerlendiren eko parametreleri ile FDG PET tutulumu arasında ilişki araştırıldı. sPAB ve RA alanı artan hastalarda FDG tutulumu anlamlı olarak artmıştır. Benzer bulgular RV fonksiyonları ile ilgili son yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi, bu parametrelerden en sık kullanılan ve en önemli kabul edilen TAPSE'nin RV fonksiyonlarını göstermede eskiden olduğu gibi kabul görmemektedir. Li Y. ve ark (139) RV fonksiyonlarının 3D-Real Time ekokardiyografi ile değerlendirilmesinde RVEF ile RV fraksiyonel alan değişimi, RVS ve MPI ile korele olmasına rağmen TAPSE ile ilişkili bulunmamıştır. Araştırmacılar bunu RV'nin elastik yapısı nedeniyle çok az volüm ve ya basınç yükü artışında bile RV apeksinin sallanma hareketinin belirgin azaltması, TAPSE'nin olduğundan daha düşük ölçülmesine neden olabileceği düşünülmektedir.

RV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sık kullanılan EKO parametrelerinin bu denli kısıtlı kalması ve operatörden operatöre değişkenlik göstermesi daha objektif bir değerlendirme olanağı sunan RV FDG-PET tutulumunun önemini artırmaktadır.

PAH hastalarının tanı, tedavi ve takiplerinde altın standart olarak kabul gören SKK hemodinami parametrelerinden dPAB, PVR, TPG ve DPG, RV PDG PET tutulum oranı ile anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi. Ancak sPAB, mPAB, kardiyak

output ve kardiyak indeks, RV FDG PET tutulum oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum ESC 2015 kılavuzunda belirtilen Vachiery J.L ve ark (140) yaptığı referans çalışmada belirtildiği üzere sPAB ve mPAB, kardiyak siklus esnasında PKWB'den etkilenmektedir. PH'nin prekapiler ve postkapiller ayırımında TPG önemini kaybetmektedir. Ancak dPAB, kardiyak siklus esnasında PCWP'dan çok az etkilenmesi ile dPAB ve DPG prekapiler pulmoner hipertansiyonu daha iyi göstermektedir.

PAH, tanı ve tanıya bağlı olarak tedavi planlaması öncelikli olarak SKK hemodinamik parametrelerine göre yapılmaktadır. ESC 2015 PAH tanı ve tedavi klavuzuna göre revize edilen PH tanısı için prekapiler PH; sPAB $\geq$ 25 mmHg, PKWB  $\leq$ 15 mmHg, postkapiler PH için ise sPAB $\geq$ 25 mmHg, PKWB >15 mmHg değerleri yerini korurken TPG kriterler arasından çıkarılıp DPG, PVR eklenmiştir. Bu değişiklik sPAB ve mPAB'ın kardiyak siklus esnasında PKWB'dan etkilenmesi nedeniyle yapılmıştır (140). Ancak PH tanısının temel kriteri olan mPAB'ın dolaylı olarak benzer şekilde PKWB'den etkilenmesi, mPAB 21-24 mmHg olduğu gri bölgede kalıp tanı açısından kararsız kalınan hasta grubunda da yanlış/eksik tanı konulması nedeniyle benzer bir revizyona gidilebilir. Bu noktada PKWB'dan mPAB'a kıyasla çok daha az etkilenen dPAB, bir referans aralığı belirlenerek mPAB yerine kullanılması PH tanısı açısından tartışılabilir. Çalışmamızda RV FDG-PET tutulumunun PH tanısında altın standart olan ve yeni ESC PAH kılavuzunda revize edilen SKK bulguları ile korele çıkması, RV FDG-PET/BT'nin ileride PH tanısında SKK'ya yardımcı bir tanı yöntemi olabileceğini göstermektedir.

PAH spesifik tedavi, günümüze kadar pulmoner arteriyel yatak hedef alınarak yapılmaktadır. Ancak hastalığın semptom ve prognozu belirleyen Sağlık 'dir. PAH ve Sağlık olan hastalarda RV hedefli tedavi kapsamlı olarak araştırılmış değildir. Yeni RV hedefli ilaç tedavileri içinde en ümit verici veri metabolik modülasyon içindir. PAH hastalarında sağ kalp ve pulmoner vasküler yapıda gözlenen metabolik değişiklikler temelinde, araştırmacılar dikloroasetat gibi mitokondriyal modülatörler için faz 1 ve 2 çalışmalarını tamamlamış durumdadırlar (141). Bugün, PAH'da özgül olarak RV'yi hedefleyen kök hücre veya gen tedavileri halen araştırılmaya ihtiyaç duymaktadır.

