



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA
KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON
GELİŞİM SIKLIĞI VE BU GELİŞİMİ ÖN GÖREBİLECEK
FAKTÖRLER

Dr. Şilan IŞIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA
KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON
GELİŞİM SIKLIĞI VE BU GELİŞİMİ ÖN GÖREBİLECEK
FAKTÖRLER**

Dr. Şilan IŞIK

Prof. Dr. E.Bahar KURT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince yanında çalışmaktan mutluluk duyduğum, her zaman bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, kendilerinden bilimsel ve insani anlamda çok şeyler öğrendiğim, tezimin hazırlanmasında desteklerini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof.Dr. E.Bahar KURT'a, eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm uzman hekim, hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma; bu zorlu asistanlık sürecinde her durumda birbirimize destek olduğumuz bütün değerli mesai arkadaşlarım göğüs hastalıkları asistan hekimlerine; bugüne kadar varlıklarının verdiği huzur ve destekleri ile her tür başarımda en büyük paya sahip olan, her şartta benden sevgilerini esirgemeyen, öğrencilik ve asistanlık sürem boyunca her türlü desteği sağlayan, her zaman yanımda olan annem Nurhan IŞIK, babam İhsan IŞIK, kardeşlerim Abdullah IŞIK, Mine IŞIK, Ceren IŞIK'a teşekkür ederim.

Dr. Şilan IŞIK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM	54
4. BULGULAR	59
5. TARTIŞMA	78
6. SONUÇ	88
7. KAYNAKLAR	89
8. ÖZGEÇMİŞ	104
9. EKLER.....	106

KISALTMALAR

AF	: Atriyal Fibrilasyon
AKG	: Arter Kan Gazı
aPTZ	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AT III	: Antitrombin III
BNP	: Beyin Natriüretik Peptit
BTPA	: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DM	: Diyabetes Mellitus
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	: Derin Ven Trombozu
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: European Society of Cardiology
HIT	: Heparine Bağlı Trombositopeni
ICOPER	: International Cooperative Pulmonary Embolism Registry
INR	: Uluslararası Normalize Edilmiş Oran
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KTEPH	: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
LV	: Sol Ventrikül
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
PABo	: Ortalama Pulmoner Arter Basıncı

PABs	: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
PC	: Protein C
PEA	: Pulmoner Endarterektomi
PESI	: Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
PIOPED	: Prospective Investigation of Pulmoner Embolism Diagnosis
PKUB	: Pulmoner Kapiller Uç Basıncı
PS	: Protein S
PTE	: Pulmoner Tromboembolizm
PVD	: Pulmoner Vasküler Direnç
RA	: Sağ Atriyum
RV	: Sağ Ventrikül
SH	: Standart Heparin
sPESI	: Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi
SVO	: Serebro Vasküler Olay
TAPSE	: Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi
TnI	: Troponin I
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TTD	: Türk Toraks Derneği
TYH	: Triküspit Yetersizlik Hızı
USG	: Ultrasonografi
V/P	: Ventilasyon/Perfüzyon
VKA	: Vitamin K Antagonisti
VKI	: Vena Kava İnför
VTE	: Venöz Tromboembolizm
YOAK	: Yeni Oral Antikoagülanlar

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. VTE risk faktörleri	7
Tablo 2. Pulmoner tromboembolide en sık rastlanan fiziksel belirtiler ve bulgular	12
Tablo 3. Wells (Kanada) PTE klinik tahmin skorlaması.....	13
Tablo 4. Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması.....	14
Tablo 5. PTE'li hastada saptanabilecek EKG bulguları.....	18
Tablo 6. Yenilenmiş PIOPED kriterleri.....	19
Tablo 7. Hemodinamisi stabil PTE olgularında prognostik faktörler.....	29
Tablo 8. PESI ve sPESI skorlamaları	30
Tablo 9. Akut PTE’de hastaların erken mortalite riskine göre sınıflaması.	31
Tablo 10. Trombolitik tedavisi kontrendikasyonları	37
Tablo 11. Pulmoner hipertansiyonda güncel sınıflama 2015	39
Tablo 12. Hemodinamik pulmoner hipertansiyon tanıları 2015.....	40
Tablo 13. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda risk faktörleri.	42
Tablo 14. PHT şüphesi olan semptomatik hastalarda PHT olasılık sınıflaması... 45	
Tablo 15. Demografik özellikler.....	59
Tablo 16. Risk Faktörleri.....	60
Tablo 17. Eşlik eden hastalıklar.....	61
Tablo 18. PTE hastalarında laboratuvar değerleri.	63
Tablo 19. PTE olasılık skorları.....	64
Tablo 20. Radyolojik tetkikler ve bulgular.....	64
Tablo 21. PTE hastalarında tanı anındaki EKO bulguları.	65
Tablo 22. PTE Risk Değerlendirmesi.....	65
Tablo 23. Hastaların tanı, 3.ay, 6.ay ve 12.ay PABs değerlerinin emboli kategorisine göre kıyaslanması	66
Tablo 24. Hastaların tanı,3.ay, 6.ay ve 12. ay PABs ortalamalarının BTPA bulgularına göre kıyaslanması	67
Tablo 25. Ana pulmoner arter embolisi olan hastaların 3-6 ve 12’inci ay BTPA sonuçlarının emboli varlığı açısından karşılaştırılması.	67

Tablo 26.	Lober, segmenter, subsegmenter arter embolisi olan hastaların 3-6 ve 12'inci ay BTPA sonuçlarının emboli varlığı açısından karşılaştırılması.	68
Tablo 27.	KTEPH tanılı hastaların özellikleri.	69
Tablo 28.	KTEPH tanısı alanlar ile almayanların yaş ve PTE olasılık skorları açısından karşılaştırılması.....	70
Tablo 29.	KTEPH tanısı alanlar ile almayanların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	70
Tablo 30.	KTEPH tanısı alanlar ile almayanların cinsiyete göre karşılaştırılması.....	71
Tablo 31.	KTEPH tanısı alanlar ile almayanların yaşa göre karşılaştırılması.....	71
Tablo 32.	KTEPH tanısı alan ve almayan hastaların sigara içme öykülerine göre karşılaştırılması.....	71
Tablo 33.	Komorbiditeler.	72
Tablo 34.	KTEPH tanısı alanlar ile almayanların trombofili varlığına göre karşılaştırılması.....	73
Tablo 35.	KTEPH tanısı alanlar ile almayanların klinik değerlendirmelerine göre karşılaştırılması.....	73
Tablo 36.	KTEPH tanısı alanlar ve almayanların BTPA'da trombüs lokalizasyonuna göre karşılaştırılması.....	74
Tablo 37.	KTEPH tanısı alanlar ve almayanların BTPA'da trombüs tutulum lokalizasyonuna göre karşılaştırılması.....	74
Tablo 38.	KTEPH tanısı alanlar ve almayanların BTPA'da rezidü trombüs varlığı açısından karşılaştırılması.....	75
Tablo 39.	KTEPH tanısı alanlar ve almayanların rezidü DVT varlığı açısından karşılaştırılması.....	75
Tablo 40.	KTEPH tanısı alanlar ve almayan hastaların EKO takiplerine göre PABs bulgularının karşılaştırılması.....	76
Tablo 41.	KTEPH tanısını koymada tanı anı PABs değerinin ROC analizi sonuçları.....	77
Tablo 42.	KTEPH için Risk Faktörlerinin Univariante Analiz Sonuçları.....	77

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Pulmoner tromboembolide hemodinamik bozulmanın patofizyolojisi.	6
Şekil 2. PTE kuşkusunda BT öncelikli tanısal yaklaşım	26
Şekil 3. PTE kuşkusunda V/P sintigrafisi öncelikli tanısal yaklaşım.....	27
Şekil 4. Masif PTE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması	28
Şekil 5. PTE’de tedavi yaklaşımı.....	32
Şekil 6. KTEPH’te tanı algoritması.	44
Şekil 7. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda tedavi şeması.....	49
Şekil 8. Hastaların başvuru anındaki semptomları.	62
Şekil 9. Hastaların başvuru anındaki akciğer grafi bulgular.....	63
Şekil 10. KTEPH tanısını koymada tanı anı PABs değerinin ROC eğrisi.	76

ÖZET

GİRİŞ: Pulmoner tromboemboli (PTE), pulmoner arter ve/veya dallarının derin venöz sistemden kopup pulmoner yatağa ulaşan trombüs ile tam veya kısmi olarak tıkanması sonucu gelişen, güçlükle tanı koyulabilen mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), akut pulmoner embolinin nadir görülen ancak tedavi edilmezse ciddi mortalite-morbidite sebebi olan bir komplikasyonudur. Yapılan çalışmalarda akut PTE sonrası KTEPH görülme sıklığı %0.4-9.1 olarak saptanmıştır. Hastaların %50'den fazlasında klinik olarak belirti veren akut pulmoner emboli öyküsünün bulunmaması hastalığın gerçek insidansını belirlemeyi güçleştirmektedir. Bu çalışmada amacımız akut PTE geçiren hastaların uzun dönem takipleri sonrasında KTEPH gelişme sıklığını araştırmak; KTEPH'e yatkınlık yaratan risk faktörlerini tespit etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Ocak 2014 ve Ocak 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine ve göğüs hastalıkları polikliniğine müracaat eden ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ile akut PTE tanısı konulan hastalar retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların 3, 6, 12. ay kontrol vizitlerinde yapılan ekokardiyografi (EKO), BTPA ve alt ekstremité renkli Doppler ultrason sonuçları kaydedildi. En az üç ay antikoagülan kullanım sonrası EKO'da sistolik pulmoner arter basıncı (PABs) 37 mmHg ve üzerinde olan, BTPA'da rezidü trombüsü devam eden hastalara ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi yapıldı. Bu tetkiklerde KTEPH ile uyumlu bulgular olması halinde hastalara sağ kalp kataterizasyonu yapıldı, kataterizasyona uygun olmayan hastalar da klinik değerlendirme sonucuna göre KTEPH olarak kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 62 ($\pm 16,5$) olup, 71'i (%39) erkek 111'i (%61) kadın idi. Pulmoner tromboemboli açısından hastaların 130'unda (%71,4) kazanılmış, 16'sında (%8,8) ise genetik risk faktörü varken; 36'sında (%19,8) herhangi bir risk faktörü tespit edilmedi. Tanı anında 10 hasta masif, 26 hasta submasif, 139 hasta nonmasif PTE olarak değerlendirildi. Minimum 1 yıl takip sonrası 5 (%2.7) hastaya KTEPH tanısı konuldu. KTEPH gelişiminde rol oynayan risk faktörleri araştırıldığında; anlamlı risk oluşturan faktörler atriyal

fibrilasyon (AF) varlığı, 12'inci ayda çekilen BTPA'da rezidü trombüs varlığı ve tanı anında ölçülen PABs'in ≥ 55 mmHg olması olarak belirlendi (p sırası ile 0,001/0,023/0,009). Yapılan multivariate analizde ise KTEPH tanısını koymada bağımsız prediktif bir faktör gösterilemedi.

SONUÇ: KTEPH PTE'nin önlenebilir bir komplikasyonu olup, tedavi edilmezse ciddi mortalitesi ve morbiditesi olan pulmoner vasküler hastalıktır. PTE sonrası özellikle risk faktörü olan hastaların takiplerinde EKO ve BTPA ile birlikte değerlendirilmesi, erken dönemde bulgu vermeyen ve nonspesifik semptomları olan bu hastalığın erken tanısında önemli bir basamak olabilir.

Anahtar kelimeler: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, pulmoner tromboemboli, sağ kalp kataterizasyonu.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Pulmonary thromboembolism (PTE) is a highly mortal disease, defined by presence of thrombus partially or completely obstructing pulmonary arteries and/or veins, commonly originated from deep venous system. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare complication of PTE with high mortality if not treated properly. In recent studies, incidence of CTEPH was found between %0,4-9,1. Due to clinically silent PTE in roughly %50 of patients, it is difficult to pinpoint the exact incidence of CTEPH. In this study, we aim to investigate PTE patients during their long-term follow up to observe CTEPH presence and evaluate CTEPH risk factors.

MATERIAL AND METHODS: Patients who had been evaluated in emergency service and/or admitted to pulmonary medicine ward between January 2014 and January 2017 with PTE diagnosis confirmed by computed tomography pulmonary angiogram (CTPA) were accepted retrospectively into the study. Their echocardiography, CTPA and lower extremity venous Doppler ultrasonography at 3., 6. and 12. months follow up were also included. In the patient group with pulmonary arterial pressure (PAP) above 37 mmHg and residual thrombosis at CTPA, ventilation-perfusion scintigraphy had been performed and was added to the study. Among those suitable for CTEPH, right cardiac catheterization had been done to confirm the diagnosis and accepted as CTEPH. In addition to this group, patients who were not found suitable for right cardiac catheterization but were clinically suitable for CTEPH are also included in the CTEPH group.

RESULTS: Average age of patients included into the study was 62 (± 16 , 5), with 71 (%39) being male and 111 (%61) female. As for risk factors, 130 (%71,4) had acquired, 16 (%8,8) had genetic and the rest 36 (%19,8) did not have any prominent risk factors. At time of diagnosis, 10 patients were accepted as massive, 26 as sub massive and the rest 139 were considered non-massive PTE. During 1 year follow-up, 5 (%2,7) patients were diagnosed with CTEPH. When further investigation was performed on these 5 patients, atrial fibrillation (AF), persistent thrombosis at 12. month follow up CTPA and PAP above 55 mmHg upon time of diagnosis were found significant risk factors (p being 0,001/0,023/0,009 respectively). In

multivariate analysis, no independent predictive factors were found in regards to CTEPH diagnosis.

CONCLUSION: CTEPH is a preventable complication of PTE with severe mortality and morbidity if not properly treated. It might prove useful to utilize echocardiography and CTPA together, especially in those in high risk groups, for diagnosis of patients in early stage of CTEPH with no evident signs or symptoms

.

Key words: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary thromboembolism, right cardiac catheterization.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE), pulmoner arter ve/veya dallarının derin venöz sistemden kopup pulmoner yatağa ulaşan trombüs ile tam veya kısmi olarak tıkanması sonucu gelişen, sık oluşan ancak güçlükle tanı koyulabilen mortalitesi yüksek bir hastalıktır. PTE ve derin ven trombozu (DVT) birlikteliği venöz tromboembolizm (VTE) olarak ifade edilebilir. Venöz tromboembolizm (VTE) kardiyovasküler hastalıklar arasında miyokard enfarktüsü ve inmeden sonra en sık görülen hastalıktır. VTE yıllık insidansı 23-269/100000 olup asemptomatik olanlar ve tanı konulamadan kaybedilenler dikkate alındığında bu oranın aslında daha yüksek olduğu düşünülebilir (1).

Pulmoner tromboembolizmde klinik tablo kolayca gözden kaçabilecek kadar belirsiz olabileceği gibi masif PTE olgularındaki gibi ani ölümlere yol açacak kadar ciddi ve ölümcül olabilir. Pulmoner tromboemboli tanısı konulamayan hastalarda mortalite %30'lara çıkarken, doğru tanı konulup uygun tedavi verilen olgularda bu oran %3'lere kadar düşmektedir (2). Pulmoner tromboembolizmi takiben erken dönemde, özellikle ilk 3 ay içinde mortalite oranları daha yüksektir. Bu nedenle hızlı tanı konulup tedavi başlanması mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından çok önemlidir (3).

Akut PTE atağından sonra trombüsün tam rezolüsyonu ve pulmoner vasküler yatağın restorasyonu 4-8 haftada tamamlanır. Bununla birlikte olguların ancak 1/2 - 2/3  nde komplet rezolüsyon meydana gelir (4). Tekrarlayan ve organize olan PTE'nin veya in situ(yerinde oluşan) trombozların pulmoner vasküler yatağı tıkayarak yapısal değişiklikler oluşmasıyla kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) oluşur. KTEPH morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir kardiyovasküler pulmoner yatak hastalığıdır. Akut pulmoner emboli atağından sonra en az üç ay etkin antikoagülan kullanımına rağmen ventilasyon-perfüzyon (V/P) sintigrafisinde rezidü perfüzyon defektlerinin izlenmesi, ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg ve/veya üzerinde, pulmoner kapiller uç basıncının (PKUB) 15 mmHg ve/veya altında olması ve diğer pulmoner hipertansiyon (PHT) nedeni olabilecek patolojilerin dışlanması ile KTEPH tanısı konulur. KTEPH tanılı olguların %50'den fazlasında PTE  yk s  bulunmamaktadır. Bu durum hastalığın

gerçek sıklığının belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Tam olarak gerçek insidansı bilinmese de yapılan bazı çalışmalarda akut PTE sonrası %1 ile %9 arasında izlendiği görülmektedir (5). KTEPH geniş pulmoner damarlarda tıkaçıcı fibrotik tromboembolik materyal ile buna eşlik eden mikrovasküler arteriopati varlığı ile karakterizedir (6). Bu tıkanıklığa neden olan faktör, elastik pulmoner arterlerin medial tabakasına sıkıca tutunan ve normal intima tabakası ile yer değiştiren organize trombus materyelidir. KTEPH'te başlatıcı olay PTE olmakla birlikte, trombozda yer alan hücrelerden salınan mediatörlerin etkisi ile küçük damarlarda oluşan vasküler yeniden şekillenmenin patogeneizde önemli bir yeri vardır (7,8). Pulmoner vasküler değişiklikler geniş ve küçük damar kompartımanı olarak ikiye ayrılır. Geniş damarlarda trombüsün yavaş rezolüsyonu vasküler remodelingi beraberinde getirirken, küçük pulmoner damarlarda da anormal endotel fonksiyonu ve proliferasyonuna bağlı arteriopati gelişir (9). Bu değişiklikler zamanla pulmoner vasküler dirençte (PVR) ve pulmoner arter basıncında (PAB) artışa neden olur. Pulmoner hipertansiyon (PHT), pulmoner arter basıncının (PAB) artması ile karakterize, sıklıkla ilerleyici sağ ventrikül (RV) yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanabilen ciddi bir durumdur. Pulmoner vasküler direncin artması ile birlikte RV artan ard yüke duvar kalınlığını ve kontraktilitesini arttırarak adapte olmaya çalışır. Zamanla bu adaptasyon mekanizması 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 gelişir (10).

Etyoloji, klinik, tanı yöntemlerine göre sınıflandırılan farklı pulmoner hipertansiyon grupları bulunmaktadır. KTEPH sınıf 4 pulmoner hipertansiyon içine dahil olup, cerrahi tedavi olan pulmoner endarterektomi (PEA) ile kür sağlanabilen tek pulmoner hipertansiyon alt grubudur. PEA tıkalı, yapışık kronik tromboembolik lezyonları pulmoner vasküler yataktan kaldırmak için yapılan; damar açıklığı sonucu pulmoner vasküler dirençte azalma ve sağ ventrikül fonksiyonlarında iyileşme sağlayan cerrahi müdahaledir.

PEA sonrası rezidü pulmoner hipertansiyonu olan, cerrahi açıdan uygun olmayan inop hastalarda veya cerrahiye aday şiddetli pulmoner hipertansiyonu olan

hastalarda terapotik köprü açısından medikal tedavi veya balon pulmoner anjioplasti KTEPH tedavisinde yararlı olduğu gösterilen diğer tedavi seçeneklerindendir (1,11).

Bu çalışmada amacımız akut PTE geçiren hastaların uzun dönem takipleri sonrasında KTEPH gelişme sıklığını araştırmak; KTEPH'e yatkınlık yaratan faktörleri, hangi hastalarda KTEPH geliştiğini, hastaların profili, başvuru şekli ve kliniğini, uygulanan tanı yöntemlerini, tedavi yaklaşımlarını tanımlamak, KTEPH hakkında literatüre katkı sağlamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PULMONER TROMBOEMBOLİ

2.1.1. Tanım

Pulmoner tromboemboli(PTE) pulmoner arter veya dallarının venöz sistemde taşınan trombüs veya trombüs dışı materyaller (hava, yağ, tümör hücreleri, amniotik sıvı, septik materyal gibi) ile tam veya kısmi olarak tıkanması sonucu pulmoner dolaşım ve respiratuvar sistemde fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıkan klinik ve patofizyolojik bir sendromdur (12). Pulmoner damar yatağındaki tıkanıklıkların %75'inden fazlası bacaklardaki derin venlerden gelişen ve yerinden kopan trombüslerden kaynaklanmakta olup, diğer materyallere bağlı nedenler daha az sıklıkta izlenmektedir (13). Bu nedenle çoğu olguda PTE derin ven trombozunun komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Pulmoner tromboemboli(PTE) ve derin ven trombozu(DVT) birlikte venöz tromboembolizm(VTE) olarak ifade edilmektedir (14).

2.1.2. Epidemiyoloji

Venöz tromboembolizmin (VTE) yıllık insidansı ortalama olarak 23-269/100.000 arasında seyretmekte olup asemptomatik olan veya ani ölümle tanı konulamadan kaybedilen olgular da düşünüldüğünde insidansın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (1). Erkeklerde genel insidans kadınlara göre daha yüksek olmasına karşın(sırasıyla 100 000 de 56 ya 48), hamilelik ve oral kontraseptif kullanımı nedeniyle doğurganlık çağındaki kadınlarda erkeklere göre daha sık izlenmektedir (15). Yaş ilerledikçe insidansta da artış izlenmektedir (16). Yapılan çalışmalarda VTE' nin mevsimsel değişiklik göstererek, özellikle kış mevsiminde arttığı; aile bireyleri arasında da VTE gelişme insidansının yüksek olduğu, kardeşler arasında riskin 3 kat arttığı görülmektedir (17).

Akut PTE, VTE nin en ciddi klinik tablosudur. Kardiyovasküler hastalıklar arasında miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olaylardan sonra üçüncü sıklıkta görülür. PTE kliniğinin hastadan hastaya değişkenlik göstermesi tanı konulmasında

zorluklara neden olmaktadır. Hastalık asemptomatik olabileceği gibi %25-30 oranında ani ölümle de karşımıza çıkabilir. Bu nedenle yıllık insidansını tam olarak hesaplamak zordur (18). PTE insidansı yılda yaklaşık 100000'de 60-100 olup, 30 günlük mortalite hızı %10-%30 arasındadır (19).

Altı Avrupa ülkesinde yaşayan 300 milyonluk popülasyonda her yıl yaklaşık yarım milyon DVT, 300 bin civarında PTE vakası meydana gelmektedir (20). ABD'de de her yıl yaklaşık 600 bin olgu PTE tanısı almakta ve yine her yıl 60 bin civarında insan bu sebepten dolayı ölmektedir (21).

Tedavi edilen PTE hastalarında mortalite %2-8 arasındayken, tedavi edilmeyen hastalarda %25-30 a kadar çıkmaktadır (22). PTE nedeniyle ölüm hastalık gelişikten sonraki ilk 3 ay içinde en yüksek değerdedir. Hastanede gelişen ölümlerin %5-15 inden de sorumlu olup, kardiyovasküler hastalık grubundaki ölümlerde koroner arter hastalığı ve inmeden sonra üçüncü sırada seyretmektedir (23).

VTE olgularında tedaviye rağmen %5-23 oranında nüks izlenebilir. Tedavi tamamlandıktan sonraki 6-12.aylar nüks riskinin en yüksek olduğu dönemdir (24).

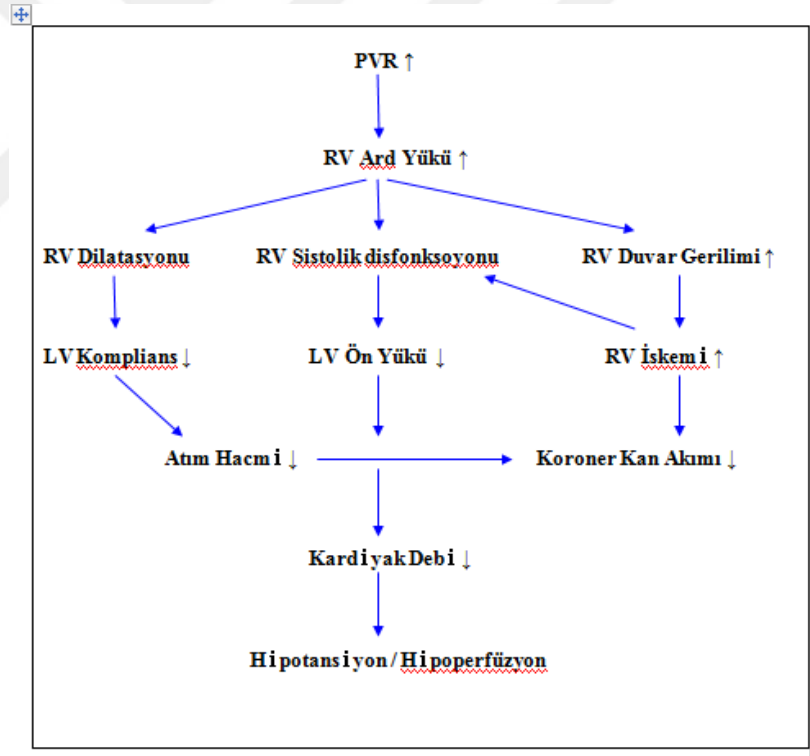
2.1.3. Patofizyoloji

Venöz tromboembolizmin patogenezinde rol oynayan ana faktörler 1856 yılında Rudolf Virchow tarafından tanımlanmış olup Virchow triadı olarak bilinmektedir. Triadı oluşturan etkenler vasküler endotel hasarı, hiperkoagülopati ve venöz staz olarak bilinmektedir (25).

Pulmoner embolilerin çoğu vücudun herhangi bir yerinde venöz tromboz olarak başlar. Genel olarak alt ekstremitte derin venöz sistemden ve çoğunlukla pelvik venler veya uyluğun derin venlerindeki trombüslerden kaynaklanır. Ayrıca sağ kalp, pelvis, böbrek ve üst ekstremitte venlerinden de kaynaklanabilir (26). Büyük trombüsler akciğere ulaştıktan sonra ana pulmoner arter bifurkasyonuna veya lobar dallara oturup hemodinamik bozulmaya neden olabilir. Pulmoner arter yatağının >%30-50'si tromboemboli ile tıkanıldığında pulmoner arter basıncı artar (27). Pulmoner arter basıncındaki ani artış ile birlikte gelişen vazokonstriksiyona bağlı tromboksan A2 ve serotonin salınımı olur. Bu maddelerin salınımı pulmoner vasküler direnci(PVD) artırmaktadır. PVD'de ani artış sağ ventrikül (RV) dilatasyonuna

neden olur, bu da RV miyokardında kontraktilitede azalma, RV oksijen ihtiyacında artış ve iskemi tablosuna neden olur (27).

RV dilatasyonu ve basınç artışına bağlı interventriküler septumun sol ventriküle doğru itilmesi ve RV debisinde meydana gelen azalma kardiyak debinin de azalmasına neden olmaktadır. RV'de artmış oksijen ihtiyacına rağmen ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğuna bağlı kan oksijen miktarındaki azalma ve düşük kardiyak debi nedeniyle RV perfüzyonu da bozulmaktadır. Tüm bu mekanizmalar sonucu sistemik hipotansiyona ve hemodinaminin hızla bozulmasına yol açarak ölümle sonuçlanabilmektedir (28). Pulmoner embolilerde ölüm genellikle ani PAB yüksekliğine ve yüksek pulmoner vasküler direnç gelişiminin neden olduğu akut RV yetmezliğine bağlıdır (29). Şekil 1'de pulmoner embolide hemodinamik bozulmanın patofizyolojisi gösterilmiştir.



Şekil 1. Pulmoner tromboembolide hemodinamik bozulmanın patofizyolojisi.

2.1.4. Risk Faktörleri

VTE’de risk faktörleri genetik ve kazanılmış risk faktörleri olarak iki grupta incelenir. Bu faktörler Virchow tarafından belirtilen mekanizmalar üzerinden tromboza neden olurlar. Genetik risk faktörleri kalıcı olup, kazanılmış risk faktörleri ise çoğunlukla geri döndürülebilir veya önlenabilir sebeplerden oluşmaktadır. VTE hasta ile ilişkili kalıcı risk faktörleriyle, çevresel geçici risk faktörlerinin etkileşimi sonucu gelişir. VTE’ye tanıdan önceki son 6 hafta ile 3 ay arasındaki süre içinde cerrahi, travma, immobilizasyon, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi gibi geri döndürülebilir risk faktörlerinin varlığının zemin hazırladığı düşünülmektedir.

Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı olgularda altta yatan gizli bir anser veya trombofili olasılığı yüksektir (30). VTE’nin genetik ve kazanılmış risk faktörleri tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1.VTE risk faktörleri (31).

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

Major cerrahi girişim VTE'ye zemin hazırlayan en önemli risk faktörüdür. Son 45-90 gün içinde yapılan cerrahi girişimler VTE gelişme riskini 4-22 kat artırmaktadır (32). VTE açısından en riskli operasyonlar alt ekstremitenin major cerrahi girişimleri olup, immobilizasyonun da etkisiyle 5-7.günlerde PTE riski artmıştır (33).

Kısa süreli immobilizasyonlarda(1 hafta) dahi PTE riski artmış olup, 4 saatten daha uzun süren araç seyahatleri VTE riskinde 2 kat artışa neden olmaktadır (34). Havayolu yolculuğunda DVT ve ölümcül PTE için 3-18 saatlik uçuşlar risk faktörüdür. Uzun süreli yolculuklarda (10000km üzerindeki) PTE insidansı %5'e kadar çıkmaktadır (35).

İnme geçiren hastalarda DVT riski %30-80 bulunmuştur. PTE riski ise %10 kadardır. Miyokard infarktüsü geçiren hastalarda VTE görülme sıklığı %5-35, konjestif kalp yetersizliği (KKY) hastalarında ise %9-21 arasındadır. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) düştükçe emboli riski artmaktadır. KOAH hastalarında akut ataklarda %3,3-8,9 oranında PTE saptanmıştır (1).

VTE'ye yatkınlık yaratan risk faktörleri arasına 2014 ESC (European Society of Cardiology) pulmoner emboli tanı ve tedavi kılavuzunda önceden kabul edilen risk faktörlerine ek olarak son üç ay içerisinde kalp yetersizliği veya atriyal fibrilasyon nedeniyle hastanede yatış ve miyokart enfarktüsü, kalp ile ilgili risk faktörleri olarak listeye eklenmiştir. Ayrıca diyabetes mellitus, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, kan transfüzyonları, eritropoezisi uyarıcı ajanlar, in vitro fertilizasyon, enfeksiyonlar, enflamatuvar bağırsak hastalığının da yatkınlık yaratan durumlar listesine eklendiği görülmektedir (36).

