



**T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİDE TROMBÜS  
LOKALİZASYONUNUN PROGNOZ VE KRONİK  
TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON İLE  
İLİŞKİSİ**

**Dr. BİRAY HARBIYELİ  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. EYLEM SERCAN ÖZGÜR**

**MERSİN-2019**



**T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİDE TROMBÜS  
LOKALİZASYONUNUN PROGNOZ VE KRONİK  
TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON İLE  
İLİŞKİSİ**

**Dr. BİRAY HARBİYELİ  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. EYLEM SERCAN ÖZGÜR**

**MERSİN-2019**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin hazırlanma sürecinde bilimsel katkılarını ve manevi desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Eylem Sercan Özgür'e,

Asistanlık eğitimim boyunca ilgisi ve sevgisini sürekli yüreğimde hissettiğim hocalarım Prof. Dr. Bahar Ulubaş, Prof. Dr. Cengiz Özge, Prof. Dr. Mukadder Çalıköglu ve Prof. Dr. Sibel Naycı'ya,

Asistanlığımın ilk yarısını geçirdiğim İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinin Anabilim Dalı Başkanı sevgili hocam Doç. Dr. Bünyamin Sertoğullarından ve bilgilerini ve yardımlarını benden esirgemeyen Uzm. Dr. Ayşe Dalli, Uzm. Dr. İpek Coşkunol, Uzm. Dr. Zehra Canan Kaçar, Uzm. Dr. Aydın İker Alp, Uzm. Dr. Melek Çekiç, Uzm. Dr. Funda Uluorman ve Doç. Dr. Muzaffer Onur Turan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasına katkılarından dolayı Kardiyoloji anabilim dalından Prof. Dr. İsmail Türkay Özcan ve Dr. Öğretim Üyesi Buğra Özkan'a ve Biyoistatistik anabilim dalından Arş. Gör. Dr. Merve Türkegün'e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine ve tüm klinik çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Tezimi hazırladığım süreçte her zaman yanımda olan, sevgi, anlayış ve desteğini derinden hissettiğim, hayat arkadaşım ve sevgili eşim İbrahim İnan Harbiyeli'ye,

Doğduğu ilk günden itibaren en değerli varlığım olan, bu süreçte ona ayıracağım zamandan çalmama rağmen sevgisini yüreğimde hissettiğim, motivasyon kaynağım, biricik oğlum Firuz Çağan Harbiyeli'ye,

Asistanlığa başlama sürecinde hayatıma giren, doğduğu günden beri bana ve tüm ailemize şans ve mutluluk getiren Firuz Çağan'ın biricik ablası yeğenim Nil Bade Öfkeli'ye,

Son olarak hayatım boyunca ufkumu ve vizyonumu bir adım daha öteye taşıyan, ömrümün sonuna kadar bana sundukları için minnettar kalacağım, hayatımı anlamlandıran, tez sürecindeki yılmaz destekçilerim sevgili annem, babam, ablam ve sevgili eşi değerli abim Özcem Öfkeli'ye sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle.

**Dr.Biray Harbiyeli**

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1.GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1.Tanım	11
2.2.Epidemiyoloji	11
2.3. Etyopatogenez	12
2.4. Risk faktörleri	12
2.4.1. Kazanılmış Risk Faktörleri	13
2.4.2. Kalıtsal Risk Faktörleri	13
2.5. Klinik	15
2.5.1. Klinik tablolar	15
2.5.2. Klinik Skorlama	16
2.6. Tanı	17
2.6.1.Akciğer Grafisi	17
2.6.2.Elektrokardiyografi	17
2.6.3.Arter Kan Gazı	17
2.6.4.D-dimer	17
2.6.5.Kardiyak troponin T (cTnT)	18
2.6.6.Natriüretik peptidler	18
2.6.7. C-Reaktif Protein (CRP)	18
2.6.8.Ventilasyon Perfüzyon Sintigrafisi ( V/Q Sintigrafisi)	19
2.6.9.Spiral Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA)	19
2.6.10.BT Venografi	19
2.6.11. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi	20
2.6.12.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	20
2.6.13.Ekokardiyografi (EKO)	20
2.6.14.Pulmoner Anjiyografi	21
2.7. Tanı algoritmaları	21
2.8. Tedavi	23
2.8.1.Tedavi yaklaşımı	24
2.9. KTEPH	25

