

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON (KTEPH)
GELİŞİMİNDE ETKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ**

Dr. Yusuf Taha GÜLLÜ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2013

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON (KTEPH)
GELİŞİMİNDE ETKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ**

Dr. Yusuf Taha GÜLLÜ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. İlknur BAŞYİĞİT

ANABİLİM DALI BAŞKANI: Prof. Dr. Füsun YILDIZ

2013

Etik Kurul Onay Tarihi ve Proje No: 25.07.2011 ve 2011/101

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda destek ve ilgilerini hissettiğim, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım; bizleri her anlamda sahiplenen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Füsün YILDIZ'a, her anlamda yanımızda bulunan bilimsel ve insani açıdan emeğini esirgemeyen, her zaman başını ağrıtabildiğimiz tez danışmanım sevgili ablamız Prof. Dr. İlknur BAŞYİĞİT'e, değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Ahmet ILGAZLI'ya, her konuda desteğini hissettiğimiz değerli hocamız Sayın Doç. Dr. Haőım BOYACI'ya, çalıőmalarımızda bize destek olan sevgili Yrd. Doç. Dr. Serap BARIŐ'a ve tez çalıőmam süresince desteklerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Tayfun ŐAHİN ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Sevtap GÜMÜŐTAŐ'a;

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıőmaktan mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarım Dr. Aysun ŐENGÜL'e, Dr. Kübra GACAR'a, Dr. Sibel ARSLAN'a, Dr. Aysel KARGI'ya, Dr. Aslı BALABAN'a, Dr. Esra UÇAR'a, Dr. Gonca DOĞRU'ya, Dr. Nesrin TURHAN'a, Dr. Tuğba ÖNYILMAZ'a, Dr. Dilek TUNCEL'e;

Servis ve bronkoskopi hemőirelerimize, sekreter ve personel ekibine, SFT teknisyenlerimize;

Emeklerinin karőılıđını asla ödeyemeyeceğim sevgili anneme, babama ve kardeőlerime;

Hayatımdaki önceliğim ve her zaman yanımda olan biricik eőim Elif GÜLLÜ'ye ve son olarak da doğmasını hasretle beklediğimiz kızıma;

En içten duygularımla sonsuz teőekkürler...

Dr. Yusuf Taha GÜLLÜ

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLOLAR DİZİNİ	V
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	36
BULGULAR	40
TARTIŞMA	52
SONUÇ VE ÖNERİLER	57
ÖZET	59
ABSTRACT	60
KAYNAKLAR	61

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

PTE	Pulmoner tromboemboli
DVT	Derin ven trombozu
VTE	Venöz tromboemboli
KTEPH	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
PAP	Pulmoner arter basıncı
KKY	Konjestif kalp yetersizliği
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay (Enzim bağımlı immunosorbent tahlil)
EKG	Elektrokardiyografi
AKG	Arter kan gazı
BT	Bilgisayarlı tomografi
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
EKO	Ekokardiyografi
USG	Ultrasonografi
BNP	Beyin natriüretik peptid
NT-proBNP	N-terminal probeyin natriüretik peptid
UFH	Unfractionated heparin (Fraksiyone olmamış heparin)
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
ACCP	American Collage of Chest Physicians (Amerika Göğüs Hastalıkları Klinisyenleri Koleji)
PT	Protrombin zamanı
INR	International normalised ratio (Uluslar arası normalleştirilmiş oran)
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
SSS	Santral sinir sistemi
rt-PA	Rekombinan doku plazminojen aktivatörü
VKİ	Vena kava inferior
PH	Pulmoner hipertansiyon
RV	Sağ ventrikül
V/Q	Ventilasyon / Perfüzyon

PA	Pulmoner anjiyografi
SKK	Sağ kalp kateterizasyonu
PEA	Pulmoner endarterektomi
PWP	Pulmonary wedge pressure (Pulmoner kapiller uç basıncı)
PVD	Pulmoner vasküler direnç
ERA	Endotelin reseptör antagonisti
FVL	Faktör V Leiden mutasyonu
AT 3	Antitrombin 3
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
ACT	Akselerasyon zamanı
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion (Triküspit anüler düzlem sistolik hareketleri)
LV	Sol ventrikül
RA	Sağ atrium
APA	Anti fosfolipid antikor

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1: Stabil hastalarda PTE kuşkusunda tanısal yaklaşım.....	17
Şekil 2: Masif pulmoner tromboemboli kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması...	18
Şekil 3: PTE tedavi yaklaşımı.....	20
Şekil 4: Trombolitik tedavi algoritması.....	27
Şekil 5: PAP max değişimi.....	44
Şekil 6: RV çapı değişimi.....	45
Şekil 7: Strain değişimi.....	45
Şekil 8: RV EF değişimi.....	46
Şekil 9: KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastalarda RV çapı.....	48
Şekil 10: KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastalarda RV EF.....	48
Şekil 11: KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastalarda PAP max.....	49
Şekil 12: KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastalarda strain değerleri.....	49
Şekil 13: KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastalarda RV/LV oranı.....	50

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Venöz tromboemboli risk faktörleri.....	5
Tablo 2: Pulmoner tromboembolide semptom ve klinik bulgular.....	7
Tablo 3: Wells pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması.....	9
Tablo 4: Modifiye Geneva skorlaması.....	10
Tablo 5: Vücut ağırlığına göre UFH uygulaması.....	22
Tablo 6: Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları.....	24
Tablo 7: Güncelleştirilmiş klinik pulmoner hipertansiyon sınıflandırması.....	31
Tablo 8: Hastaların demografik özellikleri.....	40
Tablo 9: PTE için risk faktörleri.....	41
Tablo 10: KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastalarda koagülasyon faktör düzeyleri ve laboratuvar bulguları.....	42
Tablo 11: Genetik Mutasyon sıklıkları.....	42
Tablo 12: EKO verileri.....	43
Tablo 13: Toraks BT verileri.....	47
Tablo 14: KTEPH gelişen hastaların özellikleri.....	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE) ve derin ven trombozu (DVT), venöz tromboembolizmin iki ayrı klinik tablosudur. Her ikisi de aynı kolaylaştırıcı faktörlere sahiptir (1, 2). Birçok olguda PTE, derin ven trombozunun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar (2, 3). Semptomatik proksimal DVT olgularının yaklaşık %50'sinde pulmoner tromboemboli geliştiği ve iyi bir araştırma yapılırsa PTE olgularının yaklaşık %70'inde alt ekstremitelerde derin venlerinde tromboz saptandığı bilinmektedir (4, 5). Nadiren PTE sağ kalp, pelvis, böbrek ve üst ekstremitelerde derin venlerden de kaynaklanabilir (6). Yıllık venöz tromboemboli (VTE) insidansı yaklaşık 1/1000'dir (1). Hastalığın klinik semptom ve bulguları nonspesifik olduğu için gerçek insidansın belirlenmesi çok güçtür. Hastaların yarısından fazlasına tanı konulamamaktadır. Bu grupta nüks ve mortalite oranları çok daha yüksektir (7).

Akut pulmoner tromboemboliyi takiben beklenen doğal seyir; pıhtının tamamen veya büyük ölçüde rezolüsyonu, pulmoner hemodinami, gaz alışverişi ve egzersiz toleransının belirgin olarak düzelmesi şeklindedir. Bununla birlikte, nükseden veya yetersiz rezolüsyonu takiben organize olan pıhtının vasküler yatağı belli bir düzeyde tıkanması sonucu kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) gelişebilir. KTEPH'in gerçek insidansı bilinmemekle birlikte PTE geçiren ve yaşayan hastalarda % 1-4 oranında olduğu bildirilmiştir (8, 9). Hastaların çoğu tromboembolik olaydan sonra, genellikle hiçbir klinik semptomun olmadığı bir dönem geçirirler (10). Aylar veya yıllar sürebilen bu asemptomatik dönem sonrası genellikle yeni bir PTE atağı olmamasına karşılık ilerleyici egzersiz dispnesi, hemoptizi ve/veya yorgunluk, çarpıntı, egzersiz ile ilişkili göğüs ağrısı ve senkop gibi sağ kalp yetmezliği ile ilişkili bulgular gelişir (10, 11). Tedavi edilmeyen KTEPH olguları pulmoner hipertansiyonun giderek şiddetlenmesi sonucu dekompanse sağ kalp yetersizliği bulguları ile kaybedilirler. Oksijen, diüretik ve dijital gibi destek tedavileri ile beş yıllık sağ kalım oranları pulmoner arter basıncı 50 mmHg üzerindeki olgularda ancak %10 civarındadır (12). Pulmoner endarterektomi KTEPH'te kardiyopulmoner fonksiyonları normale yakın şekilde düzelterek ve mortaliteyi önleyen tek tedavi yöntemidir. Bu nedenle vakaların erken dönem tespit

edilmesi ve uygun vakaların cerrahi tedavisi prognoza olumlu katkıda bulunur (13). Akut PTE sonrası KTEPH gelişme riski yüksek olan hastaların belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda; tekrarlayan VTE atakları, splenektomi varlığı, tiroid replasman tedavisi, ventrikulo-atrial şant, enfekte kalp pili varlığı ve malignite gibi faktörlerin KTEPH gelişimi için risk oluşturduğu bildirilmiştir (14). Bununla birlikte PTE sonrası aktif KTEPH taramasının hangi hasta grubunda yararlı olduğu ve KTEPH gelişen hastaların erken tespiti için kullanılacak takip parametrelerinin neler olduğu bilinmemektedir.

Bu çalışmanın amacı; akut PTE sonrası KTEPH sıklığını ve hastalığın gelişmesini kolaylaştıran risk faktörlerini belirlemek, KTEPH gelişimini öngörebilecek ekokardiyografik ve radyolojik takip bulgularını ortaya koymak ve KTEPH gelişen olguları erken dönemde tespit ederek uygun vakaları cerrahi tedavi için yönlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PULMONER TROMBOEMBOLİZM

2.1.1 Tanım

Pulmoner tromboemboli (PTE), derin ven trombozunun bir komplikasyonudur. Çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması ile gelişir. PTE ve DVT'nin genellikle birlikte olması sebebiyle, tanımlarken iki olayı da ifade eden venöz tromboemboli terimi de kullanılabilir (15). Son yıllarda hastalığın tanı ve tedavisinde yeni gelişmeler sağlanmıştır. Ancak tanıda kullanılan yöntemler bütün merkezlerde bulunmamaktadır, bu sebeple tanı ve tedavi uygulamasında standart yaklaşım sağlanamamıştır. Değişik uzmanlık alanlarını ilgilendiren bu hastalıkta tanı, tedavi ve profilaksi konusunda fikir birliğine gereksinim vardır (15, 16).

2.1.2 Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devleti verilerine göre VTE'nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artar (17). Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e düşer (18, 19). Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile ilişkilidir (19, 20). VTE olgularının % 5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülür (21). Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır (22). Kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında da nüks oranları yüksektir (23).

2.1.3 Patogenez

Pulmoner tromboemboli olgularının % 70-75'i bacaklardaki derin venlerde oluşan trombüslere bağlı gelişir (24). Bu olguların da %75'inde proksimal venler etkilenmiştir (25). Nadir fakat önemli olan diğer bir kaynak ise kadın hastalarda pelvik venlerdir. Ek olarak, bazı hastalarda aksiller, subklavian venler, sağ kalp kapak ve boşlukları da emboli kaynağı olarak saptanabilir (26). Proksimal yerleşimli trombüsler (popliteal veya daha proksimal venler) daha yüksek PTE riski taşırlar. Pulmoner embolinin damar yatağını tıkamasıyla birlikte; önce ölü boşluk

ventilasyonu, ardından histamin-serotonin gibi mediatörlerin salımına bağlı olarak terminal bronşiyollerde bronkokonstriksiyon, ventilasyon/perfüzyon dengesizliği, difüzyon azalması ve şant sonucu hipoksemi gelişir (15). Perfüzyonu bozulan segmentte takipneye bağlı hipokapni ve azalmış surfaktan nedeniyle 24-48 saat içerisinde çizgisel atelektaziler oluşur (15). Hastaların yaklaşık %10'unda pulmoner ve bronşial arter dalları arasındaki anastomozlara rağmen küçük çaplı periferik damarların tıkanması ile infarktüs gelişir. Önceden kronik kardiyopulmoner hastalığı bulunanlarda infarktüs oranı daha yüksektir (27). Damar yatağının %50'sinden fazlasının aniden tıklandığı masif tromboemboli sonucu, pulmoner arter basıncının (PAB) kısa sürede 40 mmHg'nın üzerine çıkması ile akut sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyonu ve kardiyovasküler kollaps (sistemik hipotansiyon, şok) gelişir (15).

Bir iki gün içerisinde vücudun endojen trombolitik sisteminin aktive olması ile tıkanan damarların rekanalizasyonu başlar ve 10-14 gün içerisinde büyük ölçüde tamamlanır. Tamamen rekanalize olması 4-8 haftayı bulur. Ancak olguların sadece yarısında tam rezolüsyon gelişir, diğer yarısında trombus organize olur ve rezidüel trombus kalır (28). Nadiren bazı olgularda rekanalizasyon gerçekleşmez, pulmoner hipertansiyon gelişir. Tekrarlayan mikrotromboemboliler de pulmoner hipertansiyon ile sonuçlanabilir (15).

2.1.4 Risk Faktörleri

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmış olan; damar endotel hasarı, hiperkoagülabilitate ve stazdır. VTE olgularının % 75'inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır (15). VTE risk faktörleri genetik ve kazanılmış olarak ikiye ayrılır (Tablo 1) (29).

Tablo 1: VTE risk faktörleri

Genetik Risk Faktörleri	Kazanılmış Risk Faktörleri
Antitrombin III eksikliği	İleri yaş
Protein C eksikliği	Nefrotik sendrom
Protein S eksikliği	Şişmanlık
Aktive protein C rezistansı (FaktörV Leiden)	Uzun süreli seyahat
Protrombin G20210A mutasyonu	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Hiperhomosisteinemi	İmmobilizasyon
Faktör VIII artışı	Kanser
Konjenital disfibrinojenemi	Konjestif kalp yetersizliği
Antikardiyolipin antikorları	Miyokard infarktüsü
Plazminojen eksikliği	İnme
Faktör VII eksikliği	Oral kontraseptif kullanımı
Faktör IX artışı	Hormon replasman tedavisi
	Kemoterapi
	Santral venöz kateter
	Spinal kord yaralanması
	Travma
	Gebelik/Lohusalık

Kazanılmış risk faktörlerinden başlıcaları; son 3 ayda geçirilmiş majör cerrahi girişim, santral venöz kateter varlığı, travma, immobilizasyon, malignite varlığı, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, antifosfolipid sendromu ve myeloproliferatif hastalıklar olarak sayılabilir (2). Majör cerrahi girişim, venöz tromboemboliye neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim VTE riskini 6-22 kat artırır (17). VTE oranı miyokard infarktüsü geçiren hastalarda %5-35, konjestif kalp yetersizliği (KKY) hastalarında %9-21 arasındadır (15). Ejeksiyon fraksiyonu düştükçe emboli riski artmaktadır (15). KOAH hastalarında ataklarda %3-9 oranında PTE saptanmıştır (30). Malign hastalıklar ile VTE ilişkisi iyi bilinmektedir (31). Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır (32). Over, pankreas, mide, mesane, uterus, böbrek, beyin, kemik ve akciğer kanserlerinde risk daha yüksektir (33). PTE riski gebelikte beş kat artmaktadır. Özellikle post-partum dönemde, pre-eklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksektir. Oral kontraseptif kullanımı da riski arttıran diğer bir faktördür (15). Obezite, VTE riskini 2-3 kat artırır ve kilo arttıkça VTE olasılığı artar (34). Sıkışık pozisyonda dört saatten uzun süren yolculukların VTE riskini arttırdığına dair bulgular olmakla birlikte, halen bu konu tam aydınlatılamamıştır (15).

Kalıtsal trombofili, VTE olgularının yaklaşık %25-50'sinde bulunur (20). Kalıtsal trombofili faktörlerinin toplumdaki prevalansı bölgesel farklar göstermektedir. Bunlar içinde en sık rastlananlar Faktör V Leiden ve Protrombin G 21210A mutasyonlarıdır. Bu iki faktör %50-60 olguda birlikte bulunabilir. Bunları takiben ikinci sıklıkta Protein C, Protein S ve Antitrombin III eksiklikleri saptanmaktadır (35). Faktör V Leiden mutasyonu, doğal bir antikoagülan etkinliğe sahip olan aktive Protein C'ye rezistans gelişimine neden olur (2). Heterozigot taşıyıcılarda yaşam boyu VTE riski 5-10 kat artar, bu oran homozigot taşıyıcılarda 80 kata ulaşabilir (36). Ülkemizde herediter trombofili ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda en sık rastlanan kalıtsal faktörün Faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, VTE'li grupta ise %5-35 arasında değiştiği bildirilmiştir. Hiperhomosisteinemi ise sağlıklı toplumda da yüksek olması nedeniyle ülkemizde anlamlı risk faktörü olarak saptanmamıştır (15).

2.1.5 Tanı

2.1.5.1 Klinik

Pulmoner tromboembolide tanıya giden yol, klinik kuşku ile başlar. Bunun için başlangıçtaki semptom ve bulguların yanında risk faktörlerinin varlığı dikkate alınmalıdır. Özellikle dispne ve taşikardi ile başvuran, akciğer grafisi normal bulunan ve bu durumu başka bir hastalık ile açıklanamayan hastalarda PTE'den kuşkulandırılmalıdır (37). Akut pulmoner tromboembolizmlili hastalarda sıklıkla dispne ve/veya göğüs ağrısı (ani başlangıçlı veya günler-haftalar içinde ilerleyen) görülmektedir. Plöritik göğüs ağrısı ve hemoptizi ise daha çok pulmoner infarktüsli hastalarda, daha küçük ve periferik yerleşimli embolilerde görülmektedir (29). Klinik semptom ve bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner rezervine bağlı olarak değişebilir (15). Pulmoner tromboemboliye bağlı gelişen semptom ve bulgular Tablo 2'de görülmektedir (15).