Malign hastalığı olanlarda VTE riski daha yüksek olup (Trousseau sendromu) yaklaşık %4-28 oranında VTE saptanır (37). Lenfoma, lösemi, miyeloproliferatif sendrom, akciğer kanseri, gastrointestinal kanserler, pankreas kanseri ve beyin kanseri yüksek risk taşımaktadır. Metastatik kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1,4-21,5 kat daha fazladır. Kemoterapi tedavisinin erken dönemlerinde, sitotoksik kemoterapi alan ve immunsuprese hastalarda risk daha da artmaktadır (1).

PTE riski gebelerde 5 kat artmış olup, gelişmiş ülkelerde gebeliğe bağlı anne ölümlerinin önde gelen sebeplerinden biridir. VTE açısından en yüksek risk gebeliğin 3.trimesteri ve postpartum ilk 6 haftadır (38). Doğurganlık çağındaki

kadınlarda yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptif kullanımı; postmenapozal dönemde de östrojen dozuna ve progesteron varlığına bağlı olarak hormon replasman tedavisi riski artıran faktörlerdir (3).

Obezite de VTE riskini 2-3 kat artırır ve kilo arttıkça risk de artar (23). Obezite özellikle kadınlarda risk faktörü olup; vücut kitle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$ olan kadınlarda obez olmayanlara göre DVT riski 2,4 kat; PTE riski ise 2,9 kat artmıştır (39).

İlaç kullanımı da risk faktörleri arasında olup; yapılan çalışmalarda nonsteroid antienflamatuvar ilaç kullanımının VTE riskini 2 kat artırdığı görülmüştür. Sistemik kortikosteroid tedavisini ilk kez başlayan hastalarda da ilk 90 gün içinde risk 3 kat artmıştır (40).

Sigara PTE için bağımsız risk faktörü olup; günde 15 adet ve daha fazla sigara içen erkeklerde, içmeyenlere göre PTE riski 2,8 kat artmıştır (41).

Santral venöz kateter, transvenöz pacemaker uygulaması gibi invaziv işlemlerin artması nedeniyle üst ekstremitte venöz trombozu görülme sıklığı artmıştır. İnvaziv girişimler sonrasında vakaların %40'ında VTE geliştiği görülmüştür (42).

Önceden geçirilmiş VTE öyküsü nüks açısından en önemli faktör olup yapılan çalışmalarda tanıdan 2, 5 ve 8 yıl sonra nüks riskleri sırasıyla %18, %25 ve %30 bulunmuştur (43).

Trombofili tromboza eğilim yaratan ve bunun sonucunda venöz tromboemboli (VTE) riskinin yüksek olduğu durumları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Herediter trombofili ise genetik olarak venöz tromboemboli eğiliminin artmasıdır. VTE olgularının yaklaşık %25-30'unda herediter trombofili bulunmaktadır (44).

Antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri, homozigot faktör V Leiden mutasyonu VTE riskini artıran faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda protrombin G20210A mutasyonunun ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonlarının da riski artırdığı görülmüştür (45). Faktör 8 yüksekliği ve protein C eksikliği de VTE de anlamlı olup; hiperhomosisteinemi ise sağlıklı toplumda da yüksek seyrettiğinden risk faktörü olarak değerlendirilmez (46).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık rastlanan faktörün faktör V Leiden mutasyonu olduğu, taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, VTE'li grupta %5-35 arasında değiştiği görülmüştür (46).

Bazı özellikli durumlarda trombofili taraması önerilmektedir. Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan PTE atakları, ailede PTE öyküsü, olağan dışı bölgelerde (üst ekstremiteler, batin içi venler) tromboz, tekrarlayıcı PTE öyküsü, warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü, neonatal tromboz öyküsü olan hasta gruplarının genetik risk faktörleri açısından özellikle araştırılması gerekmektedir (47).

Trombofili araştırılırken ilk etapta faktör V Leiden, protrombin 20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikoru varlığına bakılmalıdır. Sonrasında görülme sıklığı daha az olan protein C, protein S ve antitrombin III eksiklikleri incelenmelidir. Trombozun akut döneminde tüketim nedeniyle Protein C, Protein S ve Antitrombin III düzeyleri düşer. Bu eksikliklere yönelik testler akut trombozdan 3-6 hafta sonra yapılmalıdır. Ayrıca heparin kullanımı durumunda Antitrombin III, oral antikoagülan kullananlarda Protein C ve Protein S ölçümleri yapılamaz (1).

2.1.5. Klinik Tablo

PTE'de klinik belirti ve bulgular spesifik olmadığından, hiçbir semptom ve bulgu göstermeden ortaya çıkabileceği gibi; özellikle masif embolilerde gördüğümüz şok ve hipotansiyondan ani ölüme kadar gidebilen bir tabloyla da karşımıza çıkabilir. Tanıya giden yol çoğu zaman klinik kuşku ile başlamaktadır. Klinik kuşku halinde semptom, bulgu ve risk faktörleri beraber değerlendirilmelidir. Klinik semptomlar pulmoner emboliye özgün olmayıp benzer belirtileri gösterebilen ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken birçok hastalık olduğundanileri objektif testleri de yapılmalıdır. Pulmoner embolili 25.343 hastadan oluşan bir metaanalizde akut pulmoner tromboembolide tek başına klinik değerlendirmenin duyarlılığı %85 özgüllüğü %51 olarak saptanmıştır (48). Bu sonuçlar bize klinik şüphe halinde ek tanısal testlere başvurmamız gerektiğini göstermektedir.

Dispne (istirahat halinde veya minimal eforla olan yeni meydana gelen), plöretik göğüs ağrısı (toraksta öksürük veya nefes alıp vermekle olan ağrı) ve öksürük PTE nedeni ile başvuran hastalarda en sık görülen semptomlardır. Bunların

dışında hastalar hemoptizi, çarpıntı, nöbet, senkop, karın ağrısı, ateş, hırıltılı solunum, bilinç düzeyinde azalma, yan ağrısı, deliryum, tek taraflı bacak ağrısı gibi atipik semptomlarla da başvurabilir. PIOPED-2 (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) çalışmasında nefes darlığı %76 oranıyla hastalarda en sık görülen semptom olarak bulunmuştur (49).

Pulmoner embolide distal dalların tıkanması sonucu gelişen pulmoner infarkt plevra irritasyonuna neden olur ve göğüs ağrısı gelişir. Göğüs ağrısı genellikle plöretik karakterde olmasına rağmen masif embolilerde miyokardın perfüzyonunun bozulmasına bağlı anjina benzeri retrosternal bir ağrı da izlenebilir.

Pulmoner embolide en sık saptanan bulgu taşipne ve taşikardidir. Siyanoz, apati, oligüri, konfüzyon, ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinin artışı, ateş, ral, plevral sürtünme sesi, wheezing, solunum seslerinde azalma, jugüler ven dolgunluğu, bacaklarda ödem ve hassasiyet görülebilen diğer bulgulardır.

Senkop nadiren izlenmekte olup hemodinamik instabilite göstergesidir. PTE olgularının %9-35'inde görülmektedir. Senkop geçiren hastalarda emboli daha çok pulmoner arterin ana dallarında olup; bu hastalarda hastane mortalitesi daha yüksektir (50). Pulmoner damar yatağının %50 ve daha fazlası tıkanığında ani gelişen dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu gelişir. Hipotansiyon sistolik kan basıncının <90 mmHg olması veya >40 mmHg düşüş olması, 15 dakikadan uzun sürmesi ve hipotansiyonun sepsis, hipovolemi, aritmi gibi nedenlere bağlı olmaması olarak tanımlanır. Tablo 2'de PTE'de en sık rastlanan belirti ve bulgular verilmiştir.

Tablo 2. Pulmoner tromboembolide en sık rastlanan fiziksel belirtiler ve bulgular
(1).

Fiziksel belirtiler	Bulgular
Açıklanamayan dispne	Takipne (>20/dk)
Batıcı veya atipik göğüs ağrısı	Taşikardi (>100/dk)
Hemoptizi	Raller
Çarpıntı	DVT bulguları
Senkop/presenkop	Ateş
Anksiyete	Üçüncü veya 4. kalp sesi
Öksürük	Pulmoner 2. seste şiddetlenme
Bacakta şişme, kızarıklık, ağrı	Triküspit yetersizliği üfürümü

Pulmoner emboli klinik formları masif, submasif ve non-masif olarak sınıflandırılır. Masif pulmoner embolide, hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Submasif pulmoner embolide, normal sistemik kan basıncına olmasına karşılık ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları mevcuttur. Non-masif pulmoner embolide ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal bulunur. Tedavi seçiminde bu gruplama çok önemlidir (1).

PTE’de klinik belirti ve bulguların hiçbirinin duyarlı ya da özgül olmaması nedeniyle, şüpheli vakalarda birden fazla belirti, bulgu ve özgeçmiş özelliklerinin kullanıldığı skorlama sistemleri geliştirilerek hastalık olasılığı saptanmaya çalışılmıştır. Wells(Kanada) skorlaması ve modifiye Geneva(Cenevre) skorlaması şu an için geçerli ve en yaygın kullanılan skorlamalardır. Bu klinik skorlamalarla hastalar düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak 3 alt gruba ayrılır. Wells skorlamada iki kategorili (PTE muhtemel ya da değil) sınıflama da kullanılmaktadır (Tablo 3). Laboratuvar testleri bu risk gruplamalarına göre belirlenmektedir. Wells skoru içerisinde yer alan ‘PTE’den daha olası tanı olmama’ kriteri subjektif bir kriter olduğu için gözlemciler arasında tekrarlanabilirliğini azaltmaktadır (51). Bu nedenle modifiye Geneva skoru geliştirilmiş, daha basit halde standardize edilmiştir (Tablo 4). Modifiye Geneva skorlaması da Wells skorlaması gibi normal D-dimer sonucu ile

beraber kullanıldığında PTE tanısını dışlamada işe yaramaktadır. Ancak Genova skorlama sistemi ve diğer skorlama sistemlerinin hiçbirisi Wells skorlama sisteminden daha üstün bulunmamıştır. Yapılan çalışmalarda Genova skorlamasının sadece ayakta gelen hastalarda geçerliliği kanıtlanmış olup, yatan hastalarda Wells skorlamasının kullanılması önerilmiştir (52). PTE şüphesi ile acil servise başvuran hastalarda yapılan dört adet çalışmayı içeren bir analizde, Wells ve Genova skorlamalarının uygulandığı olgularda; düşük olasılıklı grupta olanlarda kanıtlanmış PTE prevalansı %10, orta olasılıklı olanlarda %30-40, yüksek olasılıklı olanlarda %67-81 olarak saptanmıştır (50). Sonuç olarak bu skorlama sistemleri PTE tanısını dışlama veya doğrulamada kullanılmamakta olup, klinik şüpheyi artırarak veya azaltarak tanıya yardımcı olmaktadır (53)

Tablo 3. Wells (Kanada) PTE klinik tahmin skorlaması (31).

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulguları varlığı	3,0
Alternatif tanı olasılığı düşük	3,0
Taşikardi (>100/dk)	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5
Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü	1,5
Hemoptizi	1,0
Kanser varlığı	1,0
Toplam puan:	
<2,0 puan: Düşük klinik olasılık ≤4 puan: PTE olası değil	
2,0-6,0 puan: Orta klinik olasılık >4 puan: PTE olası	
>6,0 puan: Yüksek klinik olasılık	

Tablo 4. Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması (31).

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

2.1.7. Tanı

2.1.7.1. Laboratuvar Testleri:

Pulmoner tromboembolizme (PTE) özgü klinik ve fizik muayene bulgusunun olmayışı, ayırıcı tanı yapıp alternatif tanıları dışlamayı gerektirmektedir. Biyokimyasal testler de diğer tanıların dışlanmasında yardımcı olup tanıya ulaşmaya katkıda bulunmaktadır.

a. Arteriyel kan gazları(AKG)

PTE'li hastaların çoğunda başlangıçta arter kan gazı ölçümlerinde hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz beklenir. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti(P(A-a)O₂) genellikle artar. Ancak bu bulgular da spesifik değildir. Bununla birlikte arteriyel kan gazı hastalığın prognozu ile ilgili bir fikir verebilir. Arteriyel oksijen

saturasyonu %95 ve üzerinde olan hastaların mortalitesi hipoksemik olan hastalara göre daha düşüktür (54).

b. D-dimer

D-dimer trombüs oluşumu ile eş zamanlı olarak trombolitik sistemin de aktive olması nedeniyle kanda düzeyi artan bir fibrin yıkım ürünüdür. D-dimerin duyarlılığı yüksek, ancak özgüllüğü düşüktür (55). Böbrek yetmezliği, kanser, sepsis, enfeksiyon, cerrahi operasyon ve gebelik gibi durumlarda D-dimer düzeyleri yüksek bulunabilir (56). Testin negatif prediktif değeri yüksektir ve D-dimer seviyesi normalken akut PTE ve DVT tablosu beklenmez. D-dimerin pozitif prediktif değeri düşük olduğundan birçok başka hastalıkta da yükselebilir. Bu nedenle PTE tanısını desteklemekte değil, dışlamakta kullanılmalıdır.

D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülebilmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre daha yüksektir. Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri, kalitatif ölçümler için Mikrolateks, Red cell aglutinasyon(SimpliRED) ve Lateks aglutinasyon testi kullanılmaktadır. Lateks aglutinasyon ve Eritrosit aglutinasyon testi(SimpliRED) en az duyarlı, kantitatif D-dimer ölçümü yapan ELISA ve turbidimetrik test en duyarlı yöntemlerdir (57). ELISA gibi kantitatif ölçümlerin duyarlılıkları %95 civarındadır (57). Negatif ELISA D-dimer testi, PTE olasılığı taşıyan hastaların yaklaşık % 30'unda başka test yapılmasını gerektirmeksizin PTE olasılığını dışlayabilir.

Yaşla beraber D-dimer seviyeleri de artacağından özgüllüğü azalır (>80 yaşta % 10'lara düşer) (58). Bu nedenle 50 yaşına kadar olan hastalarda eski "cut-off" olan 500 microgram/L önerilirken >50 yaşındakilerde hastalarda yaşx10 microgram/L formülü ile "cut-off" hesaplanması önerilmektedir (59).

D-dimer testinin yarı ömrü 8 saat olup, D-dimer semptomatik VTE sonrası sadece 3 gün yüksek düzeyde kalmaktadır (60).

c. Kardiyak Troponin

Akut PTE'ye sekonder sağ ventrikül gerilimi olan hastalarda kardiyak miyosit hasarından dolayı bazen troponin T ve I seviyeleri yükselebilmektedir.

Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism 2 (MAPETT 2) çalışmasında artmış serum troponin seviyeleri PTE tanılı hastalarda mortalite ile ilişkili bulunmuştur ve sağ ventrikül mikroinfarktüslerini tahmin etmede bir belirleyici olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (61).

ç. Beyin Natriüretik Peptid (NT-proBNP)

Brain natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal probrain natriüretik peptid (NTproBNP), ventriküllerdeki yüksek dolma basıncı sonucunda ventrikül kası hücrelerinden salınırlar. BNP yüksekliği erken mortalite ile ilişkilidir. On altı çalışmadan oluşan bir meta-analizde kısa dönem mortalitenin BNP>100 pg/ml olan hastalarda 6 kat, NT-proBNP>600 ng/l olan hastalarda 16 kat arttığı gösterilmiştir (62).

d. İskemi modifiye albümin düzeyi (IMA)

İskemi modifiye albumin (IMA), iskemi sonucu oluşan reaktif oksijen türevlerinin albuminde yol açtığı modifikasyon ile oluşur. Bu test geçici olmayan kardiyak hasarın başlangıcından önce iskeminin erken saptanmasında kullanılır. IMA testi PTE tanısında duyarlılığı %93 ve özgüllüğü %75 olmasıyla D-dimer testine alternatif olma yolunda bir testtir. Yapılan bir çalışmada IMA testi ile klinik skorlama testlerinin beraber kullanımında, IMA'nın pozitif prediktif değerinin D-dimer testine göre daha üstün olduğu izlenmiştir (63).

e. Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP)

H-FABP miyokard hasarındankısa bir süre sonra kan dolaşımına karışır. 4-6 saatte yükselir ve yaklaşık 20 saatte normale döner. Miyokardiyal iskemininbir markeri olan H-FABP'nin, akut PTE'de erken dönem mortaliteyi tahmin etmedekirolünü değerlendirmeyi amaçlayan birçok çalışma yapılmıştır ve yüksek H-FABP ile erken dönem mortalite arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Yüksek H-FABP düzeyine sahip hastaların %31'inin akut olay sonrası 30 gün içinde öldüğü görülmüştür (64).

f. Leptin düzeyi

PTE tanılı hastalarda olası sonuçları etkileyen kardiyovasküler risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada düşük leptin düzeyinin PTE'deki istenmeyen sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir ancak yapılan bu çalışmayı da doğrulayacak ileri araştırmalara gerek vardır (65).

2.1.7.2. Görüntüleme Yöntemleri

a. Akciğer Grafisi

Pulmoner embolide akciğer grafisi normal olabilir veya nonspesifik bulgular içerebilir. Hatta masif emboli olan ve ciddi derece de semptomatik PTE'li hastalarda bile akciğer grafisinde anormal bulgular izlenmeyebilir (66). Kardiyopulmoner hastalığı olmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20-40'ında akciğer grafisi normaldir. Akciğer grafisinin normal olması PTE olasılığını dışlamaz. PTE hastalarında sık görülebilecek akciğer grafisi bulguları şunlardır:

- Çizgisel (subsegmental) atelektaziler
- Plevral sıvı
- Plevral tabanlı opasite(Hampton hörgücü)
- Diyafagma yükselmesi
- Ani damar kesilmesi
- Pulmoner arter genişlemesi
- Sağ ventriküler belirginleşmesi
- Lokal damarlanmada azalış-saydamlık artışı(Westermarck işareti)

Bu bulguların hiçbirisi PTE için duyarlı ve özgül olmayıp; akciğer grafisi dispne ve göğüs ağrısının diğer nedenlerini dışlamak için yararlıdır (1).

b.Elektrokardiyogram (EKG)

PTE hastalarında saptanabilecek elektrokardiyografi bulguları spesifik olmayıp; miyokard enfarktüsü, perikardit gibi hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcı

olur. En sık görülen anomaliler sinüs taşikardisi ve nonspesifik ST-T dalga anomalileridir. Masif PTE'si olan hastalarda pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikülde basınç artışına bağlı sağ dal bloğu ve V1- V4'te T negatifliği görülebilir. Ayrıca D1'de S, D3'te hem Q dalgası hem de negatif T (S1Q3T3) dalgası oluşur (67). Akut PTE'de EKG bulguları tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. PTE'li hastada saptanabilecek EKG bulguları (31)

-Sinüs taşikardisi
-Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3)
-DIII ve aVF'de Q dalgası
-V1'de QR
-Sağ aks sapması
-Sağ ventrikül yüklenme bulguları:
-V1-V3 ya da V4'e kadar T dalgasında negatifleşme,
-V5'de S dalgası,
-Sağ dal bloğu,
-V4-6'da ST çökmesi,
-V1, aVR ve DIII'de ST yükselmesi

c. Ventilasyon Perfüzyon (V/P) Sintigrafisi

Pulmoner tromboembolizm tanısında önceden daha yaygın kullanılan akciğer sintigrafisi, özellikle çok dedektörlü (≥ 4) bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi sonrası daha az kullanılmaya başlanmıştır. Kontrast madde verilemeyen hastalarda, hastanede bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) bulunmaması halinde ya da klinik olasılığı yüksek hastalarda BTPA'nın tanısız olmaması halinde kullanılabilecek alternatif bir noninvaziv tanı yöntemi olmuştur.

Pulmoner tromboembolinin karakteristik bulgusu ventilasyonu normal perfüzyonu bozulmuş parankim alanı (mismatch defekt) görülmesidir. Akciğer parankimini tutan hastalıklar da hem ventilasyon hem perfüzyon bozulurken, PTE hastalarında ventilasyon korunurken perfüzyon da azalma görülür. V/P sintigrafisinin sonuçları PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary

Embolism Diagnosis) çalışmasında oluşturulan kriterlere göre yorumlanmaktadır (68). Bu kriterler Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6.Yenilenmiş PIOPED kriterleri (68)

Yüksek olasılık Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafisi bulgusu olmadan; • >2 büyük segmental perfüzyon kaybı veya, • Bir büyük segmental ve >2 orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı veya, • Dörtten fazla orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı. Orta olasılık • Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafisi bulgusu olmadan; 1 orta ve <2 büyük segmental perfüzyon kaybı veya, • Akciğer grafisinde alt akciğer zonunda opasite ile birlikte V/P kaybı veya, • Küçük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/P kaybı veya, • Normal, yüksek, düşük olasılıklı olarak sınıflanamayan bulgular. Düşük olasılık • Normal akciğer grafisi ile birlikte çok sayıda uyumlu V/P kaybı olması veya, • Üst ve orta akciğer zonunda akciğer grafisinde opasite olması ile birlikte V/P kaybı olması veya, • Büyük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/P kaybı olması veya, • Herhangibir perfüzyon kaybının daha büyük bir akciğer grafisi bulgusu ile birlikte olması veya, • Perfüzyon kaybı olan alanların normal doku ile çevrilmiş olması veya, • Normal akciğer grafisi ile birlikte çok sayıda küçük perfüzyon defektinin olması veya, • Nonsegmental perfüzyon kayıpları. Normal • Perfüzyon kaybı saptanmaması

Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterdeki perfüzyon defektlerini göstermede duyarlıdır. Ancak vaskülit, damara dıştan bası, primer pulmoner hipertansiyon, pulmoner venooklüziv hastalık, kalp yetmezliği gibi vasküler hastalıklarda, astım, bronşiektazi, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), pnömoni gibi birçok hava yolu hastalığı da perfüzyon defektlerine neden olabildiği için özgün bir yöntem değildir. Bu gibi durumlarda ek olarak ventilasyon sintigrafisine başvurulur. Ya da ventilasyon sintigrafisi çekilemediği durumlarda perfüzyon sintigrafisi, akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilir. Böylece perfüzyonun olmadığı bu alanlarda ventilasyon defekti olduğu da gösterilerek perfüzyon sintigrafisinin özgüllüğü artırılır (1).

V/P sintigrafisi sonuçları dörde ayrılmıştır:

1. Normal sintigrafi: PTE’yi dışlar,
2. Yüksek olasılıklı sintigrafi: Tek başına hastada tanıyı doğrular ,

3. Orta ve düşük olasılıklı sintigrafi: Non-diyagnostik sintigrafidir (69).

Sintigrafi sonucu düşük ve orta olasılıklı ise tek başına V/P sintigrafisi PTE tanısı koydurmaz. Sintigrafi sonucu düşük ve orta olasılıklı olanları klinik skorlamayla birlikte değerlendirmek gereklidir. V/P sintigrafisi düşük olasılıklı sonuçlanmış ve bunun yanında klinik olasılık da düşükse PTE'yi ekarte ettirir (70).

ç.Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiografi (BTPA)

BTPA pulmoner emboli tanısında en çok tercih edilen tanısal görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. BTPA'da tanı için görüntüde damarsal yapıyı tıkayan pıhtının lümen içi dolun defekti şeklinde, kontrast madde ile çevrili görülmesi veya pulmoner arter dalının devamlılığının görülmemesi gerekir. Çoklu dedektörlü bilgisayarlı tomografilerdeki(dedektör sayısı $\geq$ 4) artmış dedektör sayısı periferik trombüsleri (subsegment trombüsler) daha iyi görüntülemeyi sağlayıp, tanısal doğruluk oranını arttırmaktadır (71). Tek kısa bir soluk tutma ile (<10 saniye) tüm göğüs görüntülemesi 1-1,5 mm'lik kesitlerle yapılabilmektedir. Pulmoner arterlerin beşinci dallanmasına kadar tam olarak analiz,ince kesitlerle sağlanan gelişmiş spasyal rezolüsyon ile sağlanabilmektedir (72). Bu sayede segmental ve subsegmental emboliler bile tam doğrulukla belirlenebilmektedir.

Prospective Investigation of Pulmonary Embolism (PIOPED) II çalışmasında bu yöntemin sensitivitesi %83, spesifitesi ise %96 bulunmuştur (73).

Yapılan çalışmalarda BTPA'nın duyarlılığının akciğer sintigrafisine kıyasla daha yüksek olduğu izlenmiştir (74). Ayrıca aort disseksiyonu, özefagus rüptürü, pnömoni, pnömotoraks, plevral hastalıklar, kot kırığı gibi göğüs duvarı anormallikleri, metastatik olaylar gibi diğer hastalıkları da saptayabilmesiyle ayırıcı tanıda da önemlidir (75).

BTPA'da pulmoner kan akımındaki değişikliklere bağlı olarak akciğer parankim homojenitesinde bozulma ve mozaik perfüzyon görünümü olabilir. Pulmoner hemoraji veya enfarkta bağlı olarak periferik konsolidasyonlar görülebilir. Subplevral kama şeklinde olanlar özellikle infarkt açısından anlamlıdır.Plevral efüzyon spesifik olmamakla birlikte sıklıkla görülebilmektedir (76).

Çekim sırasında kontrast madde verileceğinden; mutlaka öncesinde hastanın renal fonksiyonlarını değerlendirmek için kreatinin değeri görülmeli, kontrast madde

belli bir protokolle ve dinamik olarak verilmelidir. Kreatin klirensi 50 ml/dakika altında olan veya öncesinde idrar çıkışı halen mevcut olan böbrek yetmezlikli hastalarda önerilmemektedir. İdrar çıkışı olmayan hastalarda ise sonrasında dializ programı planlanarak çekilmesi önerilir. Kreatinin seviyesi 1,1 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarda, BTPA çekilmeden bir saat önce 3mL/kg/saat ve işlemten sonra altı saat boyunca 1mL/kg/saat serum fizyolojik verilmesi, kontrast madde alımına bağlı nefropati olasılığını azaltmaktadır (77).

d.Pulmoner Anjiyografi

Pulmoner anjiyografi PTE tanısında altın standart testtir. Trombüs pulmoner arteriyal dalda dolum defekti ile kendini belli eder (78). Son zamanlarda BTPA'nın noninvasif bir yöntem olması ve benzer tanı doğruluğu sağlaması nedeniyle pulmoner anjiyografinin kullanım sıklığı azalmıştır. PIOPED çalışmasında duyarlılığı %98, özgüllüğü ise %95-98 olarak bulunmuştur. İnvazif bir tetkik olduğundan hasta seçimi konusunda dikkatli olunmalıdır. Solunum sıkıntısı, hipotansiyon, alerjik reaksiyonlar, hematoma, böbrek yetersizliği, aritmiler, bulantı, kusma ve ölüm pulmoner anjiyografiye bağlı görülebilen komplikasyonlardır (79). Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı %0,5, major morbidite oranı %1,3 olarak bulunduğundan uygun endikasyon varlığında yapılması önerilmektedir (80).

e.Ekokardiyografi (EKO)

Akut PTE sağ ventrikül (RV) basınçlarının artmasına ve disfonksiyonuna neden olabilir. PTE hastalarının yaklaşık %30- 40'ında sağ ventrikül disfonksiyonu gözlenir ve bu da ekokardiyografi ile saptanabilir. Yatakbaşı kolay uygulanabilir olması ekokardiyografinin büyük bir avantajıdır. Klinik sonuçlara yönelik önemli bilgiler sağlamanın yanı sıra PTE ile karışabilecek aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyogenik şok gibi diğer kardiyovasküler hastalıkların tanısının konulmasına veya dışlanmasına da olanak sağlar.

PTE tanısı olan hastaların EKO'larında; RV dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, RV disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ atriyumda mobil trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı,

patent foramen ovale varlığı gözlenebilir. Ancak bu bulgular yüksek riskli PTE şüphesi olan hastalarda genişir ve PTE'nin ağırlığını gösterir (81).

Sağ ventrikül dilatasyonu varlığı submasif PTE olgularında erken mortalite riskini gösterebilir ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoagulan yerine trombolitik tedavi daha uygundur (23).

EKO'da diastol sonu RV/LV oranının >0.9 olması mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir(1,82).Bozulmuş RV ejeksiyonunu gösteren 60-60 bulgusu ve apekse kıyasla RV serbest duvar hareket bozukluğunu gösteren McConnell işareti; önceden bilinen kardiyopulmoner hastalık varlığında bile PTE için pozitif prediktif değere sahiptir (83). TAPSE ölçümü de (tricuspid annulus plane systolic excursion - triküspid anülüs düzleminin sistemik hareketi) RV fonksiyonları açısından fayda sağlayabilir (84). Akut PTE düşünülen bazı hastalarda artmış RV duvar kalınlığı ve triküspid yetmezliği jet akımı, artmış RV basıncının göstergesi olabilir (85).

Tanı anında EKO ile sistolik pulmoner arter basıncı (PABs) 50 mmHg üzerinde tespit edilen hastalarda persistan PHT ve RV disfonksiyonu gelişme riski 3 kat artmıştır (86). Sağ ventrikül disfonksiyonu (RVD), PTE hastalarında prognozu belirlemede ve tedavi seçiminde önemli bir göstergedir.

RV boyutu veya fonksiyonu ile ilgili hızlı ve güvenilir bilgi sağlayan bireysel ekokardiyografik parametre bulunmamaktadır. PTE tanısında kullanılacak ekokardiyografi kriterleri ile ilgili çalışmalar arasında farklılıklar olmasının nedeni budur.

EKO'nun negatif prediktif değerinin %40-50 arasında olması nedeniyle negatif ekokardiyografi PTE tanısını dışlayamaz. Diğer taraftan RV yüklenmesi ya da disfonksiyonu PTE yokluğunda da, eşlik eden kardiyak veya respiratuar hastalık varlığında da olabilir (87).

Ekokardiyografi şok tablosu ile acil servise gelen, masif embolizmden kuşkuilanılan ancak BT çekilemeyen olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır (31).

EKO PTE'nin erken tanısı dışında hastalığın takibinde ve özellikle de tedaviye rağmen ileri aşamada gelişebilecek kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonların erken saptanmasında önemli bir yere sahiptir.

Emboli tedavisi tamamlanan hastaların tedavi sonrasında EKO kontrolü yapılması, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişimini saptamak için önemlidir.

f.Alt Ekstremitte Kompresyon Ultrasonografisi (KUS)

Pulmoner tromboembolizm sıklıkla alt ekstremitenin derin venlerinden kaynaklanır (88). Klasik venografi kullanılarak yapılan bir çalışmada, PTE hastalarında derin ven trombozlarının %60 proksimalde, %20 ise distal venlerde yer aldığı ve bu olguların yaklaşık %50'sinin asemptomatik olduğu gözlenmiştir. PTE kuşkulu hastada, alt ekstremitte ultrasonografisinin pozitif bulunması, ileri incelemeye gerek duyulmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını gerektirir (89).