### **5.1.Çalışmanın kısıtlılıkları**

Çalışmamızın majör kısıtlılıkları vaka sayısının az olması ve buna bağlı olarak birçok parametre istatistiksel anlamlılığa çok yakın değerler çıkmasına rağmen anlamlılığa ulaşmadı. Hastaların operasyon sonrası takiplerinin yapılamaması, RV FDG-FDG tutulumunun uzun dönem prognoz ile ilişkisi belirlenemedi. Ayrıca hastaların operasyon sonrası RV FDG-PET tetkikleri yapılamaması nedeniyle RV fonksiyonları hakkında daha kapsamlı bilgi elde edilemedi.

### **6.SONUÇ**

Çalışmamız KTEPH hastalarında RV FDG-PET tutulumu ile hastaların klinik özellikleri, 6DYT, Qanadli skoru, ekokardiyografik ve SKK verileri arasındaki ilişkinin araştırılması açısından literatürde ilk olması önemlidir. Fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmede başvurulan 6DYT'nin yapılamadığı ya da güvenilemediği durumlarda, RV FDG-PET önemli bir alternatif tanı modalitesi olarak tercih edilebilir. Pulmoner vasküler yatak trombüs yükü, RV FDG-PET tutulum oranı ile dolaylı olarak tahmin edilmesi pulmoner tromboendarterektomi stratejisi açısından önemlidir. Ayrıca RV fonksiyonlarının ekokardiyografiye kıyasla daha objektif olarak değerlendirilebilmesi ve SKK bulguları ile korele bulunması, RV FDG-PET tutulum oranını, yardımcı bir tanı yöntemi olarak ön plana çıkarabilir. Bu bulgular ışığında, RV FDG-PET tutulum oranının KTEPH hastalarının tanı, tedavi stratejisi ve takibinde kullanılabilecek invaziv olmayan yeni bir yöntem olabileceği gösterilmiştir.

## Kaynaklar:

1. FEDULLO, Peter F., et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2001, 345.20: 1465-1472.
2. TIEDE, Henning, et al. Global burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): An epidemiological analysis. *European Respiratory Journal*, 2014, 44.Suppl 58: P2326.
3. BENZA, Raymond L., et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation*, 2010, 122.2: 164-172.
4. MCCANN, Gerry P., et al. Extent of MRI delayed enhancement of myocardial mass is related to right ventricular dysfunction in pulmonary artery hypertension. *American Journal of Roentgenology*, 2007, 188.2: 349-355.
5. BADESCH, David B., et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009, 54.1s1: S55-S66.
6. KOVACS, Gabor, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *European Respiratory Journal*, 2009, 34.4: 888-894.
7. BRECKER, S. J., et al. Comparison of Doppler derived haemodynamic variables and simultaneous high fidelity pressure measurements in severe pulmonary hypertension. *British heart journal*, 1994, 72.4: 384-389.
8. BADESCH, David B., et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009, 54.1s1: S55-S66.
9. GALIÈ, Nazzareno, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 2015, ehv317.
10. BRECKER, S. J., et al. Comparison of Doppler derived haemodynamic variables and simultaneous high fidelity pressure measurements in severe pulmonary hypertension. *British heart journal*, 1994, 72.4: 384-389.
11. VACHIERY, Jean-Luc, et al. False-positive diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography. *European Respiratory Journal*, 1998, 12.6: 1476-1478.
12. HACHULLA, Eric, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis & Rheumatism*, 2005, 52.12: 3792-3800.
13. SITBON, Olivier, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2008, 177.1: 108-113.