Tablo 2: Pulmoner tromboembolide semptom ve klinik bulgular

Semptomlar	Bulgular
Dispne	Takipne (> 20/dk)
Batıcı göğüs ağrısı	Taşikardi (> 100/dk)
Hemoptizi	Raller
Çarpıntı	DVT bulguları
Retrosternal göğüs ağrısı	Ateş (> 38 °C)
Senkop/ presenkop	Gallop ritmi

Büyük bir trombus akciğerlere ulaştığında, ana pulmoner arter veya lobar dallarının bifurkasyonlarına yerleşir ve hemodinamik bozukluğa neden olur. Olguların yaklaşık %25-30'unda görülen bu tabloda hastada nedeni açıklanamayan ani başlangıçlı dispne, takipne ve taşikardi atakları ön plandadır. Anksiyete ve substernal baskı hissi vardır. Olguların %60-70'inde daha küçük trombuslar daha periferik ve küçük pulmoner arterlere ulaşarak, pariyetal plevrayı etkileyen inflamatuvar yanıtı başlatıp, plöretik göğüs ağrısına ve plevral sıvıya neden olabilirler. Periferik tıkanmalarda infarktüs gelişme olasılığı daha yüksek olup, %10 civarındadır. Altta yatan kardiyopulmoner hastalığa ait damar problemleri infarktüs gelişimini kolaylaştırır. Bu olgularda hemoptizi daha sıktır. Santral damarların tıkanmalarında dispne ve hipoksemi bulguları ön plandadır. Pulmoner damar yatağının %50 ve daha fazlası tıkanıldığında ani başlayan dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu gelişir. Tıkanma çoğunlukla iki taraflıdır. Siyanoz, apati, oligüri, mental konfüzyon, ciddi takipne, taşikardi ve hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg) saptanır. Pulmoner 2. ses sert, sağ ventriküler S3, venöz dolgunluk, sternumun sol kenarı boyunca triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm bulunabilir (15).

Pulmoner tromboemboli klinik tabloları; masif, submasif ve non-masif olarak sınıflandırılabilir. Masif pulmoner embolide hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrest'in eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Submasif pulmoner embolide, normal sistemik kan basıncına karşılık ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları söz konusudur. Non-masif pulmoner embolide ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal bulunur (15).

PTE'den şüphelenilen hastaların, semptom ve bulguları ile taşıdıkları risk faktörlerinin beraber değerlendirilip, sayısal olarak skorlanmaları tanı ve tedavi yaklaşımında büyük kolaylık sağlamaktadır (15). Bu skorlama metodlarına göre olgular klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflanmaktadır. Farklı skorlama metodlarının tanısal değerini karşılaştıran çalışmalarda farklı sonuçlar alınmakla birlikte (38), günümüzde en çok kullanılan ve tanısal değerinin benzer

olduğu düşünölen Wells ve modifiye Geneva skorlamaları Tablo 3 ve 4'de sunulmaktadır.

Tablo 3: Wells pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması

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

Total skor: <2 puan : Düşük klinik olasılık

2-6 puan : Orta klinik olasılık

>6 puan : Yüksek klinik olasılık

Bu skorlama metodları, sıklıkla acil servislere başvuran hastaların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile bakılan D-dimer testinin negatifliği ile beraber skorlamanın düşük olasılıklı değerlendirilmesi, DVT ve PTE olma olasılığını düşürmekte ve özel görüntüleme metodlarının gereksiz olarak istenmesine engel olabilmektedir (39).

Bununla birlikte, skorlamanın yüksek olasılıklı olması hastalara direkt tanısal görüntüleme işlemleri yapılmasını gerektirmektedir (40).

Tablo 4: Modifiye Geneva skorlaması

Bulgu	Puan
> 65 yaş	1
Daha önce DVT veya pulmoner tromboemboli öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı : 75-94/dk	3
Kalp hızı : > 95/dk	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem şişlik	4

Puanlama: 0- 3: Düşük olasılık

4- 10: Orta olasılık

≥ 11: Yüksek olasılık

2.1.5.2 Elektrokardiyografi (EKG)

Elektrokardiyografik bulgulardan taşikardi, akut pulmoner tromboembolide sık görülen ama özgün olmayan bir bulgudur. Ayrıca S1, Q3, T3 patterni, sağ dal bloğu, P pulmonale veya sağ aks deviyasyonu, atriyal fibrilasyon ve ekstrasistoller, DIII ile aVF’de Q dalgası ve V1’de QR sağ kalbin yüklenme derecesine bağlı olarak saptanabilir. Bu bulgular masif ve submasif embolilerde daha sık görülmektedir (41).

2.1.5.3 Arter Kan Gazı (AKG)

Akut pulmoner tromboembolili hastada hipoksemi, hipokapni ve respiratuvar alkaloz sık görülen bulgulardır. Alveolar–arteriyel oksijen gradyenti artmış bulunabilir. Ani veya açıklanamayan arteriyel oksijen saturasyon değişikliklerinde PTE akla gelmelidir (15).

2.1.5.4 Görüntüleme Yöntemleri

Akut pulmoner tromboembolinin tanısında çeşitli görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmaktadır. Bunlar arasında akciğer grafisi, ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi, spiral bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BT-Anjiyografi), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), ekokardiyografi (EKO), standard pulmoner anjiyografi, ve derin ven trombozunu saptamaya yönelik alt ekstremitte dopler ultrasonografi (USG) ve konvansiyonel venografi sayılabilir.

a) PA grafisi

Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE’li hastaların yaklaşık %20’sinde akciğer grafisi normaldir (15). Pulmoner tromboembolili hastalarda akciğer grafisinde çizgisel (subsegmental) atelektazi, plevral sıvı, plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü), diyafragma yükselmesi, pulmoner arter genişlemesi, ani damar kesilmesi, sağ ventrikül belirginleşmesi ve lokal damarlanma azalması- saydamlık artışı (Westermarck işareti) görülebilir. Fakat bu radyolojik bulgular PTE’ye özgü değildir (15).

b) Spiral bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BT- Anjiyografi)

PTE tanısı için yapılacak olan spiral BT anjiyografide kontrast madde belli bir protokol ile ve dinamik olarak uygulanmalıdır. BT anjiyografi pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegment ve ötesi periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar. Çok detektörlü spiral BT ile yapılan PIOPED II çalışmasında düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda yöntemin negatif prediktif değeri sırasıyla %96 ve %89 bulunmuştur. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı hastalarda ancak %60 olarak saptanmıştır (42). Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezlikli ve kreatinin klirensi 50ml/dakika altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir. Bu değerleri sınırda olan hastalar inceleme öncesi ve sonrası yeterli düzeyde hidrate edilmelidir (15). BT anjiyografi ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda BT anjiyografinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (43). Yine bu tekniğin sintigrafiye göre önemli bir avantajı vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir. Bu da ayırıcı tanı açısından önemli bir avantajdır (44).

c) Ventilasyon–perfüzyon (V/Q) sintigrafisi

Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan olgularda tanısal değeri yüksektir (45). Önceleri çok yaygın olarak kullanılan ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, özellikle multi-detektörlü BT anjiyografilerin kullanıma girmesinden sonra daha az sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır (15). Sintigrafi, BT-anjiyografi bulunmayan hastanelerde, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat BT-anjiyografinin nondiyagnostik bulunduğu olgularda ve kontrast madde alerjisi veya altta yatan renal bozukluğu olan hastalarda alternatif bir tanı seçeneğidir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir (45). Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vb nedenlere ikincil), plörezi, pnömotoraks, diyafragma yüksekliği ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu durumların varlığında ventilasyon sintigrafisi akut pulmoner tromboemboli dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ancak ventile olmayan

anormal akciğer alanlarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin duyarlılığını artırır. Ventilasyon sintigrafisi çekilemediği durumlarda perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilebilir. Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan, normal akciğer grafisine sahip olan pulmoner tromboemboli kuşkulu hastalarda çekilecek perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması pulmoner tromboemboli tanısının dışlanması için yeterlidir. Normal perfüzyon sintigrafisi bulguları saptanan pulmoner tromboemboli kuşkulu olgularda pulmoner tromboemboli riski %1'in altında bulunmuştur (15, 45). Tek başına orta veya düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi pulmoner tromboemboliyi dışlayamaz veya pulmoner tromboemboli tanısı koyduramaz (15). Bununla birlikte düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise pulmoner tromboemboliyi büyük ölçüde dışlayabilir (45). Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin pozitif prediktif değeri pulmoner anjiyografi ile karşılaştırmalı çalışmalarda %85 civarında bulunmuştur. PIOPED çalışmasında yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan pulmoner tromboemboli kuşkulu hastaların %96' sında anjiyografi ile pulmoner emboli saptanmıştır (45). Bu durumda antikoagülan tedavi başlanması önerilir. Yüksek olasılıklı sintigrafisi bulguları; eskiden geçirilmiş pulmoner tromboemboli öyküsü, eski sintigrafide benzer bulguların varlığı ve/veya düşük klinik olasılık durumunda tanı koydurucu değildir (45, 46). Bu durumlarda alternatif bir görüntüleme yöntemine (örneğin BT anjiyografi) başvurulmalıdır. Pulmoner tromboemboli sonrası endojen trombolitik aktivite nedeniyle tıkalı damarlarda hızlı bir reperfüzyon gelişir. Bundan dolayı pulmoner tromboemboliden kuşkulanan hastalarda sintigrafisi mümkün olduğu kadar erken (ideali ilk 24 saat içinde) çekilmelidir (15).

d) Manyetik rezonans görüntüleme (MR)

Böbrek fonksiyon bozukluğu veya kontrast madde allerjisi olan hastalarda, ayrıca teratojenik etkisi olmaması nedeniyle gebelerde alternatif yöntem olarak kullanılabilir (15, 47). Multidetektör torasik MR ve eş zamanlı MR venografi, PTE ve DVT tanısında etkin bir şekilde kullanılabilir (29, 48). Hareket artefaktların yarattığı görüntüleme sorunları nedeniyle spiral BT'den daha az

kullanılır. Subsegmental pulmoner arterleri göstermede etkinliđi spiral BT'den dūşüktür (47).

e) Standart pulmoner anjiografi

Tanıda halen altın standart testtir. Böbrek fonksiyon bozukluğu ve kontrast madde allerjisi olan hastalarda kullanımı sakıncalıdır. Mortalite oranı %0.5, majör morbidite oranı %1 civarındadır. Bu sebeple standart anjiografiden mümkün olduğunca kaçınılmaktadır, diğer yöntemler ile tanı konulamayan olgularda kullanılması uygundur (15, 49). Dijital substraksiyon anjiografi (DSA) düşük komplikasyon oranı, subsegmental embolilerin saptanmasında daha yüksek tanısal doğruluk sağlaması nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak bu işlem pahalıdır ve deneyim gerektirir (15, 50).

f) Alt ekstremite venöz ultrasonografi (USG)

Pulmoner tromboemboli büyük ölçüde alt ekstremite derin venlerinden kaynaklanır (15). Pulmoner tromboemboli kuşkuğu hastada alt ekstremite ultrasonografisinin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar. DVT araştırmak için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon ultrasonografisi, iki yönlü Doppler USG ve renkli Doppler USG yer almaktadır (15). Kompresyon ultrasonografisinin proksimal DVT için duyarlılığı %90'ın üzerindeyken, özgüllüğu %95 civarındadır (51). DVT ile ilgili klinik bulguların varlığında kompresyon USG'si ile proksimal trombüs tanı şansı artmaktadır. Tedavi edilmeyen distal trombüs proksimale doğru büyüyeceğinden dolayı ultrasonografinin en azından bir hafta sonra tekrarı yöntemin tanı değerini arttırmaktadır (52).

g) Ekokardiyografi

Masif/submasif pulmoner tromboembolide oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır (15). Sağ ventrikül (RV) dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviyasyon, RV

disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ boşluklarda serbest trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon ve patent foramen ovale pulmoner tromboembolili hastaların ekokardiyografisinde gözlenebilecek değişikliklerdir (53). Ancak bu bulgular esas olarak masif PTE'de gelişir ve PTE'nin ağırlığını gösterir (54). Submasif PTE olgularında sağ ventrikül dilatasyonu varlığı erken mortalite riskini gösterebilen bir durumdur ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoagülan yerine trombolitik tedavi önerilir (15). Ekokardiyografide RV/LV (sol ventrikül) oranı ≥ 0.9 olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (50). Ekokardiyografi, şok tablosu ile acil servise gelen ve masif tromboemboliden kuşku edilen olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır (15).

2.1.5.5 Diğer Tetkikler

Pulmoner tromboemboli tanısında kullanılan diğer önemli bir test ise serum D-dimer düzeyi ölçümüdür. D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşan trombüsü parçalaması sonucunda salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (15). Venöz tromboemboli olgularında D-dimer düzeyi yüksek bulunmaktadır. Ancak testin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür. Bu test ağır enfeksiyonlar, maligniteler, travma, cerrahi girişim, böbrek hastalıkları, gebelik ve diğer inflamatuvar durumlarda da pozitif olduğundan tedavi kararını değil tanısal incelemeleri yönlendirmek amacıyla kullanılır (55, 56). En duyarlı yöntem ELISA bazlı ölçümlerdir (%96-98). Negatif D-dimer testi, ek hastalığı olmayan, ayaktan başvuran, düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda PTE'nin dışlanması amacıyla kullanılır. D-dimer testinin klinik olasılık değerlendirilmesiyle birlikte kullanımı önerilmektedir (15).

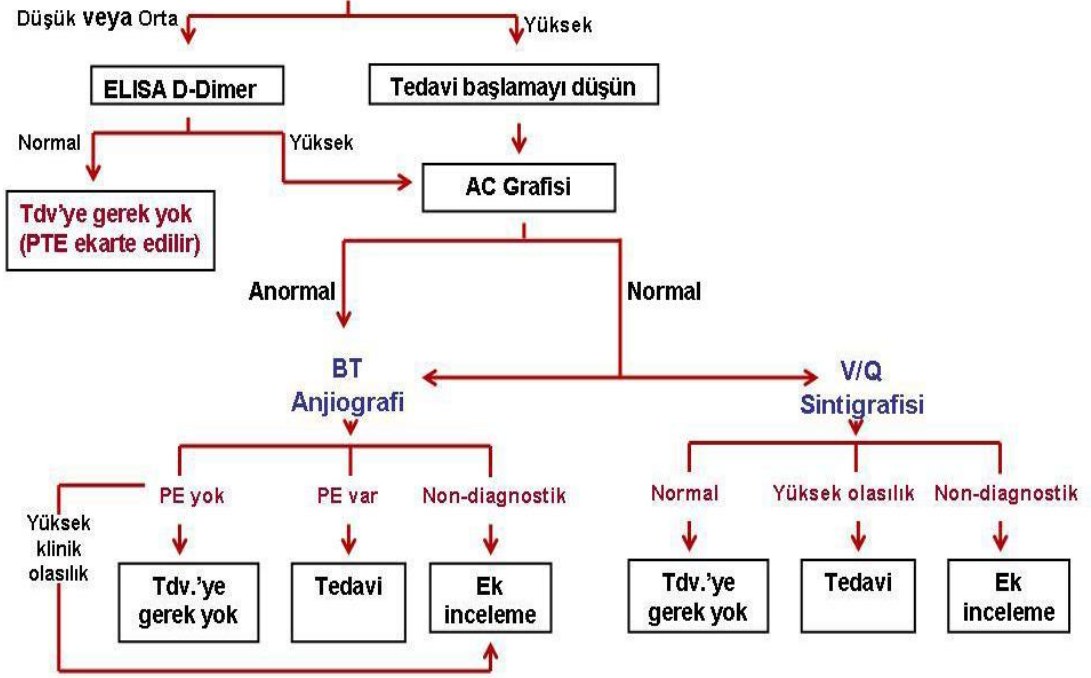
Pulmoner tromboembolili olgularda diğer bazı kan testleri de klinik belirteç olarak kullanılabilir. Kardiyak troponin düzeyleri, özellikle masif pulmoner tromboembolide yükselebilmektedir (57). Artmış serum troponin düzeyi sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir. Masif pulmoner tromboemboli tablosunda akut sağ kalp yetmezliği ve bunun sonucu sağ ventrikül dilatasyonu gelişir. Sağ ventrikülün oksijen gereksinimi arttığı halde sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta sağ ventrikül duvarında troponin salınımının arttığı mikroinfarktüsler oluşabilir (15, 29). Artmış troponin düzeyi, pulmoner tromboemboli tanısı konmuş

hastalarda sağ kalbin yüklenmesinin bir belirteci olması nedeniyle, PTE'nin klinik ağırlığını (submasif-masif) değerlendirmede kullanılabilir. Ancak tek başına tanıda kullanılmamaktadır (57). Beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal probeyin natriüretik peptid (NT-proBNP), ventrikül kaslarındaki hücrelerden yüksek ventrikül dolma basıncı olduğunda salınırlar. Dolayısıyla RV kas liflerinde gerilme ve miyokardiyal hipoksemi olduğunda seruma salgılanan BNP miktarı artabilir (15). BNP yüksekliğinin erken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (58).

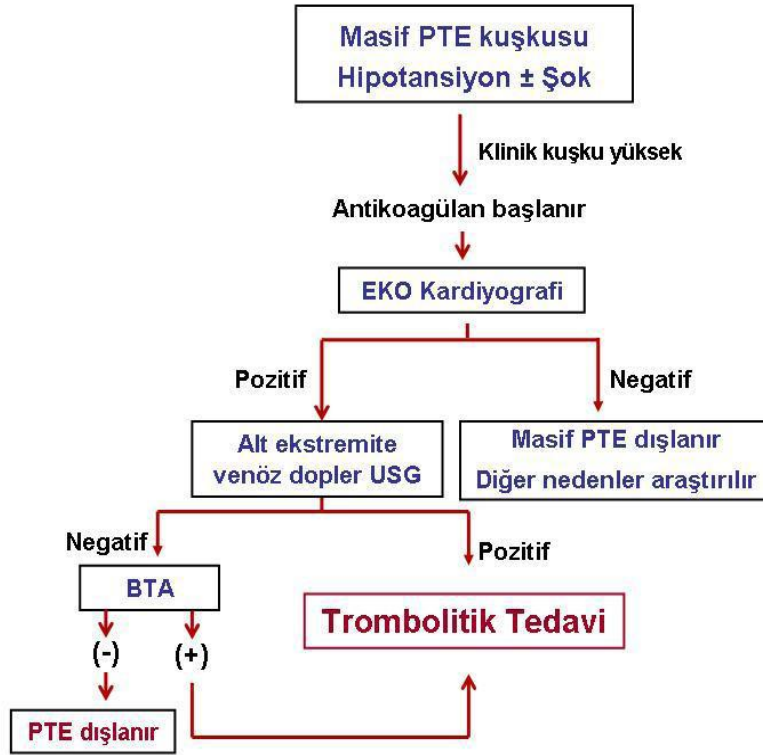
2.1.6 Pulmoner Tromboembolide Algoritmik Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

Klinik olasılık değerlendirmeleri, laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemlerinin hastalarda belirli bir sırayla uygulanması, pulmoner embolili hastalarda tanının hızla konulmasını ve uygun tedavinin başlanmasını sağlarken; pulmoner embolisi olmayan olgularda da embolinin ekarte edilmesini ve gereksiz inceleme ile tedavilerin önlenmesini sağlamaktadır (15). Bu amaçla, acil servise başvuran stabil hastalarda ve masif pulmoner tromboemboli kuşkusu olan hastalarda birbirinden farklı tanısals algoritmalar (şekil 1 ve şekil 2) uygulanmalıdır (15).