2.9.1 Klinik Bulgular ve Tanısal İncelemeler	26
2.9.2. Tedavi	26
2.9.2.1 Cerrahi tedavi	26
2.9.2.2 Medikal tedavi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
3.1.Hasta Grupları	28
3.2. Demografik veriler	29
3.3. Semptomlar	29
3.4. Bulgular	29
3.5. Sigara öyküsü	29
3.6. Komorbidite değerlendirilmesi	29
3.7.Risk Faktörlerinin Belirlenmesi	29
3.8.Klinik Skorlamalar	30
3.9.EKO	30
3.10. Laboratuvar tetkikleri	30
3.11. Görüntüleme Yöntemleri	30
4. BULGULAR	32
5.TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	49
KISALTMALAR DİZİNİ	57
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	59
ŞEKİLLER LİSTESİ	60

## ÖZET

**Amaç:** Akut pulmoner tromboembolide (PTE) trombüs lokalizasyonunun kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) gelişimi ile ilişkisini saptamak ve prognoza etkisini araştırmaktır. Ayrıca KTEPH ve kronik tromboembolik hastalık (KTEH) gelişimi üzerine etkili risk faktörlerinin saptanması amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Aralık 2014 ile Eylül 2018 tarihleri arasında Bilgisayarlı Toraks Pulmoner Anjiyografi (BTPA) ile PTE tanısı konulan veya sintigrafi ile tanı konulmuş olsa bile tanı anında BTPA mevcut olan, en az 3 aylık antikoagülan tedavisini tamamlamış 91 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Ayrıca daha önce PTE tanısı almış ve tedavisi tamamlanmış 35 ölen hasta da retrospektif olarak incelendi. Olguların, tıbbi öyküleri, komorbid hastalıkları, risk faktörleri, tanı anındaki semptomları, bulguları ve BTPA'daki pıhtı lokalizasyonu, PTE için aldıkları medikal tedaviler, alt ekstremitte venöz doppler ve ekokardiyografi sonuçları kaydedildi. Tedavi sonrası semptomları, bulguları, Troponin-I, NT-proBNP, D-dimer, CRP değerleri, akciğer grafisi, alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi, akciğer V/Q sintigrafi, EKO'ları kaydedildi. Bu sonuçlara göre gerekli görülen olgulara sağ kalp kataterizasyonu planlandı. KTEPH tanılı hastalarda ise bu tetkikler daha önceki başvurularında yapıldığı için; olgular 6 dakika yürüme testi ve ekokardiyografi yapılarak değerlendirildi. Bu veriler KTEPH/KTEH gelişimi ve sağ kalım açısından analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan hastaların 56'sı kadın (%61,5), 35'i erkek (%38,5) idi. Ortalama yaş 56,39 yıl (SD  $\pm$ 14.39) olarak saptandı. 91 hastanın 5'i KTEPH tanılı hastalardı ve 2 hastaya da çalışma sırasında KTEPH tanısı konuldu.

Pıhtı lokalizasyonu ile KTEPH gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, BTPA'da pıhtı görülmeyp V/Q sintigrafi ile tanı alan hastalarda, ana dallarda ve distal dallarda pıhtısı olan hasta gruplarına göre KTEPH gelişim riski anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0,0001$ ). Tanı anında EKO'da sağ ventrikül/ sol ventrikül (RV/LV) oranının 0,9'dan yüksek olması, 3. Derece triküspit yetmezlik (TY) bulunması, pulmoner arter basıncının (PAB) 36 mmHg'nin üstünde olması KTEPH gelişimi ile ilişkili bulundu ( $p=0,011$ ,  $p=0,07$ ,  $p=0,0001$ ). Tedavi sonrası değerlendirilen parametrelerde ise; patolojik akciğer grafisi bulgusu olması, troponin I yüksekliği,