14. JENKINS, D., et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *European Respiratory Review*, 2012, 21.123: 32-39.
15. FEDULLO, Peter F., et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2001, 345.20: 1465-1472.
16. TIEDE, Henning, et al. Global burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): An epidemiological analysis. *European Respiratory Journal*, 2014, 44.Suppl 58: P2326.
17. PEPKE-ZABA, Joanna, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) results from an international prospective registry. *Circulation*, 2011, 124.18: 1973-1981.
18. TANABE, N., et al. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *European Respiratory Journal*, 2005, 25.1: 131-138.
19. PENGO, Vittorio, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, 2004, 350.22: 2257-2264.
20. MOSER, Kenneth M. ve BLOOR, C. M. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *CHEST Journal*, 1993, 103.3: 685-692.
21. YI, Eunhee S., et al. Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension: a morphometric and immunohistochemical study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2000, 162.4: 1577-.
22. DARTEVELLE, P., et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 2004, 23.4: 637-648.
23. YOSHIMI, Seishi, et al. Survival and quality of life for patients with peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation Journal*, 2008, 72.6: 958-965.
24. HUMBERT, Marc, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004, 43.12s1: S13-S24.
25. HASSOUN, Paul M., et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *Journal of the american college of cardiology*, 2009, 54.1s1: S10-S19.
26. BONDERMAN, Diana, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART-*, 2003, 90.3: 372-376.
27. BONDERMAN, Diana, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART-*, 2005, 93.3: 512.

28. PENGO, Vittorio, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, 2004, 350.22: 2257-2264.
29. PIAZZA, Gregory ve GOLDHABER, Samuel Z. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2011, 364.4: 351-360.
30. PROVENCHER, Steve, et al. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 2008, 32.2: 393-398.
31. TONGERS, Joern, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *American heart journal*, 2007, 153.1: 127-132.
32. SHAH, Sanjiv J., et al. Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2008, 117.19: 2475-2483.
33. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Outcomes of hospitalization for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011 ve 38:359–67.
34. CAMPO, A., et al. Outcomes of hospitalization for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 2011, erj01483-2010.
35. HOEPER, Marius M., et al. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2002, 165.3: 341-344.
36. ABRAHAM, William T., et al. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009, 53.15: e1-90.
37. RIEDEL, M., et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *CHEST Journal*, 1982, 81.2: 151-158.
38. LEWCZUK, Jerzy, et al. Prognostic Factors in Medically Treated Patients With Chronic Pulmonary Embolism\*. *CHEST Journal*, 2001, 119.3: 818-823.
39. KUNIEDA, Takeyoshi, et al. Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic majorvessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Internal medicine*, 1999, 38.7: 543-546.
40. SANDOVAL, Julio, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation*, 1994, 89.4: 1733-1744.
41. GRIFONI, Stefano, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*, 2000, 101.24: 2817-2822.

42. KURZYNA, Marcin, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*, 2002, 90.5: 507-511.
43. MCCONNELL, Michael V., et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*, 1996, 78.4: 469-473.
44. STEIN, Paul D., et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354.22: 2317-2327.
45. QANADLI, Salah D., et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *American Journal of Roentgenology*, 2001, 176.6: 1415-1420.
46. JUNI, Jack E. ve ALAVI, Abass. Lung scanning in the diagnosis of pulmonary embolism: the emperor redressed. In: *Seminars in nuclear medicine*. WB Saunders, 1991. p. 281-296.
47. STEIN, Paul D., et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354.22: 2317-2327.
48. MAYER, Eckhard, et al. Surgical treatment of pulmonary artery sarcoma. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2001, 121.1: 77-82.
49. NICOD, PASCAL, et al. Pulmonary angiography in severe chronic pulmonary hypertension. *Annals of internal medicine*, 1987, 107.4: 565-568.
50. HANSEN, James E., et al. *Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
51. GUYATT, G. H., et al. Measuring functional status in chronic lung disease: conclusions from a randomized control trial. *Respiratory medicine*, 1991, 85: 17-21.
52. NIEDERMAN, Michael S., et al. Benefits of a multidisciplinary pulmonary rehabilitation program. Improvements are independent of lung function. *CHEST Journal*, 1991, 99.4: 798-804.
53. BOELLAARD, Ronald, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2010, 37.1: 181-200.
54. MEHRA, Mandeep R., et al. The Normal and Abnormal Right Heart: Introduction to a Clinical Classification. In: *The Right Heart*. Springer London, 2014. p. 1-5.
55. ANDERSON, Robert H., et al. Development of the heart:(2) Septation of the atriums and ventricles. *Heart*, 2003, 89.8: 949-958.