PTE için klinik şüphe / klinik olasılık değerlendirmesi



Şekil 1: Stabil hastalarda PTE kuşkusunda tanısal yaklaşım



TTD Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2009

*BTA: BT anjiyografi

Şekil 2: Masif PTE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması

Hastanede yatan hastalarda ise acil polikliniğe ayaktan başvuran genç ve ek hastalığı bulunmayan hastalardan farklı bir tanısal yaklaşım gerekir. Çünkü bu hastalar genellikle yaşlı ve altta yatan ek hastalığı olan olgulardır, bu nedenle klinik skorlamanın prediktif değeri ve D-dimer testinin güvenilirliği azalmaktadır (15, 54). Böyle hastalarda ilk inceleme olarak kontrastlı multidetektör spiral BT anjiyografi önerilir (59). Ani dispne, siyanoz, akut sağ kalp yetersizliği bulguları ve hipotansiyon gibi masif pulmoner tromboemboli bulgularının varlığında, antikoagülan başlanarak hem masif PTE tanısı hem de bu tabloya neden olabilecek diğer durumların (aort diseksiyonu, miyokard infarktüsü ve perikard tamponadı gibi) ayırıcı tanısı için acilen ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır. Sağ ventriküler disfonksiyon ve/veya dilatasyon bulguları saptanan hastalarda olanak varsa hasta başında alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi ile DVT varlığı araştırılmalıdır. Ultrasonografide pozitif

sonuç alınması trombolitik tedaviye başlanması için yeterlidir. Eğer ultrasonografik inceleme yapılamazsa veya negatif bulunmuş ise derhal spiral BT anjiyografi veya pulmoner anjiyografi yapılmalıdır (15).

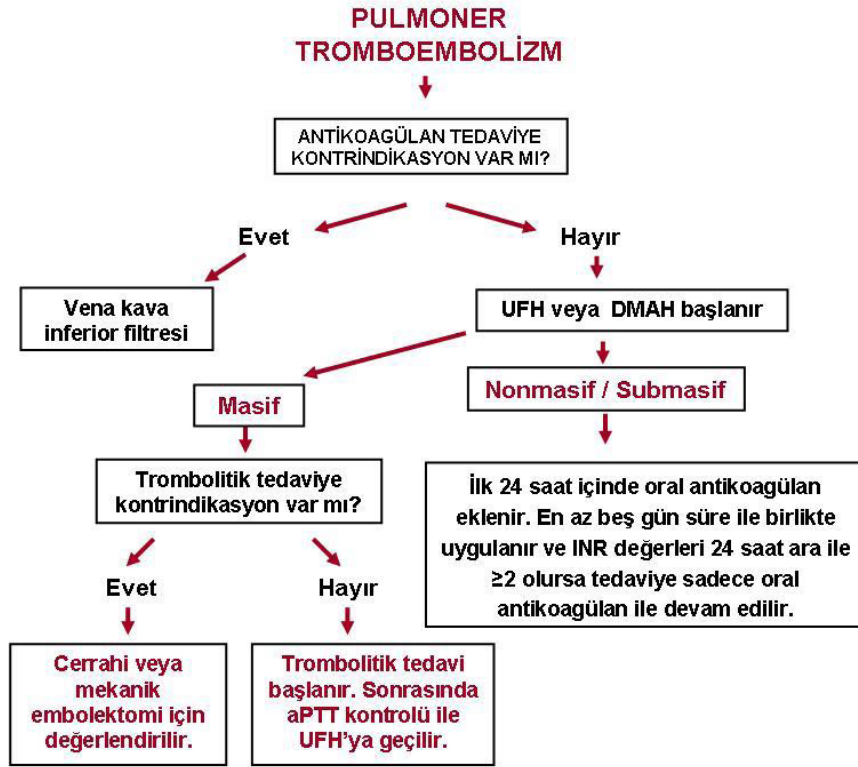
2.1.7 Tedavi

DVT ve PTE'de üç temel tedavi yaklaşımı söz konusudur ;

- a. Antikoagülan tedavi: Yeni trombus oluşumunu engeller ve mevcut trombusun genişlemesini önler. Fraksiyone olmamış heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), direkt trombin inhibitörleri, fondaparinuks, danaparoid ve K vitamini antagonistlerini içerir.
- b. Reperfüzyon tedavisi: Trombusu aktif olarak ortadan kaldırmayı hedefler. Bu tedavi ile pulmoner perfüzyonda, hemodinamide, gaz değişiminde ve sağ ventrikül fonksiyonlarında hızlı düzelmeye sağlanır. Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomi seçeneklerini içerir.
- c. Vena kava inferior filtreleri: Trombusun akciğere ulaşmasını mekanik olarak engeller.

Pulmoner tromboemboli şüphesi orta ve yüksek olan hastalarda, kanama riski yüksek değilse, tanı dışlanana kadar derhal DMAH, UFH veya fondaparinuks ile antikoagülan tedavi başlanmalıdır (15, 60). Tanı kesinleştiğinde ise heparin veya fondaparinuks tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir. Antikoagülan tedavi açısından kontrendikasyon halinde vena kava inferiora filtre takılması düşünülmelidir. Hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği (hemodinamik instabilite) masif pulmoner tromboemboli kanıtlandığında trombolitik tedavi (kontrendike değilse) uygulanır. Submasif PTE olgularında trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Son yıllarda mortalite riski yüksek olan seçilmiş submasif olgularda (ciddi hipoksi, spiral BT veya sintigrafide yaygın tutulum, EKG'de S1Q3T3 paterni, troponin yüksekliği \pm BNP yüksekliği) eğer kanama riski düşük ise trombolitik tedavi başlanması önerilmektedir (61). Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra sırasıyla unfraksiyone heparin ve oral antikoagülana geçilir. Kanıtlanmış

nonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagülan eklenmesi önerilir (15). Ardışık iki gün INR (International normalised ratio) değeri 2.0-3.0 arasında bulunduğunda, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagülan ile en az üç ay devam edilir. Trombolitik tedaviye kontrendikasyon bulunan masif PTE'li olgularda hasta cerrahi veya mekanik yöntemlerle embolektomi açısından değerlendirilir (Şekil 3) (15).



TTD Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2009

Şekil 3: PTE tedavi yaklaşımı

2.1.7.1 Antikoagülan Tedavi

Pulmoner tromboembolide antikoagülan tedavinin vakit geçirmeden başlanması rekürrensi ve mortaliteyi azaltır fakat kanama riski oluşturur. Hızlı antikoagülasyon sadece; UFH, DMAH veya fondaparinux gibi parenteral yoldan uygulanan antikoagülan bileşiklerle sağlanır (15). Daha sonra tedaviye genellikle varfarin gibi oral K vitamini antagonistleri ile devam edilir. En az üç ay süresince uygulanan antikoagülan tedavi (sekonder profilaksi) nüks ve erken mortalitede belirgin bir azalmaya neden olur (15, 60).

a) Fraksiyone olmamış heparin (UFH)

Unfraksiyone heparin, antikoagülan aktivitesini antitrombin üzerinden gösterir. Bu etkiden bağımsız olarak trombositler ve endotel hücrelerini etkileyerek kanamaya neden olabilir. Plazma yarılanma ömrü uygulanan doza bağlı olarak 30 dakika ile 3 saat arasında değişir. Tedavi ya intravenöz infüzyon ya da subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Genellikle heparinin intravenöz olarak bir defada yükleme dozu verildikten sonra sürekli iv infüzyon şeklinde uygulanması tercih edilir (15). Fraksiyone olmamış heparin, yarı ömrünün nispeten kısa olması, aPTT (Aktive parsiyel tromboplastin zamanı) ile etkinliğinin takip edilebilmesi ve etkilerinin protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lere göre daha avantajlıdır ve tercih edilmektedir. Akut masif pulmoner tromboemboli olgularında trombolitik tedavi sonrasında veya embolektomi uygulanacak hastalarda UFH ile iv infüzyon tedavisi tercih edilmelidir. (15). Sürekli iv infüzyonun etkinliği başlangıç dozuna bağlıdır. Başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin iv bolus uygulanır. Ardından, 18 IU/kg/saat hızda %5'lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir. İnfüzyon pompası veya doz ayarlayıcı set en uygun kullanım yöntemidir. Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagülan etkisi ve kanama riski, aPTT ile yakından izlenmelidir (Tablo 5) (15). Heparinin en sık görülen yan etkisi kanamadır. Major kanama görülme komplikasyonu %0 ile 2 arasında değişmektedir (62). aPTT'nin aşırı uzaması, son bir ay içinde ameliyat öyküsü, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, ciddi trombositopeni ve antiplatelet tedavi kullanımı (aspirin, klopidogrel vs) gibi durumlarda kanama riski yüksektir. Heparin sodyuma aşırı duyarlılığı olan

hastalarda, ağır trombositopeni varlığında, dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda ve intrakraniyal kanama kuşkusu varlığında heparin tedavisi mutlak olarak kontrendikedir (15).

Tablo 5: Vücut ağırlığına göre UFH uygulaması

Değişken	Heparin dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg /saat infüzyon
aPTT < 35 sn	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat arttır.
aPTT 35-45 sn	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat arttır.
aPTT 46-70 sn	Heparin dozlarında değişiklik yapma.
aPTT 71-90 sn	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt.
aPTT >90 sn	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt.

Heparinin hemorajik olmayan iki önemli yan etkisi vardır. Bunlar heparine bağlı immün trombositopeni (HİT) ve osteoporozdur. HİT, heparine bağımlı IgG yapısında antikorlar aracılığı ile gelişir. Bu antikorlar trombositlerin yüzeyindeki Fc reseptörlerine bağlanarak trombositleri aktive ederler ve aktive olan trombositler kan dolaşımından uzaklaştırılırlar. Böylece trombositopeni gelişmektedir. Aynı zamanda aktive olmuş bu trombositler koagülasyon faktörleri üzerinde etki göstererek trombin oluşumuna katkıda bulunurlar. Bu iki olay birlikte venöz ve arteriyel sistemde tromboz gelişimini tetiklerler. Osteoporoz ise heparinin osteoblastlara bağlanması ve daha sonra osteoklast aktivasyonuna neden olan faktörlerin salgılanması sonucu gelişir (16, 63). Heparine bağlı diğer hemorajik olmayan yan etkiler çok nadir

görülür (nekroz, hipersensitivite ve alopesi gibi cilt lezyonları, serum transaminazlarında yükselme gibi) (16, 64).

b) Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH)

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), unfraksiyone heparinin enzimatik veya kimyasal depolimerizasyonu ile elde edilirler. Molekül ağırlıkları UFH'nın 1/3'ü kadardır. UFH gibi düşük molekül ağırlıklı heparinler de asıl antikoagülan etkilerini antitrombin aktivasyonu ile gösterirler. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin UFH'dan farkı, faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir (15). Fraksiyone olmamış heparin ile karşılaştırıldığında DMAH'lerin biyoyararlanımları daha iyi, yarılanma süreleri ise daha uzundur (2-4 kat). DMAH'ler UFH'den daha az majör kanamaya yol açarlar (65). Klirensleri dozdan bağımsızdır. Protrombin zamanı (PT) ve aPTT'de herhangi bir uzamaya yol açmamaları nedeniyle kullanımları sırasında monitorizasyona gerek yoktur. Uzun süreli kullanımlarda fraksiyone olmamış heparine göre trombositopeni ve osteoporoz riski daha düşüktür (15). Karşılaştırmalı çok sayıdaki çalışmada nüks yönünden DMAH'lerin en az UFH kadar etkili oldukları bildirilmiştir (66, 67). DMAH'ler subkutan yolla ve sabit dozlarda uygulanırlar. Genellikle günde iki kez verilmekle birlikte günde tek doz uygulanan preparatları da mevcuttur. Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları Tablo 6'da verilmiştir (15).

Böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi <30ml/dk olanlarda) UFH tercih edilmelidir. DMAH kullanma zorunluluğu varsa günlük doz % 50 azaltılmalıdır ve zirve anti-Xa aktivitesi monitorize edilerek doz ayarlanmalıdır. Vücut ağırlığı 50 kg'ın altı veya 80 kg'ın üstündeki hastalarda DMAH dozu, plazma anti-faktör Xa düzeyi ile kontrol edilmelidir (67, 68). Birçok randomize kontrollü çalışmada DVT ve PTE'nin başlangıç tedavisinde DMAH ve UFH'nın etkinliği karşılaştırılmış, tanı sonrası ilk 3 ayda mortalite, VTE rekürrensi ve majör kanama açısından iki grup arasında bir farklılık saptanmamıştır (69-71). Majör kanama ve nüks açısından DMAH'lerin daha avantajlı olduğu yakın zamanda yapılan bir metaanalizde bildirilmiştir (72). Ancak American Collage of Chest Physicians (ACCP)'nin 2008

uzlaşu raporunda majör kanama açısından da fark olmadığı görüfü benimsenmiştir (73, 74). DMAH'ler hamilelik dönemi ve emziren annelerde güvenle kullanılabilirler (15).

Tablo 6: Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve terapötik dozları

Enoksoparin	1 mg/kg/12 saat veya 1,5 mg/kg/24 saat (180 mg'ı geçmeyecek)
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU'yi geçmeyecek)
Nadroparin	85.5 IU/kg/12saat veya 171 IU/kg/24 saat (17100 IU'yi geçmeyecek)
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat
Parnaparin	6400 IU/24 saat

c) Fondaparinuks

Fondaparinuks aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Antitrombin III'e selektif olarak bağlanan fondaparinuks, Faktör Xa'nın antitrombin III ile nötralizasyonunu yaklaşık 300 kat artırıp koagulasyon kaskadını bloke ederek hem trombin oluşumunu hem de trombüs gelişimini önler. Fondaparinuks, trombinin inaktive etmez ve trombosit fonksiyonları üzerinde bilinen etkisi yoktur. Fondaparinuksa bağlı trombositopeni hiç bildirilmemiştir. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz sc. uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez (15). Fondaparinuks hemodinamik olarak stabil olan akut PTE'li hastalarda intravenöz heparin kadar güvenilir ve etkili bulunmuştur (75). Tedavi dozu 50 kg altında hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arası hastalarda 7,5 mg/gün ve 100 kg'ın üstü hastalarda 10 mg/ gün'dür. Heparine bağlı immün trombositopeni öyküsü olan hastalarda kullanılabilir (15).

d) Oral antikoagülanlar

Varfarin sodyum, K vitamini antagonistleri arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaçtır. K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin (protrombin- faktör II, faktör VII, faktör IX ve faktör X) sentezlerini inhibe ederek etki gösterir (15). UFH veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24

saatinde tedaviye oral antikoagülanların eklenmesi uygun olur. Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek vakalarda oral antikoagülanlar daha geç dönemde tedaviye eklenebilir. Tedaviye tek başına oral antikoagülan ile başlanmaz. Bunun sebebi oral antikoagülanların aynı zamanda plazma antikoagülanlarından Protein C ve Protein S'i inhibe etmeleridir. Antikoagülan etkileri geç başlayan bu ilaçlar erken dönemde istenmeyen şekilde prokoagülan etki gösterirler. Başlangıç dozu 5 mg/gün'dür. Monitörizasyon ilk günden itibaren PT veya INR ölçümü ile yapılır. INR değeri 2-3 arasına ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır (2). Karaciğer fonksiyon bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği, uzamış diyare ve yüksek doz Kvitamini içeren gıdaların alınması durumunda INR kontrolleri daha sık yapılmalıdır (2). Varfarinin kanama dışında, daha nadir olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, alopesi, dermatit ve ürtiker gibi yan etkileri bildirilmiştir. Oral antikoagülanlar plasentadan kolayca geçtiği ve teratojenik etkiye sahip olduğu için gebelikte, özellikle ilk trimesterde kullanımı mutlak kontraindikedir. Emziren annelerde oral antikoagülanlar süte geçerler fakat bebekte kanama riski oluşturmazlar. Varfarin Protein C veya Protein S eksikliği olan olgularda, 10 mg/gün ve üzeri dozda verildiğinde ciltte nekroz oluşturabilir. Bu komplikasyon tedavi başlangıcından ortalama 3-8 gün sonra küçük damarların trombotik oklüzyonu sonucunda gelişir (2, 73).

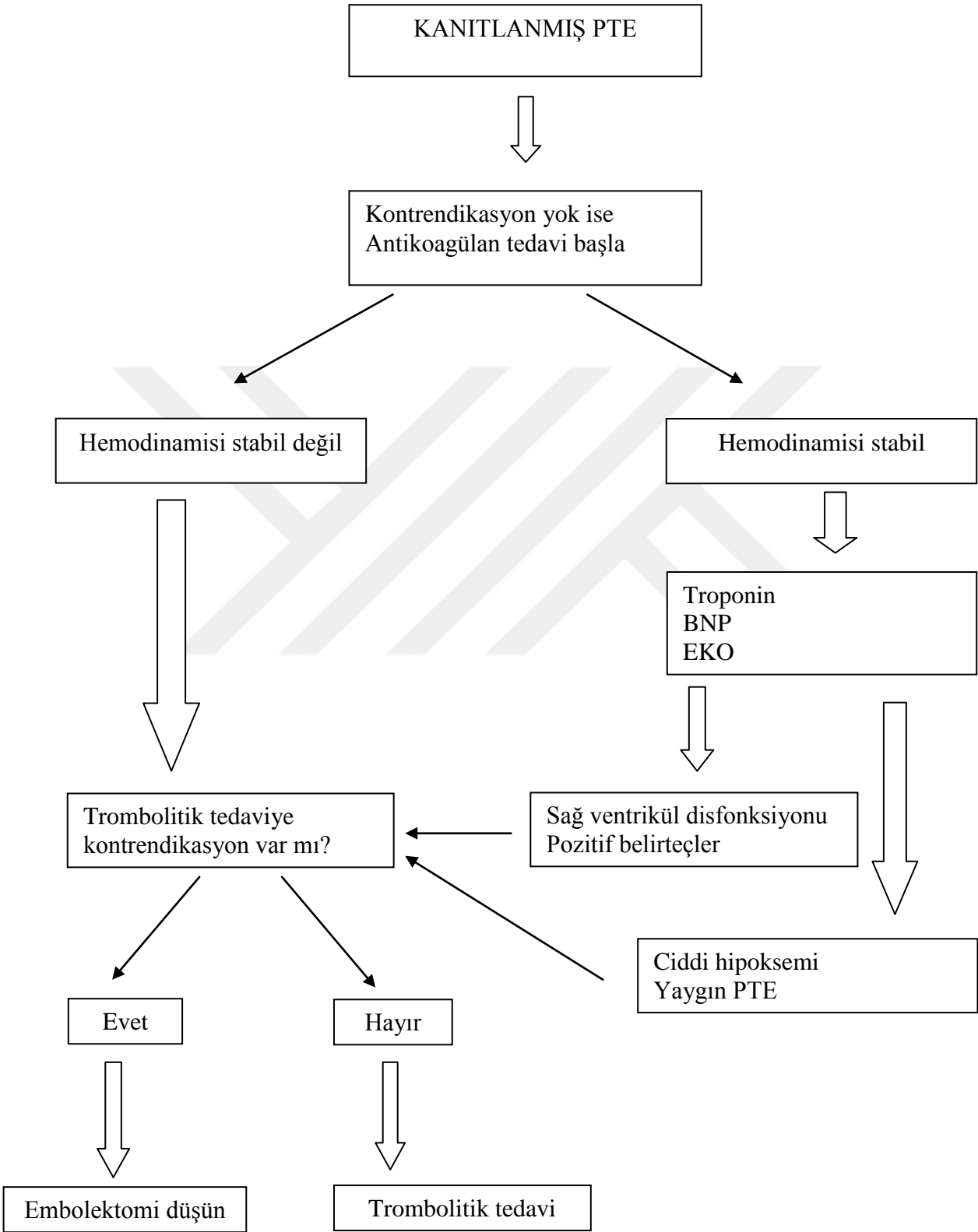
2.1.7.2 Trombolitik Tedavi

Randomize çalışmalarda, trombolitik tedavinin tromboembolik obstrüksiyonun rezolüsyonunu hızlandırdığı, pulmoner perfüzyonda, hemodinamide, gaz değişiminde ve sağ ventrikül fonksiyonlarını düzeltmede etkili olduğu gösterilmiştir (76). Buna karşılık trombolitik tedavinin mortalite, nüks ve kronik pulmoner hipertansiyon sıklığında azalmaya neden olduğu konusunda yeterli veri yoktur (2, 77). Trombolitik ilaçlarla trombüs rezolüsyonunun ilk 24 saat içinde heparine göre çok hızlı olduğu, fakat izleyen 5-7 gün sonunda pulmoner perfüzyondaki düzelmenin benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir (78, 79). Trombolitik tedavi, semptomların başlangıcından itibaren 48 saat içinde uygulandığında maksimal yarar sağlanmaktadır (80). İlk 14 gün içinde etkili olduğu