Derin ven trombozu araştırmak için en sık kullanılan teknikler; alt ekstremitelerin venöz kompresyon ultrasonografisi, iki yönlü ve renkli doppler ultrasonografidir (USG). Günümüzde DVT şüphesi olan hastalarda, ilk olarak yapılması gereken görüntüleme yöntemi kompresyon ultrasonografisi (KUS)'dir. KUS'da renkli doppler ultrasonografisi (RDUS) ile incelenen ven üzerine ve distaline mekanik kompresyon uygulanması ile tam dolmayan venin yavaş akım mı yoksa trombüse mi bağlı olarak dolmadığı anlaşılabılır (90). Kompresyon ultrasonografisinin proksimal DVT için duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %98 dir.

Ultrasonografisi tanısal olmayan, ancak PTE kuşkusu olup kanıtlanamayan olgularda, seri ultrasonografik izlem (7 ve 14. günler) önerilir (91). Tedavi edilmeyen distal trombüs, merkeze doğru büyüyeceğinden ultrasonografinin en azından bir hafta sonra tekrarı yöntemin tanı şansını artırır. KUS ile DVT saptanamayan hastalara antikoagülan tedavi verilmesi önerilmez (92).

g.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Pulmoner arterler içerisinde trombüsün doğrudan görüntülenmesini sağlar. Gadolonyum kullanılarak anjiyografik görüntüleme sağlandığından renal bozukluğu olan, kontrast maddeye karşı allerji öyküsü olan hastalarda BTPA'ya alternatif olarak görüntüleme yapılabilir. Radyasyon maruziyeti olmadığından gebelerde kullanılabilir. Pelvis içi damarlarda ve vena kava inferiordaki trombüslerin saptanmasında faydalı olabilir. Ancak dolaşım ve solunuma bağlı hareket artefaktları, kan akımı, akciğerlerin hava içermesi nedeni ile oluşan manyetiğe ait duyarlılıklar

PTE'yi değerlendirmede sorunlar oluşturmaktadır. Subsegmental pulmoner arterleri göstermede etkinliği düşüktür. PIOPED III alışmasında MRG'nin teknik olarak %25 oranında yetersiz olduğu gözlenmiştir (93).

2.1.8.Tanı Yaklaşımları

Tanı yaklaşımları; klinik tabloya (nonmasif-submasif-masif), yaşa, akciğer kapasitesine, ek hastalıkların varlığına, şiddetine ve ilgili birimin olanaklarına göre farklılıklar gösterebilir. Pulmoner tromboembolizm şüphesi ile incelenen geniş hasta serilerinde PTE prevalansı %10-35 gibi düşük oranlarda bulunmuştur.Bu nedenle klinik değerlendirme D-dimer, alt ekstremite kompresyon ultrasonografisi, BTPA ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi gibi yöntemlerin farklı kombinasyonlarıyla non-invaziv tanı yaklaşımları oluşturulmuştur.

Hekimin sahip olduğu yerel olanaklar, bu incelemeleri yapan kişilerin tecrübesi, maliyet ve kullanılan testlerin kanıta dayalı güvenilirlik oranları algoritma seçiminde dikkate alınmalıdır. Tanısal algoritmalar genel olarak hemodinamik olarak stabil olan ayaktan hastalara yöneliktir (31).

2.1.8.1. Acil Polikliniğe Ayaktan Başvuran PTE Kuşkulu Stabil (Hipotansiyon/şok olmayan) Hastalarda Tanı

Pulmoner emboliyi düşündüren semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PTE prevalansı %30 civarında olduğundan, tanısal yaklaşımda ilk olarak PTE dışlanmalı ve gereksiz tanısal testlerin yapılmasının önüne geçilmelidir.

Klinik skorlamalar (Wells veya modifiye Genova kriterleri) ve D-dimer testi kombinasyonu kullanarak PTE'yi dışlama stratejisinin genç ve ek hastalığı olmayanlarda güvenirliği yüksektir. Kullanılan algoritmada D-dimer testinin ELISA yöntemiyle yapılması önerilir. D-dimer testi negatif olan, düşük veya orta klinik olasılıklı olguların yaklaşık %30'unda ileri görüntüleme tekniklerine gereksinim kalmadan PTE dışlanır. Bu şekilde tedavi başlanmadan izlenen hastalarda üç aylık tromboembolik riski %1'in altında bulunmuştur. Acil polikliniklere ayaktan başvuran hastalarda, klinik skorum ve D-dimer düzeyi beraber değerlendirilmeden ileri görüntüleme tekniklerine başvurulması durumunda %5-10 yanlış pozitif PTE tanısı konulabilmektedir.

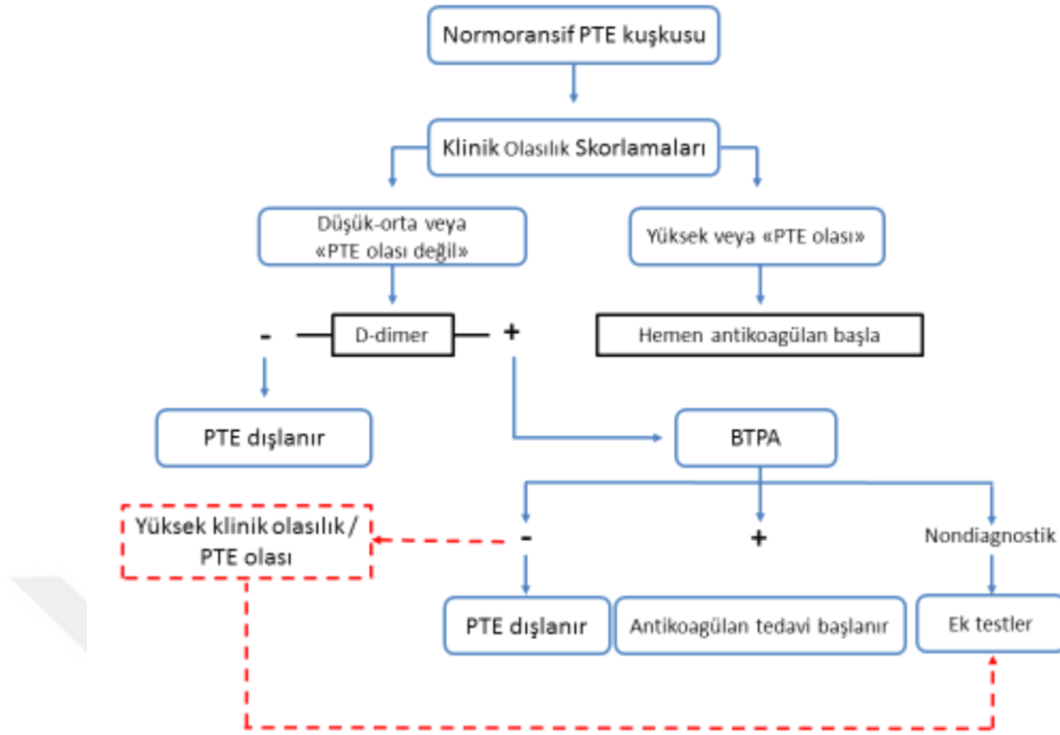
Klinik skorlamanın yüksek olasılıklı (veya PTE olası) olarak bulunduğu hastalarda, D-dimer incelemesi yapılmadan, direkt görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir.

PTE başlangıçta dışlanamadığında veya hasta yüksek klinik olasılıklı ise; BTPA, V/P sintigrafisi ve alt ekstremitte kompresyon USG gibi yöntemler ile tanı doğrulanmalı ya da dışlanmalıdır.

Klinik olarak düşük/orta olasılıklı değerlendirilen hastalarda çok detektörlü BT'nin normal bulunması tek başına dışlama için yeterlidir. Ancak tek detektörlü BT kullanılmış ise bu durumda dışlama için ek tetkikler yapılması gerekmektedir.

BTPA sonucunun nondiagnostik olması halinde (teknik yetersizlik, radyologun kararsız kalması); V/P sintigrafisi, alt ekstremitte venöz Doppler USG, seri Doppler USG, pulmoner anjiyografi gibi ek testler yapılmalıdır.

Yüksek klinik olasılıklı hastalarda, BTPA ile yanlış negatif sonuçlar nadir de olsa bildirilmiştir ve bu hastalarda üç aylık tromboemboli riski düşük olduğundan, ek testlerin yapılması tartışmalıdır.



Şekil 2. PTE kuşkusunda BT öncelikli tanısal yaklaşım (31).

Daha az radyasyon riski taşıması nedeniyle genç kadınlarda, meme kanseri riskini azaltmak için, olanak bulunan merkezlerde BTPA yerine V/P sintigrafisi tercih edilebilir.

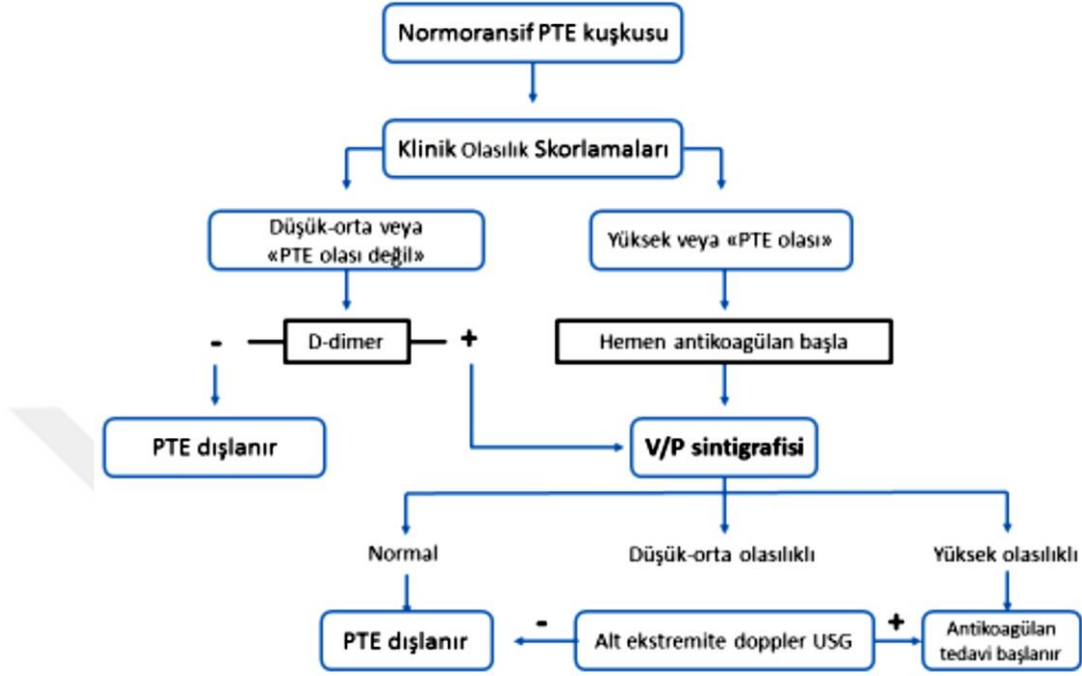
Klinik skorlaması düşük olasılıklı olan ve sintigrafisi tanı koydurucu olmayan (düşük-orta olasılıklı) hastada bir sonraki adımda yapılan alt ekstremité Doppler USG negatif ise; PTE dışlanır.

Klinik skorlaması yüksek olasılıklı bir hastada tanı koydurucu olmayan(orta/düşük olasılıklı) sintigrafisi ve alt ekstremité Doppler USG negatif bulunmuşsa bir sonraki adımda BTPA önerilir.

Yüksek ve orta klinik olasılıklı hastalarda yüksek olasılıklı V/P sintigrafisi sonucu; büyük oranda tanı koydurucudur.

Başlangıçta hemodinamisi stabil olduğu halde ciddi hipoksemi, EKG değişikliği saptanan, sintigrafide bilateral yaygın segmenter tutulum veya BTPA’da bilateral santral damarlarda trombüs olan, kardiyak belirteçleri pozitif saptanan

hastalar, submasif PTE grubuna girebileceklerinden bu hastalar EKO ile değerlendirilmelidir (31).



Şekil 3. PTE şüphesinde V/P sintigrafisi öncelikli tanısal yaklaşım (1).

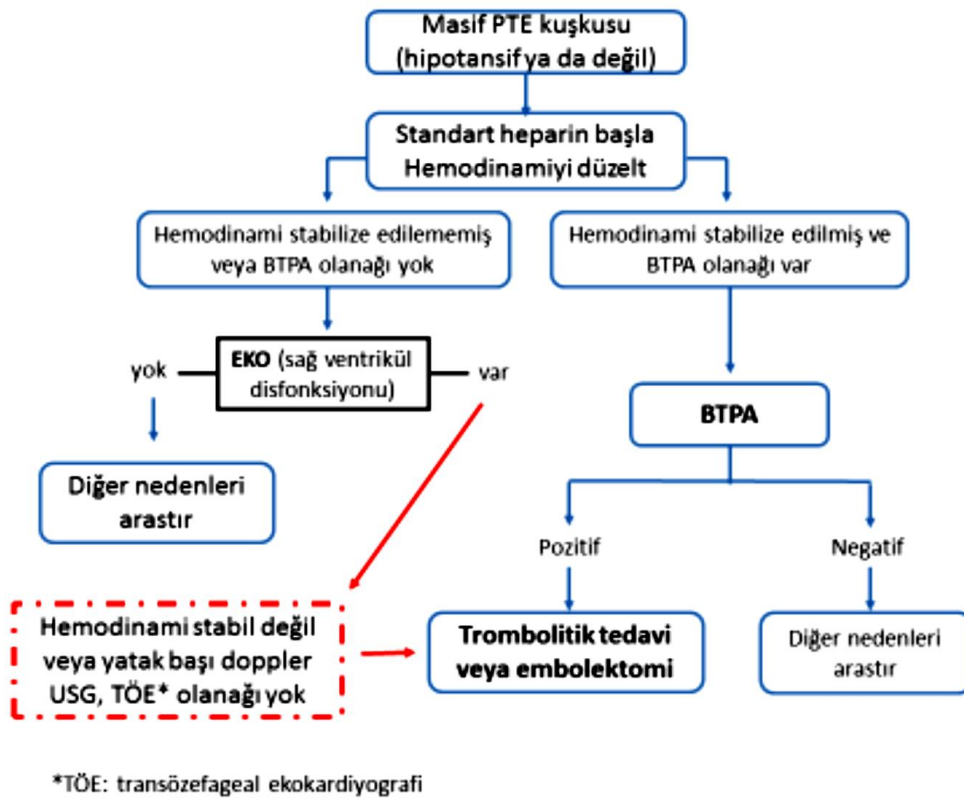
2.1.8.2. Hastanede Yatan PTE Kuşku Hastalarda Tanı

Hastanede yatan, yaşlı, komorbid hastalığı bulunan hastalarda D-dimer testi çoğunlukla PTE dışı sebeplerle de pozitif olabileceğinden D-dimer testi ve klinik skorlamaların güvenilirliği azalmaktadır. Bu nedenle bu hastalara ilk inceleme olarak BTPA önerilir. Zor mobilize olan hastalarda BT veya sintigrafi öncesi yatak başı Doppler USG ile derin ven trombozunun gösterilmesi, erken tanı açısından avantaj sağlar (31).

2.1.8.3. Masif PTE Düşünülen Hastalarda Tanı

Masif yada hemodinamik olarak stabil olmayan PTE’de hastalar hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg, >15 dk, sistolik kan basıncında >40 mmHg düşüş olması, inotrop ihtiyacı olması), kardiyak arrest, bradikardi ile başvurabilir. Masif

PTE hayatı tehdit edici bir durum olup klinik olasılık skorlaması yüksektir. Hemodinamisi stabil olmayan hastalarda BTPA çekilmeden yatak başı ekokardiyografi ile sağ ventrikül fonksiyonları değerlendirilir. EKO'da akut pulmoner hipertansiyon ve RV disfonksiyonuna ait bulgular varsa; kardiyojenik şoku açıklayacak alternatif tanılar dışlanmışsa PTE tanısı konulur. Bu durumdabaşka tanısal testler yapmadan reperfüzyon tedavisine başlanmalıdır. Eğer hasta destek tedavi ile stabil hale getirilebilmişse trombolitik öncesi BTPA ile tanı doğrulanmalıdır (1).



Şekil 4. Masif PTE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması (31).

2.1.9. Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi

PTE tanılı hastaların erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak sınıflandırılması, hastalara

uygulanacak tedaviyi(antikoagülan/trombolitik) ve prognozu belirlemede önemlidir. Akut sağ ventrikül disfonksiyonu, akut PTE’de prognozu belirleyen en önemli faktördür (94).

a) Yüksek Riskli Hastalar: Masif PTE’ye bağlı kardiyovasküler kollaps gelişen, şok ve hipotansiyon izlenen, yüksek erken ölüm riski olan hastalardır. Akut PTE olgularının %5’inden azını oluştururlar.

b)Düşük Riskli Hastalar: Hemodinamik olarak stabil, normal sistemik arteriyel basınca sahip olan hastalar olup akut PTE hastalarının %80’ini oluştururlar. Bu grupta erken mortalite %1’in altındadır.

c) Orta Riskli Hastalar: Akut PTE’li normal sistemik arteriyel basınca sahip hastaların %27-56’sında sağ ventrikül disfonksiyon bulguları, ciddi hipoksemi ve daha yaygın tromboz yükü saptanmaktadır. Bu hastalarda, sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı; ciddi pulmoner arter obstrüksiyonu ve yaklaşan hemodinamik yetersizliğin habercisi olup, bu olgularda 30 günlük mortalite ve PTE nüksü belirgin olarak artmaktadır.

Hemodinamik olarak stabil PTE hastalarında kullanılan prognostik faktörler tablo 7’de gösterilmiştir. Bu faktörlerden pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI) skorlaması bir aylık erken mortalite, nüks, klinik seyri tahmin etmede kullanılmaktadır. Basitleştirilmiş PTE şiddet indeksi (sPESI), PESI ile aynı etkinlikte saptanmıştır. PESI ve sPESI skorlamaları tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hemodinamisi stabil PTE olgularında prognostik faktörler (31).

Klinik parametreler • PESI skoru • Basitleştirilmiş PESI skoru	Trombotik yük belirteçleri • Rezidüel DVT • D-dimer
Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri • Transtorasik ekokardiyografi • BT-anjiyografi • BNP, Pro-BNP	Miyokard hasar belirteçleri • cTnI veya cTnT • hsTnT • HFABP
PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi; BNP, Pro-BNP: Natriüretik peptidler; cTnI: Troponin I; cTnT: Troponin T; hsTnT: Yüksek duyarlılık troponin; HFABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein	

Tablo 8. PESI ve sPESI skorlamaları (1).

Değişken	Orijinal PESI	Basitleştirilmiş PESI
Yaş	Yaş/yıl	1(yaş>80)
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser öyküsü	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10*	1
Kr. akciğer hastalığı öyküsü	+10*	1
Nabız ≥ 110 /dakika	+20	1
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	+30	1
Solunum hızı ≥ 30 /dakika	+20	
Vücut ısı $< 36^{\circ}\text{C}$	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Arteriyel O ₂ saturasyonu	+20	1
*Kronik kardiyopulmoner hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)		
PESI Düşük risk Sınıf I: ≤ 65 Sınıf II: 66-85 Sınıf V: > 125	Yüksek risk Sınıf III: 86-105 Sınıf IV: 106-125	sPESI Düşük risk: 0 Yüksek risk: ≥ 1

2014 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Klavuzu'nda akut PTE tanısı alan olguların 30 günlük mortalite riskini belirlemek, buna göre tedavi planı yapmak için yeni bir risk sınıflaması kullanmıştır (95).

Mortalite riski orta olan grup 'düşük risk' ve 'yüksek risk' olarak ikiye ayrılmış ve ayrımlarında PESI ve sPESI kullanılmıştır.

Bu alt sınıflama hastalarda trombolitik kararını etkilemekte olup, mortalite riski yüksek, orta-yüksek risk grubuna trombolitik tedavi önerilmektedir (Tablo 9) (95).

Tablo 9. Akut PTE’de hastaların erken mortalite riskine göre sınıflaması (31).

30 Günlük Mortalite Riski	Şok veya Hipotansiyon	PESI sınıf III-IV veya sPESI $\geq 1^a$	RV disfonksiyon bulguları ^b	Kardiyak belirteçler ^c
Yüksek	+	Gerekmez	+	Gerekmez
Orta	+	+	+	+
Düşük	-	+	Birisi (+) veya ikisi de (-)	
Düşük	-	-	Değerlendirme gerekmez Yapılmış ise ikisi de (-) ^d	

^a PESI (Pulmoner embolizm şiddet indeksi) sınıf III-IV veya sPESI (basitleştirilmiş PESI) ≥ 1 ise; 30 günlük mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir.

^b Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyon kriterlerinin (sağ ventrikül dilatasyonu ve/veya diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranı $>0,9$ veya 1; sağ ventrikül duvarında hipokinezi, triküspit jet regürjitasyon velositesinin artışı; veya bunların kombinasyonu) varlığı ya da MD-BT anjiyografide diyastol sonu RV/LV çap oranının $> 0,9$ veya 1 bulunması.

^c Miyokardiyal hasar belirteci (plazma troponin I veya T konsantrasyonunda artış) kalp yetersizliği belirteci (Plazma natriüretik peptid konsantrasyonunda artış)

^d PESI: Sınıf III veya sPESI: 0 bulunduğu kardiyak biyomarker pozitifliği veya sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu saptandığında bu hasta orta-düşük risk grubuna dahil edilmelidir.

2.1.10. Tedavi

PTE tedavisinde hastalarda klinik kuşku yüksekse kanama riski değerlendirilerek tanı dışlanana kadar antikoagülan tedavi başlanır. Orta düzeyde klinik kuşku varlığında tanısal testler 4 saatten geç, düşük klinik kuşkulu hastalarda 24 saatten geç sonuçlanacak ise yine antikoagülan tedavi başlanması önerilmektedir. Masif PTE kuşkusunda yüksek doz (aPTZ >80 s düzeyinde tutacak şekilde) anfraksiyone heparin başlanmalıdır.

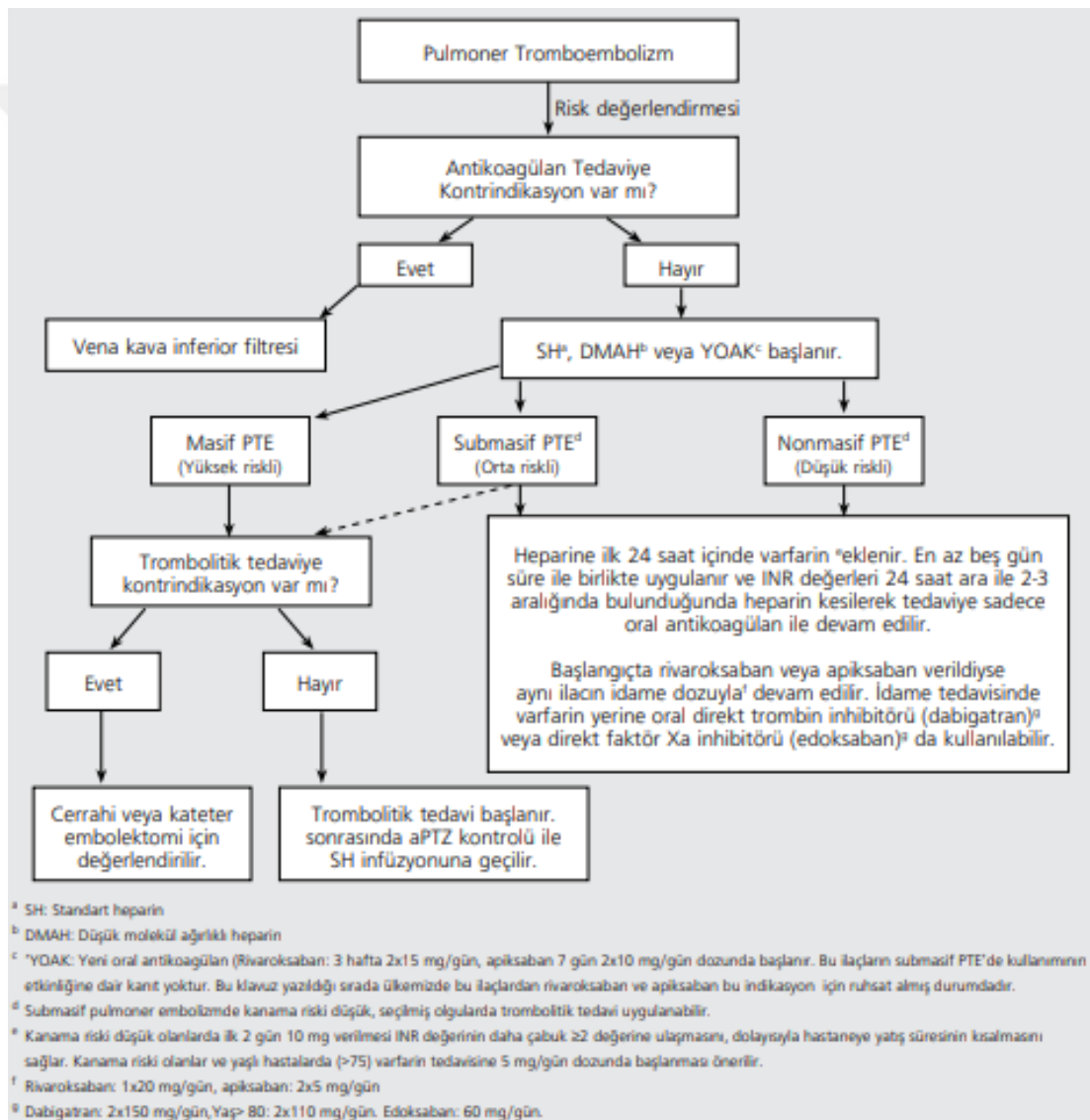
Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu durumlarda vena kava inferior (VKİ) filtreleri takılması önerilmektedir.

Düşük ve orta riskli hastalarda tanı kesinleştğinde idame tedaviye geçilmelidir.

Tedaviye DMAH veya SH ile başlandıysa ilk 24 saatte warfarin eklenir, en az 5 gün birlikte verildikten sonra ardışık olarak iki gün INR değeri 2,0- 3,0 arasında bulunduğu, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagülan ile 3-6 ay (en az üç ay) devam edilir .

Tedaviye oral direkt Faktör Xa inhibitörü (rivaroksaban veya apiksaban) ile başlanmışsa idame tedavisine de ilacın idame dozu ile devam edilir. Heparin tedavisinin ardından idame döneminde direkt trombin inhibitörü olan dabigatran veya faktör Xa inhibitörü olan edoksabanda warfarin yerine kullanılabilir.

Hipotansiyon veya şok tablosu ile gelen yüksek riskli hastalarda hızla reperfüzyonun sağlanması amacı ile ilk olarak trombolitik tedavi veya alternatif olarak cerrahi ya da perkütan girişimle katater embolektomi tercih edilmelidir (1). PTE hastalarında tedavi yaklaşımı Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. PTE'de tedavi yaklaşımı (31).

2.1.10.1. Antikoagülan Tedavi

Antikoagülan tedavi yeni trombüslerin oluşmasını engelleyip mevcut trombüsün genişlemesini önler. Standart (fraksiyone olmamış) heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), parenteral direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid, K vitamini antagonistleri (KVA) ve yeni oral antikoagülanlar (YOAK) mevcut antikoagülan ilaçlardır (1).

a. Standart Heparin (SH)

SH, antitrombin-III'ün aktif kısmına bağlanarak başta trombin olmak üzere faktör IIa, faktör Xa gibi pıhtılaşmayı sağlayan proteazları inaktive ederek antikoagülasyon sağlar.

Plazma yarı ömrü 30 dk- 3 saat arasında değişir. Intravenöz (IV) veya subkutan uygulanır. Hamilelik ve laktasyon döneminde kullanımı güvenilirdir.

Heparin başlangıç dozu olarak 5000-10000 U (80 U/kg) intravenöz bolus verildikten sonra 1000–1250 U/saat (18 U/kg/saat) olacak şekilde sürekli infüzyon başlanır. Doz ayarlaması aktive parsiyel tromboplastin zamanına (aPTT) göre yapılır. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) istenen düzeye gelene kadar 6 saatte bir, istenen düzeye geldikten sonra ise günlük aPTZ ölçümleri yapılır. Hedef aPTZ değerine ulaşıncaya K vitamini antagonisti başlanır, en az 5 gün birlikte verilir, uygun INR aralığına (2-3) gelindiğinde heparin tedavisi kesilir (96).

Heparine bağlı yan etkiler:

1. Kanama: En sık görülen yan etkisi olup protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilir (97).

2. Heparine bağlı trombositopeni (HIT): Hastaların %1-5'inde 5-15 günde (hasta daha önce heparin tedavisi aldıysa daha erken de görülebilir) gelişen IgG aracılı immün trombositopeni tablosudur (98). Trombosit sayısının tedavi öncesi değerinin %50'sinin altına indiği ya da 100000/mm³'ün altına düştüğü durumlarda şüphelenilmeli ve tüm heparin ürünleri kesilmelidir. Bu tabloda warfarin tek başına kullanılmamalı, DMAH ise SH çapraz reaksiyona girebildiği için kullanılmamalıdır. Ülkemizde mevcut olan ve HIT durumunda kullanılabilecek antikoagülan fondaparinuxtur (99). Trombosit sayısı normale gelince tedaviye warfarin eklenir, 5

gün birlikte tedavi verildikten ve INR uygun aralığa geldikten sonra fondaparinuks kesilir (100).