56. HADDAD, François, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*, 2008, 117.11: 1436-1448.
57. HOPKINS, William E. Right ventricular performance in congenital heart disease: a physiologic and pathophysiologic perspective. *Cardiology clinics*, 2012, 30.2: 205-218.
58. 1- HADDAD, François, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*, 2008, 117.11: 1436-1448.
59. WEST, John B. Ibn al-Nafis, the pulmonary circulation, and the Islamic Golden Age. *Journal of Applied Physiology*, 2008, 105.6: 1877-1880.
60. TRIP, Pia, WESTERHOF, Nicolaas ve NOORDEGRAAF, Anton Vonk. Function of the Right Ventricle. In: *The Right Heart*. Springer London, 2014. p. 9-18.
61. GEVA, Tal, et al. Evaluation of regional differences in right ventricular systolic function by acoustic quantification echocardiography and cine magnetic resonance imaging. *Circulation*, 1998, 98.4: 339-345.
62. RAINES, R. A., LEWINTER, M. M. ve COVELL, J. W. Regional shortening patterns in canine right ventricle. *American Journal of Physiology--Legacy Content*, 1976, 231.5: 1395-1400.
63. BRITTAİN, Evan L. ve HEMNES, Anna R. Right Ventricular Pathobiology. In: *The Right Heart*. Springer London, 2014. p. 35-44.
64. VOELKEL, Norbert F., et al. Right ventricular function and failure report of a national heart, lung, and blood institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*, 2006, 114.17: 1883-1891.
65. VAN DE VEERDONK, Mariëlle C., et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011, 58.24: 2511-2519.
66. BOGAARD, Harm J., et al. Chronic pulmonary artery pressure elevation is insufficient to explain right heart failure. *Circulation*, 2009, 120.20: 1951-1960.
67. PAGNAMENTA, Alberto, et al. Early right ventriculo-arterial uncoupling in borderline pulmonary hypertension on experimental heart failure. *Journal of applied physiology*, 2010, 109.4: 1080-1085.
68. MENZEL, Thomas, et al. Pathophysiology of impaired right and left ventricular function in chronic embolic pulmonary hypertension: changes after pulmonary thromboendarterectomy. *CHEST Journal*, 2000, 118.4: 897-903.

69. FELDMAN, David, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2013, 32.2: 157-187.
70. MEHRA, Mandeep R., et al. Right heart failure: toward a common language. *Pulmonary circulation*, 2013, 3.4: 963.
71. RYAN, John J. ve ARCHER, Stephen L. The Right Ventricle in Pulmonary Arterial Hypertension Disorders of Metabolism, Angiogenesis and Adrenergic Signaling in Right Ventricular Failure. *Circulation research*, 2014, 115.1: 176-188.
72. VAN WOLFEREN, Serge A., et al. Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension. *European heart journal*, 2008, 29.1: 120-127.
73. Paulin R, Michelakis ED. The metabolic theory of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res*. 2014 ve 115(1):148–64.
74. RYAN, John J. ve ARCHER, Stephen L. The Right Ventricle in Pulmonary Arterial Hypertension Disorders of Metabolism, Angiogenesis and Adrenergic Signaling in Right Ventricular Failure. *Circulation research*, 2014, 115.1: 176-188.
75. PIAO, Lin, et al. FOXO1-mediated upregulation of pyruvate dehydrogenase kinase-4 (PDK4) decreases glucose oxidation and impairs right ventricular function in pulmonary hypertension: therapeutic benefits of dichloroacetate. *Journal of molecular medicine*, 2.
76. DE KEIZER, Bart, et al. High FDG uptake in the right ventricular myocardium of a pulmonary hypertension patient. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 62.18: 1724.
77. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010 ve 122:.
78. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation* 2006 ve 91., 114:1883–.
79. TKD arşivi HOEPER, Marius M., et al. Pulmoner hipertansiyon tanı ve tanımlar TKD arşivi 2014.
80. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ve 182:252–60.
81. . Oudiz RJ, Midde R, Hovenesyan A, et al. Usefulness of rightto- left shunting and poor exercise gas exchange for predicting.