fakat bu süre uzadıkça etkinliğin azaldığı kabul edilmektedir (20, 81). Bu nedenle, semptomların başlangıcından sonra 14 günden fazla süre geçen olgularda trombolitik tedavi uygulanması önerilmez (15). Başta intrakraniyal kanama riski olmak üzere, trombolitik tedaviye bağlı kanama sıklığı antikoagülan tedaviye göre daha yüksektir (2). Trombolitik tedavi için ana endikasyon, kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun (sistolik TA <90 mmHg veya 15 dakika içinde arteriyel tansiyonun bazal değere göre \geq 40 mmHg düşmesi) geliştiği masif pulmoner tromboembolidir (73, 77). Hipotansiyon olmaksızın; seçilmiş yüksek riskli hastalarda (ciddi hipoksemi, geniş perfüzyon defektleri, sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikülde serbest trombüs ve patent foramen ovale) eğer kanama riski düşükse trombolitik tedavi önerilir (60, 73). Aktif kanama varlığı, hemorajik veya kaynağı bilinmeyen inme, son 6 ay içinde iskemik inme, SSS (Santral sinir sistemi) tümörü ve son 3 hafta içinde majör travma, cerrahi girişim veya kafa travması varlığı trombolitik tedavi için mutlak kontrendikasyonlardır. Son 6 ay içinde geçici iskemik atak, travmatik resusitasyon, komprese edilemeyen girişim yerleri, refrakter hipertansiyon (sistolik > 180mmHg), ilerlemiş karaciğer hastalığı, gebelik, veya postpartum ilk hafta, infektif endokardit ve aktif peptik ülser varlığı göreceli kontrendikasyonlar arasında sayılabilir (82). Trombolitik tedaviye mutlak kontrendikasyon varlığında kateter veya cerrahi embolektomi uygulanabilir (2). Kateter ile lokal trombolitik tedavi uygulamasının sistemik trombolitik tedaviye kanama yönünden avantaj sağlamadığı, buna karşılık kateter giriş yerinde hematoma riskini arttırdığı bildirilmiştir (Şekil 4) (83).

Masif tromboembolinin tedavisinde kullanılan trombolitik ilaçlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA). Streptokinaz, beta-hemolitik streptokok kültüründen elde edilen bir polipeptittir. Diğerlerine göre daha ucuz olmasına karşın allerjik reaksiyonlar ve hipotansiyon gibi yan etkilere daha fazla yol açar. Streptokinaz antijenik yapıda olduğu için bir defa uygulandıktan sonra altı ay süreyle yeniden kullanılamaz. Rekombinan doku plazminojen aktivatörünün (rt-PA) infüzyon zamanı kısadır (50mg/saat, 2 saat infüzyon) ve hızlı etkilidir (15, 84). Hipotansiyon/şok tablosu varlığında hemodinaminin hızla düzeltilmesi için rt-PA tercih edilmelidir. İlk 24 saat

sonundaki pulmoner perfüzyondaki düzelme açısından trombolitik ilaçlar arasında belirgin bir fark bulunmamıştır (85).



Şekil 4: Trombolitik tedavi algoritması

2.1.7.3 Vena Kava İnfirior Filtreleri

Vena kava inferior (VKİ) filtreleri genellikle renal venlerin altındaki düzeylere perkütan veya cerrahi yollarla yerleştirilir. Kalıcı ve geçici olmak üzere iki tipleri vardır (15). Eski yıllardaki yaygın kullanımına karşılık, son yıllarda filtre uygulaması tartışmalı duruma gelmiştir. Yapılan prospektif, kontrollü çalışmalarda VKİ filtrelerinin PTE gelişimini azalttığı, buna karşılık pulmoner emboli mortalitesini ya da nüks oranlarını değiştirmedeği saptanmıştır (86, 87). Yaygın filtre kullanımı ile birlikte, filtre sonrası tekrarlayan DVT ve kronik venöz yetersizlik gibi komplikasyonların yüksekliği nedeniyle gereksiz filtre endikasyonları konusunda tartışmalar başlamıştır. Günümüzde vena kava inferior filtrelerinin VTE'li hastalarda sistematik kullanımı önerilmemektedir (2).

Vena kava inferior filtresinin kabul edilen endikasyonları; yüksek kanama riski nedeniyle antikoagülan tedaviye kontrendikasyon varlığı ve antikoagülan tedavi sırasında major kanama komplikasyonu gelişmesidir (73). Antikoagülan tedavi altında iken PTE gelişen olgularda ya da masif pulmoner tromboembolide fatal olabilecek yeni bir atağın önlenmesi amacıyla kullanımı konusunda görüş birliği yoktur (88). Filtre takılacak hastalarda derin ven trombozunun yeri bilinmelidir. Eğer trombüs renal venler, kalp odacıkları ya da üst ekstremitelerden kaynaklanıyorsa, vena kava inferiora takılacak filtrenin yararı olmayacaktır. Hasta heparin tedavisi altında ise UFH işleminden dört saat önce, DMAH ise en az 12 saat önce kesilmelidir (15). Vena kava inferior filtresi takılan hastalarda, kanama riski yaratan durum ortadan kalktığında profilaktik dozda ve VKİ filtresi kaldığı sürece antikoagülan tedavi verilmesi önerilir (73).

2.1.7.4 Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar

a) Heparine Bağlı Kanama

Heparinin en sık görülen yan etkisi kanamadır. Majör kanama komplikasyonu % 0-2 arasındadır (62). aPTT'nin aşırı uzaması, son bir ay içinde operasyon öyküsü, KBY, karaciğer hastalığı, ciddi trombositopeni, ve antiplatelet tedavisi (aspirin, klopidogrel vb) gibi durumlarda kanama riski yüksektir (2). Heparinin antidotu protamin sülfat, UFH'nın tamamını, DMAH'lerin ise %30-70'ini nötralize edebilir.

Protamin sülfat ile son 60-90 dakikada verilen heparin dozu nötralize edilir. Protamin sülfat bir kerede 50 mg'ı aşmayacak şekilde ve 10-30 dakikada yavaş intravenöz injeksiyon veya serum fizyolojik içinde infüzyon (>1 saat) şeklinde verilir. Heparin infüzyonu kesildikten sonra uygulanması gereken protamin sülfat miktarı, heparinin metabolize olmasına paralel olarak zamanla azalacağından dolayı her 100 IU UFH için gereken protamin sülfat dozu 30 dakika içinde uygulanacaksa 1-1,5mg, 30-60 dakika içinde uygulanacaksa 0,5-0,75 mg, 60-120 dakika arasında uygulanacaksa 0,25-0,375 mg olmalıdır (2). Düşük molekül ağırlıklı heparine bağlı gelişen kanamalarda, eğer doz son sekiz saat içerisinde verilmişse 100 anti-factor Xa ünitesine karşılık 1 mg protamin verilerek nötralize edilir (1 mg enoksoparin yaklaşık 100 anti-faktör Xa IU taşır). Protamin sülfatın en sık görülen yan etkisi hipotansiyondur. Anafilaksiye neden olabilir, bu nedenle yavaş uygulanmalıdır (15).

b) Heparine bağlı trombositopeni (HİT)

Heparin alan hastaların %1-5'inde IgG aracılığı ile immün trombositopeni gelişebilir (89). Bu tablonun erken başlayan geçici olan benign trombositopeniden ayırt edilmesi gerekir. Antikoagülan tedavinin 5-15. günleri arasında (şayet hasta daha önceden heparin tedavisi aldıysa daha erken ortaya çıkabilir), trombosit sayısının tedavi öncesi değerinin %50'sinin altına indiği veya $100.000/mm^3$ altına düştüğü tespit edilirse bu tabloda kuşulanılmalıdır. Kesin tanı için platelet faktör 4-heparin kompleksine karşı gelişen IgG bakılması yeterlidir. Trombosit sayısı ne kadar düşük ise prognoz o kadar kötüdür. Mortalite %20-30 arasındadır (90).

2.1.7.5 Sekonder Profilaksi ve Profilaksi Süresi

Pulmoner tromboemboli tanısı konduktan sonra antikoagülan tedavi belli bir süre uzatılmalıdır. Böylece pulmoner tromboemboli rekürrensi ve uzun dönem komplikasyonlarını (kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, posttrombotik sendrom, kronik solunum yetmezliği gibi) engellemek mümkün olacaktır; bu yaklaşıma sekonder profilaksi denir (15). Sekonder profilaksi için genellikle oral antikoagülanlar kullanılır. Tedavi sonrası nüks riski, uzun süre DMAH

kullananlarda, oral antikoagölan kullananlara göre daha azdır. Fraksiyone olmamış heparin ve DMAH'ler PTE nüksünü önlemede eşit etkiye sahiptir (15).

Uzun süreli antikoagölan tedavi nüks sıklığını azaltırken, kanama riskini de arttırır. Sekonder profilaksi süresi, hastanın klinik özellikleri ve risk faktörlerine göre belirlenmelidir (15). İlk VTE atağı sonrası hastada risk faktörü varlığı araştırılır. VTE ile birlikte immobilizasyon, medikal hastalık, östrojen tedavisi, gebelik, cerrahi veya travma gibi reversibl ya da geçici risk faktörleri mevcut ise üç aylık profilaksi önerilir. Bu hastalarda antikoagölan tedavinin uzatılması nüks azaltılması açısından daha fazla yarar sağlamaz (91). İdiyopatik olgularda ilk atak sonrası profilaksi süresi en az üç ay veya daha uzun süreli (altı ay) olmalıdır (92). Lupus antikoagölanı varlığı, kanıtlanmış Protein C veya S eksikliği, homozigot Faktör V Leiden veya homozigot protrombin G20210A taşıyıcıları, ilk atakları bile olsa sürekli (yaşam boyu) oral antikoagölan kullanımı için adaydırlar (61, 73). Kanser hastalarında VTE riski ve nüks oranları yüksektir. Bu hastalarda ilk atakta bile kür sağlanana kadar uzun süreli antikoagölan kullanılmalıdır. Kanama riski nedeniyle malignitesi olan hastalarda ilk 3-6 ayda oral antikoagölan yerine DMAH kullanılması önerilir (73).

2.2 KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON

2.2.1 Tanım

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), akut veya tekrarlayan tromboemboliler sonrası çözünmeyen organize trombüslerin pulmoner arter yatağını tamamen veya kısmen tıkamasına bağlı progresif pulmoner hipertansiyon (PH) gelişmesi ile karakterizedir (93, 94). Sağ kalp kateterizasyonu ile istirahatte ortalama pulmoner arter basıncının (PAP) ≥ 25 mmHg saptanması olarak tanımlanan PH, birçok klinik duruma bağlı olarak gelişebilen persistan PAP yüksekliği ve sonuçta sağ kalp yetmezliğine ilerlemesi ile karakterize ölümcül bir durumdur. KTEPH, VTE olgularının küçük bir kısmında gelişmesine karşın, PH'nun sık görülen türlerinden birisidir (13). Etyolojiye göre PH klinik sınıflaması Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Güncelleştirilmiş klinik pulmoner hipertansiyon (PAH) sınıflandırması (Dana Point, 2008)

- 1 Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)**
 - 1.1 İdiyopatik
 - 1.2 Kalıtsal
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK1, endoglin (kalıtsal hemorajik telenjiyektazi ile birlikte ya da tek başına)
 - 1.2.3 Bilinmeyen
 - 1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı
 - 1.4 Diğer hastalıklarla bağlantılı (APAH)
 - 1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları
 - 1.4.2 HIV enfeksiyonu
 - 1.4.3 Portal hipertansiyon
 - 1.4.4 Doğumsal kalp hastalığı
 - 1.4.5 Şistozomiyaz
 - 1.4.6 Kronik hemolitik anemi
 - 1.5 Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu
- 1* Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz**
- 2 Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon**
 - 2.1 Sistolik işlev bozukluğu
 - 2.2 Diyastolik işlev bozukluğu
 - 2.3 Valvüler hastalık
- 3 Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon**
 - 3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
 - 3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı
 - 3.3 Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar
 - 3.4 Uykuda solunum bozuklukları
 - 3.5 Alveoler hipoventilasyon bozuklukları
 - 3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak
 - 3.7 Gelişimsel anormallikler
- 4 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon**
- 5 Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH**
 - 5.1 Hematolojik bozukluklar: miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi
 - 5.2 Sistemik bozukluklar: sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiositoz, lenfanjiyoleiomyomatoz, nörofibromatoz, vaskülit
 - 5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları
 - 5.4 Diğerleri: tümöral obstrüksiyon, fibröz mediastinit, diyalize bağımlı kronik böbrek yetersizliği

ALK-1 = aktivin reseptörü benzeri kinaz tip 1 geni; APAH = diğer hastalıklarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon; BMPR2 = kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2; HIV = insan bağışıklık eksikliği virüsü; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon.

2.2.2 Epidemiyoloji

KTEPH'in gerçek insidansı ve prevalansı henüz tam olarak belirlenmemiştir ve tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir (13, 95). Önceki verilerde, ABD'de PTE atağı sonrası yaşayan hastaların % 0,1-0,5 kadarında KTEPH geliştiği bildirilmiştir (95, 96). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise akut PTE sonrası KTEPH sıklığı yaklaşık %4-5 dolayında bildirilmekle birlikte, uzmanların çoğu akut pulmoner emboliden sonra gerçek KTEPH insidansının % 0,5-2 arasında değiştiğine inanmaktadır (9, 13, 97). Son zamanlarda KTEPH sıklığında görülen bu artış; son 20 yılda dünya genelinde bu konuda özelleşmiş merkezlerin artmasına, cerrahi tedavideki gelişmelere bağlı olarak oldukça başarılı sonuçlar alınmasına ve sonuçta bu hastalığa olan ilginin artmasına paralel tanı konulan hasta sayındaki artışa bağlanabilir (98). KTEPH'in gerçek sıklığının belirlenmesi için PTE sonrası hastalarda planlanacak daha fazla epidemiyolojik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (95).

2.2.3 Risk Faktörleri

KTEPH ile ilişkili olduğu düşünülen bazı risk faktörleri; ventrikülo-atrial şant, enfekte kalp pili, tekrarlayan VTE veya önceden VTE öyküsü, geçirilmiş splenektomi, tiroid replasman tedavisi ve malignite varlığı olarak sıralanabilir (14). Herediter trombofilik durumlar (Antitrombin III, Protein C/S eksikliği, Faktör V Leiden ve Faktör II mutasyonları) VTE için iyi bilinen risk faktörleri olduğu halde, KTEPH ile ilişkileri gösterilememiştir. Ancak, Faktör VIII ve Antifosfolipid antikor (APA) düzeyleri KTEPH'li hastalarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (99, 100). İdiyopatik PTE varlığı, akut tromboembolik olay nedeniyle ilk başvuru esnasında ölçülen sistolik PAB'nın 50 mmHg'nin üzerinde olması ve geniş perfüzyon defektlerinin bulunması KTEPH gelişimi açısından gösterilen diğer risk faktörleri arasındadır (8, 98).

2.2.4 Klinik

KTEPH klinik bulguları esas olarak hastalığın sağ ventrikül ve akciğer üzerindeki etkilerine bağlıdır. Temel yakınma egzersiz dispnesi ve efor kapasitesinde ilerleyici azalmadır. Kronik PH'ye bağlı sağ ventrikül disfonksiyonu ve kronik pulmoner arteriyel obstrüksiyon nedeni ile oluşan alveoler ölü boşluk solunumunda artış, ventilasyon ihtiyacını artırır, efor intoleransı ve dispneye neden olur. Tıbbi öyküde PTE risk faktörlerinin bulunması, özellikle de geçirilmiş bir PTE öyküsü bu hastalığı akla getirmesi açısından önemlidir. Tekrarlayan tromboemboli atakları olan hastalar KTEPH yönünden dikkatle değerlendirilmelidir (2, 13).

2.2.5 Tanı Yöntemleri

Nedeni açıklanamayan PH saptanan bütün hastalarda KTEPH araştırılmalıdır. Akut pulmoner emboli sonrasında sağ kalan hastalar, akut atağın ardından KTEPH bulgu ya da semptomları açısından izlenmelidir. Akut pulmoner emboli nedeniyle hastanede yatış sırasında herhangi bir aşamada PH ya da RV işlev bozukluğu bulguları saptanmış hastalara taburcu edildikten sonra (genellikle 3-6 ay sonra) PH'nin düzelip düzelmediğini belirlemek için bir izleme ekokardiyografisi yapılmalıdır (13).

2.2.5.1 Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO), günümüzde PH tanısında yaygın olarak kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. PH'den kuşkulanan tüm hastalarda tarama testi olarak yapılması gerekir. EKO, PAP yüksekliğinin belirlenmesinin yanında PH'ye neden olabilecek olası sol ventrikül patolojileri, kapak hastalıkları veya konjenital kalp hastalıkları gibi durumların saptanmasında değerli bir tetkiktir. PH tanısında EKO'nun sensitivitesi %63-100, spesifitesi ise %60-98 arasında değişmektedir (101). Dolayısıyla, doppler yöntemi ile ölçülen sistolik PAP eşik değerine göre sağlıklı bir PH tanımı yapmak zordur (13). PH'nin doğru tahmininde, PH'yi düşündüren ilave ekokardiyografik değişikliklerin bulunması da önemlidir. PH ile ilişkili bu ek değişiklikler; pulmoner kapak geri kaçış hızında artış, sağ ventrikülden pulmoner artere kan akışındaki akselerasyon zamanının kısa olması, sağ kalp boşluklarında genişleme, interventriküler septum şekil ve fonksiyon bozukluğu, sağ ventrikül duvar

kalınlığında artış ve ana pulmoner arter dilatasyonu olarak sıralanabilir. Genel olarak Doppler EKO ile ölçülen 36 mmHg ve altındaki sistolik PAP değerlerinde PH'den büyük oranda uzaklaşılırken, 50 mmHg üzerindeki basınçlar tanıyı büyük oranda doğrulamaktadır. 37-50 mmHg arası sistolik PAP değerleri hafif PH veya gri bölge olarak adlandırılır (13).