3. Hiperpotasemi: Heparin, aldosteron salgısını azaltarak hiperpotasemi riski yaratabilir.

4. Osteoporoz (31).

b. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Molekül ağırlıkları ortalama 4.000–5.000 Da olan DMAH'lar(Enoxaparin, Dalteparin, Nadroparin, Parnaparin vb.) antikoagülan etkilerini antitrombin III'e bağlanarak ve Faktör Xa inhibisyonu yaparak gösterirler. Standart heparinden farkı, faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleri ve yarı-ömürlerinin daha uzun olmasıdır (subkütan (SC) uygulama sonrası 3-6 saat). Protrombin zamanı (PZ) ve aPTZ'de herhangi bir uzamaya yol açmadıklarından kullanımları sırasında monitorizasyona gerek yoktur. DMAH'lar subkutan yolla, vücut ağırlığına göre günde bir veya iki kere uygulanırlar. DMAH'lar böbrek yolu ile atıldığından böbrek yetmezliğinde doz ayarı yapılmalı (kreatinin klirensi 30ml/dk olanlarda DMAH dozu %50 oranında azaltılmalıdır) veya SH tercih edilmelidir (31).

c. K Vitamini Antagonistleri (KVA)

En sık kullanılan ilaç olan sodyum varfarin, K vitaminine bağlı olarak karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] yapımını inhibe ederek etki gösterir. KVA'ları pıhtılaşma faktörlerinin yanında antikoagülan etkisi olan "protein C" ve "protein S"yi de inhibe ettiklerinden tedaviye tek başına başlanmamalı, standart heparin veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye eklenmeli; en az 5 gün birlikte kullanıldıktan ve INR değeri iki ardışık gün 2-3 arasında seyrettikten sonra parenteral tedavi kesilmeli, KVA'e devam edilmelidir (101).

Varfarin dozunun günde 15 mg veya haftada 105 mg'ın üzerine çıkmasına rağmen uygun INR değerine ulaşılabilmesi durumu "varfarin direnci" olarak tanımlanır ve bundan VCORC1 ve CYP2C9 genleri sorumlu tutulmaktadır. Yakın takip yapılabilecekse varfarin dozu artırılabilir ya da DMAH veya yeni oral

antikoagülanlar (YOAK) ile devam edilir (102). Varfarin yetersizliği ise INR etkin düzeyde olduğu halde nökslerin görölmesidir.

Varfarinin gebelerde kullanımları teratojenik etkileri nedeniyle kontrendikedir. Emziren annelerde süte geçer ancak kanama riski oluşturmaz.

Varfarin bir çok ilaç ve besinle etkileşime girdiğinden tedavi sırasında kullanılan diğer ilaçlara dikkat edilmelidir (31).

d. Yeni Oral Antikoagülanlar(YOAK)

YOAK'ların; oral alınabilmeleri, çabuk etkinlikleri, kısa yarılanma süreleri, laboratuvar takip gerektirmemeleri, intrakraniyal hemoraji riskinin az olması, yiyecek ve ilaçlarla etkileşimlerinin az olmasıyla standart tedaviye üstünlükleri bulunmaktadır. Ancak bu ilaçların antidotlarının olmaması, kısa yarı ömürlü olmalarından dolayı bir-iki doz atlandığında etkilerinin kaybolması, ispatlı bir takip metodlarının bulunmaması; obezite, yaşlılık, renal yetersizlik, kanser gibi özel durumlarda doz ayarlaması yapılamaması dezavantajlarıdır. Gebelerde, kanser hastalarında ve masif PTE olgularında kullanılmaları henüz önerilmemekte olup, ileri yaşta ve komorbiditesi olan hastalarda kanama riski yüksek olduğundan dikkatle kullanılmalıdır (103).

Yeni oral antikoagülanlar anti-faktör Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) ve antitrombin (dabigatran) ajanlardan oluşmaktadır.

Dabigatran eteksilat

Direkt trombin inhibitörü olup yarılanma ömrü 12-17 saattir. Renal yolla atıldığından kreatinin klirensi < 30 ml/dk olanlarda önerilmez. Akut VTE tedavisinde oral yoldan 2 x 150 mg/gün (80 yaş, gastrit, özefajit, gastroözefageal reflü varlığında 2 x 110 mg/gün), VTE profilaksisinde ise günde bir kez 220 mg kullanılır (104). Major kanama açısından varfarinle benzerken, tüm kanamalarındaki kanama oranı dabigatrandan daha düşük bulunmuştur (105).

Rivaroksaban

Rivaroksaban direkt faktör Xa inhibitörü olup hem karaciğer, hem de böbrek yoluyla atılır. DVT ve nonmasif PTE için akut dönemde 3 hafta 2 x 15 mg/gün dozunda kullanılır. Ardından 1 x 20 mg/gün idame tedavisine (sekonder profilaksi) geçilir. Kreatinin klirensine göre doz ayarı gereklidir (<50 ml/dk ise 15mg/gün, <15

ml/dk ise kontrendike). EINSTEIN-PE çalışmasında rivaroksabanın en az varfarin kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Tüm kanamalar açısından fark saptanmazken major kanamaların rivaroksaban grubunda daha az olduğu görülmüştür (106).

Apiksaban

Oral direkt faktör Xa inhibitörü olup, VTE tedavisinde akut dönemde 7 gün boyunca günde iki kez 10 mg, sonrasında idame tedavisinde günde iki kez 5 mg olarak önerilmektedir. Akut dönemde standart tedavi kadar etkin olduğu ve uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az major kanama yaptığı bildirilmiştir (107).

2.1.10.2. Trombolitik Tedavi

Trombolitik ilaçlar, inaktif durumdaki plazminojeni aktif plazmine dönüştürerek trombüsü eriten maddelerdir. Bu ilaçlar streptokinaz, ürokinaz, rekombinant doku plazminojen aktivatörü (alteplaz, tPA) ve bunların analoglarıdır.

Sepsis, akut gelişen ritim bozukluğu, volüm kaybı, kardiyak şok gibi başka bir nedene bağlı olmayan tansiyon düşüşünün (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya 15 dakikalık takipte ilk kan basıncı değerine göre ≥ 40 mmHg kan basıncı düşüşü) olduğu masif PTE’de trombolitik tedavi uygundur. Bazı yüksek riskli hastalarda (ağır hipoksemi, geniş perfüzyon defektlerinin saptanması, sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikülde serbest trombüs ve foramen ovale açıklığı varlığı vb.) eğer kanama riski düşükse hipotansiyon olmaksızın trombolitik tedavi önerilir (108). Trombolitik tedavi öncesinde mutlaka hasta kontrendikasyonlar açısından değerlendirilmelidir. Tablo 10’da trombolitik tedavi kontrendikasyonları belirtilmiştir.

İlk 48 saatte uygulanmaya başlanan trombolitik tedavi belirgin olarak etkiliyken, yedi günden sonra tedavinin etkinliği azalmaktadır. Hastada PTE belirtileri başladıktan on dört gün sonrasında trombolitik tedavi uygulanması önerilmemektedir (109).

Akut PTE’de sadece alteplaz, ürokinaz ve streptokinazın FDA tarafından kullanımına onay verilmiştir. Alteplaz ilk rekombinant doku plazminojen aktivatörü olup plazminojeni doğrudan plazmine aktive eder. Yarılanma ömrü 4-6 dakikadır. Uygulama şekli periferik damar yolundan 100mg/2saat sürekli infüzyon şeklindedir. Streptokinaz, beta-hemolitik streptokok tarafından üretilir. Ateş, alerjik

reaksiyonlar, hipotansiyona yol açabilir. Altı ay geçmeden tekrar verilmesi güvenilir değildir. Yarı ömrü 83 dakikaya kadar sürebilir. En ucuz fibrinolitik ajandır (110).

Trombolitik tedavi komplikasyonları arasında hemoraji, alerjik reaksiyonlar, inme, reperfüzyon aritmileri bulunmaktadır. Majör kanama 24 saatte 2 üniteden fazla kan transfüzyonu gerektirecek ve trombolitik tedavi ya da antikoagülan tedavi kesilmesini gerektiren kanamadır. Bu durumda tedavi kesilir, volüm kontrolü sağlanır ve gerekli kan faktörleri verilir. Fibrinolitik ilaçların spesifik antidotu “Aminokaproik asit” tir (111)

Tablo 10. Trombolitik tedavisi kontrendikasyonları (1).

Mutlak	Görel
•Aktif iç kanama/bilinen kanama riski •Aktif intrakraniyal kanama/kuşkusu •Hemorajik veya nedeni bilinmeyen inme •Son altı ay içindeki iskemik inme •Santral sinir sistemi tümörleri •İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon/anevrizma •Son üç hafta içindeki majör travma/cerrahi/kafa travması •Son bir ayda gastrointestinal kanama	•Son altı ay içindeki geçici iskemik atak •Gebelik veya postpartum döneminin ilk haftası •Dışarıdan komprese edilemeyecek invazif girişim yeri •Travmatik resüsitasyon •Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç >180 mmHg) •İlerlemiş karaciğer hastalığı •İnfektif endokardit, diyabetik retinopati •Aktif peptik ülser •Geçirilmiş iç kanama •Oral antikoagülan tedavi

2.1.10.3. Vena Cava İnferior Filtreleri

Vena kava filtresi, inferior vena kavaya yerleştirilen geçici veya kalıcı filtreler olup, antikoagülan tedaviye kontrendikasyon durumlarda veya antikoagülan tedaviye rağmen nökslerin olması halinde kullanılır.

Yapılan çalışmalarda VCI filtrelerinin PTE gelişimini azalttığı ancak mortalite ve nöks oranlarını değiştirmediği saptanmıştır. PREPIC çalışmasında filtrelerin PTE gelişimini anlamlı olarak azalttığı ancak rekürren DVT’yi arttırdığı gösterilmiştir (112). Bu nedenle antikoagülasyon kontrendikasyonu olan hastalarda antikoagülasyon başlanır başlanmaz filtrenin çıkarılması önerilir. Takılmasına veya

çıkartılmasına bağlı bazı komplikasyonlar gelişebilir. Takılma yerinin yanlış olması, takılan yerde hematoma veya enfeksiyon, pnömotoraks, hava embolisi, karotid arterde fistül, DVT ve VKİ’de tromboz sıklığını arttırması bunlardan bir kısmıdır. PTE riski kalmadığında filtrelerin çıkartılması önerilip, takılı sürenin 90-120 günü aşmaması gereklidir (113).

2.1.10.4. Cerrahi Embolektomi

Antikoagulan ve trombolitik tedaviye yanıt alınamayan ya da bu tedavilerin kontrendike olduğu, hemodinamik olarak instabil olan masif PTE olgularında uygulanan alternatif bir yöntemdir. Perioperatif mortalite hızları son yıllarda %6’ya kadar düşmüştür. Pulmoner embolektomi cerrahi olarak veya pıhtıyı emebilen transvenöz kateterlerle yapılabilir. Tedavi başarısı sınırlı olduğu için yaygın kullanılmamaktadır (114).

2.1.10.5. Perkütan kateter ile girişimsel tedavi

Masif ve submasif PTE’nin güncel tedavisinde cerrahi embolektomiye alternatif diğer bir yöntem perkütan girişimsel kateter teknikleri ile yapılan reperfüzyon tedavisidir. Kateterle uygulanan düşük doz tPA (0,5-1 mg/saat) ile lokal trombolitik tedavi sağlanır ve RV disfonksiyonu 24-48 saat içinde düzelir (115).

2.2. KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON

2.2.1. Tanım ve Patofizyoloji

Pulmoner hipertansiyon (PHT), birden fazla klinik durumu içerebilen ve kalp-damar ve solunum sistemi hastalıklarının çoğunu daha da karmaşık hale getirebilecek bir fizyopatolojik bozukluktur.

PHT hemodinamik olarak, sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (PABo) dinlenme halinde 25 mmHg veya daha yüksek bulunması olarak tanımlanmaktadır. PHT; benzer klinik ve patolojik bulgulara, hemodinamik özelliklere ve tedavi stratejilerine göre beş grupta sınıflandırılmıştır (Tablo 11). Sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen pulmoner arter basıncı, pulmoner arter uç basıncı (PAUB), kalp debisi, diyastolik basınç farkı ve

pulmoner vasküler direnç (PVD) kombinasyonlarına göre, farklı hemodinamik PHT tanımları yapılmıştır. Tablo 12’de PABo ve PAUB’na göre pulmoner hipertansiyonda farklı hemodinamik sınıflamalar gösterilmiştir.

Tablo 11. Pulmoner hipertansiyonda güncel sınıflama 2015 (116).

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 1.1 İdiopatik PAH 1.2 Kalıtsal PAH 1.3 İlaç ve toksinle tetiklenen 1.4 Aşağıdakilerle ilişkili: 1.4.1 Bağ doku hastalıkları 1.4.2 HIV enfeksiyonu 1.4.3 Portal hipertansiyon 1.4.4 Konjenital kalp hastalıkları 1.4.5 Şistosomiasis 1’ Pulmoner veno-oklüziv hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiomatosıs 1’’Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (YPPH)
2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon 2.1 Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu 2.2 Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu 2.3 Kapak hastalığı 2.4 Konjenital/edinilmiş sol kalp giriş yolu/çıkış yolu tıkanıklığı ve konjenital kardiyomiyopatiler
3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon 3.1 Kronik obsfruktif pulmoner hastalık 3.2 İnterstitiyel akciğer hastalığı 3.3 Restriktif ve obstruktif tiplerin birlikte olduğu diğer akciğer hastalıkları 3.4 Uyku bozuklukları solunumu 3.5 Alveolar hipoventilasyon hastalıkları 3.6 Yüksek irtifaya kronik maruziyet 3.7 İlerleyici akciğer hastalıkları
4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)
5. Tam bilinmeyen multifaktöriyel mekanizmalara bağlı pulmoner hipertansiyon 5.1 Hematolojik hastalıklar: kronik hemolitik anemi, myeloproliferatif hastalıklar, splenektomi 5.2 Sistemik hastalıklar: sarkoidoz, pulmoner histiositoz, lenfanjiioleiyomiyomatosıs 5.3 Metabolik hastalıklar: glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, tiroid hastalıkları 5.4 Diğer: Tümöral tıkanıklıklar, mediastinal fibrosis, kronik renal yetmezlik, segmental PH

Tablo 12. Hemodinamik pulmoner hipertansiyon tanıları 2015 (116).

Tanım	Özellikler	Klinik grup(lar)
Pulmoner hipertansiyon (PHT)	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg	Hepsi
Prekapiller PHT	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PKUB ≤ 15 mmHg	1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 3. Akciğer hastalığına bağlı PHT 4. Kronik tromboembolik PHT 5. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PHT
Postkapiller PHT	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PKUB > 15 mmHg	2. Sol kalp hastalığına bağlı PHT 5. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PHT
İzole postkapiller PHT	TBG < 7 mmHg ve/veya PVR ≤ 3 WU	
Kombine post ve prekapiller PHT	TBG ≥ 7 mmHg ve/veya PVR > 3 WU	
KD: Kalp debisi; DBG: Diyastolik basınç gradyanı (diyastolik PAB – ortalama PAUB); PABo: Ortalama pulmoner arter basıncı; PAUB: Pulmoner arter uç basıncı; PH: Pulmoner hipertansiyon; PVD: Pulmoner vasküler direnç; WU: Wood ünitesi.		

Akut pulmoner emboli geliştikten sonra genellikle pulmoner hemodinami, gaz değişimi, egzersiz toleransı normale döner. Ancak nadiren kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) gelişebilir (117-121).

Pulmoner hipertansiyonun nedenlerinden biri olankronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), pulmoner vasküler yatak içinde organize nonakut trombüs varlığı ile birlikte ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg'dan büyük olması olarak tanımlanır. Kronik tromboembolik sendromda sadece tromboembolik PHT ve sağ kalp disfonksiyonu değil, aynı zamanda ölü boşluk ventilasyonu ve tromboemboli ilişkili solunum yetmezliği vardır (122).

KTEPH'de pulmoner arterlerde mekanik obstrüksiyon mevcut olup; bu obstrüksiyonun kaynağı elastik pulmoner arterlerin medial tabakasına sıkıca tutunan ve normal intima tabakası ile yer değiştiren organize trombüs materyelidir. Bu trombüs materyali tam tıkanıklık yapabileceği gibi, bant ve web formasyonu

oluşturabilir, kısmi rezolusyona uğrayabilir. Tıkanıklık sonucunda pulmoner vasküler direnç ve beraberinde pulmoner arter basıncında artış görülür. Hastalık giderek ilerleyerek, sağ kalp yetersizliği ve ölümle sonlanır (123).

KTEPH’de başlatıcı olay PTE olmakla birlikte, trombozda yer alan hücrelerden salınan mediatörlerin etkisi ile küçük damarlarda anormal endotel fonksiyonu ve proliferasyonu, anormal fibroblast migrasyonu, düz kas hücrelerindeki migrasyon ve proliferasyon, düz kas hücre duvarındaki apoptoz inhibisyonu ve damar içi tromboz sonucu arteriopatinin gelişip pulmoner arter basıncının arttığı düşünülmektedir. Pulmoner vasküler yataktaki yüksek dirence karşı çalışan sağ ventrikülde ilerleyici sağ ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu gelişir (124).

Risk faktörleri arasında PTE dışında enfekte pace maker, kronik osteomiyelit, ventriküloperitoneal şant, splenektomi, kronik inflamatuvar barsak hastalığı gibi kronik inflamatuvar durumlar da bulunmaktadır. Bu durumlarla KTEPH arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak açıklanamamış olup, kronik inflamasyon ya da enfeksiyonun rol oynayabileceği düşünülmektedir.

2.2.2. Epidemiyoloji

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun toplumdaki insidansı %0,57, idiyopatik pulmoner tromboembolizm (PTE) geçiren hastalarda ise %1,5’tir (1). Ancak ilginç bir şekilde KTEPH tanısı alan olguların önemli bir kısmının daha önce PTE tanısı almadıkları ortaya konmuştur. KTEPH hastalarının sadece %75’inde PTE öyküsü vardır (125). İki farklı çalışmada hastaların 42% ve 25%’de önceden PTE öyküsü olmadığı görülmüştür (126,127). KTEPH tanısı alan hastalarda median yaş 63 olup kadın ve erkekte eşit derecede görülmektedir. 1120 yayının incelendiği bir çalışmada, Avrupa ve Amerika’da KTEPH insidansı 100000 kişide 3-5 olgu iken, Japonya’da 100000’de 1,94 olarak bulunmuştur (128).

Akut pulmoner emboli tanılı hastalarla yapılan prospektif bir çalışmada, olgular 10 yıl takip edilmiş. Çalışma sonunda KTEPH’de kümülatif insidans 6 ayda % 1, 1 yılda % 3,1 ve 2 yılda % 3,8 olarak bildirilmiştir. İki yıldan sonraki takipte yeni KTEPH olgusu tespit edilmemiştir (122).

2.2.3. Risk Faktörleri

KTEPH patogenezi henüz tam olarak açıklanamamakta olup; etyolojisinde PTE, DVT, akciğerin vasküler hastalıkları, antitrombotik faktör eksiklikleri gibi nedenler bulunmaktadır. Ancak daha çok akut PTE sonrasında gelişmektedir. Akut PTE tanısı ile tedavi edilen ve sağ kalan olguların 2 yıllık izleminde KTEPH gelişme sıklığı %3.8 olarak bildirilmiştir (122). Ancak KTEPH'li olguların çoğunluğunda semptomatik veya saptanmış akut PTE öyküsü olmadığından bu oranın geçerliliği tartışmalıdır.

KTEPH oluşumunda bağımsız risk faktörleri; tiroid hormon replasmanı, malignite, ventriküloatrial şant, infekte pacemaker ve splenektomidir. Diğer risk faktörleri arasında antifosfolipid antikorları, lupus antikoagülanları, inflamatuvar kemik hastalıkları, kronik osteomyelit, infekte tünelli kateter sistemleri, lizise rezistan fibrinojen varyantları, histokompatibilite lokus antijen (HLA) polimorfizmleri ve 0 kan grubu dışındaki gruplar bulunmaktadır (129). KTEPH oluşumunda tanımlanan bazı klinik risk faktörleri Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda risk faktörleri (31).

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

2.2.4. Klinik Semptom ve Bulgular

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda en sık rastlanılan semptom ilerleyici dispne ve efor kapasitesinde açıklanamayan azalmadır. Alveoler ölü boşluk

artışı sonucunda dakika ventilasyon gereksinimi artar. Semptomlar pulmoner vasküler direnç artışına bağlı kardiyak output azalmasına sekonder gelişir. Eforla birlikte nonproduktif öksürük olabilir. Hemoptizi nadiren gelişir ve genellikle bronşiyal arterlerden köken alır. Hastalığın ileri dönemlerinde eforla ilişkili göğüs ağrısı, eforla ilişkili presenkop, senkop ve istirahat dispnesi gelişebilir.

Semptomlar vasküler yatağın %40'ından fazlasında obstrüksiyon olması halinde görülür (130). Klinik semptom ve bulguların non-spesifik olması ve erken dönemde bulgu vermemesi nedeniyle semptomlar ile tanı arasında geçen süre ortalama 14 aydır (116).

Ayrıca hastalığın semptomlar nonspesifik olduğu için, obstrüktif akciğer hastalıkları, kardiyak anormallikler, obezite gibi sebeplere bağlanarak yanlış tanı ile tedavi edilmeye çalışılması da doğru tanıya ulaşmayı geciktirmektedir.

Fizik muayene erken dönemde normal olup, ciddi pulmoner hipertansiyon geliştiğinde bile hastalar asemptomatik olabilirler. Hastalık ilerlediğinde egzersiz senkopu ve sağ ventrikül yetmezliğini gösteren bulgular olan juguler venöz dolgunluk, güçlü sağ ventrikül vurusu, ikinci kalp sesinin pulmoner bileşeninde(P2) sertleşme, sağ ventriküler gallop, triküs pit kaçacağına bağlı üfürüm, hepatomegali, asit, ödem ve siyanoz görülebilir. Akciğer oskültasyonu tamamen normal olup, beraberinde parankimal akciğer hastalığı veya havayolu tıkanıklığı varsa bulgu verir (131).

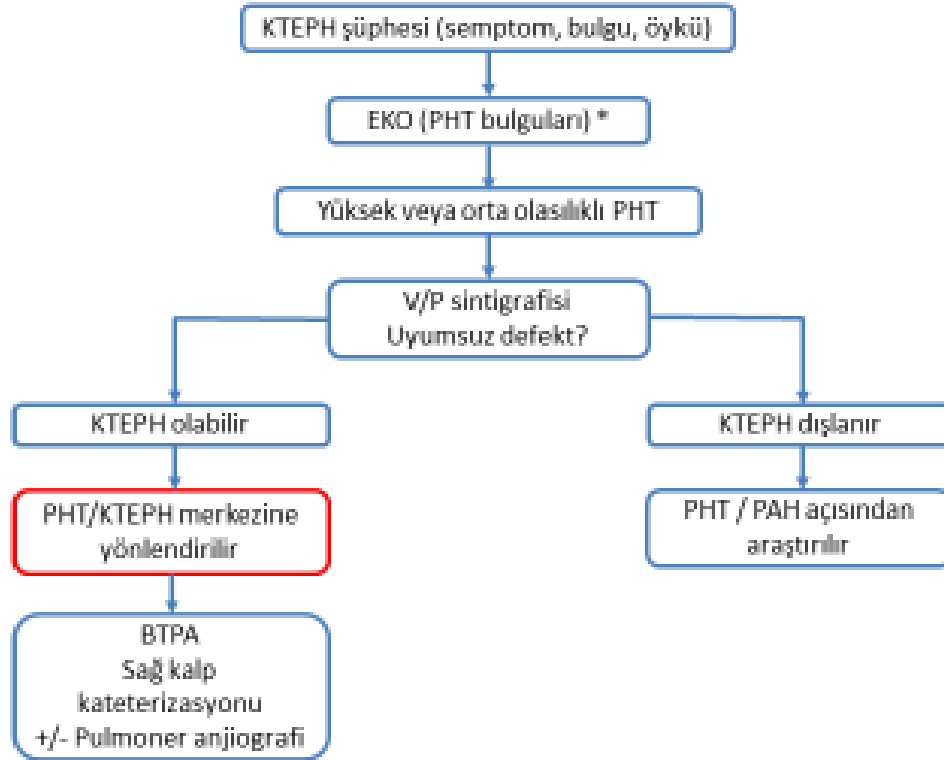
2.2.5. Tanı

KTEPH'de öncelikli tedavi diğer PHT formlarından farklı olduğundan açıklanamayan PHT'lu hastalar KTEPH açısından değerlendirilmelidir. Akut pulmoner embolili olgular da antikoagülasyondan 6-12 hafta sonra değerlendirilerek takip edilmelidir.

Tanısal değerlendirmede rutin hematolojik ve biyokimyasal testler genellikle normaldir. Fakat ciddi sağ ventrikül etkilenimi olan olgularda hepatik konjesyona bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma izlenebilir. Yine bu olgularda kardiyak output azlığında azalmış renal perfüzyona bağlı üre ve kreatinin değerlerinde artış gelişebilir.

Hastalığın ileri dönemlerinde hipoksemi derinleşir ve alveolo-arteriyel oksijen gradiyentinde artış görülür. Bu nedenle henüz hipokseminin belirgin olmadığı dönemde, hastalarda altı dakika yürüme testi sırasında oksijen desatürasyonu görülmesi uyarıcı olmalıdır. Difüzyon kapasitesi (DLCO) hafif düzeyde düşük olabilir (1). Pulmoner fonksiyon testlerinde KTEPH’i destekleyecek spesifik bulgu yoktur, daha çok havayolu veya parankimal akciğer hastalıklarını dışlamakta faydalıdır. Solunum fonksiyon testinde (SFT) önceki pulmoner infarktlarla gelişen parankimal skara bağlı restriktif bozukluk, mukozal ödem/hiperemiye bağlı olarak obstruktif bozukluk görülebilir.

Akciğer grafisi hastalığın erken dönemlerinde normal izlenir. İlerlemiş hastalıkta sağ ventrikül genişlemesi, retrosternal havalı alanın kaybı ve sağ kalp sınırının belirginleşmesi şeklinde bulgular gözlenebilir. Diğer bir radyografik bulgu da santral pulmoner damarlardaki genişlemedir, bu durum sıklıkla hiler adenopati ile karıştırılır. Sağ ventrikül disfonksiyonu olan olgularda genellikle plevral effüzyon izlenir. KTEPH’de tanı algoritması Şekil 6’da gösterilmiştir.



Şekil 6. KTEPH’te tanı algoritması.

KTEPH düşünölen hastada ilk yapılması gereken tetkik EKO'dur. Ancak PTE tanısı alan hastada rutin takipte EKO önerilmez. EKO sol ventriköl disfonksiyonu, kalp kapağı hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları gibi diğör PHT nedenlerini dışlamada da faydalıdır. PHT tanısında ekokardiyografik olasılık değörlendirmesi tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. PHT şüphesi olan semptomatik hastalarda PHT olasılık sınıflaması (116).

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

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

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

2- Pulmoner arter: Dopplerde RV akselerasyon zamanında kısalma (<105 msn) ve/veya midsistolik çentik veya,
Erken diyastolik pulmoner yetersizlik hızı $> 2,2$ m/sn veya,
PA çapı > 25 mm

3- VKİ ve RA: VKİ çapı >21 mm ve inspiryum sırasında VKİ kollaps oranı $<\%50$ veya,
RA alanı > 18 cm² (sistol sonu)

PHT durumunda EKO'da görölebilecek bulgular;

- RV sistolik ve diyastolik fonksiyonunda bozulma, dilatasyon ve hipertrofi görölebilir. RV/LV çapı oranının >1 olması, PHT bulguları açısından önemli bir parametredir. Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE); triküspit annulus-RV duvar bileşkesinin hareket amplitüdünün ölçölmesi ile bulunan değör RV fonksiyonlarını değörlendirmede kullanılan parametrelerden biridir. TAPSE < 2 cm olması, değışik derecelerde RV ve/veya LV disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur.

- Sağ artriyum (RA) ve vena cava inferior (VKİ) sıklıkla genişler. Normalde inspiryumda RA'ya dönen kan akımının artması nedeniyle VKİ'nin kollabe olması ve çapında $> \%50$ azalma olması beklenir. RA basıncı arttığında inspiryum bu akımı etkilemez ve VKİ çok az kollabe olur ya da kollabe olmaz.
- Paradoksal septal hareket görülebilir. Perikardiyal efüzyon ve mitral kapak prolapsusu da tanımlanmıştır
- Triküspit yetersizliği varlığında Doppler EKO ile basitleştirilmiş Bernoulli denklemi kullanılarak PABs hesaplanabilir. Bu denklem ile akım hızı basınç farkına dönüştürülür ($P \text{ (RA ile RV arası basınç farkı)} = 4 \times V \text{ (zirve triküspit yetersizlik hızı)}$). Tahmini RA basıncı bu değere eklendiğinde RV basıncı elde edilir. RV çıkışında bir darlık yoksa bu basınç PA sistolik basıncına eşittir. Teorik olarak ortalama PAB; $0,61 \times \text{PABs} + 2\text{mmHg}$ şeklinde hesaplanabilir (132).

Vasküler patolojinin büyük damarlardaki tıkanmaya mı, yoksa küçük damar hastalığına mı bağlı olduğunu ayırt etmek için pulmoner hipertansiyon tanılı tüm hastalarda, V/Q sintigrafisi çekilmelidir. KTEPH'de normal ventilasyon varlığında, akciğer alanlarında bir veya daha fazla segmental veya geniş perfüzyon defektleri izlenir. İdyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi ufak damarların hastalığında ise tam tersine normal veya subsegmental, benekli, alacalı perfüzyon defektleri gözlenir. Veno-oklüzif hastalık, vaskulitler, anjiyosarkom, pulmoner kapiller hemanjiyomatozis gibi bazı durumlarda yalancı perfüzyon defekti saptanabilir (133). Normal bir perfüzyon paterni cerrahi uygulanabilecek kronik tromboembolik hastalık tanısını dışlar. V/P sintigrafisinin KTEPH tanısı için duyarlılığı %96, özgüllüğü %90 civarındadır (1).

KTEPH için pulmoner vasküler görüntülemedeki amaç hastalığın ulaşılabilir bir yerde olduğunu görmektir. Santral pulmoner arterlerden segmental dallara kadar kronik tromboembolik hastalığı tespit edebilmek için görüntüleme kalitesi yeterli olmalıdır. Vasküler görüntüleme BTPA, MR ve pulmoner anjiyografi ile yapılabilir.

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) akut pulmoner emboli tanısında sık kullanılan bir yöntem olup, KTEPH'de sensitivitesi konvansiyonel anjiyografiye göre daha düşüktür. KTEPH'de görülen karakteristik bulguları akut

PTE'den farklıdır. BTPA'da tam veya parsiyel vasküler tıkanıklıklar, vasküler damar kalınlaşmasını taklit eden organize trombüsler, eksantrik dolma defektleri ya da ani damar sonlanması izlenebilir (134). Ayrıca intralüminal dolum defekti, trombüsün damar duvarına paralel seyretmesi ve geniş aç yapması, web ve bant gibi sekel değişiklikler, mozaik perfüzyon, trombüs içerisinde rekanalizasyon ve kalsifikasyon gibi bulgular da görülebilir. BTPA akciğer parankimini, havayollarını, mediasteni, plevra ve göğüs duvarının görüntülenmesinde de faydalıdır. Trombüsler organize olup endotelize olduklarında BTPA'da görülemeyebilir bu yüzden BT bulguları tanı koymada ve hastayı cerrahiye yönlendirmede tek başına yeterli değildir. BTPA'da KTEPH lehine bulgu olmaması tanıyı dışlamaz (8).