NT-proBNP yüksekliği, CRP yüksekliği, EKO'da RV/LV oranının 0,9'dan yüksek olması, 3. derece triküspit yetmezlik bulunması, PAB 36 mmHg'nin üstünde olması, triküspit velosite yüksekliği ve sağ ventrikül bazal çapının 3 cm'nin üstünde olması ile KTEPH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,026$ ,  $p<0,0001$ ,  $p=0,034$ ,  $p=0,024$ ,  $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ ,  $p=0,025$ ). BTPA'da pıhtı lokalizasyonun sağ kalım ve KTEH gelişimi üzerine etkisi saptanmadı. Genetik riske sahip olgular, tanı anında bakılan EKO'da RV/LV oranının 0,9'dan yüksek olması, tedavi sonrası bakılan EKO'da 2.derece TY bulunması, NT-proBNP yüksekliği, akut PTE tedavisi sonrası akciğer grafide anormal bulgular olması KTEH açısından anlamlı bulundu ( $p=0,012$ ,  $p=0,021$ ,  $p=0,009$ ,  $p<0,0001$ ,  $p=0,05$ ).

**Sonuç:** Akut PTE geçiren olgular tedavi sonrası takip süresince KTEPH ve KTEH gelişimi açılarından yakın takip altında tutulmalıdır. Bu olguların takip muayenelerinde anamnez ve temel fizik muayenenin yanı sıra ilgili laboratuvar tetkiklerinin, EKO ve PAAG'nin düzenli aralıklarla yapılması, yüksek morbiditeye sahip bu hastalıkların tanı alabilmesi açısından önem arz etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), Kronik tromboembolik hastalık (KTEH), Ekokardiyografi, N-terminal pro-brain natriüretik peptit (NT-proBNP)

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP OF THROMBUS LOCALIZATION WITH PROGNOSIS AND CHRONIC TROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION IN ACUTE PULMONARY THROMBOEMBOLIA

**Aim:** To investigate the relationship between thrombus localization and the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in patients with acute pulmonary thromboembolism (PTE) and to determine the risk factors on the development of CTEPH and chronic thromboembolic disease (CTED).

**Materials and Methods:** Ninety-one patients who had been diagnosed with PTE with computerized thorax pulmonary angiography (CTPA) or who underwent CTPA at the time of diagnosis even if the diagnosis was made by scintigraphy and who received anticoagulant therapy for at least 3 months were prospectively evaluated between December 2014 and September 2018. In addition, 35 patients who were previously diagnosed with PTE and completed treatment were retrospectively examined. Medical histories, comorbidities, risk factors, symptoms, findings and thrombus localization in CTPA at the time of diagnosis, medical treatments for PTE, results of venous doppler and echocardiographic examinations were recorded. Post-treatment symptoms and signs, Troponin-I, NT-proBNP, D-dimer, CRP values, results of chest X-ray, lower extremity venous doppler ultrasonography, lung V / Q scintigraphy and echocardiographic examinations were also recorded. Right heart catheterization was planned according to these results. Since these tests were performed in previous examinations in patients diagnosed with CTEPH; cases were evaluated by 6 minute walk test and echocardiography. These data were analyzed for development of CTEPH/CTED and survival.

**Results:** Fifty six (61.5%) of the patients were female and 35 (38.5%) were male. The mean age was 56.39 years (SD  $\pm$  14.39). Five out of 91 patients were previously diagnosed with CTEPH and 2 patients were diagnosed with CTEPH during the study. When the relationship between thrombus localization and CTEPH was examined, the development of CTEPH was found to be significantly higher in patients who were diagnosed with V / Q scintigraphy after the absence of thrombus in the CTPA than patients with thrombus in the main and distal branches ( $p < 0,0001$ ). Echocardiographic right/left ventricular diameter ratio  $> 0.9$ , 3rd degree tricuspid insufficiency and pulmonary artery pressure (PAP)  $> 36$  mmHg has been statistically