2.2.5.2 Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi (V/Q)

Açıklanamayan PH bulunan hastalarda, KTEPH'i dışlamak üzere V/Q sintigrafisi tetkiki önerilmektedir. V/Q sintigrafisi'nde ventilasyon defekti saptanmayıp, en az bir veya daha fazla segmental perfüzyon defektinin saptanması tanıyı destekler (15). V/Q sintigrafisinin normal sonuç vermesi durumunda KTEPH dışlanabilir (13). V/Q sintigrafisinin KTEPH tanısındaki duyarlılığı %97 ve özgüllüğü %90-95'tir (11, 93). Kinik şüphesi yüksek olgularda sintigrafik bulguların belirsiz olması durumunda genellikle BT pulmoner anjiografi gereklidir (94).

2.2.5.3 Bilgisayarlı Tomografi

Multidetektörlü bilgisayarlı tomografi (BT), tromboembolik hastalığın tanısı ve yönetilmesine yönelik olarak, pulmoner vasküler yatağın değerlendirilmesinde sık kullanılan, güvenilir bir yöntemdir (13, 93). KTEPH'e ait BT bulguları arasında pulmoner arteri eksantrik veya konsantrik daraltan organize trombüs görünümü, akciğer parankiminde mozaik perfüzyon, santral pulmoner arterlerde genişleme ile beraber segmental dalların boyutunda varyasyonlar, sağ atrium ve sağ ventrikül genişlemesi, kronik trombüsün etkilediği alanlarda vasküler kalibrasyon azalması ve sistemik arteriyel dolaşımdan çıkan mediastinal kollateral damarların gelişmiş olması sayılabilir (15). Bilgisayarlı tomografide bu bulguların saptanmaması KTEPH tanısını dışlamaz (13, 15). Bigisayarlı tomografi, PH'ye neden olabilen veya KTEPH'i taklit edebilen interstisyel akciğer hastalığı ve amfizem gibi parankimal patolojilerin veya fibrozan mediastinit, mediastinal karsinom, adenopati ve pulmoner arter sarkomu gibi mediastinal patolojilerin ayırıcı tanısında da önemlidir (93).

2.2.5.4 Pulmoner Anjiyografi ve Sağ Kalp Kateterizasyonu

Pulmoner anjiyografi (PA) ve sağ kalp kateterizasyonu (SKK), KTEPH tanısında ve olguların operabilite yönünden değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir (94, 98). Riskleri ve tekrarlayan girişimleri minimize etmek için bu incelemelerin sadece pulmoner endarterektomi (PEA) düşünülen hastalara, cerrahi girişimin uygulanacağı deneyimli merkezlerde yapılması önerilmektedir. Elastik pulmoner arterlerinde (ana, lobar, segmenter, subsegmenter) multipl organize-kronik obstrüktif trombüsü bulunan hastalarda sağ kalp kateterizasyonu ile prekapiller pulmoner hipertansiyon (ortalama PAP \geq 25 mmHg, PWP(pulmoner kapiller uç basıncı) \leq 15 mmHg, PVD (pulmoner vasküler direnç) $>$ 2 Wood ünitesi) saptanması KTEPH tanısı koydurur (13).

2.2.6 Tedavi

KTEPH hastalarının ömür boyu antikoagülan tedavi alması gereklidir. Bu amaçla genellikle vitamin K antagonistleri verilir ve INR değeri 2-3 arasında olacak şekilde doz ayarlanır. Antikoagülan tedavinin amacı rekürren tromboembolik olayların önlenmesi olup PAP'da anlamlı gerileme beklenmez (13, 94). Pulmoner endarterektomi (PEA) antikoagülasyonla birlikte KTEPH'te kardiyopulmoner fonksiyonları normale yakın şekilde düzelter ve mortaliteyi önleyen tek tedavi yöntemidir. Kural olarak, deneyimli bir cerrah tarafından incelenmedikçe hasta inoperabl olarak kabul edilmemelidir. Mortalite %10'un altında olmak üzere yılda en az 20 pulmoner endarterektomi ameliyatı yapan bir merkez bu alanda yeterince deneyimli sayılabilir. Ameliyat öncesi ayrıntılı hasta değerlendirmesi ve seçimi, cerrahi teknik ve deneyim ve ameliyat sonrası titiz bakım bu girişimin başarısı için vazgeçilmez önkoşullardır (13, 93).

Cerrahi girişim için hasta seçiminde, PH derecesiyle bağlantılı olarak ve hastanın yaşı ve eşlik eden hastalıklar göz önünde bulundurularak organize trombüsün boyutu ve yeri temel alınır. Proksimal organize trombüsler ideal bir endikasyon oluştururken, daha distal tıkanmalar girişimin başarılı sonuç vermesini zorlaştırabilir. Etketif bir cerrahi girişimden sonra, PVD'de çarpıcı bir düşüş ve pulmoner hemodinaminin neredeyse normalleşmesi beklenebilir. Postoperatif dönemde genellikle varfarin dışında ek tedaviye ihtiyaç duyulmaz (13).

Cerrahi girişime aday olmayan distal KTEPH varlığında, pulmoner endarterektomi sonrası rezidüel/yineleyen PH varlığında ve bazı seçilmiş hastalarda preop hemodinamik durumun stabilizasyonunu sağlamak amacıyla PAH özgül ilaç tedavisi kullanılabilir. Kontrol grubu içermeyen birkaç klinik çalışmada, hastaların operabl ya da inoperabl sayılmasından bağımsız olarak KTEPH hastalarında prostanoidler, ERA'lar (endotelin reseptör antagonisti) ve fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleriyle hemodinamik ve klinik yararlar sağlanabileceğini düşündüren sonuçlar alınmıştır (102-104).

KTEPH tedavi edilmezse; progresif pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve ölümlerle sonuçlanmaktadır (8, 15). Konvansiyonel destek tedavisi ile 5 yıllık sağkalım, PAP>40 mmHg olan olgularda %30 iken PAP>50 mmHg olanlarda %10'dur (12, 105). Son yıllarda ülkemizde de KTEPH için başarılı cerrahi tedaviler uygulayan merkezler bulunmaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Çalışma Populasyonu

Çalışmaya Ağustos 2011- Mart 2012 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine veya Göğüs Hastalıkları Polikliniğine pulmoner tromboemboli ön tanısı ile başvuran ve spiral BT tetkiki ile emboli tanısı konan hastalar alındı. Yüz yüze yapılan görüşme sonunda çalışmaya katılmayı kabul eden 22 hasta Kocaeli Üniversitesi Göğüs Hastalıkları servisinde yeniden değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma kriterlerine göre popülasyon belirlendi.

Çalışma öncesi Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Proje No: 2011/101, KKA EK 10/11). Çalışmaya alınmasına karar verilen hastalara çalışma sırasında yapılacak işlemleri anlatan bilgilendirme formu okutuldu ve imzalatıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) 18 yaş ve üzeri,
- 2) Spiral BT tetkiki ile pulmoner arter ve dallarında trombüs tespit edilerek pulmoner tromboemboli tanısı konmuş olan,

3) Çalışmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onamı bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 1) Başvuru anında Toraks BT ve/veya EKO tetkiki yapılamayan,
- 2) Tanı konduktan sonra genetik mutasyon paneli ve koagülasyon faktörleri değerlendirilemeyen,
- 3) Altta yatan pulmoner hipertansiyona sebep olabilecek skleroderma, KOAH, sol kalp yetmezliği, uyku apne hastalığı, konnektif doku hastalığı gibi ek hastalığı olan,
- 4) Daha önce pulmoner tromboemboli geçirmiş hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2 Çalışma Dizaynı

Spiral Toraks BT tetkiki ile pulmoner tromboemboli tanısı konan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara demografik özellikleri, yakınmaları, sigara öyküleri, geçirilmiş hastalıkları ve pulmoner tromboemboli için risk faktörlerini (cerrahi, travma, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, immobilizasyon ve malignite öyküsü) içeren bir sorgulama formu dolduruldu. Faktör 5, Faktör 8, Protein C, Protein S, Antitrombin (AT) 3, fibrinojen, D-dimer, Troponin I, N-terminal pro-BNP düzeyleri çalışılması için venöz kan alındı. Arteriyel O₂, CO₂, HCO₃, pH, laktat ve SO₂ düzeyleri için arteriyel kan örneği alındı. Sağ kalp yapı ve fonksiyonlarını ve pulmoner arter basınçlarını belirlemek üzere EKO tetkiki yapıldı.

KTEPH gelişme sıklığını, KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasındaki radyolojik ve ekokardiyografik farklılıkları belirlemek amacıyla 6. ayda ve 1. yılda Toraks BT ve EKO tetkikleri tekrarlandı. Kontrol EKO tetkikinde sistolik PAB 50 mm Hg ve üzerinde olan ve Toraks BT’de pulmoner arterler içerisinde kronik, organize ve tıkaçıcı trombüs varlığı tespit edilen hastalar KTEPH olarak kabul edildi (13). Sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner hipertansiyon doğrulandıktan sonra cerrahi tedaviye uygun olan hastalar belirlenerek pulmoner endarterektomi için yönlendirildi.

3.3 EKO

Ekokardiyografik inceleme, başvurudan sonra 24 saat içinde tüm hastalara aynı klinisyen tarafından yapıldı. Tetkik, General Electric Vingmed Vivid System 7 cihazında (Horten, Norveç), 3,0 MHz transducer kullanılarak yapıldı. Standart ekokardiyografik incelemede parasternal uzun ve kısa eksen ile apikal 4 ve 2 boşluk pencereler kullanıldı. İki boyutlu ve M-mode inceleme ile sol ventrikül duvar kalınlıkları, sistolik ve diyastolik çapları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (modifiye Simpson metodu ile) Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin standart kriterlerine göre ölçüldü (106). Continous wave (CW) ve pulse wave (PW) Doppler kullanılarak sağ ve sol ventrikül preejeksiyon intervalleri, sistolik ejeksiyon ve diyastol süreleri ölçüldü. Transmitral PW Doppler velosite kayıtları apikal 4 boşluk görüntüde örneklem belirteç sol ventrikül uzun eksenine paralel olacak şekilde mitral kapakçık uçlarına konularak ve ardışık üç siklusun görüntüsü incelenerek yapıldı (106-108). Sağ ventrikül (RV) çapı, ejeksiyon fraksiyonu (EF), sistolik pulmoner arter basıncı (PAP), akselerasyon zamanı (ACT), triküspit anüler düzlem sistolik hareketleri (Tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) ve sağ ventriküler strain (myokardın diastol ve sistol sonu boyunun değişim oranı) ekokardiyografik takip parametreleri olarak belirlendi.

3.4 Toraks BT

Çalışmaya alınan hastaların tamamına Toshiba Aquilion® (Tokyo, Japonya) marka tomografi cihazı ile akciğer apeksinden bazaline kadar 0,5 mm kesitlerde, masa hareketi 0,3 mm olarak supin pozisyonda ve tek nefes tutulumunda iv Iohexol (Omnipaque® 300/100, Opakim, Türkiye) opak madde verilerek Toraks BT çekildi. Ortalama mA değeri, cihaz tarafından hastaya göre ayarlanmakla birlikte 500 mA ve ortalama FOV 240-480 cm olarak kullanıldı. BT tetkikinde ana pulmoner arter çapı, sağ ventrikül çapı, sağ atrium çapı, sağ ventrikül duvar kalınlığı, septum duvar kalınlığı ve RV/LV oranı değerlendirildi. Tüm hastaların BT tetkik değerlendirmesi aynı radyolog tarafından yapıldı.

3.5 Genetik mutasyon paneli

Tromboz paneli için alınan kan örneğinin analizinde, Roche Lightcycler 480[®] (Almanya) marka cihazda Real-time PCR yöntemi kullanıldı. Bu test ile F V Leiden, F V H1299 R (R₂), protrombin G20210 A, F XIII V34L, β - fibrinojen – 455 G>A, PAI -1 4G/5G, GP IIIa L33P (HPA 1, a/b), MTHFR C677T, MTHFR A 1298C, ACE I/D, apo B R3500Q, apo E₂/E₃/E₄ mutasyonlarına bakıldı.

3.6 Koagülasyon faktörleri ve laboratuvar

Faktör 5, Faktör 8, Protein C, Protein S, AT 3, fibrinojen, D-dimer düzeyi Albio STA-R[®] cihazı (Fransa) ile ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Troponin ve BNP düzeyi Radiometer AQT90 Flex[®] analizörü (Danimarka) ile immunoassay yöntemi ile çalışıldı.

3.7 Arter kan gazı

Arter kan gazı incelemesi için alınan kan örneği, Allen testini takiben cilt iyot ile temizlenerek radyal arterden heparinize enjektör ile alındı. Alınan kan örneğinin analizinde Radiometer ABL 800-Flex[®] (Danimarka) cihazı kullanıldı.

3.8 İstatistik

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0 programında yapıldı. Sonuçlar \pm standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılmasında tanımlayıcı istatistikler ve Ki-kare testi kullanıldı. Başlangıç ve kontrol parametrelerinin karşılaştırılmasında non-parametrik Wilcoxon ve Friedman testi, gruplar arası anlamlılığın karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U Testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon, Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık açısından p değerinin ≤ 0.05 olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 7'si erkek (%31.8), 15'i kadın (%68.2) olmak üzere toplam 22 hasta alındı. Takip sırasında iki hastada KTEPH gelişti (%9). Her iki hasta da pulmoner endarterektomiye yönlendirildi. Hastaların operasyon sonrası takiplerinde klinik ve fonksiyonel belirteçlerde belirgin iyileşme tespit edildi.

4.1 Demografik Özellikler

Hastaların yaş ortalaması 53.9 ± 17.9 yıl olarak bulundu (min:22, max:80). On dört hasta (%63.6) hiç sigara kullanmazken, 8 hastada aktif sigara kullanımı mevcuttu (Tablo 8). En sık saptanan semptom, dispne olup (15 hasta, %68.2), 7 olgu (%31.8), altta yatan maligniteleri tetkik edilirken, rastlantısal olarak pulmoner tromboemboli saptanan hastalardan oluşuyordu. KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastalarda demografik özellikler açısından farklılık tespit edilmedi.

Hastaların % 77.3'üne (n:17) düşük molekül ağırlıklı heparin (Clexane® 6000 Anti-XA IU/0.6 ml kullanıma hazır enjektör, Sanofi Aventis, Fransa), % 9.1'ine (n:2) fraksiyone olmamış heparin (Nevparin® 25000 IU flakon, Mustafa Nevzat, Türkiye) tedavisi başlanarak daha sonra INR 2.0-3.0 arasında olacak şekilde oral K vitamini antagonisti (Coumadin® 5mg tab, Eczacıbaşı, Türkiye) ile devam edildi. Üç hastada ise (% 13.6) doku plazminojen aktivatörü (Actilyse® 50 mg flakon, Boehringer-Ingelheim, Almanya) uygulandı, arkasından fraksiyone olmamış heparin infüzyonu ve INR 2.0-3.0 arasında olacak şekilde oral K vitamini antagonisti ile devam edildi. Altta yatan kalıcı risk faktörü yoksa antikoagülan tedavi 6. ayda kesildi.

Tablo 8: Hastaların demografik özellikleri

	Ortalama \pm SD
Yaş (yıl)	53.95 \pm 17.94
Cinsiyet (n)(E/K)	7 (%31.8) / 15(%68.2)
Sigara(paketyıl)	7.40 \pm 12.94
VKİ (kg/m²)	30.76 \pm 6.33

4.2 Pulmoner tromboemboli için risk faktörleri

Hastalarda pulmoner tromboemboli oluşumu açısından risk faktörleri olan VTE hikayesi, malignite öyküsü, geçirilmiş cerrahi, travma, gebelik öyküsü, immobilizasyon durumları sorgulandı. 15 kadın hastanın 5 tanesinde düşük hikayesi olduğu 1 hastada da gebelik sonrası pulmoner tromboemboli geliştiği saptandı (Tablo 9).

Tablo 9: PTE için risk faktörleri

	VAR n (%)	YOK n (%)
VTE hikayesi	2 (% 9.1)	20 (% 90.9)
Malignite	7 (% 31.8)	15 (% 68.2)
Cerrahi	6 (% 27.3)	16 (% 72.7)
Travma	1 (% 4.5)	21 (% 95.5)
İmmobilizasyon	4 (% 18.2)	18 (% 81.8)

4.3 Koagülasyon faktörleri ve genetik mutasyon paneli

Koagülasyon faktörleri ve pulmoner tromboemboli ile ilişkili olduğu bilinen genetik mutasyonlara bakıldığında en sık tespit edilen yetmezliğin Protein C yetersizliği (4 hasta, % 18.2) olduğu görüldü, AT 3 yetmezliği 3 hastada (% 13.2), Faktör 5 yetmezliği 2 hastada (% 9.1), Protein S yetmezliği 1 hastada izlenirken Faktör 8 yetmezliği tespit edilmedi (Tablo 10).

Genetik mutasyon 19 hastada saptanırken, homozigot mutasyon oranı 5 hastada izlendi (% 22.7). En sık MTHFR gen mutasyonu saptandı. Faktör 13 ve Faktör V Leiden mutasyonu benzer sıklıkta izlendi. Takipte KTEPH gelişen iki hastada da homozigot MTHFR C677T mutasyonu bulundu (Tablo 11).

Tablo 10: KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastalarda koagülasyon faktör düzeyleri ve laboratuvar bulguları

	KTEPH (+)	KTEPH (-)	p
Faktör 5	72.5±17.6	105±22.8	>0.05
Faktör 8	190±11.3	216.6±80.3	>0.05
Protein C	68.5±0.7	80.9±28.2	>0.05
Protein S	85.5±31.8	94.7±20.4	>0.05
AT 3	80.5±4.9	89.8±19.9	>0.05
Fibrinojen	3.47±0.31	4.97±1.78	>0.05
D-dimer	0.95±0.4	3.89±3.53	>0.05
pro-BNP	165±26.8	159±281	>0.05
Troponin	0.05±0.01	0.06 ± 0.03	>0.05
PO₂	61.5±11.4	77.8±25.2	<0.05

Tablo 11: Genetik Mutasyon sıklıkları

	Homozigot (n, %)	Heterozigot (n, %)
F V Leiden	0	6 (% 27.2)
MTHFR C677T	2 (% 9.0)	8 (% 36.3)
MTHFR A1298C	3 (% 13.6)	11 (% 50.0)
Faktör 13	0	6 (% 27.2)

4.4 Arter kan gazı bulguları

Tüm hastalarda ilk başvuruda alınan AKG değerlendirmeye alındı. KTEPH gelişen hastalarda PO₂ değerleri diğer hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (61.5±11.4'e karşılık 77.8±25.2 p< 0.05) (Tablo 10).