Manyetik rezonans (MR), KTEPH tanısı koymaktan daha çok sağ ventrikül fonksiyonunu ve tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılır. Kardiyak MR sağ kalp fonksiyonlarını değerlendirmede, anatomik anormallikleri ayırtetmede, ayrıca sağ ventrikül volümleri, sol ventrikül septal yaylanması, kas kütlesi ve strokevolüm ölçümünde kullanılabilir. EKO'su suboptimal yapılabilmiş hastalarda radyasyon ve iyonize kontrasta maruz olmadan pulmoner anjiyografi görüntüleme imkanı sağlar (135).

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi KTEPH tanısında altın standart yöntem olup, organize tromboembolinin yaygınlığını ve proksimal yerleşimini saptamada olguda en güvenilir yöntemdir. Pulmoner arterlerde vasküler ağ görünümü (web), band benzeri daralmalar, intimal düzensizlik, poş şeklini almış defektler ve ani açılanmalar KTEPH lehine sık izlenen bulgulardır (136).

Sağ kalp kateterizasyonu PHT şiddetini ve kardiyak disfonksiyon derecesini ölçer ve cerrahi riskini değerlendirir. Orta derecede pulmoner hipertansiyonu olup anjiyografi ile hastalığın proksimal yayılımını tam açıklayamadığı olgularda ve ciddi pulmoner hipertansiyonu olup sadece anjiyografik bulgularla cerrahi önerilemeyen olgularda cerrahinin hemodinamik olarak yararlı olabileceğine karar vermede kullanılan bir yöntemdir (137). Sağ kalp kateterizasyonu ile PHT tanısı kesinleştirilir (138).

En az üç aylık etkin antikoagülasyona rağmen aşağıdaki kriterlerin varlığında KTEPH tanısı kesinleşir:

1. Pulmoner hipertansiyon semptomlarının bulunması

2. Sağ kalp kateterizasyonunda ortalama PAB ≥ 25 mmHg, Pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) ≤ 15 mmHg, veya ölçülemeyen PKUB olması

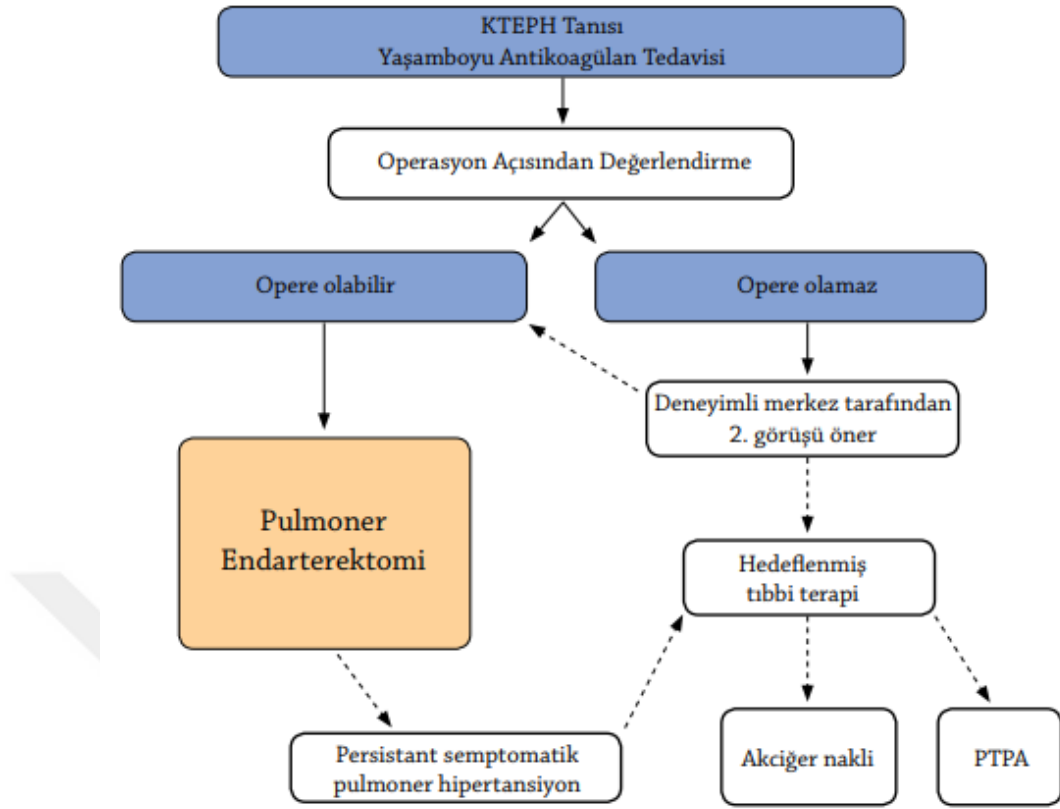
3. Pulmoner arterlerde (ana, lobar, segmenter, veya subsegmenter) kronik/organize trombüs/embolinin görüntülenmesi (139).

Özetle KTEPH’de tanı konusundaki öneriler aşağıdaki gibidir:

- PHT’lu hastalarda V/P sintigrafisi kronik tromboembolik hastalıkta tercih edilen ve önerilen tarama testidir. Tarama için BTPA kullanılması distal hastalığı olan hastaların yanlış PAH tanısı almasına ve KTEPH tanısının atlanmasına neden olabilir.
- Pulmoner anjiyografi tromboembolik hastalığın cerrahi açısından değerlendirilmesi ve tanısının doğrulanması için altın standart olarak kalmaya devam etmektedir.
- Yüksek kalitede multidetektör BTPA, KTEPH konusunda uzman merkezlerde pulmoner anjiyografiye uygun alternatif olabilir (140).

2.2.6. Tedavi

KTEPH’te tedavi kararı (Göğüs Hastalıkları, Kardiyoloji, Cerrahi ve Radyoloji uzmanlarından oluşan) multidisipliner bir yaklaşımla verilmelidir. Şekil 7’de KTEPH tanılı hastada tedavi yaklaşımı gösterilmiştir.



Şekil 7. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda tedavi şeması (140).

2.2.6.1. Cerrahi Tedavi

Cerrahi için uygun hastayı değerlendirme deneyimli PHT merkezlerinde yapılmalıdır. Operasyon planlanan olgularda kronik tromboembolik hastalık cerrahi olarak ulaşılabilir olmalıdır.

Trombüsün lokalizasyonu, damar tıkanıklığının boyutu, hemodinamik uyum operasyona uygun hasta belirlemede önemlidir. Radyolojik görüntüleri yorumlama ve postoperatif hemodinamik sonucu tahmin etme çoğunlukla subjektiftir ve klinik tecrübeye dayanır.

Pulmoner endarterektomi (PEA), en iyi cerrahi seçenek olarak kabul edilir; damar açıklığını sağlayarak pulmoner basınçları düşürmek ve RV fonksiyonlarını iyileştirmek için kronik intravasküler skar dokusunun cerrahi olarak uzaklaştırıldığı bir prosedürdür. Kronik tromboembolik materyal fibrotik yapıda ve vasküler duvarla

birleşmiş olduğundan sadece embolektomi yapılması yeterli değildir, organize trombüsün endarterektomi ile medyaya dek damar duvarından temizlenmesi gerekir. Aksi durumda sağ ventrikül ardyükünde değişme olmamaktadır. Pulmoner tromboendarterektomi, KTEPH’de mortaliteyi önleyen tek tedavi yöntemidir.

PEA endikasyonları şu şekildedir:

- (i) New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıf III ya da IV;
- (ii) ameliyat öncesi pulmoner vasküler direncin 300 dyn/sn/cm5 üzerinde olması;
- (iii) ana, lobar ya da segmental pulmoner arterlerde cerrahi olarak ulaşılabilir trombüslerin olması;
- (iv) eşlik eden ağır bir hastalık bulunmaması.

Ancak KTEPH’li hastaların yaklaşık %20-40’ı cerrahiye uygun değildir (141).

Pulmoner tromboendarterektomide kardiyopulmoner bypas uygulanır ve her iki akciğere ait santral pulmoner damarlara ulaşmak için mediyan sternotomi uygulanır. 20 santigrad dereceye soğutma ile dolaşımın durması sağlanır. Subsegmental dallara diseksiyonla birlikte tam bir endarterektomi yapılabilmesi için açık bir operasyon alanı sağlamaya yönelik derin hipotermik dolaşım durması (DHCA) gereklidir. Bu tekniğin güvenli ve tekrarlanabilir olduğu kanıtlanmıştır ve PEA cerrahisini uygulayan çoğu merkezde kullanılmaktadır (140).

Bu işlemde uygun hasta grubu, ortalama PAB ve PVD değerleri yüksek olan, ana pulmoner arterlerde ve segmenter arter proksimalinde organize trombüs olan hastalardır. Tromboembolektomiye giden hastalarda PVD sıklıkla >300 dyne/sn/cm5’dir. Post operatif mortalite riskini artırabilecek ek hastalıklar varlığında yarar-zarar analizi yapılarak karar verilir (142).

Pulmoner anjiyografide cerrahi olarak ulaşılabilir bir kronik trombüs görülmesi kesin cerrahi endikasyondur. PEA, trombüsler periferik ve küçük damar vaskülopatisi ağırlıktaysa kontrendikedir. Cerrahi tekniklerle ana pulmoner arter ve lobar arterlerde yerleşmiş proksimal segmental damarlara uzanım gösteren organize trombüsler çıkarılabilmektedir. Segmental düzeydeki trombüsün çıkarılması ise daha fazla cerrahi deneyim gerektirmektedir. Tromboembolinin cerrahi olarak başarıyla çıkarılması pulmoner basıncı ve sağ ventrikülün ardyükünü azaltacaktır (131).

Cerrahi mortalite %2,2 – 11,4 olup en önemli iki komplikasyonu kalıcı PHT ve reperfüzyon akciğer hasarıdır. PEA sonrası hastaların %5-33'ünde, persistan-kalıcı pulmoner hipertansiyon devam edebilir (143). Erken postoperatif dönemde bu iki komplikasyon mortalitenin en önemli nedenidir. Mortalite cerrahi deneyimle doğrudan ilişkili olup, hastanın fonksiyonel sınıfının IV olması, >70 yaş, cerrahi öncesi pulmoner vasküler direncin ciddiyeti, sağ kalp yetersizliğinin varlığı (sağ atriyal basınç yüksekliği ile ilişkili olarak), morbid obezite ve pulmoner hipertansiyonun süresi mortaliteyi etkileyen faktörlerdendir (144).

KTEPH için yapılan PEA'nın erken yıllarında mortalite oranı modern çağda görülenden daha yüksekti. Zamanla PH'da farkındalığın artışıyla KTEPH klinik deneyiminde ve bilimde gelişmeler oldu. KTEPH tanısı konulan hastaların artan talebine yetişmek için, yeni merkezler PEA cerrahisini uygulamaya başladı. Deneyimli ve oturmuş merkezler daha çok cerrahi girişim yapıp tecrübelerini arttırmaya ve operasyon sonrası sonuçlarını iyileştirmeye başladı. Bu gelişmelerle birlikte Kaliforniya Dana Point'teki dördüncü Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda, %7'den az hastane içi mortalite oranı hedefine ulaşma, PEA yapılan merkezler için uzlaşma önerisi haline getirildi (145).

Cerrahi tedavi ile ilgili güncelleme önerileri özetle:

- KTEPH tedavisinde PEA standart ve önerilen operasyon tekniği olarak kalmaya devam etmektedir.
- PEA sonrası ciddi komplikasyonları gelişen hastalarda ECMO destekleyici önlem olarak yararlı olabilir ve PEA merkezlerinde standart bir bakım olarak kullanılmalıdır.
- Perkütan pulmoner anjiyoplastinin rolü ileri değerlendirme gerektirir ve KTEPH tedavisi için PEA'nın yerini almamalıdır.
- Deneyimli PEA cerrahı ve KTEPH hekimlerinden oluşan KTEPH ekibi alternatif tedaviler düşünülmeden önce opere edilebilirliği değerlendirmelidir. Toplum sağlayıcıları ve KTEPH merkezleri arasında yakın çalışma işbirliği gereklidir (140).

2.2.6.2. Medikal Tedavi

KTEPH’de cerrahi tedavi yerine medikal tedavi aşağıdaki hasta gruplarında düşünülmelidir:

1. Küçük damar vaskülopatisi ve/veya distal trombüsleri olduğu için PEA kontrendike olanlar (periferik hastalık),
2. PEA için uygun oldukları halde hemodinamisi bozuk hastalar, (Bu hastalara medikal tedavi başlanır (köprü tedavisi) ve kısa süre sonra PEA için yeniden değerlendirilir. Hemodinamik bulgularda düzelme elde edilmişse gecikmeden PEA yapılmalıdır.)
3. PEA sonrası pulmoner hipertansiyonu kalıcı olanlar (persistan PHT),
4. Postoperatif mortalite riskini artırabilecek önemli ek hastalıkları olanlar,
5. PEA kabul etmeyen hastalar.

KTEPH ve PAH’ın patogenezindeki bazı ortak bulgular nedeniyle, PAH spesifik tedavilerin KTEPH’li hastalarda kullanımıyla ilgili 4 tane randomize kontrollü çalışma yapılmıştır (146-149). Bu çalışmalarda bosentan, sildenafil, iloprost ve riociguat kullanılmıştır. Çalışmalarda bazı olumlu sonuçlar alınsa da, anlamlı hemodinamik ya da klinik sağlanamadığından bu ilaçların KTEPH tedavisinde endikasyonları yoktur. Çözünür guanilat siklaz stimülatörü olan riociguat Avrupa, Amerika ve ülkemizde KTEPH tedavisinde endikasyon onayı olan tek ilaçtır. Yapılan CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial-1) çalışmasında fonksiyonel kapasite ve hemodinamik bulguları düzelttiği, PVD ve NT-proBNP’yi azalttığı, 6 dakika yürüme mesafesini artırdığı gözlenmiştir. Tedaviye günlük 3x0,5 mg ile başlanmalı, titre edilerek optimum doz olan 3*2,5 mg’a çıkılmalıdır.

Nüksleri engellemek amacı ile medikal tedavi başlanan ya da PEA yapılmış olan hastalar ek olarak oral antikoagülan ilaç kullanmalıdır (31).

KTEPH de tıbbi tedavinin rolüyle ilgili öneriler özetle;

-Hastanın cerrahiye uygunluğunun KTEPH’de kritiktir ve sadece deneyimli KTEPH ekibi tarafından yapılmalıdır.

-İnopere KTEPH ve PEA sonrası gelişen rezidü hastalık için medikal tedavi önerilir. Riociguat o endikasyonlar için pozitif birincil sonlanım noktaları gösteren ilk ilaçtır.

-Opere olabilen KTEPH vakaları gecikme olmadan PEA için sevk edilmelidir (140)

KTEPH’de tanının hızla konulması ve tedaviye hemen başlanması gerekir. Tedavi edilmeyen olguların 10 yıllık sağkalım oranı ortalama PAB 30-40 mmHg olanlarda %50, 41-50 mmHg olanlarda %20, 50 mmHg üzerinde olanlarda %5 olarak gözlenmiştir (122).

Sonuç olarak KTEPH’de ana tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi tedavi hemodinamide, fonksiyonel kapasitede ve yaşam süresinde iyileşme sağlar. KTEPH’in doğal seyrinin daha iyi anlaşılması ve cerrahi için uygun vakaları belirleyebilen merkezlerin başarısına bağlı olarak yıllar içerisinde PTE’ye bağlı mortalite azalmıştır. Cerrahi dışı tedavilerin KTEPH’deki rolü tam belirlenememiştir. PAH modifiye ajanların kullanımı endarterektomiye uygun olmayan hastalarda endike olabilir, fakat hemodinamideki ve fonksiyonel durumdaki kısa vadeli katkılarına rağmen mortalite yüksek seyretmektedir. Medikal tedaviler PEA sonrası rezidüel PHT’da kullanılabilir. Ancak preoperatif kullanım PEA için uygun hastalarda cerrahi şansını kaybettirdiğinden tavsiye edilmemektedir (150).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA POPULASYONU

Ocak 2014 ve Ocak 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi acil servisine ve göğüs hastalıkları polikliniğine müracaat eden ve BTPA ile akut PTE tanısı konulan hastalar retrospektif olarak incelendi. Dosyalar hastane bilgi yönetim sisteminden Alpdata Medikal Bigi Sistemi kullanılarak ICD-tanı kodlamasına göre “I-26 = Pulmoner Embolizm” kodu ile tarandı. PTE tanısı konmuş hastaların protokol numaralarına ulaşıldı. Hastaların epikrizleri, laboratuvar sonuçları ve radyoloji sonuçları incelendi. Hasta dosyalarında eksik verileri olan ve 16 yaşından küçük olan hastalar ile taburculukları sonrası herhangi bir nedenle 3, 6, 12 aylardaki takiplerine gelemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kalan 182 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar minimum 1 yıl süreyle takip edildi.

Çalışmaya alınan hastaların başvuru anındaki demografik bilgileri, başvuru şikayetleri, PTE ile ilişkili risk faktörleri, ek hastalıkları, D-dimer (kantitatif-PCR), Troponin, akciğer grafisi bulguları, klinik olasılık skorlamaları (Wells, Modifiye Genova), EKO ve alt ekstremitte venöz Doppler USG bulguları, BTPA’da PTE tutulum yeri ve yaygınlığı, PESI, sPESI skorları, tedavi yöntemleri ve tedavi süreleri kayıt altına alındı.

BTPA, EKO ve alt ekstremitte venöz Doppler USG tetkiklerinin hem başvuru sırasında hem de takiplerinin 3, 6, 12. aylarındaki sonuçları kayıt altına alındı.

2015 TTD Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaş Raporuna göre nonmasif (düşük riskli) PTE grubuna giren ve kontrendikasyonu olmayan hastalara kiloya göre uygun dozda DMAH tedavisi başlanmıştı. İlk 24 saatte (engel bir durum olmadıkça) tedaviye VKA eklenmişti. INR takipleri yapılarak, en az 5 gün birlikte verildikten ve INR değeri ardışık iki gün etkin aralıkta (2-3) seyrettikten sonra DMAH tedavisi kesilmişti. Varfarin tedavisi açısından kontrendikasyonu bulunan hastalarda idame tedaviye DMAH ile devam edilmişti. Efektif INR düzeyinin sağlanamadığı hastalarda yeni oral antikoagülan (YOAK) tedavisine geçilmişti.

Şok, hipotansiyon, ağır hipoksemi, taşikardi, EKO'da sağ yetmezlik bulguları mevcut olan masif PTE grubuna giren hastalara kontrendikasyon olup olmadığı kontrol edilerek, hasta ve yakınlarının onamı alınarak acil serviste trombolitik tedavi uygulanmıştı (tPA:100mg/2sa IV infüzyon). İdame tedaviye geçiş, diğer hastalarda olduğu şekilde VKA veya DMAH tedavisi (etkin INR sağlanamaması halinde YOAK) ile sağlanmıştı.

Kazanılmış risk faktörleri olan hastalara en az 3 ay antikoagülan tedavi verilmişti. İdiopatik PTE varlığında 6 ay antikoagülan tedavi uygulanmıştı. Aktif kanser varlığı, tekrarlayan VTE öyküsü olması, hereditör trombofili gibi kalıcı risk faktörleri bulunan hastalarda kanama ve tromboz riski açısından yıllık takiplerine göre uzun süreli sekonder profilaksi planlanmıştı. DVT pozitifliği olan hastalarda rezidü trombüs varlığı durumunda, tekrarlayan VTE riski nedeniyle tedavi süresinin uzatılması ile ilgili değerlendirmeler yapılmış; kalp damar cerrahisi uzman görüşü de alınarak tedavi uzatılmıştı.

3.2. TAKİP

Akut PTE tanılı hastaların BTPA, EKO ve alt ekstremitte venöz Doppler USG tetkiklerinin hem başvuru sırasında hem de takiplerinin 3, 6, 12. aylarındaki sonuçları kayıt altına alındı.

Ekokardiyografi (EKO): İnceleme her seferinde Philips İE33 cihazı ile iki boyutlu, klasik ve doku Doppler'i olarak 3.4 MHz transdüser probu kullanılarak uzman klinisyen tarafından yapılmıştı. Ejeksiyon fraksiyonu ve PABs ölçümü ve diğer bulgular açısından (sağ boşluklarda genişleme, septal deviasyon vs.) değerlendirmeler yapılmış ve raporlanmıştı. PABs; Doppler EKO kullanılarak, Bernoulli denklemi kullanılarak sağ atrial basınca ek olarak triküspit regürjitasyon basınç gradiyenti ($TIPG \frac{1}{4} 4 - \text{tricuspid regurgitation velocity}^2$) değerlendirilerek hesaplanmıştı.

Hastaların PTE tanısı aldıkları zaman ölçülen ve 3, 6, 12. aylardaki takipleri sırasında ölçülen PABs değerleri kayıt altına alındı. Pulmoner hipertansiyon açısından $PABs < 37$ mmHg düşük olasılıklı, $37 < PABs < 50$ mmHg orta olasılıklı, $PABs > 50$ mmHg yüksek olasılıklı olarak değerlendirildi (151). Üç aydan fazla etkin antikoagülan kullanımına rağmen PABs değeri 37'nin üzerinde olan hastalarda

pulmoner hipertansiyon semptomlarının varlığı ve BTPA'da pulmoner arterlerde kronik trombüs izlendiği durumda KTEPH açısından değerlendirmek üzere V/P sintigrafisi ile tarama yapıldı. V/P sintigrafisi herhangi bir nedenle yapılamayanlar BTPA sonucu ile KTEPH açısından değerlendirmeye alındı. V/P sintigrafisinde mismatch perfüzyon defektleri ya da BTPA'da KTEPH ile uyumlu bulgular görülmesi halinde hastalara antikoagülan tedavisi düzenlenerek sağ kalp kateterizasyonu planlandı. Sağ kalp kataterizasyonunda ortalama pulmoner arter basıncı ≥ 25 mmHg, pulmoner kapiller uç basıncı ≤ 15 mmHg olması durumunda KTEPH tanısı doğrulandı. Sağ kalp kataterizasyonu için yazılı onam alınamayan veya hemodinamik bozukluk, komorbiditeler nedeniyle invaziv girişimin uygun görülmediği hastalara; en az üç ay antikoagülan kullanım sonrası PABs >50 olması, BTPA'da veya V/P sintigrafisinde KTEPH ile uyumlu bulgular izlenmesi halinde KTEPH tanısı konuldu (151,152).

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA): Olguların BT görüntülemesi çok kesitli (128 dedektör 128 kesit) BT cihazı ile (OPTIMA 660 M40 GT1700 HINO) yapılmıştı. Kontrast madde enjeksiyonu otomatik BT enjektörü (SINO Power-D) ile yapıldı. Tüm hastalara 45 ml kontrast madde, enjeksiyon hızı 4 ml/sn olacak şekilde verilmişti. Hastalarda non-iyonik kontrast madde olarak iyobitridol kullanılmıştı. Bütün olguların görüntüleri konusunda uzman radyologlar tarafından değerlendirilmiş ve raporları geriye dönük olarak hastane bilgi sisteminden elde edilmişti. Hastaların PTE tanısı aldıkları zaman yapılan ve 3, 6, 12. aylardaki takipleri sırasında yapılan BTPA raporları kayıt altına alındı. BTPA, çalışmamız sırasında, PTE tanısı ve KTEPH şüphesi olan hastalarda kullanıldı. Pulmoner arterler ve dallarında en az bir dolum defekti raporlanması halinde PTE tanısı konuldu. Üç aydan fazla etkin antikoagülan kullanımına rağmen hastaların 3, 6, 12. aylardaki takiplerinde BTPA'da rezidü trombüsün devam etmesi veya BTPA'da KTEPH ile uyumlu bulguların (intralüminal dolum defekti, trombüsün damar duvarına paralel seyretmesi ve geniş açı yapması, web ve bant gibi sekel değişiklikler, mozaik perfüzyon, trombüs içerisinde rekanalizasyon ve kalsifikasyon vs.) raporlanması halinde hasta KTEPH şüphesi ile ileri değerlendirmeye alındı. EKO'da PABs değeri 37'nin üzerinde olan hastalarda V/P sintigrafisi ile tarama yapıldı. V/P sintigrafisi herhangi bir nedenle yapılamayanlar BTPA sonucu ile

KTEPH açısından değerlendirmeye alındı. V/P sintigrafisinde mismatch perfüzyon defektleri ya da BTPA'da KTEPH ile uyumlu bulgular görülen hastalara sağ kalp kateterizasyonu planlandı. Sağ kalp kataterizasyonunda ortalama pulmoner arter basıncı ≥ 25 mmHg, pulmoner kapiller uç basıncı ≤ 15 mmHg olması durumunda KTEPH tanısı doğrulandı. Sağ kalp kataterizasyonu için yazılı onam alınamayan veya hemodinamik bozukluk, komorbiditeler nedeniyle invaziv girişimin uygun görülmediği hastalara; en az üç ay antikoagülan kullanım sonrası PABs >50 olması, BTPA'da veya V/P sintigrafisinde KTEPH ile uyumlu bulgular izlenmesi halinde KTEPH tanısı konuldu(151,152).

Alt ekstremité venöz renkli Doppler ultrason: Bilateral alt ekstremité venöz dopler ultrasonografisi Toshiba Aplio 500 model cihazı ile 10 Hz'lık prob kullanılarak radyoloji uzmanı tarafından yapılmıştı. Ana femoral ven, büyük safen ven bileşkesi, proksimal, orta ve distal süperfisyal femoral ven, derin femoral ven ve popliteal ven rutin olarak incelenmişti. Venöz Doppler USG'de trombüsün direkt görülmesi, venöz yapılarda akım alınmaması, kalibrasyon azalması, komprese olmaması, ögmentasyona cevabın olmaması DVT için tanı kriteri olarak belirlenmiştir.

Sağ kalp kataterizasyonu: Sağ femoral vene 6 French katater yerleştirildikten sonra pigtail katater ile öncelikle sağ atrium sonrasında sırasıyla sağ ventrikül, sol pulmoner ve sağ pulmoner arter hemodinamik ölçümleri yapılmıştır. Sağ kalp kataterizasyonu sırasında pulmoner arterlere kontrast olmayan bir madde verilerek pulmoner anjiyografi yapılmıştır.

Araştırmanın yapıldığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 19.02.2018 tarihinde karar no: 46/12 olarak etik onay alınmıştır.

3.3. İSTATİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analiz için IBM SPSS (Statistics Programme for Social Scientists) 20 (USA) programı kullanıldı. Sürekli veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma olarak verildi. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U

testi; normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında ise Student t testi kullanıldı. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisherin Exact testi; bağımlı kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Cohran'ın Q testi kullanıldı. KTEPH tanısını koymada kullanılacak testlerin cut-off değerinin belirlemek için ROC analizi yapıldı, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 62 ($\pm 16,5$) olup, 71'i (%39) erkek 111'i (%61) kadın idi. Sigara kullanan 48 (%26,4) hasta mevcuttu. Pulmoner tromboemboli açısından hastaların 130'unda (%71,4) kazanılmış, 16'sında (%8,8) ise genetik risk faktörü varken; 36'sı (%19,8) idiyopatik PTE olup herhangi bir risk faktörü tespit edilmedi.

PTE tanılı hastaların 175'ine başlangıç tedavisi olarak DMAH başlanılmıştı. Şok veya hipotansiyon tablolarıyla başvuran, hemodinamik olarak unstabil olan 7 (%3,8) hastaya trombolitik tedavi uygulanmıştı. Başlangıç tedavisinden sonra idame tedaviye hastaların 129'unda (%70,9) VKA, 43'ünde (%23,6) DMAH, 10'unda (%5,5) YOAK ile devam edilmişti. Hastaların 95'ine (%52,2) 3-6 ay süre ile, 87'sine (%47,8) ise 6 aydan uzun süre antikoagülan tedavi verilmişti. Çalışmaya alınan toplam 182 hastanın demografik özellikleri tablo 15'de gösterildi.

Tablo 15. Demografik özellikler.

	n:182	% veya ss
Yaş, ortalama (ss)	62	$\pm 16,5$
Cinsiyet, n(%)		
Erkek	71	39
Kadın	111	61
Sigara kullanan, n (%)	48	26,4
Risk faktörleri		
Kazanılmış risk faktörü	130	71,4
Genetik risk faktörü	16	8,8
İdiyopatik	36	19,8
İdame tedavi		
VKA	129	70,9
DMAH	43	23,6
YOAK	10	5,5
Tedavi süresi		
3-6 ay	95	52,2
6aydan uzun	87	47,8

(ss: Standart sapma, VKA: Vitamin K antagonisti, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, YOAK: Yeni oral antikoagülanlar)

PTE tanılı 182 hastanın 146'sında (%80,2) risk faktörü varlığı tespit edildi. Hastalarda en sık görülen risk faktörleri ileri yaş(>60), malignite ve geçirilmiş VTE öyküsü idi. Hastaların PTE açısından risk faktörleri tablo 16'da gösterildi.