82. Dubin AM, Feinstein JA, Reddy VM, Hanley FL, Van Hare GF, Rosenthal DN. Electrical resynchronization: a novel therapy.
83. . Helderma F, Mauritz GJ, Andringa KE, Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT. Early onset of retrograde flow in the main pulmonary artery is a characteristic of pulmonary arterial hypertension. *J Magn Reson Imaging* 2011 ve 33:1362–8.
84. . Sanz J, Dellegrottaglie S, Kariisa M, et al. Prevalence and correlates of septal delayed contrast enhancement in patients.
85. Frist WH, Lorenz CH, Walker ES, et al. MRI complements standard assessment of right ventricular function after lung.
86. McCann GP, Gan CT, Beek AM, Niessen HW, Vonk Noordegraaf A, van Rossum AC. Extent of MRI delayed enhancement.
87. Tedford RJ, Mudd JO, Girgis RE, et al. Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis associated pulmonary arterial.
88. Saouti N, Westerhof N, Helderma F, et al. Right ventricular oscillatory power is a constant fraction of total power irrespective of pulmonary artery pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ve 1315–20, 182:.
89. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation* 2012 ve 125:289–97.
90. Watts JA, Marchick MR, Kline JA. Right ventricular heart failure from pulmonary embolism: key distinctions from chronic pulmonary hypertension. *J Card Fail* 2010 ve 16:250–9.
91. Tudor RM, Davis LA, Graham BB. Targeting energetic metabolism: a new frontier in the pathogenesis and treatment.
92. Buckingham M, Meilhac S, Zaffran S. Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells. *Nat Rev Genet*.
93. Klinger JR, Thaker S, Houtchens J, Preston IR, Hill NS, Farber HW. Pulmonary hemodynamic responses to brain natriuretic peptide and sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006 ve 129:417–25.
94. Lowes BD, Minobe W, Abraham WT, et al. Changes in gene expression in the intact human heart. Downregulation of  $\alpha$ -myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium. *J Clin Invest* 1997 ve 100:2315–24.
95. Urashima T, Zhao M, Wagner R, et al. Molecular and physiological characterization of RV remodeling in a murine model of pulmonary stenosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008 ve 295:H1351–68.

96. Reddy S, Zhao M, Hu DQ, et al. Dynamic microRNA expression.
97. Watts JA, Marchick MR, Kline JA. Right ventricular heart failure from pulmonary embolism: key distinctions from chronic pulmonary hypertension. *J Card Fail* 2010 ve 16:250–9.
98. Rain S, Handoko ML, Trip P, et al. Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2013 ve 128:2016–25.
99. Watts JA, Zagorski J, Gellar MA, Stevinson BG, Kline JA. Cardiac inflammation contributes to right ventricular dysfunction.
100. 1. Lundgrin EL, Park MM, Sharp J, et al. Fasting 2-Deoxy-2-[18F]fluoro-d-glucose Positron Emission Tomography to Detect Metabolic Changes in Pulmonary Arterial Hypertension Hearts over 1 Year. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013 ve 10(1):1-9.
101. Kuehne T, Yilmaz S, Steendijk P, et al. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops:.
102. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report.
103. Saggar R, Lewis GD, Systrom DM, Champion HC, Naeije R. Pulmonary vascular responses to exercise: a haemodynamic.
104. Guihaire J, Haddad F, Boulate D, et al. Non-invasive indices of right ventricular function are markers of ventricular-arterial.
105. Tamborini G, Muratori M, Brusoni D, et al. Is right ventricular systolic function reduced after cardiac surgery? A twoand.
106. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg- Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a.
107. Mauritz GJ, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive changes in right ventricular geometric shortening and long-term survival.
108. McCann GP, Beek AM, Vonk-Noordegraaf A, van Rossum AC. Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005 ve 112:e268.
109. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, et al. Right ventricular.
110. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003 ve 844–8., 108:.