4.5 EKO Bulguları

Tüm hastalara başvuru sırasında aynı araştırmacı tarafından EKO yapıldı. Kontrol EKO tetkikleri ise iki hastanın ex olması; iki hastanın ise takiplerine gelmemesi nedeniyle 18 hastada yapılabildi. Hastaların başvuru esnasında yapılan EKO'larında 10 hastada hafif, 2 hastada orta, 3 hastada ileri derecede trikuspid yetmezliği (TY) varken; 7 hastada TY tespit edilmedi. Pulmoner hipertansiyon (sistolik PAP \geq 50 mmHg) 3 hastada izlenirken bu hastaların ikisi takipte KTEPH gelişen hastalardı. Perikard efüzyonu saptanan hasta olmadı (Tablo 12).

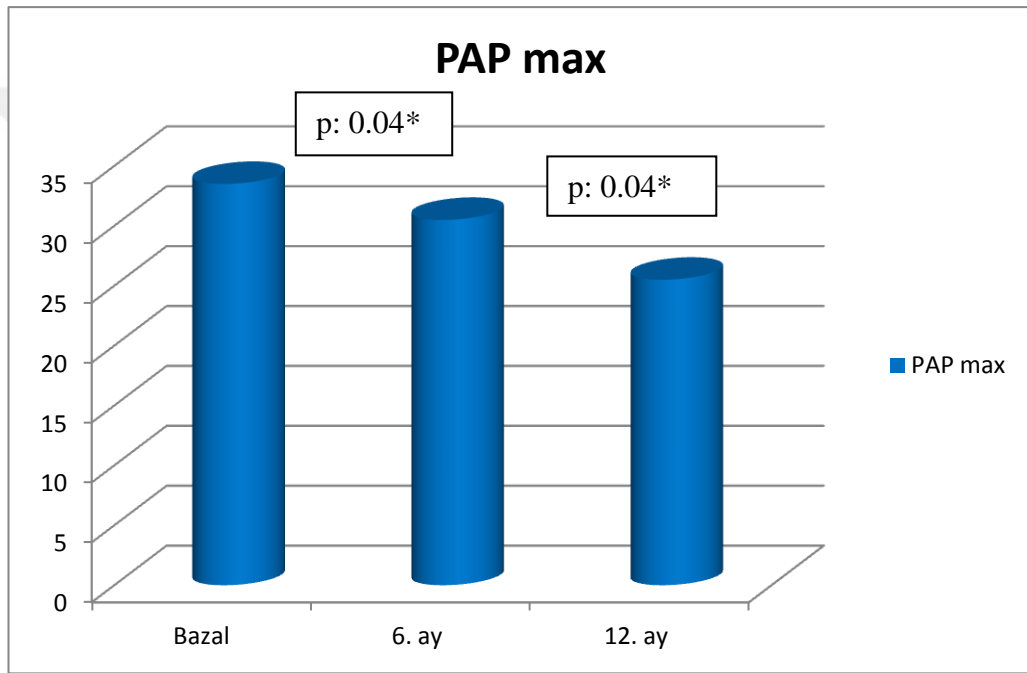
Tablo 12: EKO Verileri

	Bazal	6. ay	1.yıl	p
Strain, %	-16.88 \pm 3.76	-18.62 \pm 3.96	-19.16 \pm 3.16	0.001
RV çap, mm	28.58 \pm 3.32	28.31 \pm 7.85	25.72 \pm 3.67	0.001
RV EF, %	58.11 \pm 15.64	63.77 \pm 12.84	66.27 \pm 10.47	0.001
PAPMax, mmHg	33.48 \pm 18.75	30.53 \pm 19.70	25.51 \pm 17.86	0.011
ACT, milisn	72.45 \pm 17.41	75.83 \pm 15.43	78.33 \pm 16.38	0.245
TAPSE, mm	17.95 \pm 3.53	19.50 \pm 2.87	20.66 \pm 3.18	0.001

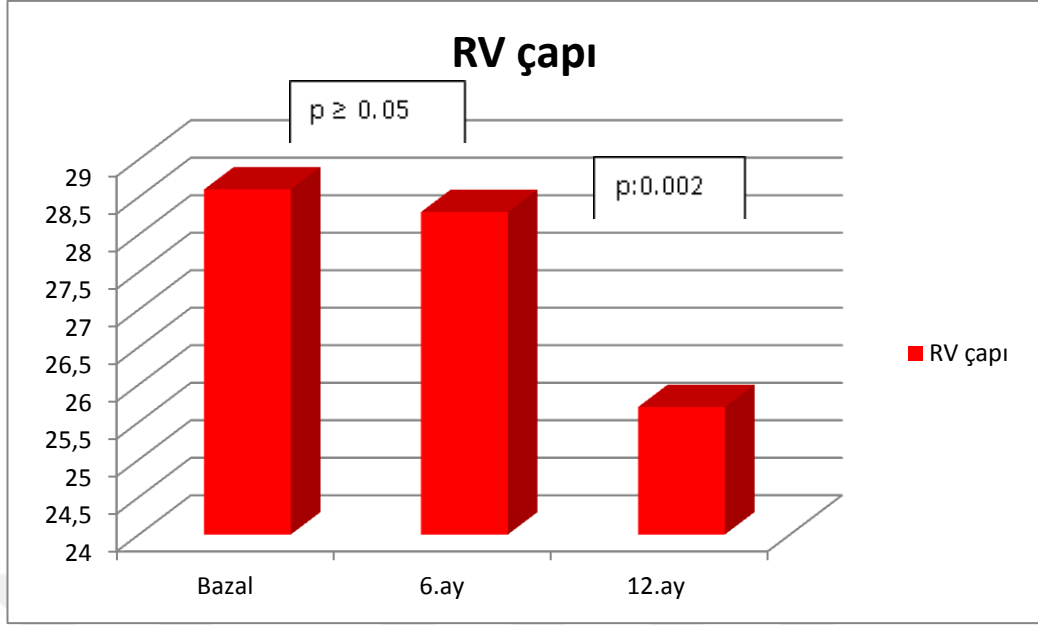
RV: Sağ ventrikül, PAP Max:Sistolik pulmoner arter basıncı, ACT:Akselerasyon zamanı, TAPSE: triküspit anüler düzlem sistolik hareketleri (Tricuspid annular plane systolic excursion).

Hastaların bazal, 6.ay ve 12. ay EKO tetkikleri karşılaştırıldığında sistolik pulmoner arter basıncında (Şekil 5) ve RV çapında (Şekil 6) anlamlı azalma; strain (Şekil 7), RV EF (Şekil 8) ve TAPSE değerinde ise anlamlı artış izlendi. Akselerasyon zamanında ise değişiklik izlenmedi.

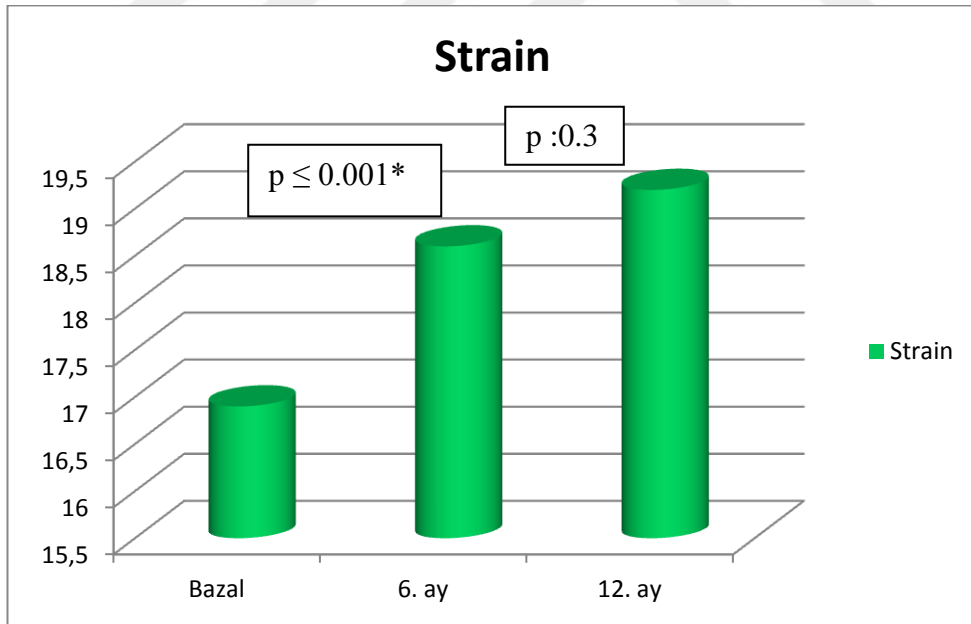
RV çapı ve strain (p:0.005) ile SO₂ (p:0.042) düzeyleri arasında anlamlı korelasyon izlenirken, başlangıç D-dimer ve BNP düzeyleri ile RV çapı, RV EF'si, TY derecesi, PAP Max, akselerasyon zamanı, TAPSE ve strain arasında anlamlı korelasyon tespit edilemedi.



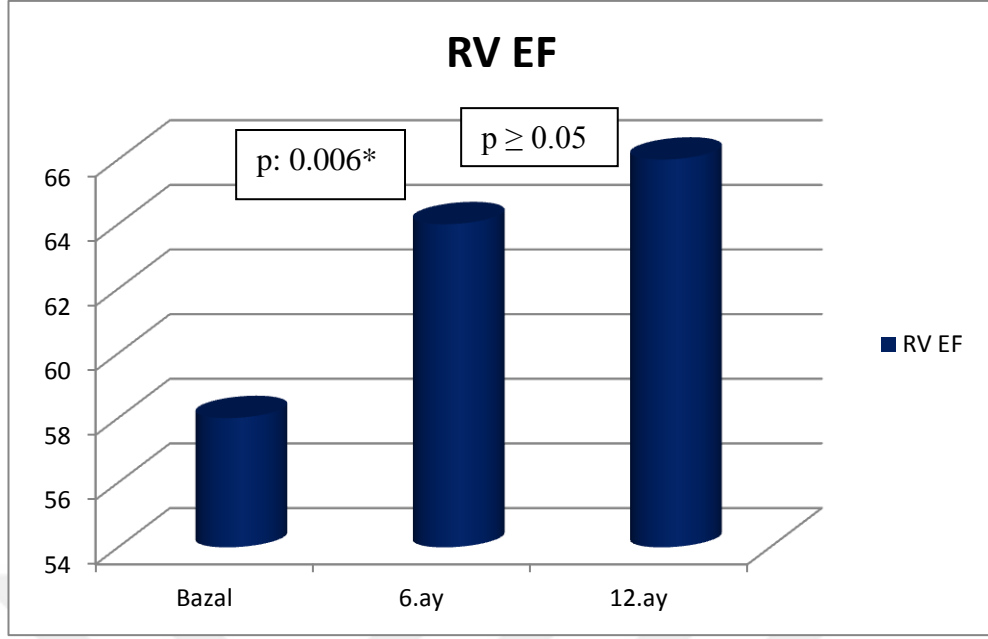
Şekil 5: PAP max değışimi



Şekil 6: RV çapı değişimi



Şekil 7: Strain değişimi



Şekil 8: RV EF değişimi

4.6 Toraks BT bulguları

Çalışmaya alınan 22 hastanın başlangıç toraks BT'lerinde 5 hastada sağ tarafta, 4 hastada sol tarafta ve 13 hastada bilateral pulmoner arterlerde emboli tespit edildi. Hastaların 19 tanesine 6. ay kontrol Toraks BT çekilirken, 12. ay kontrol toraks BT tetkiki 18 hastaya yapılabildi. Hastaların Toraks BT verileri Tablo 13'de verilmiştir.

Hastaların bazal, 6. ay ve 12. ay kontrol Toraks BT'leri karşılaştırıldığında, ana pulmoner arter, sağ atrium, sağ ventrikül çapları ve RV/LV oranı anlamlı olarak azalmış bulundu (Tablo 13). Başlangıç değerlendirmesinde 3 hastada (%13.6) septumda sola deviyasyon izlenirken, kontrol BT'de bu bulgu hiçbir hastada izlenmedi.

Tablo 13: Toraks BT verileri

	Bazal	6. ay	1. yıl	p
Ana pulmoner arter çapı, mm	28.81±5.19	26.78±5.38	25.61±5.78	0.006
RV çapı, mm	42.86±8.10	40.05±5.97	38.88±6.89	0.005
RA çapı, mm	49.04±9.06	44.89±14.27	42.11±8.69	0.002
RV duvar kalınlığı, mm	3.41±1.64	3.01±1.02	2.71±1.00	0.282
Septum duvar kalınlığı, mm	10.75±3.10	10.65±1.89	11.05±2.04	0.740
RV/LV oranı	1.26±0.45	1.09±0.25	1.00±0.20	0.002

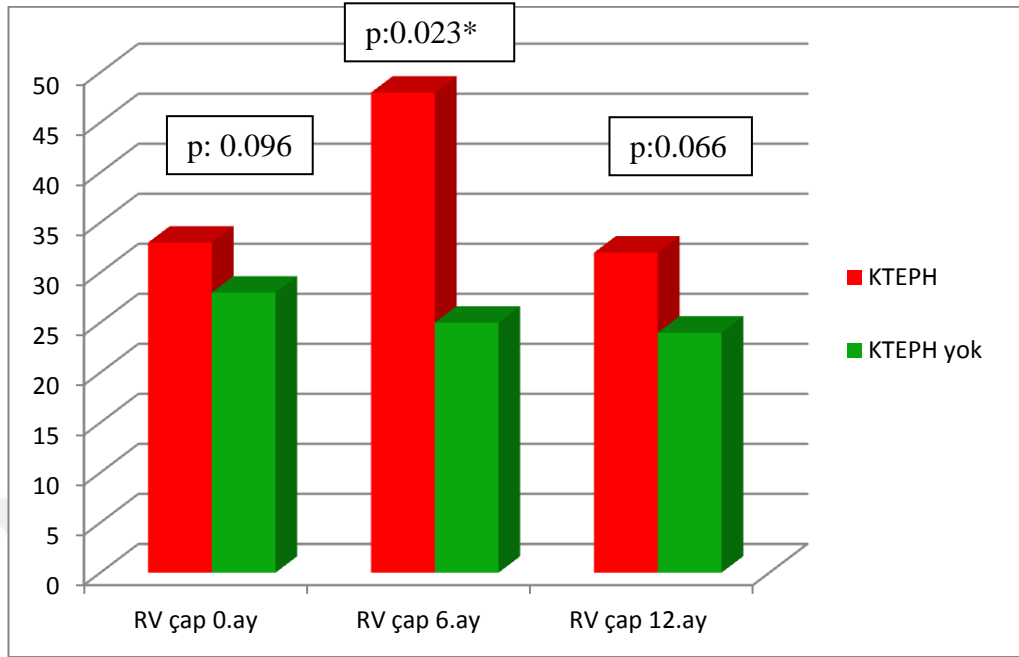
RV: Sağ ventrikül, RA: Sağ atrium, LV: Sol ventrikül

4.7 EKO ve Toraks BT bulgularının karşılaştırılması

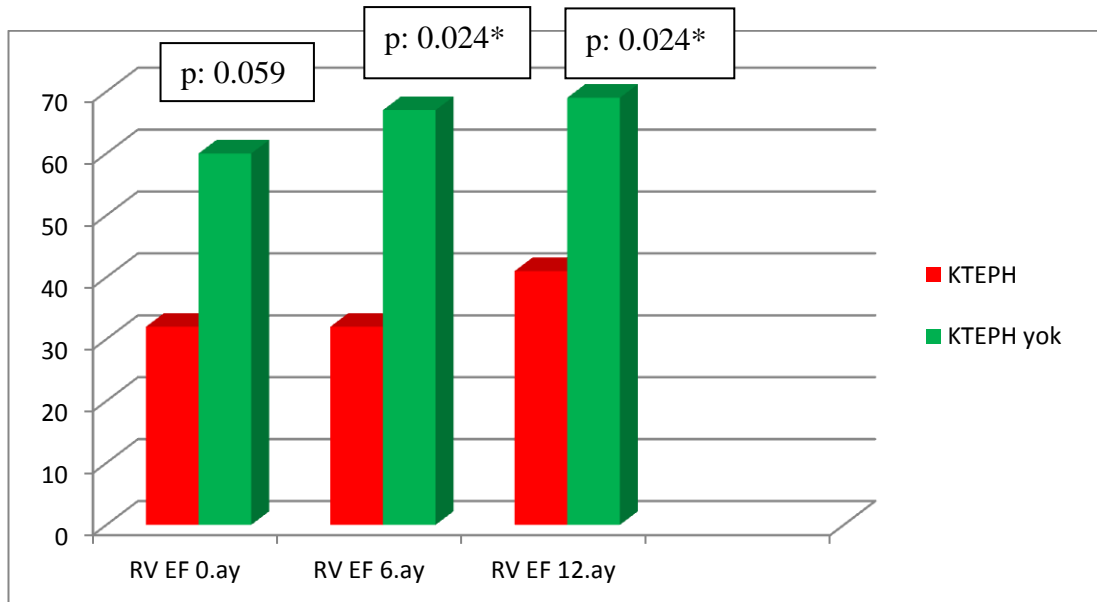
EKO'da tespit edilen RV EF'si ile Toraks BT'deki RV çapı arasında (p:0.001) ve strain değeri ile Toraks BT'deki septal düzleşme (p:0.035) ve RV çapı arasında (p:0.008) anlamlı korelasyon bulundu. Toraks BT'de değerlendirilen RV/LV oranının takipte kullanılan tüm EKO parametreleri ile korele olduğu görüldü (RV çapı; p:0.003, RV EF; p:0.007, PAP max; p:0.044, akselerasyon zamanı; p:0.010, TAPSE; p:0.038 ve strain; p:0.02).