associated with development of CTEPH within the parameters evaluated at the time of diagnosis ( $p=0,011$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,0001$ ). In the parameters evaluated after the treatment; any pathologic sign in chest x-ray, elevation in troponin I NT-PROBNP or CRP, echocardiographic right/left ventricular diameter ratio  $> 0.9$ , 3rd degree tricuspid insufficiency, PAP  $> 36$  mmHg, elevation of tricuspid velocity and right ventricular basal diameter  $> 3$  cm were found to be significantly correlated with CTEPH development. ( $p=0,026$ ,  $p<0,0001$ ,  $p=0,034$ ,  $p=0,024$ ,  $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ ,  $p=0,025$ ). The thrombus localization in CTPA did not have any effect on survival and development of CTED. Cases with genetic risk, echocardiographic right/left ventricular diameter ratio  $> 0.9$  ( at the time of diagnosis), 2nd degree tricuspid insufficiency in ECO after treatment, NT-proBNP elevation, abnormal findings on chest x-ray after treatment were found statistically significant in terms of development of CTED( $p=0,012$ ,  $p=0,021$ ,  $p=0,009$ ,  $p<0,0001$ ,  $p=0,05$ ).

**Conclusions:** Patients with acute PTE should be closely monitored for development of CTEPH and CTED within the follow-up period after treatment. Necessary laboratory tests, ECO and chest x-ray at regular intervals as well as anamnesis and basic physical examination, are important for early diagnosis of these diseases with high morbidity in the follow-up examinations of these cases.

**Keywords:** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), Chronic thromboembolic disease (CTED), Echocardiography, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP).

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pulmoner tromboembolizm (PTE), mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenabilir bir hastalıktır.<sup>1</sup> Pulmoner hipertansiyonun alt sınıflarından biri olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) masif, tekrarlayan ve /veya organize olan trombüslerin ya da damar duvarının yeniden biçimlenmesinin (remodeling) pulmoner damarları tıkaması ve kan akımını yavaşlatması sonucunda oluşan prognozu kötü bir hastalıktır. Hastalıkta pulmoner damar direnci artar, pulmoner arter basıncı yükselir, hastalık giderek ilerleyerek, sağ kalp yetersizliği ve ölümle sonlanır.<sup>1</sup> Kronik tromboembolik hastalık (KTEH) ise pulmoner hipertansiyon gelişmeksizin, trombüsün sebat etmesidir. Klinik pratikte KTEPH'e kıyasla oldukça sık görülmektedir. KTEPH'in toplum genelindeki insidansı %0,57, idiyopatik pulmoner tromboembolizm (PTE) geçiren hastalarda ise %1,5'tir.<sup>2</sup> Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona özgü muayene bulgusu ya da semptom yoktur. Bu nedenle tanısı çoğu zaman gecikir. Venöz tromboembolizm (VTE) geçirmiş ve ilerleyici nefes darlığı tanımlayan her olguda ayırıcı tanıda KTEPH de düşünülmelidir. Geçirilmiş PTE, myeloproliferatif hastalıklar, ileri yaş ya da çok genç yaş, infekte ventrikülo-atrial şant, büyük perfüzyon defektleri, splenektomi, idiyopatik PTE, kanser, pulmoner arter basıncı (PAB) >50 mmHg (ekokardiyografi [EKO] ile) olması KTEPH için kabul edilen risk faktörleridir. Ancak KTEPH risk faktörleri ve hangi PTE'nin KTEPH'e dönüşebileceği hala netleşmemiş bir konudur. Hangi hastalarda KTEPH araştırılması gerektiği ile ilgili yapılan çalışmalar devam etmektedir.<sup>3</sup>