Tablo 16. Risk Faktörleri.

	n	%
Yaş (>60)	91	50
Malignite	28	15,3
Geçirilmiş VTE öyküsü	26	14,3
Majör cerrahi	21	11,5
Trombofili	16	8,8
İmmobilizasyon	15	8,2
Alt ekstremité fraktürü	14	7,7
Miyokard infarktüsü	12	6,6
KKY	7	3,8
Oral kontraseptif kullanımı	6	3,3
Obezite	5	2,7
Behçet	4	2,1
Polistemia vera	3	1,6
ITP	1	0,54

(VTE: Venöz tromboemboli, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, ITP: Immün trombositopenik purpura)

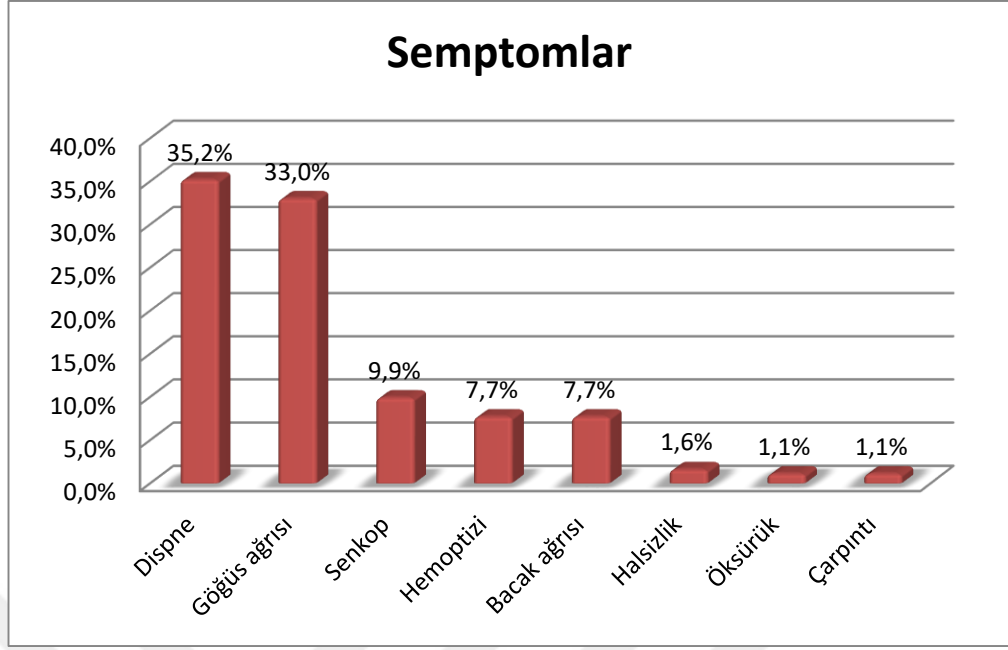
Hastaların PTE'ye eşlik eden hastalıkları tablo 17'de gösterilmiş olup, eşlik eden hastalıklar sırası ile hipertansiyon(n=47, %25,8), koroner arter hastalığı(n=26, %14,3), kronik akciğer hastalığı (n=25, %13,7), malignite (n=17, %9,3), diyabetes mellitus(n=14, %7,7), konjestif kalp yetmezliği (n=8, %4,4), kronik böbrek yetmezliği (n= 7, %3,8), serebrovasküler hastalık(n=4, %2,2), Behçet (n=4, %2,2), polistemia vera (n=3, %1,5), AF (n=3, %1,5), sistemik lupus eritematozus (n=1, %0,5) ve immün trombositopenik purpura(n=1, %0,5) idi.

Tablo 17. Eşlik eden hastalıklar.

	n	%
Hipertansiyon	47	25,8
Koroner arter hastalığı	26	14,3
Kronik akciğer hastalığı	25	13,7
Malignite	17	9,3
DM	14	7,7
KKY	8	4,4
KBY	7	3,8
SVO	4	2,2
Behçet	4	2,2
Polistemia vera	3	1,5
AF	3	1,5
SLE	1	0,5
ITP	1	0,5

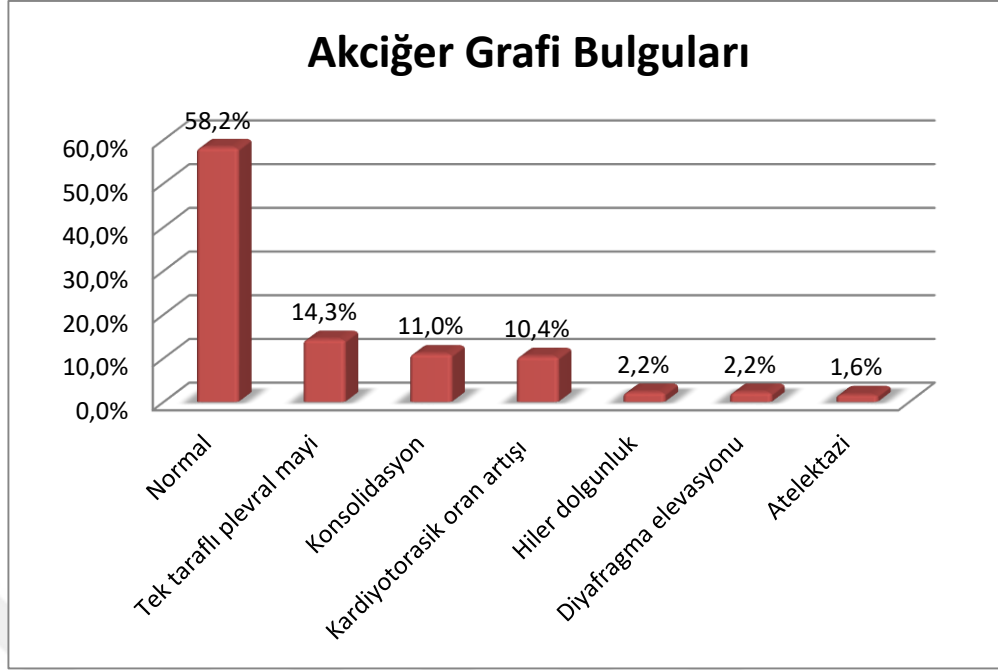
(DM: Diyabetes mellitus, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, SVO: Serebrovasküler olay, AF: Atrial fibrilasyon, SLE: Sistemik lupus eritematozis, ITP: Immün trombositopenik purpura)

Hastaların başvuru anındaki semptomları sırası ile dispne (n=64, %35,2), göğüs ağrısı (n=60, %33), senkop (n=18, %9,9), hemoptizi (n=14, %7,7), bacak ağrısı (n=14, %7,7), halsizlik (n=3, %1,6), öksürük (n=2, %1,1), ve çarpıntı (n=2, %1,1) idi. Hastaların başvuru anındaki semptomları şekil 8’ de gösterilmiştir.



Şekil 8. Hastaların başvuru anındaki semptomları.

Hastaların 106'sında (%58,2) başvuru anında çekilen akciğer grafisi bulguları normal olup; 26 (%14,3) hastada tek taraflı plevral mayi, 20 (%11,0) hastada konsolidasyon, 19 (%10,4) hastada kardiyotorasik oran artışı, 4 (%2,2) hastada hiler dolgunluk, 4 (%2,2) hastada diyafragma elevasyonu, 3 (%1,6) hastada atelektazi izlendi. Hastaların başvuru anındaki akciğer grafi bulguları Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Hastaların başvuru anındaki akciğer grafi bulgular.

Hastaların bakılan laboratuvar değerleri tablo 18’de gösterildi. Hastaların ortalama troponin değeri 0,2 ($\pm 0,44$), D-dimer değeri 3153 ($\pm 6741,2$) idi.

Tablo 18. PTE hastalarında laboratuvar değerleri.

	n	Ortalama (ss)
Troponin	98	0,2 ($\pm 0,44$)
D-Dimer	135	3153 ($\pm 6741,2$)

Hastaların semptom, bulgu ve risk faktörleri değerlendirilerek hesaplanan PTE olasılık skorları tablo 19’da sunulmuştur. Ortalama Wells skoru 4,2 ($\pm 1,7$), Genova skoru ise 5,6 ($\pm 2,9$) idi. Wells skoru için risk sınıflaması yapıldığında hastaların 10’u (%5,5) düşük, 138’i (%76,2) orta, 33’ü (%18,2) yüksek risk sınıfında idi. Genova skoru için risk sınıflaması yapıldığında hastaların 47’si (%26,1) düşük, 110’u (%61,1) orta, 23’ü (%12,8) yüksek risk sınıfında idi.

Tablo 19. PTE olasılık skorları.

	Wells	Genova
Skor(ortalama+ss)	4,2 ($\pm$ 1,7)	5,6 ($\pm$ 2,9)
Risk		
Düşük risk, n (%)	10 (5,5)	47 (26,1)
Orta risk, n (%)	138 (76,2)	110 (61,1)
Yüksek risk, n (%)	33 (18,2)	23 (12,8)

Hastaların radyolojik tetkik ve bulguları tablo 20’de verildi. Yapılan alt ekstremitte venöz Doppler USG’de DVT saptanan 76 (%41,8) hasta mevcuttu. Toraks BT görüntülemesi yapılan 179 hastanın 43’ünde (%24) ana pulmoner, 136’sında (%76) lobar, segmenter ve subsegmenter emboli tespit edildi. Pulmoner tromboemboli 91 (%50,8) hastada bilateral, 88 (%49,2) hastada ise unilateral yerleşimli idi.

Tablo 20. Radyolojik tetkikler ve bulgular.

	n	%
Alt ekstremitte RDUS’da DVT		
var	76	41,8
yok	106	58,2
BTPA’da emboli yerleşimi		
Ana pulmoner arter	43	24
Lobar, segmenter, subsegmenter arterler	136	76
Bilateral pulmoner arter tutulumu	91	50,8
Unilateral pulmoner arter tutulumu	88	49,2

Hastaların tanı anındaki EKO bulguları tablo 21’de sunulmuştur. Hastaların PABs ortalaması $36\pm 16,0$ mmHg, ortalama EF yüzdesi $59\pm 7,2$ idi. Kalp sağ boşluklarında genişleme saptanan 17 (%9,3) hasta vardı.

Tablo 21. PTE hastalarında tanı anındaki EKO bulguları.

	Ortalama+ss	(Min-maks)
PABs (mmHg)	36 ($\pm$ 16,0)	(15-100)
EF(%)	59 ($\pm$ 7,2)	(25-70)
Sağ boşluklarda genişleme, n(%)	17 (9,3)	-

Hastaların PESI (pulmoner emboli şiddet indeksi) ve sPESI (basitleştirilmiş PESI) değerleri 2015 ESC Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi kılavuzuna göre hesaplanmış olup, tablo 22’de gösterilmiştir. PESI düşük hasta sayısı 105 (%57,7), yüksek hasta sayısı 77 (%42,3); sPESI düşük hesaplanan hasta sayısı 101 (%55,5), yüksek hesaplanan hasta sayısı 81 (%44,5) idi.

Tablo 22. PTE Risk Değerlendirmesi.

		n	%
PESI			
	Düşük	105	57,7
	Yüksek	77	42,3
sPESI			
	Düşük	101	55,5
	Yüksek	81	44,5

Hastaların tanı anı, 3, 6 ve 9’uncu ay PABs ortalamalarının, emboli kategorilerine göre karşılaştırılması tablo 23’de sunulmuştur. Masif, submasif ve non-masif emboli hastalarının tanı anındaki ortalama PABs değerleri sırası ile $40\pm13,7$; $53\pm20,6$; $32\pm12,8$ idi ($p<0,001$). Hastaların 3’üncü ay PABs değerleri sırası ile $37\pm16,3$; $37\pm14,5$; $29\pm8,9$ idi ($p=0,136$). Hastaların 6’ıncı ay PABs değerleri sırası ile $33\pm8,8$; $37\pm17,3$; $29\pm11,3$ idi ($p=0,060$). Hastaların 12’inci ay PABs değerleri sırası ile $46\pm13,9$; $43\pm25,9$; $30\pm12,1$ idi ($p=0,035$). Tanı anındaki PABs

değerleri incelendiğinde submasif gruptaki hastalarda nonmasif gruba göre anlamlı yükseklik tespit edildi ($p<0,001$). On ikinci ay PABs değerleri incelendiğinde masif PTE'li hastaların PABs değerlerinin nonmasif gruba göre anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,035$).

Tablo 23. Hastaların tanı, 3.ay, 6.ay ve 12.ay PABs değerlerinin emboli kategorisine göre kıyaslanması

	PABs (mmHg)			
	Tanı (ortalama+ss)	3 ay (ortalama+ss)	6 ay (ortalama+ss)	12 ay (ortalama+ss)
Masif (n:10)	40±13,7	37±16,3	33±8,8	46±13,9
Submasif (n:26)	53±20,6	37±14,5	37±17,3	43±25,9
Nonmasif (n:139)	32±12,8	29±8,9	29±11,3	30±12,1
p	<0,001	0,136	0,060	0,035

Hastaların tanı anı, 3, 6 ve 12'inci ay PABs ortalamalarının BTPA bulgularına göre kıyaslaması tablo 24'te verilmiştir. Ana pulmoner arter tutulumu olan hastaların tanı anı PABs ortalaması ($42\pm16,5$); lobar, segmenter ve subsegmenter tutulumu olanların tanı anı PABs ortalama değerinden ($34\pm14,9$) belirgin olarak yüksek idi ($p=0,004$). 3, 6 ve 12'inci ay PABs ortalama değerleri her iki grupta benzer idi.

Tablo 24. Hastaların tanı,3.ay, 6.ay ve 12. ay PABs ortalamalarının BTPA bulgularına göre kıyaslanması

	BTPA'da ana pulmoner arter tutulumu n:42				BTPA'da lobar,segmenter ve subsegmenter tutulum olanlar n:140				p			
	Tanı	3 ay	6 ay	12 ay	Tanı	3 ay	6 ay	12 ay	Tanı	3 ay	6 ay	12 ay
PABs (mmHg), (ss)	42±16,5	34±12,0	30±10,2	33±15,6	34±14,9	30±9,9	30±12,6	32±14,0	0,004	0,090	0,929	0,658

Ana pulmoner arter embolisi olan hastaların 3, 6 ve 12'inci ayda çekilen BTPA'larında emboli varlıklarının karşılaştırılması tablo 25'te sunulmuştur. Üçüncü ayda 10 (%23,3), 6'ıncı ayda 8 (%18,6) ve 12'inci ayda 4 (%9,3) hastada emboli mevcuttu (p=0,018).

Tablo 25. Ana pulmoner arter embolisi olan hastaların 3-6 ve 12'inci ay BTPA sonuçlarının emboli varlığı açısından karşılaştırılması.

	3 ay	6 ay	12 ay	p
PTE varlığı, n (%)	10 (23,3)	8 (18,6)	4 (9,3)	0,018

Lobar, segmenter, subsegmenter arter embolisi olan hastaların 3, 6 ve 12'inci ayda çekilen BTPA'larında emboli varlıklarının karşılaştırılması tablo 26'da verilmiştir. Üçüncü ayda 32 (%23,5), 6'ıncı ayda 22 (%16,2) ve 12'inci ayda 12 (%8,8) hastada emboli mevcuttu (p=0,008).

Tablo 26. Lober, segmenter, subsegmenter arter embolisi olan hastaların 3-6 ve 12'inci ay BTPA sonuçlarının emboli varlığı açısından karşılaştırılması.

	3. ay	6. ay	12. ay	p
PTE varlığı, n (%)	32 (23,5)	22 (16,2)	12 (8,8)	0,008

Çalışmaya alınan akut pulmoner emboli tanılı hastaların 3., 6. ve 12. ay kontrol vizitlerinde EKO bulguları, BTPA sonuçları ve alt ekstremitte Doppler USG sonuçları değerlendirildi. En az 3 ay antikoagülan tedavi verilmesi sonrası yapılan EKO değerlendirmelerinde 41 hastada rezidü pulmoner embolinin devam ettiği izlendi. Bu 41 hastadan 3 tanesinde 6.ay, bir tanesinde 12.ay, bir tanesinde de akut pulmoner emboli sonrası üçüncü yıl kontrol EKO'da PABs> 50 mmHg saptandı. Hastalara yapılan V/P sintigrafisinde KTEPH ile uyumlu mismatch defektleri görülmesi üzerine sağ kalp kataterizasyonu açısından hastalar değerlendirmeye alındı. Hastalardan bir tanesinde sağ kalp kataterizasyonu sonucu ortalama PAB 25 mmHg, diğer bir hastada ise 50 mmHg saptanarak KTEPH tanısı doğrulandı. Diğer üç hastadan iki tanesine eşlik eden komorbiditeler nedeniyle kardiyoloji tarafından invaziv kataterizasyon işlemi uygun görülmedi, bir hastadan da yazılı onam alınamadığından dolayı kataterizasyon yapılamadı. Hastalar EKO sonuçları, görüntüleme yöntemleri ve klinikleri baz alınarak KTEPH kabul edildi. KTEPH tanısı alan hastaların tümüne antikoagülan tedavi başlandı. Hastalardan bir tanesine antikoagülan tedaviyle beraber Riociguat başlanıp, uzun süreli oksijen tedavisi almasına rağmen ciddi hipoksisi olması nedeniyle tedaviye iv Epoprostenol eklendi. Köprü tedavisi sonrası hasta dış merkeze pulmoner endarterektomi (PEA) yapılması amacıyla gönderildi. PEA sonrası hastada klinik ve hemodinamik yanıt alındı ancak hasta üç hafta sonra multiorgan yetmezliği nedeniyle exitus oldu. Bir hastaya daha dış merkezde PEA yapıldı ancak hasta perioperatif dönemde üçüncü günde multiorgan yetmezliği nedeniyle exitus oldu. Yine bir hastamız antikoagülan tedavi altındayken ileri yaş nedeniyle exitus oldu. Geri kalan iki hastadan biri Riociguat ile birlikte antikoagülan tedavi almakta olup, diğer hastamıza antikoagülan tedavi ile devam edilmektedir.

Sonuç olarak çalışmaya alınan 182 akut pulmoner embolili hastanın üç ay etkin antikoagülan tedavi sonrası 41 tanesinde rezidü pulmoner emboli devam ediyor olup, bunlardan da 5 tane hastaya KTEPH tanısı kondu. Çalışmamızda akut pulmoner emboli sonrası KTEPH gelişme insidansı %2,7 (182 hastadan 5 tanesi) olarak hesaplandı. KTEPH tanısı alan hastaların özellikleri tablo 27’de gösterildi.

Tablo 27. KTEPH tanılı hastaların özellikleri.

	Cinsiyet	Yaş	Tanı PABs (mmHg)	PTE klinik değerlendirme	Tanı yöntemi	SKK mPAP (mmHg)	Tedavi
Hasta 1	kadın	47	100	submasif	SKK	50	Epoprostenol + Riociguat + Rivaroksaban
Hasta 2	erkek	75	85	submasif	SKK	25	Rivaroksaban + Riociguat
Hasta 3	erkek	74	85	nonmasif	V/P sintigrafisi	-	Rivaroksaban
Hasta 4	kadın	68	70	nonmasif	V/P sintigrafisi	-	Kumadin
Hasta 5	kadın	86	60	nonmasif	V/P sintigrafisi	-	Kumadin

KTEPH tanısı alan 5 hasta ile akut pulmoner emboli sonrası üç ay antikoagülan tedaviye rağmen rezidü pulmoner embolisi devam eden ve KTEPH tanısı almayan grubu oluşturan 36 hasta KTEPH gelişiminde rol oynayabilecek risk faktörleri açısından karşılaştırıldı.

KTEPH tanısı alan ve almayan hasta gruplarının yaş, PTE olasılık skorlarının karşılaştırılması tablo 28’de gösterildi. Gruplar arasında yaş, Wells ve Modifiye Genova skorları açısından belirgin bir fark izlenmedi ($p > 0.05$).

Tablo 28. KTEPH tanısı alanlar ile almayanların yaş ve PTE olasılık skorları açısından karşılaştırılması

	KTEPH(+) n:5	KTEPH(-) n:36	p
Yaş, yıl (ss)	71 ($\pm 14,7$)	63 ($\pm 15,5$)	0,273
Wells skoru	4,5 (3-5)	4,5 (1-9)	0,728
Modifiye Genova skoru	6 (4-7)	6 (3-15)	0,740

KTEPH tanısı alan ve almayan hastagruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması tablo 29’da gösterildi. Gruplar arasında D-Dimer, troponin değerleri açısından belirgin bir fark izlenmedi. KTEPH gelişen hastaların ortalanca CRP değeri KTEPH gelişmeyen hastaların ortalanca değerinden belirgin olarak yüksek saptandı (p:0,042).

Tablo 29. KTEPH tanısı alanlar ile almayanların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	KTEPH(+) n:5	KTEPH(-) n:36	p
D-Dimer	869 (609-892)	1920 (153-17887)	0,222
Troponin	0,06 (0-0,11)	0,02 (0-3,2)	0,935
CRP	31 (12-65)	15 (5-58)	0,042

KTEPH tanısı alanlar ile almayanların cinsiyete göre karşılaştırılmasında gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi (p:1,00)(Tablo 30).

Tablo 30. KTEPH tanısı alanlar ile almayanların cinsiyete göre karşılaştırılması

		KTEPH(+) n:5	KTEPH(-) n:36	p
Cinsiyet				1,00
	Kadın	3 (60)	23 (63,9)	
	Erkek	2 (40)	13 (36,1)	

KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastaların 65 yaş üstü ve 65 yaş altı olarak karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,636)(Tablo 31).

Tablo 31. KTEPH tanısı alanlar ile almayanların yaşa göre karşılaştırılması

		KTEPH(+) n:5	KTEPH(-) n:36	p
Yaş				0,636
	65 yaş ve üzeri	4 (80)	22 (61,1)	
	<65 yaş	1 (20)	14 (38,9)	

KTEPH tanısı alan ve almayan hastalar sigara içme öykülerine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında belirgin bir fark izlenmedi (p:0,336) (Tablo 32).

Tablo 32. KTEPH tanısı alan ve almayan hastaların sigara içme öykülerine göre karşılaştırılması

		KTEPH(+) n:5	KTEPH(-) n:36	p
Sigara				0,336
	Var	3 (60)	12 (33,3)	
	Yok	2 (40)	24 (66,7)	

Komorbidite türlerine göre KTEPH tanısı alan ve almayan hastalar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Gruplar arasında DM, HT, KAH, kronik akciğer hastalığı, malignite görülme sıklığı açısından belirgin bir farklılık izlenmedi (p sırası ile 0,066/1,00/1,00/0,299/1,00).

AF si olan 3 hastanın hepsi KTEPH grubundaydı. AF'si olan hastalarda olmayanlara göre KTEPH tanısı daha yüksek saptandı (p:0,001) (Tablo 33) .

Tablo 33. Komorbiditeler.

		KTEPH(+) n:5	KTEPH(-) n:36	p
DM				0,066
	Yok	3 (60)	34 (94,4)	
	Var	2 (40)	2 (5,6)	
HT				1,00
	Yok	4 (80)	26 (72,2)	
	Var	1 (20)	10 (27,8)	
KAH				1,00
	Yok	4 (80)	28 (77,8)	
	Var	1 (20)	8 (22,2)	
Kronik akciğer hastalığı				0,299
	Yok	3 (60)	29 (80,6)	
	Var	2 (40)	7 (19,4)	
Malignite				1,00
	Yok	5 (100)	32 (88,9)	
	Var	0	4 (11,1)	
AF				0,001
	Yok	2 (40)	36 (100)	
	Var	3 (60)	0 (0)	

Trombofili varlığına göre KTEPH gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi(p:1,00)(Tablo 34). KTEPH gelişen hastalardan sadece bir tanesinde trombofili (Faktör 5 Leiden mutasyonu) tespit edildi.

Tablo 34. KTEPH tanısı alanlar ile almayanların trombofili varlığına göre karşılaştırılması

		KTEPH(+) n:1	KTEPH(-) n:5	p
Trombofili				1,00
	yok	0	2(57,1)	
	var	1 (100)	3(42,9)	

KTEPH gelişen ve gelişmeyen hasta grupları başvuru anındaki klinik değerlendirmelerine göre masif, submasif ve nonmasif olarak sınıflandırıldı, ancak hasta sayısı yetersiz olduğundan gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı (Tablo 35).

Tablo 35. KTEPH tanısı alanlar ile almayanların klinik değerlendirmelerine göre karşılaştırılması

		KTEPH(+) n:5	KTEPH(-) n:36
PTE			
	Masif	0 (0)	3 (8,3)
	Submasif	1 (20)	5 (13,9)
	Non-masif	4 (80)	28 (77,8)

Hastaların BTPA'ları, trombüs lokalizasyonunun ana pulmoner arter veya lobar, segmenter, subsegmenter arterde oluşuna göre değerlendirildiğinde; KTEPH tanılı olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi(p:0,72)(Tablo 36).

Tablo 36. KTEPH tanısı alanlar ve almayanların BTPA’da trombüs lokalizasyonuna göre karşılaştırılması

		KTEPH(+) n:4	KTEPH(-) n:36	p
BTPA’da trombüs lokalizasyonu				0,172
	Ana pulmoner arter	2 (50)	6 (16,7)	
	Lober,segmenter, subsegmenter arterler	2 (50)	30 (83,3)	

Hastaların BTPA’ları, trombüs lokalizasyonunun bilateral ve unilateral damar sisteminde oluşuna göre değerlendirildiğinde; KTEPH tanılı olan ve olmayan grup arasında trombüs lokalizasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p:0,310)(Tablo 37).

Tablo 37. KTEPH tanısı alanlar ve almayanların BTPA’da trombüs tutulum lokalizasyonuna göre karşılaştırılması

		KTEPH(+) n:4	KTEPH(-) n:36	p
BTPA’da trombüs tutulum lokalizasyonu				0,310
	Bilateral (sağ ve sol) pulmoner arter tutulumu	1 (25)	21 (57,3)	
	Unilateral (sağ veya sol) pulmoner arter tutulumu	3 (75)	15 (41,7)	

Hastaların BTPA’ları rezidü trombüs varlığına göre değerlendirildiğinde; KTEPH tanılı hastaların tamamının 12’inci ay BTPA’sında rezidü trombüs varken, KTEPH tanılı olmayan hastaların %21’inde rezidü trombüs mevcuttu (p:0,023). KTEPH tanılı olan ve olmayan grup arasında 6’ıncı ay BTPA’larında rezidü trombüs varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p:0,579)(Tablo 38).

Tablo 38. KTEPH tanısı alanlar ve almayanların BTPA’da rezidü trombüs varlığı açısından karşılaştırılması

		KTEPH(+) n(%)	KTEPH(-) n(%)	p
6.AY				0,579
	VAR	2 (66,7)	13 (43,3)	
	YOK	1 (33,3)	17 (56,7)	
12.AY				0,023
	VAR	3 (100)	4 (21,1)	
	YOK	0 (0)	15 (78,9)	

Hastaların alt ekstremitte venöz renkli Doppler USG’leri rezidü DVT varlığına göre değerlendirildiğinde KTEPH tanılı olan ve olmayan grup arasında rezidü DVT varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p:0,579) (Tablo 39).

Tablo 39. KTEPH tanısı alanlar ve almayanların rezidü DVT varlığı açısından karşılaştırılması

		KTEPH n(%)	Non-KTEPH n(%)	p
DVT-tanı				0,373
	Var	1 (20)	16 (45,7)	
	Yok	4 (80)	19 (54,3)	
DVT-3.ay				0,539
	var	0 (0)	6 (30)	
	yok	4 (100)	14 (70)	
DVT-6.ay				1,00
	var	1 (25)	10 (33,3)	
	yok	3 (75)	20 (66,7)	
DVT-12.ay				1,00
	var	2 (50)	7 (36,8)	
	yok	2 (50)	12 (63,2)	

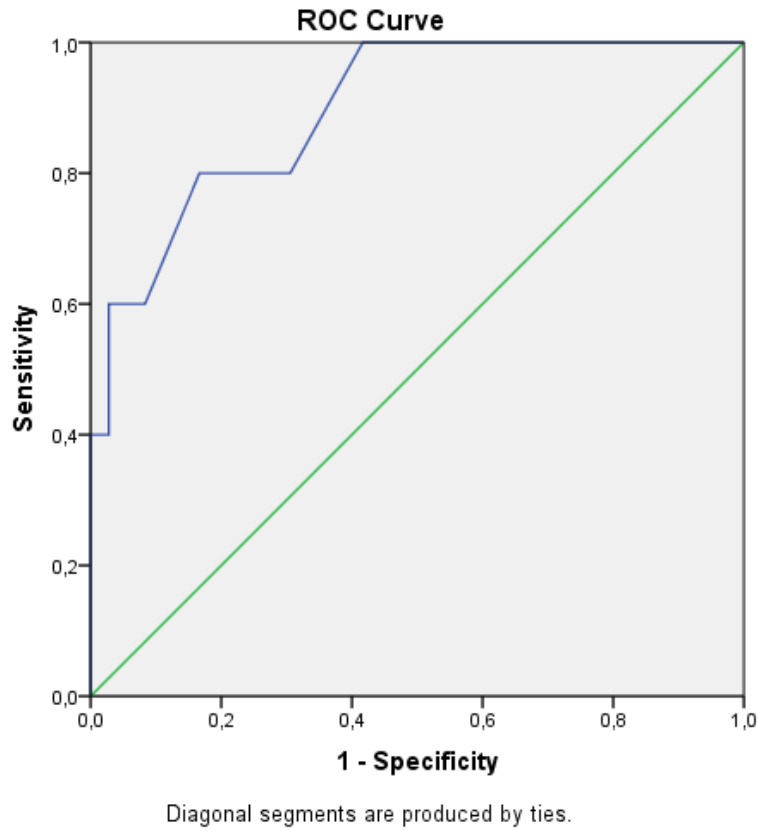
KTEPH tanılı hastaların tanı anı, 3, 6 ve 12’inci ay ortalama PABs değerleri KTEPH tanılı olmayan hastalardan belirgin olarak yüksek saptandı (p sırası ile <0,001/0,043/<0,001/<0,001)(Tablo 40).

Tablo 40. KTEPH tanısı alanlar ve almayan hastaların EKO takiplerine göre PABs bulgularının karşılaştırılması

	KTEPH(+) n:5	KTEPH(-) n:36	p
PABs tanı (%) (ort±SS)	77 (±23,6)	41 (±14,3)	<0,001
PABs 3.ay (%) (ort±SS)	55 (±13,2)	38 (±12,8)	0,043
PABs 6.ay (%) (ort±SS)	71 (±19,4)	33 (±10,9)	<0,001
PABs 12.ay (%) (ort±SS)	71 (±11,1)	35 (±14,5)	<0,001

KTEPH tanısını koymada tanı anı PABs cut-off değerini belirlemek için ROC analizi yapıldı ve ROC eğrisi aşağıda gösterildi (Şekil 9).

Saptanan AUC 0,897; cut-off 55 mmHg, sensitivite 80, spesifite 83,3 idi (Tablo 41).



Şekil 10. KTEPH tanısını koymada tanı anı PABs değerinin ROC eğrisi.

Tablo 41. KTEPH tanısını koymada tanı anı PABs değerinin ROC analizi sonuçları

AUC	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	p
,897	55	80	83,3	0,004

KTEPH gelişmesinde risk oluşturan durumları belirlemek amacıyla univariate analiz yapıldı ve sonuçları tablo 42’de gösterildi. İstatistiksel olarak anlamlı risk oluşturan faktörler AF, 12’inci ayda çekilen BTPA’da rezidü trombüs varlığı ve tanı anında ölçülen PABs olarak belirlendi (p sırası ile 0,001/0,023/0,009). Yapılan multivariate analizde ise KTEPH tanısını koymada bağımsız prediktif bir faktör gösterilemedi.