4.8 KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması

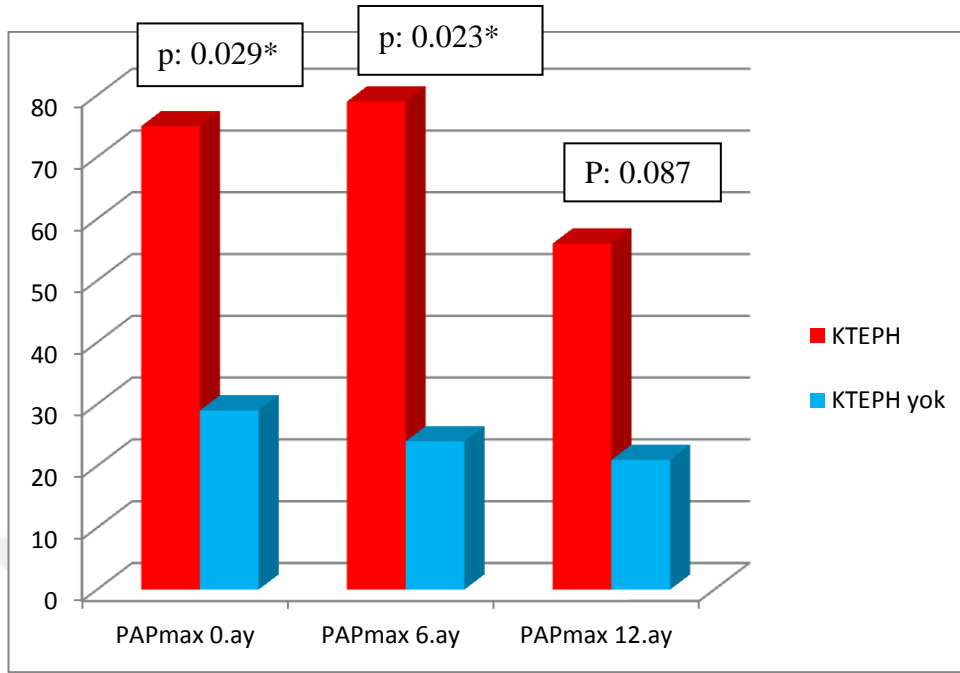
KTEPH gelişen hastalarda, EKO ile değerlendirilen RV çapı, diğer hastalara göre daha yüksek bulundu fakat bu yükseklik istatistiksel anlamlılık taşıyan düzeye ulaşmadı (33±4.2'ye karşılık 28±2.9, p:0.09) (Şekil 9), RV EF ise anlamlı olarak düşük bulundu (32.5±3.5'e karşılık 60.6±13.9, p:0.05) (Şekil 10).



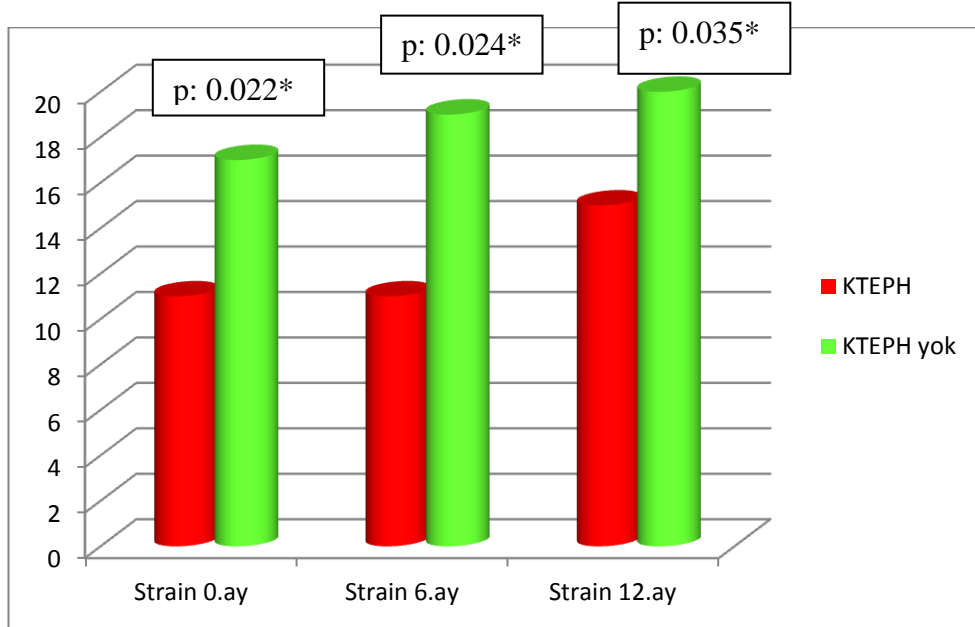
Şekil 9: KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastalarda RV çapı



Şekil 10: KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastalarda RV EF

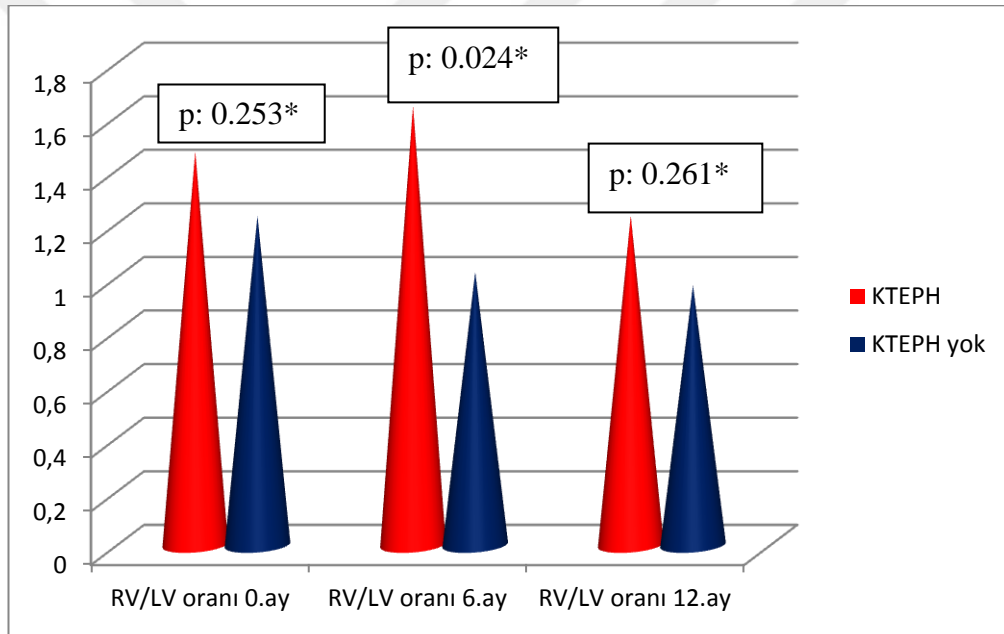


Şekil 11: KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastalarda PAP max



Şekil 12: KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastalarda strain değerleri

KTEPH gelişen hastalarda, EKO ile değerlendirilen PAP max, diğer hastalara göre daha yüksek (75 ± 21 'e karşılık 29 ± 12.8 , $p:0.02$) (Şekil 11), strain ise anlamlı olarak daha düşük bulundu (11 ± 0.9 'a karşılık 17.4 ± 3.4 , $p:0.02$) (Şekil 12). En düşük strain değerleri KTEPH gelişen iki hastada tespit edildi (% -10.3 ve % -11.7). Sistolik pulmoner arter basıncı 50 mmHg sınır değer alındığında; KTEPH gelişmeyen hastalar arasında yalnızca bir hastada PAP 50 mmHg'nin üstünde (PAP 65 mmHg) tespit edilirken KTEPH gelişen her iki hastada da PAP değerinin 50 mmHg'nin üstünde (PAP: 60 mmHg ve PAP: 90 mmHg) olduğu görüldü.



Şekil 13: KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastalarda RV/LV oranı

Toraks BT'de tespit edilen RV/LV oranında başlangıçta anlamlı farklılık bulunmazken; 6. ayda bu oran KTEPH gelişen hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (1.6 ± 0.2 'ye karşılık 1 ± 0.1 , $p:0.02$) (Şekil 13).

Tablo 14: KTEPH gelişen hastaların özellikleri

	AA	AU
Yaş	31	77
Cinsiyet	E	K
İmmobilizasyon	Yok	Var
D-dimer	0.67	1.24
BNP	184	146
Tedavi	DMAH+ varfarin	DMAH + varfarin
Genetik	MTHFR C677T homozigot	MTHFR C677T homozigot

5. TARTIŞMA

Pulmoner tromboemboli tanılı hastaların KTEPH gelişimi açısından aktif olarak takip edildiği bu prospektif çalışmada; KTEPH sıklığı %9 bulunmuş olup hipoksemik, RV EF ve strain değerlerinde azalma, sistolik PAP ve RV/LV oranında artış izlenen hastalarda KTEPH gelişme riskinin yüksek olduğu ortaya konmuştur.

KTEPH'in gerçek insidansı ve prevalansı henüz tam olarak belirlenememiştir ve tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir (13, 95). Önceki verilerde, ABD'de PTE atağı sonrası, yaşayan hastaların % 0.1-0.5 kadarında KTEPH geliştiği bildirilmiştir (95, 96). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise akut PTE sonrası KTEPH sıklığı yaklaşık %4-5 dolayında bildirilmekle birlikte, uzmanların çoğu akut pulmoner tromboemboliden sonra gerçek KTEPH insidansının % 0.5-2 arasında değiştiğine inanmaktadır (9, 13, 97). Riberio ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, akut PTE sonrası yaşayan 78 olgunun 1 yıllık takibi sonunda hastaların %5.1'inde KTEPH geliştiğini göstermişlerdir (8). Başka bir çalışmada ise Pengo ve arkadaşları tarafından ilk kez PTE atağı geçiren 223 olgu uzun süreli (ortalama 7.8 yıl) takip edilmiş ve 2 yıllık dönemde semptomatik KTEPH sıklığı %3.8 olarak bulunmuştur, iki yıldan sonraki dönemde ise KTEPH gelişen başka hasta saptanmadığı bildirilmiştir (9). Yine Dentali ve arkadaşlarının, ilk PTE atağı olan 92 hastayı Doppler transtorasik EKO ve perfüzyon sintigrafisi ile 6-12 ay takip ettikleri çalışmasında, 8 hastada (% 8) KTEPH geliştiği ve bu hastaların da yarısının semptomatik olduğu gösterilmiştir (97). İlk kez PTE geçiren 22 olgunun bir yıl boyunca takip edildiği çalışmamızda 2 olguda (% 9) KTEPH geliştiği görülmüştür. Görece daha az hasta sayısına sahip olan çalışmamızda KTEPH tanısı konan hastaların varlığı, hastalık sıklığının literatürde bildirilenden yüksek olabileceğini ve erken tanının oldukça önemli olduğu bu hastalıkta, akut PTE sonrası aktif taramanın yararı olabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte, akut PTE geçiren her hastanın radyolojik ve/veya ekokardiyografik olarak takip edilmesinin maliyet etkin bir yöntem olmadığı açıktır. Bu nedenle, yüksek riskli grubun tespit edilmesi ve bu hastaların erken tanısında kullanılabilecek takip parametrelerinin geliştirilmesi gerekmektedir. KTEPH ile ilişkili olduğu düşünülen bazı risk faktörleri; ventrikülo-atrial şant,

enfekte kalp pili, tekrarlayan VTE veya önceden VTE öyküsü, geçirilmiş splenektomi, tiroid replasman tedavisi ve malignite varlığı olarak sıralanabilir (14). KTEPH, pulmoner arter içerisinde rezole olmayan trombüs nedeniyle gelişen bir komplikasyon olarak değerlendirildiğinden, trombotik/trombolitik süreçler arasındaki dengesizliğin hastalık gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmüştür (109). Bununla birlikte, herediter trombofilik durumlar (Antitrombin III, Protein C/S eksikliği, Faktör V Leiden ve Faktör II mutasyonları) VTE için iyi bilinen risk faktörleri olduğu halde, KTEPH ile ilişkileri gösterilememiştir. Ancak, Faktör VIII ve Antifosfolipid antikör (APA) düzeyleri KTEPH'li hastalarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (99, 100). Literatürde MTHFR C677T mutasyonu ile pulmoner tromboemboli gelişimi arasındaki bağlantı ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (110, 111). Çeşitli çalışmalarda Türk toplumunda MTHFR C677T mutasyonu sıklığı %20.5 ile % 48.5 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (112-114). Bu çalışmalarda; sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında venöz tromboz olgularında MTHFR C677T mutasyonunun daha sık tespit edildiği ve Faktör 5 Leiden mutasyonunda daha belirgin olmak üzere birden çok mutasyon varlığının sinerjistik etki gösterdiği bildirilmiştir (112-114). Öte yandan, bu genetik mutasyonlar ile KTEPH gelişimi arasında ilişki olup olmadığı ortaya konamamıştır. Çalışmamızda MTHFR C677T mutasyon sıklığı % 45.3 (n:10) olarak bulunmuş, ayrıca KTEPH gelişen iki hastada homozigot mutasyon varlığı dikkati çekmiştir. Bu bulgular tromboza eğilim yaratan herediter trombofilik durumların KTEPH gelişiminde rol oynayabileceğini, özellikle MTHFR ve Faktör V Leiden gen mutasyonlarının hastalık gelişimine katkısını araştırarak çok merkezli ve daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Ekokardiyografi (EKO), günümüzde pulmoner hipertansiyon tanısında yaygın olarak kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. PH'den kuşkulanan tüm hastalarda tarama testi olarak yapılması gerekir. EKO, PAP yüksekliğinin belirlenmesinin yanı sıra PH'ye neden olabilecek olası primer sol ventrikül patolojileri, kapak hastalıkları veya konjenital kalp hastalıkları gibi durumların saptanmasında değerli bir tetkiktir. PH tanısında EKO'nun sensitivitesi %63-100, spesifitesi ise %60-98 arasında değişmektedir (101). Doppler EKO ile ölçülen 36 mmHg ve altındaki sistolik PAP

değerlerinde PH'den büyük oranda uzaklaşırken, 50 mmHg üzerindeki basınçlar tanıyı büyük oranda doğrulamaktadır (13).

Ekokardiyografi KTEPH tanısında da önemli rol oynar. Akut tromboemboli atağı sonrası EKO'da sağ ventrikül yüklenmesi, disfonksiyonu ve pulmoner arter basıncında artış varlığı KTEPH düşündürmelidir (15). Avrupa Solunum Hastalıkları (ERS) ve Kardiyoloji Derneklerinin (ESC) ortak kılavuzunda, akut pulmoner emboli nedeniyle takip edilen ve EKO'da PH ya da RV işlev bozukluğu bulguları saptanmış hastalarda taburcu edildikten sonra (genellikle 3–6 ay sonra) PH'nin düzeliş düzelmediğini belirlemek için bir izleme ekokardiyografisi yapılması önerilmektedir (13).

EKO'nun KTEPH ön tanısı için kullanıldığı çalışmalarda sistolik PAP sınır değeri genellikle 50 mmHg olarak alınmıştır (115). Bu hastalarda mutlaka sağ kalp kateterizasyonu ile tanı doğrulanmalı ve tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir (15). Pulmoner arter sistolik basıncının yanı sıra pulmoner tromboemboli ile başvuran hastalarda KTEPH gelişimini öngörecektir değişkenler arasında en sık kullanılanların, sağ ventrikül çapı, ejeksiyon fraksiyonu, akselerasyon zamanı ve TAPSE olduğu görülmektedir. Son zamanlarda myokardın kasılma ve gevşemesinin bir göstergesi olarak değerlendirilen myokardial strainin de sağ ventrikül disfonksiyonunu göstermek için kullanılabileceği ileri sürülmektedir. Platz ve arkadaşları, PTE tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, PTE'li hastaların strain değerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır (116). Benzer şekilde, Sugiura ve arkadaşları tarafından da 23 PTE vakasında myokardial strain değerlendirilmiş ve belirgin olarak azaldığı ortaya konmuştur. Bu çalışmada aynı zamanda tedaviden sonra 15. günde strain değerlerinde iyileşme olduğu bulunmuştur (117). KTEPH gelişimi açısından ekokardiyografik risk faktörlerini belirlemeyi amaçlayan çalışmamızda; strain değerlerinin KTEPH gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre anlamlı olarak düşük bulunması, bu değişkenin KTEPH gelişimini öngörmek için kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Başlangıç EKO değerlendirilmesinde KTEPH gelişimini öngörecektir değişkenlerin önemini vurgulayan bu çalışmaların aksine, tamamen normal ekokardiyografi sonrasında KTEPH gelişebileceğini ileri süren çalışmalar da

mevcuttur (97). Bu bulgu, yüksek riskli grubun belirlenmesi için birden çok değişkenin kullanılması gerektiğini düşündürmektedir. Bu amaçla Otero ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; tromboembolik olayın ciddiyetini belirleyen faktörler (immobilizasyon, sistolik arter basıncı $< 90\text{mmHg}$ olması ve yüksek troponin düzeyleri) ile birlikte EKO'da pulmoner hipertansiyon varlığının (sistolik PAP $> 50\text{ mmHg}$) KTEPH gelişimini öngörmeye yararlı olduğu bildirilmiştir (118).

Multidetektörlü spiral tomografinin periferik trombüslerin tespitinde bile yüksek duyarlılığa sahip olması, çoğu akut PTE olgusunda ilk basamak tanı yöntemi olarak bilgisayarlı tomografinin kullanılmasını sağlamıştır (15). Bizim çalışmamızda da pulmoner tromboemboli tanısı tüm hastalarda BT ile konulmuştur. Hastanın başvurusu sırasında çekilen toraks BT'de KTEPH gelişimini öngörebilecek değişkenlerin tespit edilebilmesinin aktif tarama yapılacak risk grubunu saptamakta rol oynayabileceği açıktır. KTEPH gelişmiş hastalarda izlenen BT bulguları arasında pulmoner arteri eksantrik veya konsantrik daraltan organize trombüs görünümü, akciğer parankiminde mozaik perfüzyon, santral pulmoner arterlerde genişleme ile beraber segmental dalların boyutunda varyasyonlar, sağ atrium ve sağ ventrikül genişlemesi, kronik trombüsün etkilediği alanlarda vasküler kalibrasyon azalması ve sistemik arteriyel dolaşımdan çıkan mediastinal kollateral damarların gelişmiş olması sayılabilir. Bilgisayarlı tomografide bu bulguların saptanmaması KTEPH tanısını dışlamaz (13, 15).