Literatürde PTE tanısı konulan hastalarda bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi'deki (BTPA) pıhtı lokalizasyonunun KTEH ve KTEPH gelişimine ve prognoza etkisi ile ilgili oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. EKO'da sağ ventrikül disfonksiyonun gösterilmesinin ve ventriküllerden salgılanan kardiyak Troponin I (cTnl) ve N-terminal pro-brain natriüretik peptit (NT-proBNP) seviyelerinin hastalığın takip ve prognozunda yarar sağlayabileceği düşünülmektedir.<sup>4</sup>

Çalışmamızın amaçları şu şekilde sıralanabilir:

- 1- PTE'de trombüs lokalizasyonunun KTEPH gelişimi üzerine etkisi
- 2- PTE'de trombüs lokalizasyonunun prognoz üzerine etkisi
- 3- PTE'de trombüs lokalizasyonunun KTEH gelişimi üzerine etkisi

- 4- KTEPH ve KTEH gelişen hastaların demografik, klinikopatolojik ve sağkalım özelliklerinin belirlenmesi ve tedaviye iyi yanıt alınan hastalar ile karşılaştırılması
- 5- Akut PTE tedavisi sonrası KTEPH ve KTEH gelişen hastaların semptom ve bulgular, akciğer grafi, EKO, alt ekstremitte venöz doppler, cTnI, NT-proBNP, D-dimer, C reaktif proteini (CRP) düzeylerinin belirlenmesi ve tedaviye iyi yanıt alan hastalar ile karşılaştırılması
- 6- Bu bilgiler ışığında PTE tanılı hastaların takip sıklığının ve süresinin tespit edilmesi amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Tanım

PTE, pulmoner arter ve dallarının sistemik derin venlerden kaynaklanan trombüs ile tıkanması sonucu gelişen; sık oluşan, ancak güç teşhis edilebilen, mortalitesi yüksek, önlenebilir bir hastalıktır.<sup>1</sup>

Çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması ile gelişir.<sup>5</sup>

Ayrıca travma sonucu oluşan doku parçacıkları, hava, yağ damlacıkları, amniyotik sıvı, parazitler, tümör hücresi ve venöz sisteme girmiş herhangi bir yabancı cisim de PE'ye yol açabilir.<sup>6</sup>

Derin ven trombozu (DVT) ve PTE birlikteliği venöz tromboembolizm (VTE) olarak ifade edilmektedir.<sup>4</sup>

### 2.2.Epidemiyoloji

PTE'nin yıllık insidansının 23-69/100000 olduğu tahmin edilmektedir.

Otopsilerde önemli patolojik değişiklik yapacak PTE sıklığı %7-9 arasında bildirilmektedir.<sup>7</sup>

VTE insidansı yaşla birlikte artar ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir.<sup>4</sup>

PTE myokard infarktüsünden (MI) sonra en sık görülen kardiyovasküler hastalık, PTE'de MI ve inme'den sonra en sık görülen 3. kardiyovasküler ölüm sebebidir.<sup>8</sup>

ABD'de akut PTE'ye bağlı yıllık ~300000, Avrupa Birliği'nde ise ~200000 ölümün gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Bu sayılar PTE'nin gerçek prevalans ve insidansını saptamada yetersizdir. Tahmini hesaplara göre tüm hastaların yarısından fazlasında PTE tanısı konulamamakta veya ancak otopsi yapılırken konulmaktadır.<sup>9</sup> PTE tanısı konulamayan hastalarda mortalite %25-30'larda iken, tanı konulup tedavi verilen olgularda bu oran %2-8'lere kadar düşmektedir.<sup>4</sup>

Mortalite sıklıkla kanser, kronik kardiyopulmoner hastalıklar ve ileri yaş ile ilişkilendirilmiştir.<sup>4</sup>

VTE'de tedaviye rağmen nüks oranı %5-23'tür.<sup>8</sup>

Tedavi sonrası D-dimer düzeyi yüksek olanlarda ve tedavi sonrası 6-12 aylık dönemde nüks riski fazladır.<sup>4</sup>