Tablo 42. KTEPH için Risk Faktörlerinin Univariate Analiz Sonuçları

			CI	
	p	OR	Alt Limit	Üst Limit
Yaş (≥ 65 / <65)	0,636	2,5	0,25	25,17
Cinsiyet (E/K)	1,00	1,2	0,17	7,99
Sigara	0,336	3,0	0,44	20,43
DM	0,066	0,09	0,01	0,87
HT	1,00	1,5	0,15	15,49
KAH	1,00	1,1	0,11	11,72
AF	0,001	-	-	-
Kronik akciğer hastalığı	0,299	0,36	0,05	2,59
Malignite	1,00	-	-	-
Trombofili	1,00	-	-	-
BTPA’da ana pulmoner arter tutulumu	0,172	5,00	0,58	42,79
BTPA’da bilateral tutulum	0,310	0,24	0,02	2,51
BTPA 6.ay	0,579	0,38	0,03	4,68
BTPA 12.ay	0,023	-	-	-
Eşlik eden DVT	0,373	1,14	0,91	1,42
PABs (tanı) ≥ 55	0,009	20	1,88	211,84

5. TARTIŞMA

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) pulmoner arterlerdeki fibrozan remodellinge bağlı olarak gelişen, akut pulmoner embolinin sık görülmeyen ancak morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan uzun dönem komplikasyonudur. Bizim bu çalışmamızdaki primer amacımız hastanemizde akut pulmoner emboli tanısı alan hastalarda uzun dönem takipleri sonrasındaki KTEPH insidansını saptamak olup; sekonder olarak da KTEPH gelişimi ile ilişkili olabilecek faktörleri belirlemektir. Bu doğrultuda akut PTE'li 182 hastamızda minimum 12 ay, maksimum 24 ay takip sonrasında gelişen KTEPH insidansı %2.7 olarak hesaplandı. Çalışmamızda akut PTE sonrası hastalarda AF varlığı, 12'inci ay takiplerde çekilen BTPA'da rezidü trombüs varlığı ve akut PTE sonrası tanı anında ölçülen PABs yüksekliği (55 mmHg ve üzeri) KTEPH gelişimi açısından risk faktörü olarak belirlendi.

Akut PTE sonrası KTEPH insidansı tam netleştirilememiş olup, eskiden insidansın %0.1 ile %0.5 arasında olduğu düşünüldü (153). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu insidansın daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Dentalli ve arkadaşlarının 91 hastayla yaptığı bir çalışmada takiplerde (6-12 ay) KTEPH insidansı %8.8 bulunmuştur (154). Marti ve arkadaşlarının 110 hastayı 2 yıl boyunca takip ettiği çalışmada insidans %9.1 hesaplanmıştır (155). Güncel çalışmalar incelendiğinde akut pulmoner emboli sonrası KTEPH insidansının %0.4 ile %9.1 arasında ortalama %4 bandında değiştiği izlenmektedir (155-158). Guerin ve arkadaşlarının 146 hastayı ortalama 26 ay takip ettiği çalışmada insidans %4.8 hesaplanmıştır (120). Yine Giuliani ve arkadaşlarının 111 hastayla yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında insidans %4.5 hesaplanmıştır (159). İnsidans oranlarındaki bu çeşitlilik çalışmalardaki popülasyonunun büyüklüğü, tanı metodları ve tanıda kullanılan cut-off değerleri ve hasta takip sürelerindeki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Akut PTE sonrası KTEPH gelişim insidansı ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmı prospektif bir kısmı retrospektif yapılmıştır. Bir kısmında takibe alınan tüm hastalara ekokardiyografik inceleme yapılmakta iken, bazı çalışmalarda KTEPH ile uyumlu semptomları olanlar değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaların çoğunda sadece persistan dispnesi olan semptomatik hastalar pulmoner

hipertansiyon açısından EKO ile tarandığı görülmektedir (119,122,156,157). Surie ve arkadaşlarının 110 hasta ile yaptıkları çalışmada PTE geçirme öyküsü olan hastalara akut olaydan 2-4 yıl sonra KTEPH ile uyumlu olabilecek semptomlara yönelik anket düzenlenmiştir (günlük hayat aktivitelerini etkileyen, yeni başlayan ya da PTE'den sonra artış gösteren dispne vs.). KTEPH şüphesi olan hastalar EKO ve V/P sintigrafisi ile ileri değerlendirmeye alınmış. Ortalama 3 yıl takip sonunda insidans 2,7 olarak hesaplanmıştır (160). Bizim çalışmamızda semptomatik olsun veya olmasın tüm hastalara düzenli aralıklarla EKO ile değerlendirme yapıldı. Asemptomatik hastaların çalışma dışı bırakılması her ne kadar maliyet etkin bir yaklaşım olsa da KTEPH insidansında daha düşük tahmine neden olduğu düşünülebilir.

Çalışma popülasyonu, çalışmaya dahil edilme veya dışlanma kriterleri de insidans farklılıklarında etkilidir. Klok ve arkadaşlarının 866 hasta ve ortalama 34 ay takip süresi ile yaptıkları çalışmada, tüm olgularda kümülatif insidans %0,57 olarak hesaplanmıştır. Hastalar provake ve unprovake olarak ayrıldığında ise sırasıyla insidans %0 ve %1,5 olarak sonuçlanmıştır. İnsidansın bizim çalışmamıza göre daha düşük olması dahil edilme kriterlerindeki farklılıkla açıklanabilir. Bu çalışmada sadece coğrafi sebeplerle takiplere gelemeyenler çalışma dışı bırakılırken, daha önce PHT öyküsü olanlar, PHT gelişimine sebep olabilecek komorbiditeleri olanlar çalışmaya dahil edilmiştir (161). Yine Coquoz ve arkadaşları pulmoner embolili 508 hastayı yaklaşık 2 yıl boyunca takip etmiş, hastaları takip periyodları boyunca telefonla arayarak dispne sorgulaması yapmışlar. Dispne skoru New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflamasına (NYHA FC) göre belirlenmiş olup NYHA FC 2 ve üzeri olanlar bir üst basamak olan EKO ile değerlendirilmiş ve insidans %0.79 hesaplanmıştır (162). Çalışmada ciddi kronik dispnesi olanlar (NYHA FC sınıf 3-4), kanser veya yaşamı tehdit eden başka bir hastalığı olanlar(yaşam beklentisi<6 ay) çalışma dışı bırakılmış olup, bu çalışmada insidansın düşük olması bu kriterlerle açıklanabilir. Bizim çalışmamızda 16 yaşından küçük olan hastalar ve coğrafi nedenlerle takiplerine gelemeyen hastalar dışlanmış olup, komorbiditesi olan, geçirilmiş PTE öyküsü olan, akut pulmoner emboli sonrası semptomatik veya asemptomatik tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

KTEPH tanısı en az 3 ay etkin antikoagülan tedavi alımından sonra sağ kalp kateterizasyonu ile PABo ≥ 25 mmHg ve PKUB ≤ 15 mmHg ölçülmesi, perfüzyon sintigrafisi ile en az bir segmental perfüzyon defektinin gösterilmesi veya BTPA/konvansiyonel anjiografi ile pulmoner arter obstrüksiyonunun gösterilmesi ile konulmaktadır. Yapılan çalışmaların bir kısmında KTEPH tanısı kateterizasyon ile kanıtlanmışken, birçoğunda EKO ve V/P sintigrafisi ile tanı konulmuştur. Pengo ve arkadaşlarının 223 akut PTE tanılı hastayı ortalama 94,3 ay (1-10 yıl) takip etmiş, poliklinik takiplerinde KTEPH düşündürür semptomları olanlara transtorasik EKO uygulamışlar; EKO’da KTEPH ile uyumlu bulgular olması halinde V/P sintigrafisi ve pulmoner anjiografi ile tanı netleştirilmiştir. Bu tetkikler sonucunda akut PTE sonrası KTEPH gelişimi açısından kümülatif insidans 6 ayda %1, 1 yılda %3,1, 2 yılda %3,8 olarak hesaplanmıştır (163). Ülkemizde de 99 hastanın iki yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada EKO’da PABs >30 mmHg olan ve BTPA ya da V/P sintigrafisinde destekler bulguları olan hastalara sağ kalp kataterizasyonu yapılmış ve KTEPH insidansı %5.5 hesaplanmıştır (121). Dentali ve arkadaşlarının 91 hastadan oluşan küçük bir kohort ile yaptığı çalışmada ise akut PTE’den sonra 6 ve 12. aylarda hastalar EKO ile değerlendirilmiş. EKO’da PABs >40 mmHg olan ve perfüzyon sintigrafisinde rezidü perfüzyon defektleri olan hastalara KTEPH tanısı konulmuş olup, tanı invaziv tanı yöntemleriyle doğrulanmamıştır. Bu çalışmada %8.8 gibi yüksek bir insidans oranı saptanmıştır (154).Bizim çalışmamızda da KTEPH tanısı alan hastalardan 2 tanesinin tanısı hastanemizde sağ kalp kataterizasyonu yapılarak doğrulanmıştır. Bir hastamızda yüksek SVO riski nedeniyle yoğun antikoagülan tedavi almasından dolayı kataterizasyon yapılamamış, diğer iki hastamızdan da invaziv kataterizasyon işlemi için yazılı onam alınamamıştır. Bu üç hastamıza EKO’da PABs >50 mmHg olması ve V/P sintigrafilerinde rezidü perfüzyon defekti olması nedeniyle KTEPH tanısı koyulmuştu. Yapılan bir çok çalışmada da EKO’da Doppler ile ölçülen PABs değerleri ile invaziv sağ kalp kataterizasyonu işlemi sonucu ölçülen PABs değerleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (164-166).

Akut pulmoner emboli sonrası KTEPH gelişme süresi önemli tartışma konularından biridir. Önceki çalışmalarda KTEPH’in klinik bulguları ile akut PTE arasında yaygın olarak bir ‘balayı dönemi’ olduğu ve KTEPH’in klinik bulgularının

uzun yıllar sonra ortaya çıktığı düşünülürdü (167). Ancak yapılan son çalışmalarda görülüyor ki KTEPH olgularının çoğuna ilk 2 yıl içinde tanı konulmaktadır (119,161,163,168). Bunu destekler nitelikte olarak Yang ve arkadaşlarının Çin’de 2015 yılında 614 hastayı yaklaşık 3 yıl izledikleri çalışmada akut PE ile KTEPH gelişimi arasındaki ortalama süre 12.5 aydı (8.5- 25 ay) (169). Poli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut olay sonrası 55. ayda KTEPH gelişen bir hasta tariflenmiştir. Bizim çalışmamızda hastalara KTEPH tanısı akut PTE sonrası ortalama 13,2 ayda konuldu. 3 hasta akut pulmoner emboli sonrası 6-12. aylar arasında, 1 hasta 12-18. aylar arasında, 1 hasta da akut olay sonrası 3. yılda KTEPH tanısı aldı. İkinci yılda KTEPH tanısı alan bir hasta mevcuttu.

Pulmoner emboli çoğunlukla akut ve geri dönüşümlü bir hastalık olarak düşünülmekte ve hastaların uygun antikoagülan tedavi ile tümüyle iyileştikleri kabul edilmektedir. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada akut PTE’den 6 ay sonraki kontrollerinde hastaların yarısından fazlasında hala rezidüel perfüzyon defektine rastlanıldığı bildirilmiştir (170). Akut PTE sonrası trombüs rezolüsyonundaki başarısızlık, trombüsün yavaş rezolüsyonu etkilenen damarlarda remodellingi beraberinde getirir. Proksimal obstrüksiyon sekonder vaskülopati ile sonuçlanır ve nihai olarak pulmoner hipertansiyon gelişir (171). Bu nedenle geniş perfüzyon defektlerinin ve tam rezolüsyonu olmamış PTE’nin KTEPH gelişimi için risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Yapılan bir çalışmada çoğu antikoagülan tedavi almadan vena cava inferior filtresiyle takip edilen hastaları 1 ila 7 yıllık takip sonrasında %35’inde parsiyel veya rezolüsyona uğramamış PTE izlenmiştir (172). Ülkemizden Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut olaydan sonraki 3, 6, 12. aylarda sırasıyla antikoagülan tedavi altındaki PTE hastalarının %48, %27,4 ve %18,2’de rezidü kronik trombüsün BTPA’da devam ettiği gösterilmiştir. On ikinci ay BTPA’da rezidü trombüsü devam eden 29 hastanın 19’unda birinci yılın sonunda pulmoner hipertansiyon saptandığı ifade edilmiştir (157). Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da akut pulmoner emboliden 3 ay sonra BTPA’da obstrüksiyon indeksinin %30’dan fazla olması anlamlı bulunmuştur (169). Çalışmamızda hastalar pulmoner arterlerde rezidü trombüs açısından değerlendirildiğinde akut PTE sonrası 3, 6, 12. aylarda sırasıyla hastaların %22,8, %16,3, %8,6’ında BTPA’da trombüsün devam ettiği görülmüştür. BTPA’da 12.ayda rezidü trombüsü devam eden 16

hastadan da 5 tanesinde pulmoner hipertansiyon saptanmıştır. KTEPH tanılı hastaların tamamının 12'nci ay BTPA'sında rezidü trombüs varken, KTEPH olmayan hastaların ise %21'inde rezidü trombüs mevcuttu. Çalışmamızda yapılan univariate analiz sonucu 12. ayda rezidü trombüs varlığının KTEPH gelişimi için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir ($p=0.023$). Ancak çalışmamızda hastaların alt ekstremitte venöz renkli doppler USG'leri rezidü DVT varlığına göre değerlendirildiğinde KTEPH tanılı olan ve olmayan grup arasında rezidü DVT varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$).

Yapılan çalışmalarda geniş perfüzyon defektlerinin KTEPH gelişiminde risk faktörü olduğu belirtilmiştir (163,173). Korkmaz ve arkadaşları trombüs yükünün fazla olması ile KTEPH gelişiminin anlamlı ilişki gösterdiğini düşünmekle birlikte, trombüs lokalizasyonu ile KTEPH gelişimi arasında ilişki olmadığını bildirmiştir (157). Yu ve arkadaşlarının 2018 yılında Çin'de yaptığı çalışmada segmental ve subsegmental yerleşimli embolinin KTEPH gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiş; segmental ve subsegmental embolisi olan hastalarda uzun dönem antikoagülan tedavi ve yakın takip önerilmiştir (174). Guerin'in çalışmasında ise KTEPH'li hastalarda proksimal PTE varlığı KTEPH'li olmayanlara göre daha fazla görülmüştür (120). Bizim çalışmamızda ise hastaların toraks BT'leri trombüs lokalizasyonunun ana pulmoner arter veya lobar, segmenter, subsegmenter arterde oluşuna göre ayrıca trombüs lokalizasyonun bilateral veya tek taraflı damar sisteminde oluşuna göre değerlendirildiğinde; KTEPH tanılı olan ve olmayan grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$).

PTE tanısı konulan hastaların erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak ayırdılması tedavi seçeneklerini (antikoagülan-trombolitik) ve prognozu belirler (31). Yu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada orta ve yüksek riskli PTE ile KTEPH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (174). Kore'de yapılan retrospektif bir çalışmada orta riskli akut PTE sonrası KTEPH gelişim riski olduğu gösterilmiştir (175). Yang da orta riskli PTE'nin KTEPH riskini artırdığını çalışmasında belirtmiş olup, yüksek riskli PTE'nin KTEPH'e karşı koruyucu olduğunu düşünmüştür. Bunun nedeni olarak yüksek riskli (masif) PTE hastalarının çoğunun trombolitik tedavi almasının, başlangıçta standart antikoagülan tedavi alan hastalara göre trombüsün daha fazla

rezolüsyon sağlamasına bağlamıştır (169). Bizim çalışmamızda KTEPH gelişen ve gelişmeyen hasta grupları başvuru anındaki klinik değerlendirmelerine göre masif, submasif ve nonmasif olarak sınıflandırıldığında aralarında anlamlı ilişki saptanamadı ($p>0.05$). Ayrıca risk gruplarımızın belirlenmesinde önemli bir yeri olan PESI ve sPESI skorları karşılaştırılmış ve PESI skorlamasında yüksek risk oranı KTEPH tanısı alan hastalarda daha fazla olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

KTEPH’te önemli risk faktörleri arasında geçirilmiş PTE öyküsü ve idiyopatik PTE de mevcuttur. Bunun nedeni de PTE hastalarının akut olaydan sonra yeterli ve düzenli tedavi almamasına bağlı trombüs rezolüsyonunda gecikme ve bunun sebep olduğu vasküler remodelling olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda KTEPH hastalarının çoğunda geçirilmiş PTE veya DVT öyküsü olduğu gösterilmiştir (119,161,163,168). Avrupa KTEPH kayıtlarında KTEPH hastalarının %74.8’ inde geçirilmiş PTE epizodu, %56.1’ inde de geçirilmiş DVT olduğu açıklanmıştır (176). Berghaus ve arkadaşlarının sadece geçirilmiş PTE’li hastaları dahil ettiği 43 hastadan oluşan çalışmada 5 hastada (%11.6) pulmoner hipertansiyon saptanmış olup (177); Poli ve arkadaşlarının 239 hastadan oluşan ve geçirilmiş VTE’si olan hastaların dışlandığı çalışmada 1 hastaya (%0.4) KTEPH tanısı konulmuştur (156). Ülkemizde ise Korkmaz ve arkadaşlarının 291 hasta ile yaptıkları çalışmada da KTEPH gelişen hastalarda idiyopatik PTE ve tekrarlayan PTE oranının anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (157). Pengo ve Klok’un çalışmalarında idiyopatik PTE, KTEPH gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak belirtilmiştir (118,163). Çalışmamızda toplamda tekrarlayan VTE oranı %14,3 (26 hasta) olup, KTEPH gelişen 1 hastamızda tekrarlayan VTE öyküsü bulunuyordu. İdiyopatik PTE öyküsü olan KTEPH’li hastamız olmayıp, KTEPH hastalarımızın tümünde PTE açısından en az risk faktörü mevcuttu. Tekrarlayan VTE ve idiyopatik PTE ile KTEPH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

KTEPH gelişiminde önemli risk faktörlerinden biri de PABs yüksekliği ve sağ ventrikül disfonksiyonu PTE hastalarının yaklaşık yarısında izlenmekte olup erken dönem mortalite ile ilişkilidir (157,173,178,179). Yapılan çalışmalarda akut PTE sırasında ölçülen PABs değerinin 50 mmHg’dan yüksek olduğu durumlar, geç

dönemde persistan PHT gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (173,178). Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut PTE hastalarının %57'sinde yüksek PABs değerleri(>35 mmHg) ve sağ ventrikül disfonksiyonu bulunmuş ve PABs'in KTEPH gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (157). Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut PTE sonrası bazal PABs değerinin >50mmHg olması ve geçirilmiş DVT öyküsü KTEPH gelişimi açısından anlamlı bulunmuştur (169). Bizim çalışmamızda KTEPH gelişen vakalarda bazal PABs değerinin KTEPH gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. KTEPH tanısını koymada tanı anı PABs cut-off değerini belirlemek için yapılan ROC analizinde cut-off 55 mmHg (sensitivite 80, spesifite 83,3) olarak saptandı. KTEPH gelişen hasta grubunda tanı anındaki ortalama PABs 77 ($\pm 23,6$) olup; yapılan univariate analiz sonucu tanı anında ölçülen yüksek PABs (PABs ≥ 55 mmHg) değerinin KTEPH gelişimi açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (p=0.009).

KTEPH'de yaş ve cinsiyet dağılımı ile ilgili yapılan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. KTEPH gelişimi ile genç yaş ilişkisi olduğunu savunan çalışmalar olduğu gibi (163,168) daha çok ileri yaşlarda görüldüğünü savunan farklı çalışmalar da mevcuttur (120,155). Pengo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KTEPH gelişen grubun yaş ortalaması 48.6, KTEPH gelişmeyen kontrol grubunun yaş ortalaması ise 62.0 olarak saptanmış, genç yaşta olmanın KTEPH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (122). Birleşik Krallık Ulusal Pulmoner Hipertansiyon Kontrol biriminin (NAPH-UK National Audit of Pulmonary Hypertension) 2009 yılı sonrası KTEPH tanısı konulan hastaları değerlendirdiği raporda yaş ortalaması 59 ila 60 arasında değişmektedir (180). Yine benzer şekilde Pepke-Zaba ve arkadaşlarının 679 yeni tanı almış KTEPH hastasının kayıtlarını incelediği retrospektif çalışmada kadın ve erkeklerin eşit oranda etkilendiği, çoğunun hayatlarının 6. dekatında tanı aldığı gözlenmiştir (176). Tanabe ve Nakamura'nın yaptıkları çalışmalarda Japon popülasyonunda kadın cinsiyetin KTEPH gelişimi için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (181,182). Park ve arkadaşlarının Kore'de yaptığı çalışmada ise yaş ve cinsiyet ile KTEPH gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış (175). Çalışmamızda KTEPH tanısı alan hastaların 3 tanesi kadın 2 tanesi erkek olup KTEPH tanısı alanlar ile almayanların cinsiyete göre karşılaştırılmasında gruplar

arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$). KTEPH tanılı hastaların ortalama yaşı 71 ($\pm 14,7$) olarak hesaplanmış olup, KTEPH gelişen olgularda yaş ortalaması daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Geçirilmiş splenektomi öyküsü, hidrosefali tedavisi için uygulanan ventriküloatriyal şant, miyeloproliferatif hastalıklar, kronik inflamatuvar barsak hastalığı ve osteomiyelit gibi kronik inflamatuvar durumların varlığında artmış KTEPH riski olduğu bildirilmektedir. Bu durumlarla KTEPH arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla beraber kronik inflamasyon veya rekürren bakteriyeminin rol oynayabileceği belirtilmektedir (183). Buna kanıt olarak da KTEPH hastalarının inflamatuvar markerlarının (C reaktif protein, sitokinler) kontrol grubundaki hastalara göre daha yüksek olması gösterilmiştir (184). Çalışmamızda KTEPH gelişen hastalarda kronik inflamatuvar hastalık öyküsü yoktu. KTEPH gelişen hasta grubunun ortalanca CRP değeri KTEPH gelişmeyen hastaların ortalanca değerinden belirgin olarak yüksek saptandı ($p=0,042$).

Kore’de 134 KTEPH hastası ile yapılan kohort çalışmasında 6 hastada komorbid durum olarak pulmoner tüberküloz saptanmış; tüberküloz ile pulmoner tromboemboli birlikteliği yapılan diğer çalışmalarla da uyumlu bulunmuş (185,186). Yapılan çalışmalarda tüberkülozun diğer enfeksiyon hastalıklarına benzer şekilde lokal invazyon, venöz kompresyon yada hiperkoagülabilitateye yatkınlık oluşturma gibi mekanizmalarla tromboza neden olduğu düşünülmüştür (187,188). Türken ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 45 aktif akciğer tüberkülozlu hastayla yaptığı çalışmada akciğer tüberkülozlu hastaların tedavi öncesi sağlıklı gruba göre antitrombin 3 ve protein C seviyeleri daha düşük, plazma fibrinojen seviyeleri, lökosit, trombosit seviyeleri daha yüksek izlenmiş. Akciğer tüberkülozlu hastaların 30 günlük antitüberküloz tedavi sonrası tekrarlanan antitrombin 3, protein C, plazma fibrinojen seviyeleri, lökosit ve trombosit sayıları normal seviyelerde izlenmiştir (189). El-Fekih ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada protrombin eksikliğinin her üç tüberküloz hastasının birinde mevcut olduğunu gösterilmiştir (190). Bizim çalışmamızda KTEPH tanılı hastalarımızdan bir tanesinde geçirilmiş tüberküloz öyküsü mevcuttu.

Yine Bonderman ve arkadaşlarının bir vaka kontrol çalışmasında kronik venöz ülser, tiroid hormon replasman tedavisi ve hemoglobin anormalliklerinin diğer pulmoner hipertansiyon gruplarına göre KTEPH’te daha sık izlendiği görülmüştür (183). Tiroid hormon replasmanı ile KTEPH gelişiminin hipotiroide bağlı protrombotik bir süreç sonunda mı geliştiği yoksa tiroid hormon replasmanının direkt bir sonucu mu olduğu belirsizliğini korumaktadır (183). Hipotiroidi tromboz riskini artırırken, levotiroksin tedavisi de von Willebrand faktör(vWF) miktarını artırmakta, primer hemostaz süresini kısaltmaktadır (191). Çalışmamızda KTEPH gelişen hastalarımızdan bir tanesinde tiroid replasman tedavisi öyküsü mevcuttu.

İngiltere’ de Martinez ve arkadaşlarının yaptığı bir kohort çalışmasında VTE öyküsü olan hastalarda KOAH, AF ve sol kalp yetmezliği varlığının KTEPH gelişimi açısından bir öngöründe bulunabileceği bildirilmiş; AF’nin pulmoner emboli sonrası yetersiz antikoagülan tedaviye bağlı olarak atrium içinde pıhtı oluşmasına bağlı geliştiği düşünülmüştür (192). Klok ve arkadaşlarının çalışmasında da bilinen DM varlığının hiperkoagülabilité ile ilişkili olduğu ve KTEPH gelişiminde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (118). Çalışmamızda KTEPH gelişen hastalarımızın 3 tanesinde (%60) AF mevcut olup, yapılan univariate analiz sonucu AF varlığının KTEPH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı risk oluşturduğu görüldü ($p=0.001$). Yine çalışmamızda KTEPH’li grupta 2 (%40) hastada DM öyküsü mevcut olup, gruplar arası karşılaştırma sonucu DM varlığının anlamlı bir risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$).

Uterin fibromlar pelvik venlere bası yaptıklarından dolayı KTEPH ile ilişkili bulunmuştur (193). May-Thurner sendromunda da sağ iliyak arterin sol iliyak veni sıkıştırmasına bağlı olarak DVT gelişimi KTEPH için risk oluşturan durumlardan biridir (193). Orak hücreli anemi, herediter stomatozis ve Klippel-Trenaunay sendromunun da KTEPH ile ilişkili olduğu küçük vaka serilerinde belirtilmiştir (194). Son yıllarda yapılan çalışmalarda plazma Lipoprotein A seviyesi, hiperlipidemi, eritrosit dağılım genişliği (RDW) ile KTEPH gelişimi açısından ilişki olabileceği gösterilmiştir (195-198).

KTEPH’li hastalarda kalıtsal trombofilik durumların görülme sıklığı kontrol grubu bireylerden daha fazla değildir (199,200). Bununla birlikte Bonderman ve arkadaşları artmış faktör 8 ve lupus antikoagülan/antifosfolipit antikoru ile KTEPH

arasında ilişki saptamıştır (201). Yapılan çalışmalarda Faktör 5 Leiden mutasyonu, protein C, protein S ve antitrombin 3 düzeylerinde eksiklik ve protrombin gen mutasyonunun hastalık gelişimi ile ilişkisi kanıtlanamamıştır (139). 0 kan grubu olmayan hastalar plazmada yüksek düzeyde faktör 8 ve von Willebrand faktör ile ilişkili bulunmuş ve KTEPH hastalarında 0 kan grubuna göre daha yaygın izlenmiştir (183). Çalışmamızda pulmoner embolili hastaların 16 (%8,8) tanesinde trombofili mevcut olup (Faktör 5 Leiden mutasyonu), bu hastalardan bir tanesinde KTEPH gelişmiş olup, gruplar arası karşılaştırmada KTEPH gelişimi ile trombofili varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Korkmaz ve arkadaşları, akut PTE atağı sırasında troponin değerlerini karşılaştırdığında KTEPH tanısı alan grupta anlamlı derecede yükseklik olduğunu göstermiştir (157). Park ve arkadaşlarının Kore’de yaptığı çalışmada D-dimer değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (185). NT-proBNP (N-terminal pro-hormon B-tip natriüretik peptit) çeşitli kardiyovasküler hastalıkta biyomarker olarak kullanılmaktadır. Ventrikül duvarından stress ve/veya miyokardiyal iskem/hipoksi durumlarında salgınmakta olup akut veya kronik kalp yetmezliği tanısında ve hastalık prognoz takibinde kullanılmaktadır. Guerin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yüksek NT-proBNP değerleri ile KTEPH gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiş (120). KTEPH hastalarındaki yüksek NT-proBNP seviyelerinin de KTEPH’in küratif tedavileri olan PEA ve BPA sonrası gerilediği yapılan çalışmalarda saptanmıştır (202,203). Bizim çalışmamızda D-dimer ve Troponin değerleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Bu kısıtlılıklardan en önemlisi KTEPH tanılı hasta sayımızın istatistiksel değerlendirme için yeterli olmaması ve çalışmamızın tek merkezli olmasıydı. Daha fazla hasta ile yapılan çalışmalarda KTEPH gelişme insidansı ve risk faktörleri ile ilgili daha net sonuçlar elde etme imkanı olabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Tek merkezli retrospektif çalışmamızda akut PTE sonrası KTEPH gelişme insidansı %2.7 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda akut PTE sonrası hastalarda AF varlığı, 12'inci ay takiplerde çekilen BTPA'da rezidü trombüs varlığı ve akut PTE sonrası tanı anında ölçülen PABs yüksekliği (55 mmHg ve üzeri) KTEPH gelişimi açısından risk faktörü olarak belirlendi (p sırası ile 0,001/0,023/0,009). Yapılan multivariate analizde ise KTEPH tanısını koymada bağımsız prediktif bir faktör gösterilemedi. Çalışmamızda kullandığımız tanı algoritmaları güncel yayınlarla örtüşmekteydi.