Toraks BT'nin pulmoner tromboemboli ve/veya KTEPH tanısının yanı sıra, sağ ventrikül yapı ve fonksiyonlarını değerlendirmekte de kullanılabileceği, hastalık şiddeti ve EKO takip parametreleri ile korele olduğu bildirilmiştir (119, 120). Bu açıdan bakıldığında, çalışmalarda en sık değerlendirilen parametrenin RV/LV oranı olduğu görülmektedir. Toraks BT'de RV/LV oranının 0.9'un üstünde olmasının PTE prognozunu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (121, 122). Araoz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise, RV/LV oranı > 1 olan hastaların diğerlerine göre 3 kat artmış yoğun bakım ihtiyaçları olduğu bildirilmiştir (123). Çalışmamızda KTEPH gelişen hastalarda RV/LV oranı > 1.0 olarak bulunmuş olup bu parametrenin EKO'daki takip parametreleri ile en iyi korelasyon gösteren değişken olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, başvuru sırasında çekilen Toraks BT tetkikinde RV/LV

oranının değerlendirilmesinin KTEPH gelişimini öngörmekte kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu oran için en uygun sınır değerini ve KTEPH gelişimini öngörmekteki etkinliğini değerlendirecek, daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının görece düşük olmasıdır. KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastalarda bazı takip parametrelerinin istatistiksel anlamlılık taşıyan boyutta farklılık göstermemesi hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır. Özellikle pro-BNP, D-dimer, troponin gibi değişkenlerdeki ve BT bulgularındaki farklılığın ortaya konamamasında hasta sayısının etkili olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte, az sayıda hasta varlığına rağmen iki KTEPH olgusunun erken tespiti ve uygun cerrahi müdahale ile prognozlarının iyileştirilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda takip süresinin bir yıl ile sınırlandırılması da diğer bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Literatürde yer alan uzun süreli takip çalışmalarında, ilk PTE atağı sonrası iki yıllık süreçte KTEPH gelişebildiği ileri sürüldüğünden takip süresinin uzatılmasının yeni hastaların erken teşhisine olanak tanıyacağı düşünülebilir (9, 124). Bununla birlikte, çalışmamızda birinci yıl kontrol EKO ve Toraks BT tetkiklerinde sağ ventrikül disfonksiyonu, genişlemesi ve/veya pulmoner hipertansiyon saptanan hasta bulunmaması, bu çalışma popülasyonunda takipte KTEPH gelişimi açısından riskli hasta bulunmadığını düşündürmektedir. Öte yandan, pulmoner tromboemboli açısından kalıcı risk taşıyan az sayıda hastada semptomatik veya asemptomatik rekürren PTE atağının ortaya çıkması ile KTEPH gelişmesi olasılığı da unutulmamalıdır. Bu nedenle, akut PTE sonrası KTEPH gelişimi açısından riskli hasta grubunda en uygun takip süresinin de belirlenmesine ihtiyaç bulunduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak; son yıllarda yapılan çalışmalarda KTEPH gelişme sıklığının önceki çalışmalara göre daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Tedavi edilmezse progresif pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği ve ölümlü sonuçlanabilen bu hastalıkta, riskli grubun aktif olarak taranmasının hastalık mortalitesini azaltabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada; hipoksemisi ve MTHFR C677T gen mutasyonu olan, EKO'da sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve strain değerleri düşük saptanan, toraks BT'de RV/LV oranı > 1.0 bulunan hastaların KTEPH gelişimi açısından riskli

grupta olduğu ortaya konmuştur. Bu değişkenlerden hangisinin ve/veya hangilerinin takipte daha önemli olduğunu ve birden çok değişkenin bir arada bulunmasının KTEPH gelişim sıklığına etkisini araştıracak daha fazla sayıda hasta içeren, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünölmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza Ağustos 2011- Mart 2012 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi Acil Servisine veya Göğüs Hastalıkları polikliniğine pulmoner tromboemboli ön tanısı ile başvuran ve spiral BT tetkiki ile emboli tanısı konan hastalar alındı. Hastalara spiral Toraks BT'ye ek olarak EKO tetkiki yapıldı. Hastalarda tromboza yatkınlık açısından Faktör 5, Faktör 8, Protein C, Protein S, Antitrombin 3, fibrinojen, D-dimer düzeyleri ve genetik mutasyon paneli çalışıldı. Ayrıca troponin I, pro-BNP düzeyleri, arteriyel O₂, CO₂, HCO₃, pH, laktat ve SO₂ düzeyleri çalışıldı. Hastada KTEPH gelişimini ve sağ ventrikül yapı ve fonksiyonlarını izlemek amacıyla 6. ayda ve 12. ayda Toraks BT ve EKO kontrolleri yapıldı. Kontrol EKO tetkikinde sistolik PAP 50 mm Hg ve üzeri olan hastalar KTEPH olarak kabul edildi. KTEPH gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldı.

1. Takip boyunca iki hastada (%9) KTEPH geliştiği göröldü.
2. KTEPH gelişen hastalarda arteriyel oksijen düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulundu.
3. KTEPH gelişen iki hastada da homozigot MTHFR C677T gen mutasyonuna rastlandı.
4. KTEPH gelişen hastalarda 6. ayda EKO'da ölçölen RV çapı, KTEPH gelişmeyenlere göre artmış olarak bulundu.
5. KTEPH gelişen hastalarda RV EF'si, gelişmeyenlere göre azalmış olarak bulundu.
6. KTEPH gelişen hastalarda EKO'da ölçölen PAPmax değeri, gelişmeyenlere göre yüksek olarak bulundu.
7. KTEPH gelişen hastalarda EKO'da ölçölen strain değeri, gelişmeyenlere göre azalmış olarak bulundu.

8. KTEPH gelişen hastalarda Toraks BT'de ölçülen RV/LV oranı, gelişmeyenlere göre yüksek bulundu.

PTE ile başvuran hastalarda KTEPH gelişiminde etkili risk faktörlerini belirlemek için uzun süreli, daha fazla sayıda hastanın alınacağı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, pulmoner tromboemboli sonrası KTEPH sıklığını ve gelişmesini kolaylaştıran risk faktörlerini belirlemek, KTEPH gelişen olguları erken dönemde tespit etmektir. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ağustos 2011- Mart 2012 tarihleri arasında hastanemize başvuran pulmoner emboli tanılı hastalar alındı. Demografik özellikleri, sigara öyküleri ve daha önce geçirilmiş hastalıkları sorgulanan hastalarda tromboza yatkınlık açısından Faktör 5, Faktör 8, Protein C, Protein S, Antitrombin 3 ve genetik mutasyon paneli değerlendirildi. Ekokardiyografi (EKO) ve Toraks BT tetkikleri yapılan hastalarda KTEPH gelişiminin takibi açısından 6. ayda ve 1. yılda Toraks BT ve EKO tetkikleri tekrarlandı. **Bulgular:** Çalışmaya alınan 22 olgunun 7'si erkek (%31.8), 15'i kadın (%68.2) ve yaş ortalaması 53.9 ± 17.9 yıl idi. Hastaların % 31.8'inde malignite öyküsü, %27.3'ünde ise yakın zamanda geçirilmiş cerrahi hikayesi mevcuttu. Takipte KTEPH gelişen iki hastada da homozigot MTHFR C677T mutasyonu saptandı. KTEPH gelişen hastalarda PO_2 değerleri (61.5 ± 11.4 'e karşılık 77.8 ± 25.2 $p < 0.05$) ve RV EF (32.5 ± 3.5 'e karşılık 60.6 ± 13.9 , $p:0.05$) diğer hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. KTEPH gelişen hastalarda EKO ile değerlendirilen PAP max (75 ± 21 'e karşılık 29 ± 12.8 , $p:0.02$) diğer hastalara göre daha yüksek, strain ise (11 ± 0.9 'a karşılık 17.4 ± 3.4 , $p:0.02$) anlamlı olarak daha düşük bulundu. Hastaların bazal, 6. ay ve 12. ay EKO tetkikleri karşılaştırıldığında sistolik pulmoner arter basıncında ve RV çapında anlamlı azalma; strain, RV EF ve TAPSE değerlerinde ise anlamlı artış izlendi. Hastaların bazal, 6. ay ve 12. ay kontrol Toraks BT'leri karşılaştırıldığında ana pulmoner arter, sağ atrium, sağ ventrikül çapları ve RV/LV oranı anlamlı olarak azalmış bulundu. **Sonuç:** Akut pulmoner tromboemboli sonrası KTEPH gelişimi ile ilişkili olduğu tespit edilen faktörler; hipoksemi, MTHFR gen mutasyonu, EKO'da sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve strain değerinde azalma, pulmoner arter basıncında artış ve Toraks BT'de RV/LV oranında artış olarak sıralanabilir. Bu değişkenlerin hastalık gelişimine katkısını netleştirecek daha fazla sayıda hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Pulmoner tromboemboli, KTEPH, EKO, Toraks BT

8. ABSTRACT

Aim: The purpose of this study is to find incidence of CTEPH after pulmonary thromboembolism, the risk factors which facilitate CTEPH progression and to identify CTEPH patients in early stage. **Material and Methods:** The patients who admitted to our hospital with a diagnosis of pulmonary thromboembolism between August 2011- March 2012 are registered. Demographic features, smoking habits and disease history were registered. Factor 5, Factor 8, Protein C, Protein S, Antithrombin 3 and genetic mutation panel were evaluated in order to determine predisposition to thrombosis. Echocardiography and thorax CT were performed at admission to hospital. In order to determine progression to CTEPH echocardiography and thorax CT were performed at 6th month and first year after admission. **Results:** Totally 22 patients were included. The 31.8 % of patients were male (n=7), 68.2 % were female (n=15) and mean age was 53.94 ± 17.9 years. There was a history of malignancy in 31.8 % and a recent surgery history in 27.3 % of patients. There was also homozygous MTHFR C677T mutation in our 2 CTEPH patients at follow-up. The PO_2 value (61.5 ± 11.4 versus 77.8 ± 25.2 $p < 0.05$) and RV EF (32.5 ± 3.5 versus 60.6 ± 13.9 , $p:0.05$) were significantly low in CTEPH patients compared with others. The PAP max (75 ± 21 versus 29 ± 12.8 , $p:0.02$) was significantly high and strain (11 ± 0.9 'a versus 17.4 ± 3.4 , $p:0.02$) was significantly low in CTEPH patients compared with others. Systolic pulmonary arterial pressure and RV diameter significantly decreased; strain, RV EF and TAPSE significantly increased while comparing basal, 6th month and first year control ECHO of patients. Main pulmonary artery, right atrium, right ventricle diameter and RV/LV ratio significantly decreased while comparing basal, 6th month and first year control thorax CT of patients. **Conclusion:** The factors associated with CTEPH development after acute pulmonary thromboembolism was hypoxemia, MTHFR gene mutation, decrease in RV EF and strain, increase in systolic pulmonary artery pressure found in ECHO, increase in RV/LV ratio found in thorax CT. Prospective studies with more patient are needed to clarify the contribution of these variables on further development of disease.

Key words: Pulmonary thromboembolism, CTEPH, ECHO, Thorax CT

KAYNAKLAR

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.
2. Arseven O, Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı*. 1 ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2010.
3. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1999;116(4):903-8.
4. Monreal M, Ruiz J, Fraile M, Bonet M, Davant E, Muchart J, et al. Prospective study on the usefulness of lung scan in patients with deep vein thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost*. 2001;85(5):771-4.
5. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I22-30.
6. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*. 2007;370(9601):1773-9.
7. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol*. 2004;93(9):1197-9.
8. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation*. 1999;99(10):1325-30.
9. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257-64.
10. Auger WR, Kerr KM, Kim NH, Ben-Yehuda O, Knowlton KU, Fedullo PF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiol Clin*. 2004;22(3):453-66, vii.
11. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Kim NH. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003;24(3):273-86.
12. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wojciak S, Sobkowicz B, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest*. 2001;119(3):818-23.
13. Galie N, Hoesper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1219-63.
14. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(2):325-31.
15. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Fındık S, et al. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10.
16. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schunemann HJ, American College of Chest P. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of

- Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):110S-2S.
17. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost*. 1999;82(2):610-9.
 18. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis*. 1975;17(4):259-70.
 19. Nijkeuter M, Sohne M, Tick LW, Kamphuisen PW, Kramer MH, Laterveer L, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest*. 2007;131(2):517-23.
 20. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003;58(6):470-83.
 21. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*. 2004;117(1):19-25.
 22. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2001;345(3):165-9.
 23. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92(2):199-205.
 24. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2004;91(1):187-95.
 25. Girard P, Sanchez O, Leroyer C, Musset D, Meyer G, Stern JB, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest*. 2005;128(3):1593-600.
 26. Ogren M, Bergqvist D, Eriksson H, Lindblad B, Sternby NH. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23 796 consecutive autopsies. *Eur Heart J*. 2005;26(11):1108-14.
 27. Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS, 3rd, Howe JP, Ockene IS, Paraskos JA. Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. *N Engl J Med*. 1977;296(25):1431-5.
 28. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest*. 2006;129(1):192-7.
 29. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;358(10):1037-52.
 30. Erelel M, Cuhadaroglu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2002;96(7):515-8.
 31. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U, Marchetti M, Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(7):694-9.

32. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I17-21.
33. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458-64.
34. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med*. 2005;118(9):978-80.
35. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med*. 2003;138(2):128-34.
36. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med*. 1997;127(10):895-903.
37. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*. 1995;108(4):978-81.
38. Çiftçi TU, Köktürk N, Demir N, Oğuzülgen İK, Ekim N. Pulmoner emboli kuşkusu olan hastalarda üç farklı klinik olasılık yönteminin karşılaştırılması. *Tuberkuloz ve toraks*. 2005;53(3):252-8.
39. Michiels JJ, Gadisseur A, van der Planken M, Schroyens W, De Maeseneer M, Hermsen JT, et al. Different accuracies of rapid enzyme-linked immunosorbent, turbidimetric, and agglutination D-dimer assays for thrombosis exclusion: impact on diagnostic work-ups of outpatients with suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(7):678-93.
40. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2004;164(22):2483-7.
41. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. 1991;100(3):598-603.
42. 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;354(22):2317-27.
43. Mayo JR, Remy-Jardin M, Muller NL, Remy J, Worsley DF, Hossein-Foucher C, et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology*. 1997;205(2):447-52.
44. Powell T, Muller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation-perfusion scan? *Clin Chest Med*. 2003;24(1):29-38, v.
45. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA*. 1990;263(20):2753-9.
46. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med*. 1996;156(5):531-6.

47. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, Kumar AB, Davis SJ, Fallon MJ, et al. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology*. 1999;210(2):353-9.
48. Kluge A, Mueller C, Strunk J, Lange U, Bachmann G. Experience in 207 combined MRI examinations for acute pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(6):1686-96.
49. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992;85(2):462-8.
50. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med*. 2003;24(1):13-28.
51. 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.
52. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ*. 1998;316(7124):17-20.
53. Fremont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest*. 2008;133(2):358-62.
54. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology*. 1999;210(3):689-91.
55. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140(8):589-602.
56. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007;5(2):296-304.
57. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2003;123(6):1947-52.
58. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107(20):2545-7.
59. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006;295(2):172-9.
60. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):401S-28S.
61. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276-315.

62. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2004;140(3):175-83.
63. Shaughnessy SG, Young E, Deschamps P, Hirsh J. The effects of low molecular weight and standard heparin on calcium loss from fetal rat calvaria. *Blood.* 1995;86(4):1368-73.
64. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med.* 1991;324(22):1565-74.
65. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4):CD001100.
66. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med.* 1998;338(7):409-15.
67. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med.* 2001;134(3):191-202.
68. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1986;315(18):1109-14.
69. Sanchez O, Planquette B, Meyer G. Update on acute pulmonary embolism. *Eur Respir Rev.* 2009;18(113):137-47.
70. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* 2001;119(1 Suppl):64S-94S.
71. Findik S, Erkan ML, Selcuk MB, Albayrak S, Atici AG, Doru F. Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in the treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Respiration.* 2002;69(5):440-4.
72. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest.* 2001;119(1 Suppl):176S-93S.
73. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
74. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA.* 2006;296(8):935-42.
75. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349(18):1695-702.

76. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341(8844):507-11.
77. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1143-50.
78. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med*. 2003;24(1):73-91.
79. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(3):520-6.
80. Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand*. 1978;203(6):465-70.
81. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1997;80(2):184-8.
82. Konstantinides S. Clinical practice. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2804-13.
83. Verstraete M, Miller GA, Bounameaux H, Charbonnier B, Colle JP, Lecorf G, et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation*. 1988;77(2):353-60.
84. Califf RM, White HD, Van de Werf F, Sadowski Z, Armstrong PW, Vahanian A, et al. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1996;94(6):1233-8.
85. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(5):1057-63.
86. Streiff MB. Vena caval filters: a comprehensive review. *Blood*. 2000;95(12):3669-77.
87. Becker DM, Philbrick JT, Selby JB. Inferior vena cava filters. Indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med*. 1992;152(10):1985-94.
88. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113(4):577-82.
89. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995;332(20):1330-5.
90. Kelton JG, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood*. 2008;112(7):2607-16.
91. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ*. 2007;334(7595):674.

92. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;348(15):1425-34.
93. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2004;23(4):637-48.
94. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006;113(16):2011-20.
95. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(7):564-7.
96. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1465-72.
97. Dentali F, Donadini M, Gianni M, Bertolini A, Squizzato A, Venco A, et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2009;124(3):256-8.
98. Auger WR, Kim NH, Kerr KM, Test VJ, Fedullo PF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med.* 2007;28(1):255-69, x.
99. Lang I, Kerr K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(7):568-70.
100. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2000;15(2):395-9.
101. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126(1 Suppl):14S-34S.
102. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2003;123(2):338-43.
103. Hoepfer MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schafers HJ, Welte T, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2005;128(4):2363-7.
104. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30(5):922-7.
105. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest.* 1982;81(2):151-8.
106. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
107. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1550-8.
108. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications. *Heart.* 2010;96(24):2032-40.

109. Morris TA. Why acute pulmonary embolism becomes chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical and genetic insights. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(5):422-9.
110. Fermo I, Viganò D'Angelo S, Paroni R, Mazzola G, Calori G, D'Angelo A. Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease. *Ann Intern Med.* 1995;123(10):747-53.
111. Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL, Rosendaal FR. No association between the common MTHFR 677C->T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. *Arch Intern Med.* 2007;167(5):497-501.
112. Akar N, Akar E, Akcay R, Avcu F, Yalcin A, Cin S. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, 1298 A-C, and 1317 T-C on factor V 1691 mutation in Turkish deep vein thrombosis patients. *Thromb Res.* 2000;97(3):163-7.
113. Akar N, Akar E, Misirlioglu M, Avcu F, Yalcin A, Cin S. Search for genetic factors favoring thrombosis in Turkish population. *Thromb Res.* 1998;92(2):79-82.
114. Kupeli E, Verdi H, Simsek A, Atac FB, Eyuboglu FO. Genetic mutations in Turkish population with pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2011;17(6):E87-94.
115. Berghaus TM, Barac M, von Scheidt W, Schwaiblmair M. Echocardiographic evaluation for pulmonary hypertension after recurrent pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2011;128(6):e144-7.
116. Platz E, Hassanein AH, Shah A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography.* 2012;29(4):464-70.
117. Sugiura E, Dohi K, Onishi K, Takamura T, Tsuji A, Ota S, et al. Reversible right ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking strain imaging in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(12):1353-9.
118. Otero R, Oribe M, Ballaz A, Jimenez D, Uresandi F, Nauffal D, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the follow-up of patients with pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2011;127(4):303-8.
119. Collomb D, Paramelle PJ, Calaque O, Bosson JL, Vanzetto G, Barnoud D, et al. Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT. *Eur Radiol.* 2003;13(7):1508-14.
120. Reid JH, Murchison JT. Acute right ventricular dilatation: a new helical CT sign of massive pulmonary embolism. *Clin Radiol.* 1998;53(9):694-8.
121. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, Kipfmüller F, Solomon SD, Costello P, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2004;109(20):2401-4.
122. Nural MS, Elmali M, Findik S, Yapici O, Uzun O, Sunter AT, et al. Computed tomographic pulmonary angiography in the assessment of severity of acute pulmonary embolism and right ventricular dysfunction. *Acta Radiol.* 2009;50(6):629-37.
123. Araoz PA, Gotway MB, Trowbridge RL, Bailey RA, Auerbach AD, Reddy GP, et al. Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *J Thorac Imaging.* 2003;18(4):207-16.

124. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsü S, Kazaz Z, Bulbul Y. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2012;18(3):281-8.