111. Blumberg FC, Arzt M, Lange T, Schroll S, Pfeifer M, Wensel R. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity.
112. ASCHAUER, Stefan, LANG, Irene M. ve BONDERMAN, Diana. The Right Heart in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. In: The Right Heart. Springer London, 2014. p. 243-257.
113. LANG, Irene M., et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *European Respiratory Journal*, 2013, 41.2: 462-468.
114. BONDERMAN, Diana, et al. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2008, 28.4: 678-684.
115. WALTHAM, Matthew, et al. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor are found in resolving venous thrombi. *Journal of vascular surgery*, 2000, 32.5: 988-996.
116. BRISTOW, Michael R., et al. The pressure-overloaded right ventricle in pulmonary hypertension. *CHEST Journal*, 1998, 114.1\_Supplement: 101S-106S.
117. BOGAARD, Harm J., et al. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest Journal*, 2009, 135.3: 794-804.
118. MARCUS, J. Tim, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *Journal of the American College of Cardiol.*
119. YILDIZELI, Bedrettin, et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: an institutional experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2013, 44.3: e219-e227.
120. BLANCHARD, Daniel G., et al. Utility of right ventricular Tei index in the noninvasive evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after pulmonary thromboendarterectomy. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2009, 2.2: 143-149.
121. HARDZIYENKA, Maxim, et al. Right-to-left ventricular diastolic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension is associated with activation delay and action potential prolongation in right ventricle. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*.
122. LOWES, Brian D., et al. Changes in gene expression in the intact human heart. Downregulation of alpha-myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium. *Journal of Clinical Investigation*, 1997, 100.9: 2315.

123. BROOKS, Harold, et al. Performance of the right ventricle under stress: relation to right coronary flow. *Journal of Clinical Investigation*, 1971, 50.10: 2176.
124. DANIELS, Lori B., KRUMMEN, David E. ve BLANCHARD, Daniel G. Echocardiography in pulmonary vascular disease. *Cardiology clinics*, 2004, 22.3: 383-399.
125. LANG, Irene M., et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*, 2013, 110.1: 83-91.
126. LANKHAAR, Jan-Willem, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2006, 291.4: H1731-H1737.
127. GALIÈ, N., et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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 t.
128. SKORO-SAJER, Nika, et al. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax*, 2014, 69.2: 116-122.
129. HAYTHE, Jennifer. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a review of current practice. *Progress in cardiovascular diseases*, 2012, 55.2: 134-143.
130. THISTLETHWAITE, Patricia A., et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2002, 124.6: 1203-1211.
131. KIM, Nick HS, et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 2004, 109.1: 18-22.
132. 2. Fang W, Zhao L, Xiong C, et al. Comparison of 18F-FDG uptake by right ventricular myocardium in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Pulmonary Circulation*. 2012 ve 2(3):365.
133. RUITER, Gerrina, et al. Pulmonary 2-deoxy-2-[18F]-fluoro-d-glucose uptake is low in treated patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary circulation*, 2013, 3.3: 647.
134. KEPEZ, Alper, et al. Evaluation of improvement in exercise capacity after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: correlation with echocardiographic parameters. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 2014.

135. FARBER, Harrison W., et al. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2015, 34.3: 362-368.
136. SHITRIT, David, et al. Significance of a plasma D-dimer test in patients with primary pulmonary hypertension. *CHEST Journal*, 2002, 122.5: 1674-1678.
137. ARUNTHARI, Vichaya ve BURGER, Charles D. Utility of d-dimer in the diagnosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The open respiratory medicine journal*, 2009, 3: 85.
138. SUNBUL, Murat, et al. Evaluation of right and left heart mechanics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after pulmonary thromboendarterectomy. *The international journal of cardiovascular imaging*, 2015, 1-9.
139. LI, Yidan, et al. Real-Time Three-Dimensional Echocardiography to Assess Right Ventricle Function in Patients with Pulmonary Hypertension. *PloS one*, 2015, 10.6.
140. VACHIERY, Jean-Luc, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 62.25\_S.
141. NAGENDRAN, Jayan ve MICHELAKIS, Evangelos D. Mitochondrial NOS is upregulated in the hypoxic heart: implications for the function of the hypertrophied right ventricle. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2009, 296.6: H1723-H1726.



T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 70737436-050.06.04-1300093308  
Konu : Onay Hk

31.05.2013

Sayın : Prof.Dr. Bülent MUTLU

09.2013. 0184 protokol nolu “ Kronik pulmoner tromboemboli hastalarında ekokardiyografi parametrelerinin FDG PET görüntülemesi ile korelasyonu” isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Haner DİRESKENELİ  
Araştırma Etik Kurul Başkanı



(0 216) 357 14 55 (Faks) aylin.yasar@marmara.edu.tr  
(0 216) 414 05 45 (Santral)

Ayrıntılı bilgi için : Aylin YAŞAR

EK: 1. Etik Kurul