Takiplerde azımsanmayacak sayıda pulmoner emboli hastasında KTEPH gelişmiş olup KTEPH'in akut PTE' nin nadir bir komplikasyonu olduğunu düşünmemekteyiz. Yapılan çalışmalar KTEPH tanısının çoğunlukla atlandığı, hastaların çoğunun NYHA FC 3-4 'te tanı aldığını göstermektedir (176,204). KTEPH hastalarının diğer pulmoner hipertansiyon gruplarından farklı olarak medikal ve cerrahi tedavi ile iyileşme potansiyelleri daha yüksektir. Bu nedenle KTEPH'de erken tanı ve tedavi son derece önemlidir. Akut PTE sonrası semptomatik ve asemptomatik hastaların EKO ve BTPA ile düzenli ve uzun dönem taramalarının KTEPH'in erken tanı ve tedavi düzenlemesi açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Düzenli EKO takibi ile hastalarda pulmoner hipertansiyon tanısının ve düzenli BTPA ile de rezidü ve rekürren pulmoner embolilerin atlanmasının önüne geçilebileceğini düşünmekteyiz. KTEPH için erken tanı ve tedavi, mortalite ve morbidite oranlarını azaltacak aynı zamanda maliyet yükünde belirgin düşme sağlayacaktır. Ek olarak KTEPH'in klinik farkındalığının artırılması ile hastaların cerrahi tedaviye yönlendirilmesi; yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve yaşam süresinin uzatılmasına katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Arseven O, Okumuş NG, Öngen G.TTD Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu, sayfa 1-70, 2015. İstanbul 2015.
2. Campbell A, Fennerty A, Miller AC. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax 2003; 58(6):470-83.
3. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Task force report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J, 2000; 21(16):1301-36.
4. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboembolism in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. Chest 2006; 129(1):192-7.
5. Tiede H, Hooper MM, Richter M, et al. Global burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): An epidemiological analysis. European Respiratory Journal, 2014; 44.Suppl 58: P2326.
6. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. Eur Respir Rev, 2015; 24(136):246-52.
7. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J, 2009; 34(6):1219-63.
8. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, Golden J. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? Circulation , 1995; 91(3):741-5.
9. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension : a current understanding. Eur Respir J, 2013; 41:462-8.
10. Benza RL, 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):164-72.
11. Edward JA, Mandras S. An update on the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Curr Probl Cardiol, 2017; 42:7-38.
12. HI, Palevsky. Pulmonary thromboembolic disease. Fishman AP. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. New York , 1998.
13. Arseven O. Pulmoner Embolizm Tanı ve Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi, 2009, Cilt 10.
14. Girard P., Musset D. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. Chest, 1999; 116(4):903-8.
15. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in United States. Arch Intern Med, 2003; 163(14):1711-7.

16. Heit JA, The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2008; 28(3):370-2.
17. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age and gender specific familial risks for venous thromboembolism: A nationwide epidemiological study based on hospitalization in Sweden. *Circulation*, 2011; 124(9):1012-20.
18. Palla A, Petruzzelli S, Donnamaria V, Giuntini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest*, 1995; 107(1 Suppl):21S-24S.
19. Wang T, Squizzato S, Dentali F, Ageno W. The role of thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Blood*, 2015; 125(14): 2191–2199.
20. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism in Europe. *Thromb Haemost*, 2007; 98(4):756-64.
21. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation*, 1995; 93:2212–2245.
22. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest*, 2007; 131(2):517-23.
23. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol*, 2005; 95(12):1525-6.
24. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Haematologica*, 2007; 92(2):199-205.
25. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003; 107(23 Suppl 1):I4-8.
26. Van Langevelde K, Srámek A, Vincken PW, et al. Finding the origin of pulmonary emboli with a total body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica*, 2013; 98(2): 309–315.
27. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res*, 2000; 48(1):23-33.
28. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart*, 2011; 97(6):473-8.
29. McIntyre KM, Sasahara AA. Hemodynamic and ventricular responses to pulmonary embolism. *Progress in cardiovascular diseases*, 1974.
30. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein. *Blood*, 2014; 123(12):1794-801.
31. Arseven O, Ekim N, Müsellim B, et al. Türk Toraks Derneği pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşım raporu. *Türk Toraks Derneği*, 2015.

32. Hyers TM. Venous Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 159(1):1-14.
33. Clagett GP, Anderson FA Jr, Geerts W, Heit JA, Knudson M, Lieberman JR, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*, 1998; 114(5 Suppl):531S-560S.
34. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous. *Ann Intern Med.*, 2009; 151(3):180-90.
35. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizières M, Sordelet D, Lapandry C, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med.*, 2001; 345(11):779-83.
36. Sade LE. Acute Pulmonary Embolism Diagnosis and Treatment Guidelines (ESC 2014)/ Editorial. *Arch Turk Soc Cardiol* 2015; 43(1):7-11.
37. Piccioli A, Falanga A, Baccaglioni U, et al. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Haemost*, 2006; 32(7):694-9.
38. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost*, 2010; 103(2):306-11.
39. Stein PD. *Pulmonary Embolism*. John Wiley & Sons, 2016, ISBN: 978-1-119-03908-2.
40. Johannesdottir SA, Horvath-Puho E, Dekkers OM. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: A nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Medicine*, 2010; 173(9):743-52.
41. The Role of Smoking in Coagulation and Thromboembolism in Chronic Obstructive. *Proc Am Thorac Soc.*, 2005; 10.1513.
42. Frizzelli R, Tortelli O, Diomite V, Ghirardi R, Pinzi C, Scarduelli C. Deep venous thrombosis of the neck and pulmonary embolism in patients with a central venous catheter admitted to cardiac rehabilitation after cardiac surgery: a prospective study of 815 patients. *Intern Emerg Med.*, 2008; 3(4):325-30.
43. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long term clinical course of acute venous thrombosis. *Ann Intern Med*, 1996; 125(1):1-7.
44. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*, 2003; 58:470–484.
45. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia. *Arch Intern Med*, 2006; 166(7):729-36.
46. Atasay B, Arsan S, Gunlemez A, et al. Faktor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults. *Pediatr Hematol Oncol*, 2003; 20: 627–634.

47. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation*, 2006; 114(2):e28-32.
48. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Büller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta analysis. *Ann Intern Med.*, 2011; 155(7):448-60.
49. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. *JAMA*, 1990; 263(20):2753-9.
50. Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, Khokhlunov S, Surkova E. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.*, 2014; 4(4):353-8.
51. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The inter observer reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res*, 2005; 116(2):101-7.
52. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2010; 8(5):957-70.
53. Er M. Pulmoner Emboliye Tanısal Yaklaşım. [yazan] Mehmet Karadağ. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2015; 3 (1): 1-15.
54. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, et al. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med*, 2003; 115(3):203-8.
55. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ, et al. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Archives of internal medicine*, 2003; 162(7):747-56.
56. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, De Gregorio M, Lobo J, Otero R. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of pulmonary embolism. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, 2004; 40(12):580-94.
57. De Monye W, Sanson BJ, Mac Gillavry MR, Pattynama PM, Büller HR, van den Berg-Huysmans AA. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 165(3):345-8.
58. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med*, 2000; 109(5):357-61.
59. Penalzoza A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, Le Gal G, Quentin-Georget S, Delvau N. Performance of age adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*, 2012; 10(7):1291-6.
60. Tintinalli JE. Tintinalli Acil Tıp Kapsamlı bir çalışma klavuzu. Nobel tıp kitabevleri, 2013.

61. Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism. *Lancet*, 2004; 363(9417):1295-305.
62. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med.*, 2008; 34(12):2147-56.
63. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Topbas M, Karahan SC, Yeniocak S, et al. The value of ischemia-modified albumin compared with d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respir Res*, 2008; 9(1): 49.
64. Ruan LB, He L, Zhao S, et al. Prognostic value of plasma heart-type fatty acidbinding protein in patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Chest*, 2014; 146: 1462–1467.
65. Dellas C, Lankeit M, Reiner C, Schafer K, Hasenfus G, Konstantinides S. BMI independent inverse relationship of plasma leptin levels with outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Int J Obes*, 2013; 37(2):204-10.
66. Stein PD, Terrin ML, Hales CA et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. *Chest*, 1991; 100(3):598-603.
67. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest*, 2001; 120(2):474-81.
68. DF Worsley, A. Alavi. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med*, 1995; 36(12):2380-7.
69. The PIOPED Investigators. The value of the ventilation/ perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA*, 1990; 263: 2753-2759.
70. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *Jama*, 1990; 263: 2753-2759.
71. Yasui T, Tanabe N, Terada J, Yanagawa N, Shimizu H, Matsubara H, et al. Multidetector-row computed tomography management of acute pulmonary embolism. *Circulation Journal*, 2007; Volume 71 Issue 12 Pages 1948-1954
72. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, et al. Peripheral pulmonary arteries: How far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology*, 2001; 12:1971–1978
73. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2006; 355(9):955.
74. Mayo JR, Remy-Jardin MR, Müller NL, et al. Pulmonary embolism: Prospective comparison of spiral CT with ventilation perfusion scintigraphy. *Radiology*, 1997. 205:447-52.

75. Gottschalk A, Stein PD, Goodman LR, Sostman HD. Overview of prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis II. *Seminars in nuclear medicine*, 2002; 32(3):173-82.
76. Stein PD, Yaekoub AY, Matta F, Janjua M, Patel RM, Goodman LR. Resolution of pulmonary embolism on CT pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol*, 2010; 194(5):1263-8.
77. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 291(19):2376-7.
78. Roy P-M, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Bmj*, 2005; 331(7511):259.
79. Van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA, Brandies DP, Büller HR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary. *Eur Radiol*, 1996; 6(4):415-9.
80. D., Stein Paul. *Pulmonary Embolism*. Michigan, Sekond edition, John Wiley & Sons, 2007.
81. Pruszczyk P. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart*, 2001; 85(6): 628–634.
82. M, Yıldız. Pulmoner hipertansiyonda ekokardiyografik inceleme. Çağlayan B. *Klinik Uygulamada Toraks Ultrasonografisi*. 2010.
83. Kurzyna M. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *The American Journal of Cardiology*, 2002; 90(5):507-11.
84. Pruszczyk P. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2014; 7(6):553-60.
85. Konstantinides S, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 2014; 72(11):997-1053.
86. Gerges C, Sajer NS, Lang IM. Right ventricle in acute and chronic pulmonary embolism. *Pulm Circ*, 2014; 4(3):378-86.
87. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*, 2003; 21(3):180-3.
88. Sevitt S, Gallaher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. *Br J Surg*, 1961; 48:475-89.
89. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol*, 2004; 40(12):580-94.

90. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med*, 1998; 129(12):1044-9.
91. Cogo A, Lensing AWA, Kopman MMW, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J*, 1998; 316:17-20.
92. Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.*, 2013; 11(3):412-22.
93. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*, 2010; 152:434-43.
94. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: Risk assessment and management. *Eur Heart J*, 2012; 33:3014-22.
95. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*, 2014; 35(43):3033-69.
96. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*, 2001; 119:176-93.
97. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012; 141(Suppl2):e24S-43S.
98. Warkentin TED, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*, 1995; 332:1330-5.
99. Lee GM, Arepally GM. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North*, 2013; 27:541-63.
100. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012; 141(Suppl 2):e495S-530S.
101. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. (sayfa 509-536). Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti., 2000.
102. Osinbowale O, Al Malki M, Schade A, et al. An algorithm for managing warfarin resistance. *Cleve Clin J Med*, 2009; 761:724-30.
103. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med*, 2014; 275(1):1-11.
104. Prandoni P, Temraz S, Taher A. Direct oral anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism: evidence from major clinical trials. *Semin Hematol*, 2014; 51(2):131-8.

105. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P. Treatment of acute venousthromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*, 2014; 129(7):764-72.
106. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Bu"ller HR, Decousus H, Gallus AS. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010; 363(26):2499-510.
107. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY-EXT investigators.Oral apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* , 2013; 368:699-708.
108. Kearon C, Kahn SR, Agnelli K, et al.Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*, 2008; 133:454-545.
109. Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B, Meyer G, Morpurgo M, Palla A, et al.Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2000; 21, 1301–1336.
110. Hasanoğlu HC. Trombolitik tedavi: kime, ne zaman, nasıl? Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi , 2015; 3 (1): 34-44.
111. Hasanoğlu HC.Trombolitik tedavi: kime, ne zaman, nasıl? Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. 2015; 3 (1): 34-44.
112. Greenfield LJ. The PREPIC Study Group. Eight-year followup of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*, 2015; 112:416–422.
113. Sella DM, Oldenburg WA. Complications of inferior vena cava filters. *Sem Vasc Surg* , 2013; 26:23-8.
114. Fukuda I, Taniguchi S, Fukui K, et al.Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. *Ann Thorac Surg* , 2011;91:728-32.
115. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al.Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res.*, 2010; 125(3):e82-6.
116. Galie N, Humbert M, Vachieryc JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*, 2016; 37(1):67-119.
117. den Exter PL, van der Hulle T, Lankeit M. Long-term clinical course of acute pulmonary embolism. *Blood rev.*, 2013; 27(4):185-92.
118. Klok FA, Dzikowska O, Kostrubiee M, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Haemos*, 2016; 14:121-8.

119. Becattini C, Agnelli G, Peasvento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*, 2006; 130:172-5.
120. Guerin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalance of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acut pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 2014; 112:598-605.
121. Kayaalp İ, Varol Y, Çimen P, et al. The incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension secondary to acute pulmonary embolism. *Tuber Toraks*, 2014; 62(3):199-206.
122. Pengo V, Lensing A, Prins M, Marchiori A. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Eng J Med*, 2004; 350(22):2257-64.
123. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. *Eur Respir Rev*, 2015; 24(136):246-52.
124. Jaff M, McMurty S, Archer S, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2011; 123(16):1788-830.
125. Delcroix M. Choronic post-embolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*, 2013; 22(129):258-64.
126. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2009; 33(2):332-8.
127. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*, 2011; 124(18):1973-81.
128. Gall H, Hoeper MM, Richter MJ, et al. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev*, 2017; 26(143).
129. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Magaña MM, Liang NC, Soler X, et al. High prevalence of dyfibrinogenemia in patients with CTEPH. *Blood*, 2009; 114(9):1929-36.
130. D'Armini AM. Diagnostic advances and opportunities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*, 2015; 24: 253-262.
131. Auger WR, Moser KM. Pulmonary flow murmurs: a distinctive physical sign found in chronic pulmonary thromboembolic disease. *Clin Res.*, 1989.
132. Yıldız M. Pulmoner hipertansiyonda ekokardiyografik inceleme. İçinde: *Klinik Uygulamada Toraks Ultrasonografisi*. Çağlayan B., 2010.
133. Rich S, Pietra GG, Kieras K, Hart K, Brundage BH. Primary pulmonary hypertension: radiographic and scintigraphic patterns of histologic subtypes. *Ann Intern Med*, 1986; 105(4):499-502.

134. Bergin CJ, Sirlin CB, Hauschildt JP, Huynh TV. Chronic thromboembolism; diagnosis with helical CT and MR imaging with angiographic and surgical. *Radiology*, 1997; 204(3):695-702.
135. Kreitner KF, Ley S, Kauczor HU, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: preandpostoperative assessment with breath-holdMR imaging techniques. *Radiology*, 2004; 232(2):535-43.
136. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology*, 1992; 182(2):393-8.
137. Sompradeekul S, Fedullo PF, Kerr KM, Channick RN, Auger WR. The role of pulmonary angioscopy in the preoperative assessment of patients with thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Am J Respir Crit Care Med*, 1999.
138. Bozlar U, Gaughen JR, Nambiar AP, Hagspiel KD. Imaging diagnosis of acute pulmonary embolism. *xpert Rev Cardiovasc Ther*, 2007; 5:519-29.
139. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2013; 41(2):462-8.
140. Dr. Nick H. Kim, Dr. Marion Delcroix, Dr. David P. Jenkins, Dr. Richard Channick et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2014; 42 Suppl 1:119-129.
141. Mayer E. Surgical and post-operative treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*, 2010; 19: 64-7.
142. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Kim NH. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003; 24(3):273-86.
143. Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011; 141(2):383-7.
144. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1.500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(5):1457-62.
145. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54(1 Suppl):S67-77.
146. Jar's X, D'Armini A, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension) a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 2127-34.
147. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 2008; 134: 229-36.

148. Olchewski H, Simonneau G, Galie' N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2002; 347: 322-9.
149. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2013; 369: 319-29.
150. Çilingir BM, Günbatar H. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Van Tıp Derg*, 2016; 23(1): 125-131.
151. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*, 2009; 30:2493-2537.
152. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2011; 364:351-60.
153. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2010; 362(20):1465-72.
154. Dentali F, Donadini M, Gianni M, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res*, 2009; 124:256-8.
155. Marti D, Gomez V, Escobar C, et al. Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol*, 2010; 46:628-33.
156. Poli D, Grifoni E, Antonucci E, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J. Thromb Thrombolysis*, 2010; 30:294-9.
157. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, et al. Long term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: The incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2012; 18:281-8.
158. Klok F, van Kralingen KW, van Dijk APJ, et al. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010; 95(6):970-5.
159. Giuliani L, Piccinino C, D'Armini MA, et al. Prevalence of undiagnosed chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 2014; 25:649-53.
160. Surie S, et al. Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism. *Thromb Res*, 2010; 125: e202-e205.
161. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Haematologica* 2010; 95:970-5.

162. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 2018; 4;51(4).
163. Pengo W, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2004; 350:2257-64.
164. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patient with tricuspid regurgitation. *Circulation*, 1984; 70:657-62.
165. Lanzarini I, Fontana A, Lucca E, et al. Noninvasive estimation of both systolic and diastolic pulmonary artery pressure from doppler analysis of tricuspid regurgitant velocity spectrum in patients with chronic heart failure. *Am Heart J*, 2002; 144:1087-94.
166. Galie N, Hoeper MM, Humbert M. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2009; 30: 2493-2537.
167. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 2006; 113: 2011-2020.
168. Miniati M, Monti S, Bottai M, et al. Survival and restoration pulmonary perfusion in a long term follow up patients after acute pulmonary embolism. *Medicine*, 2006; 85:253-62.
169. Yang Suqiao, Yang Y, Zhai Z, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *J Thorac Dis*, 2015; 2072-1439.
170. Morris TA. Why acute pulmonary embolism become chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical and genetical insights. *Curr Opin Pulm Med*, 2013; 19(5):422-429.
171. Cilingir B, Günbatar H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Van Tıp Dergisi*, 2016; 23(1): 125-131.
172. Paraskos JA, Adelstein SJ, Smith RE, et al. Late Prognosis of Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J*, 1973; 289(2):55-8.
173. Liu P, Meneveau N, Schiele F, Bassan JP. Predictors of long-term clinical outcome of patients with acute massive pulmonary embolism after thrombolytic therapy. *Chin Med J*, 2003; 116(4):503-9.
174. Yu Y, Yang L, Zhang Y, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with diagnosis of pulmonary embolism for the first time in real world. *Clin Respir J*, 2018; 12(11):2551-2558.
175. Jin Sup Park, Jinhee Ahn, Jung Hyun Choi, et al. The predictive value of echocardiography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism in Korea. *Korean J Intern Med*, 2017; 32(1):85-94.

176. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation*, 2011; 124:1973-1981.
177. Berghaus T, Barac M, Scheidt W, et al. Echocardiographic evaluation for pulmonary hypertension. *Thrombosis Research*, 2011; 128(2011).
178. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: one year follow up with echocardiography Doppler and five year survival analysis. *Circulation*, 1999; 99(10):1325-1330.
179. Kaeron C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003; 107(23 Suppl 1):I22-30.
180. Health and social care information centre. National audit of pulmonary hypertension 2014. Fifth annual report: Key findings from the NAPH for the UK, Channel Islands, Gibraltar and the Isle of Man. Report for the audit period April 2013 to March 2014. Available from: <https://digital.nhs.uk/catalogue/PUB17264> (accessed 15 september 2015), 2014.
181. Nakamura M, Okado O, Sakuma M, et al. Incidence and clinical characteristics of chronic pulmonary thromboembolism in Japan compared with acute pulmonary embolism. *Circ*, 2002; 66:257-60.
182. Tanabe N, Kimura A, Amano S, et al. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J*, 2005; 25:131-8.
183. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2009; 33:325-31.
184. Quarck R, Wynants M, Verbeken E, et al. Contribution of inflammation and impaired angiogenesis to the pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2015; 46(2):431-43.
185. Park SY, Lee SM, Shin JW, et al. Epidemiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Korea: results from the Korean registry. *Korean J Intern Med*, 2014; 31:305-312.
186. Ambrosetti M, Ferrarese M, Codecase LR, et al. Incidence of venous thromboembolism in tuberculosis patients. *Respiration*, 2006; 73-396.
187. Gogna A, Pradhan GR, Sinha RS, Gupta B. Tuberculosis presenting as deep venous thrombosis. *Postgrad Med J.*, 1999; 75:104–105.
188. Naithani R, Agrawal N, Choudhary VP. Deep venous thrombosis associated with tuberculosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.*, 2007; 18:00–00. doi: 10.1097/MBC.0b013e3280d942b4.
189. Turken O, Kunter E, Solmazgul E, Cerrahoglu K, Ilvan A. Hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.*, 2002; 6(10):927–932.
190. El Fekih I, Oueslati I, Hassene H, et al. Association deep veinous thrombosis with pulmonary tuberculosis. *Tunis Med*, 2009; 87:328-329.

191. Homoncik M, Gessi A, Ferlisch A, et al. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92:3006-3012.
192. Martinez C, Wallenhorts C, Teal S, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension following venous thromboembolism, a population based cohort study in England . *Pulmonary Circulation*, 2018; 8(3) 1-10.
193. Raza F, Vaidya A, Lacharita-Roberge AS, et al. Initial clinical and hemodynamic results of a regional pulmonary Thromboendarterectomy program. *Cardiovasc Surg*, 2017. <https://doi.org>.
194. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Eng J Med*, 2004; 350:2236-8.
195. Xu W, Cui J, Ma H, et al. Investigation of prognostic effect of red cell distribution width on chronic thromboembolic pulmonary hypertension . *Chin J Geriatr*, 2016; 35:581-6.
196. Xi Q, Wang Y, Liu Z, et al. Effect of red cell distribution width on long term follow up study in patients with acute pulmonary thromboembolism. *Chin Circ*, 2016; 31:65-8.
197. Gary T, Starz I, Belaj K, et al. Hyperlipidemia is associated with a higher PAP in patients after pulmonary embolism. *Hamostaseologie*, 2011; 31:A5.
198. Ignatescu M, Kostner K, Zorn G, et al. Plasma Lp(a) levels are increased in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*, 1998; 80:231-2.
199. Wolf M, Boyer C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2000; 15:395-9.
200. Colorio CC, Martinuzzo ME, Forastiero RR, et al. Thrombophilic factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul*, 2001; 12:427-32.
201. Bonderman D, Turecek PL, Jacowitsch J, et al. High prevalence of elevated clotting factor 8 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*, 2003; 90:372-6.
202. Kriebbaum SD, Wiedenroth CB, Wolter JS, et al. N-terminal pro- B- type natriuretic peptide for monitoring after balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2018.
203. Liebetrau C, Gaede L, Dörr O, et al. Release kinetics of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in a clinical model of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta*, 2014; 429:34-7.
204. Held M, Grün M, Holl R, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: time delay from onset of symptoms to diagnosis and clinical condition at diagnosis. *Dtsch Med Wochenschr* , 2014; 139: 1647–1652.

205. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med.*, 2003; 163(14):1711-7.
206. Behravesh S. Pathogenesis of thromboembolism and endovascular management. Hindawi Publishing Corporation *Thrombosis*, 2017; Article ID 3039713
207. Schoepf UJ, Holzkecht N, Helmberger TK, Crispin A, Hong C, Becker CR, Reiser MF. Subsegment pulmonary emboli: Improved detection with thin-collimation multidetector row spiral CT. *Radiology*, 2002; 222(2):483-90.
208. Goldhaber SZ. Modern treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 2002; 35:22s-27s.
209. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*, 2016.
210. Auger WR, Kim NH, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*, 2007; 183(12):1605-13.
211. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008; 28:370-2.
212. Dalen JE. Pulmonary embolism; natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002; 122:1440-56.
213. Dalen JE. Pulmonary embolism; natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002; 122:1440-56.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: ŞİLAN IŞIK

Doğum yeri ve tarihi: 25.01.1991 - Nusaybin

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu: silan-isik@windowlive.com / 0507 721 22 36

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

1.Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

2.Süleyman Demirel Anadolu Lisesi

3.Fatih İlköğretim Okulu

III- Mesleki Deneyimi

1.Mardin Devlet Hastanesi Acil Servis

IV- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

1.TÜSAD

2.Türk Toraks Derneği

3.ASYOD

V- Bilimsel İlgi Alanları(Yayınları: Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

- 1- Emine Bahar Kurt, Şilan Işık, Esra Erdemir, Merve Yumrukuz, Sekonder akciğer apseli dört olgu, 37.Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Kongresi, 2015, EP- 289
- 2- Bahar Kurt, Şilan Işık, Esra Erdemir, Seda Rabia Toksoy, Pulmoner tromboemboli geçiren hastaların 3,6 ve 12 aylık izlenme sonuçları, Türk Toraks derneği 19.yıllık kongresi, 2016, PS-180.
- 3- Şilan Işık, Emine Bahar Kurt,Akciğer Kanseri ve Tüberküloz Birlikteliği Olan Bir Erkek Hasta, 1.Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi, 2017, PS-137
- 4- Maşide Tüten, Emine Bahar Kurt, Şilan Işık, Toplumdan Edinilmiş İki Legionella pneumophila Pnömonisi Olgusu, 40.Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Kongresi, 2018, EP- 287

- 5- Maşide Tüten, Emine Bahar Kurt, Şilan Işık, Heerfordt Sendromlu Bir Sarkoidoz Olgusu, 40. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Kongresi, 2018, EP- 091

VI- Diğer Bilgiler (Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri)

- 1-TÜSAD 37. Ulusal Kongresi (2015)
- 2- TTD 19. Yıllık Kongresi (2016)
- 3- ASYOD İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Sempozyumu (2016)
- 4- TTD Kış Okulu (2017)
- 5- UASK 2017 Kongresi (2017)
- 6- Regeneron Empower Lung 1 EU Investigators Meeting (2017)
- 7-TTD İleri SFT kursu (2018)
- 8- ASYOD İleri Mekanik Ventilasyon Uygulamaları (2018)
- 9- ASYOD Akciğer Hastalıkları ve YBU Günleri (2018)
- 10- TTD Asistanlara yönelik her yönüyle tüberküloz kursu (2018)

9. EKLER

EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	ŞİLAN IŞIK 0507 721 22 36 silan-isik@windowslive.com
Uzmanlık Dalı:	GÖĞÜS HASTALIKLARI
Eğitim Kurumu:	S.B.Ü. ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
Uzmanlık Eğitime Başlama Tarihi:	21.01.2015
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	21.01.2019
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	PROF.DR. E.BAHAR KURT 0533 364 28 33 baharkurt@yahoo.com

1-Tez Başlığı/Konusu:

Akut pulmoner tromboemboli hastalarında kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişim sıklığı ve bu gelişimi ön görebilecek faktörler

2-Araştırma sorusu:

Pulmoner tromboemboli saptanan hastalarda zaman içinde kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişme sıklığı ve hangi özelliklere sahip hastalarda KTEPH gelişme sıklığı daha fazladır?

3-Araştırmanın amacı:

Çalışmanın amacı, akut pulmoner tromboemboli tanısı konan hastaları retrospektif olarak düzenli periyotlarda semptomları, risk faktörleri, ek hastalıkları, fizik muayene, laboratuvar, radyoloji ve ekokardiyografi bulguları yönünden değerlendirmek ve KTEPH gelişiminin hangi özelliklere sahip hastalarda ortaya çıktığını ve KTEPH gelişim sıklığını araştırmaktır. Böylelikle KTEPH gelişimini önceden tahmin edebilecek risk faktörleri, klinik, radyolojik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi ile bu olguların gözden kaçırılma olasılığının azalmasının

sağlanabileceği kanısındayız.

4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:

S.B.Ü. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi acil servisi ve göğüs hastalıkları polikliniğine Ocak 2014-Ocak 2017 tarihleri arasında başvuran ve akut PTE tanısı ile takip edilen hastalar çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık, ekokardiyografi, laboratuvar ve radyolojik bulguları, tedavide kullanılan ilaçlar takipler sırasında (3.- 6. ve 12. aylarda) kayıt altına alındı. Takipler sırasında bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografide embolisi devam eden ve ekokardiyografide sistolik pulmoner arter basıncı 37 mmHg üzerinde seyreden hastalar KTEPH açısından değerlendirildi. KTEPH saptanan hastaların özellikleri, risk faktörleri belirlendi.

5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:

Ocak 2014 ve Ocak 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi acil servisine ve göğüs hastalıkları polikliniğine müracaat eden ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ile akut PTE tanısı konulan hastalar retrospektif olarak incelendi. Dosyalar hastane bilgi yönetim sisteminden Alpdata Medikal Bigi Sistemi kullanılarak ICD-tanı kodlamasına göre “I-26 = Pulmoner Embolizm” kodu ile tarandı. PTE tanısı konmuş hastaların protokol numaralarına ulaşıldı. Hastaların epikrizleri, laboratuvar sonuçları ve radyoloji sonuçları incelendi. Hasta dosyalarında eksik verileri olan ve 16 yaşından küçük olan hastalar ile taburculukları sonrası herhangi bir nedenle 3, 6, 12 aylardaki takiplerine gelemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kalan 182 hasta çalışmaya dahil edildi.

6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:

Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri, hastaların semptomları, risk faktörleri, demografik verileri, ek hastalıkları, fizik muayene bulguları, ekokardiyografi, renkli Doppler ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi bulguları ve bunların takip periyodundaki değişiklikleridir.

7-Araştırmanın türü ve tasarımı:

Klinik- Retrospektif

8- Araştırma hipotezi:

Pulmoner tromboemboli KTEPH gelişimi için risk faktörü olduğuna göre pulmoner tromboemboli geçiren hastaların düzenli takibi ve klinik, radyolojik, laboratuvar bulguları ile bu hastalığın tanısını erken tespit edebilir miyiz?

9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi acil servisine ve göğüs hastalıkları polikliniğine müracaat eden ve

bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiografi ile ilk kez pulmoner tromboemboli tanısı konulan 182 hasta örneklemini oluşturmaktadır.

10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:

IBM SPSS (Statistics Programme for Social Scientists) 20 (USA) programı ve KTEPH gelişimi olan hastalar ile gelişimi olmayan hastalar arasında klinik, radyolojik ve laboratuvar farkları tespit etmek için kullanılacak istatistiksel yöntemler.

11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:

Pulmoner tromboemboli KTEPH gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. KTEPH hastalarının diğer pulmoner hipertansiyon gruplarından farklı olarak medikal ve cerrahi tedavi ile iyileşme potansiyelleri daha yüksektir. Bu nedenle KTEPH’de erken tanı ve tedavi son derece önemlidir. Akut PTE sonrası semptomatik ve asemptomatik hastaların EKO ve BTPA ile düzenli ve uzun dönem taramalarının KTEPH’in erken tanı ve tedavi düzenlemesi açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. KTEPH için erken tanı ve tedavi, mortalite ve morbidite oranlarını azaltacak aynı zamanda maliyet yükünde belirgin düşme sağlayacaktır. Ek olarak KTEPH’in klinik farkındalığının artırılması ile hastaların cerrahi tedaviye yönlendirilmesi; yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve yaşam süresinin uzatılmasına katkı sağlayacaktır.

12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:

Tez danışmanı

Kontrol edilmiştir ve uygundur.

İmza