### **2.3. Etyopatogenez**

VTE hemostatik dengenin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Hemostatik dengeyi bozarak tromboz oluşturan durumlar, endotelial harabiyeti ve fonksiyonunun bozulması, kan akımının bozulması ve kanın pıhtılaşma eğiliminin artması olmak üzere üç başlıkta toplanabilir<sup>10</sup>. Endotelial hasarlanma olduğunda, endotelin antikoagülan etkisi bozulmaktadır ve pıhtılaşmayı uyaran moleküller ortaya çıkmaktadır. Doku harabiyeti ile birlikte, interlökin 1 (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF) ve endotoksinler, endotelden kaynaklanan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve endotelial doku faktörü sentezini ve salınımını artırır ve sonuçta tromboz oluşumuna yatkınlık oluşturur.<sup>10</sup> Hiperkoagülabilité, kanın pıhtılaşmaya yatkınlığının artmasıdır. Hiperkoagülabilité, doğal antikoagülan sistemin işleyişindeki kalıtsal nedenli bozukluklara bağlı olabilir. Ayrıca pıhtılaşma reaksiyonlarını tetikleyen moleküllerin sistemik dolaşıma yoğun biçimde salınmasına neden olan durumlara bağlı da ortaya çıkabilir. PTE olgularının %75'inden fazlası bacaklardaki derin venlerden kaynaklanan trombüslere bağlı olarak gelişir.<sup>4</sup>

### **2.4. Risk faktörleri**

VTE için tanımlanmış olan risk faktörlerinin bilinmesi önem taşımaktadır. Risk faktörlerinin varlığı, VTE tanısından şüphelenmemize yardımcı olur ve riskli hastalarda uygun profilaksinin başlanmasında son derece önemlidir.<sup>11</sup> Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler, damar endotel hasarı, hiperkoagülabilité ve venöz staz olarak bilinmektedir, 1856 yılında Rudolf Virchow tarafından tanımlanmıştır.<sup>12</sup> PTE olgularının %75'inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır. Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyomatik olgularda gizli malignite ve trombofili olasılığı daha yüksektir.<sup>13</sup> Majör cerrahi girişim, venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim VTE riskini 6-22 kat artırır.<sup>14</sup> PTE risk faktörleri genetik ve kazanılmış risk faktörleri olarak ele alınmaktadır.

#### 2.4.1. Kazanılmış Risk Faktörleri

En büyük risk faktörünü cerrahi girişimler oluşturur. Kalça kırığı, kalça replasmanı, diz replasmanı, abdominal cerrahi, pelvik kanser cerrahisi VTE riski en yüksek cerrahilerdir<sup>15</sup>. Yatak istirahati, felç ve 8 saatten uzun seyahat gibi immobilizasyon etkenleri VTE riskini arttırmaktadır.<sup>16</sup> Gebelik, oral kontraseptif ajanların kullanımı ve hormon replasman tedavisi de VTE riskini arttırmaktadır.<sup>17</sup> Özellikle 35 yaş üzerinde, 3.trimesterde, post-partum dönemde, çoğul gebelikte, sezaryen ile doğumda risk yüksektir. VTE oranı MI geçirenlerde %5-35, konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) %9-21 oranındadır. Ejeksiyon fraksiyonu düştükçe risk artar.<sup>18</sup> KOAH (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı) akut ataklarda %3,3-8,9 oranında PTE saptanmıştır. Kanser VTE riskini 4-6 kat arttırdığı tahmin edilmektedir. Ayrıca kanserli hastalarda yüksek oranda tromboembolik tekrarlamaya riski mevcuttur. Özellikle akciğer, pankreas, beyin, meme, prostat, mide, kolorektal ve genitoüriner sistemin malignensileri VTE yönünden yüksek risk yaratır. Kemoterapi alan hastalarda risk daha da artar.<sup>19</sup> Yaşın artması ile PTE insidansı artmaktadır. Bu artış yaşla birlikte artış gösteren diğer komorbiditeler (kanser, kalp yetmezliği vb) ile de ilişkilidir.<sup>20</sup> Obezite PTE için risk faktörüdür. Vücut Kitle İndeksi >30 kg/m<sup>2</sup> olanlarda obez olmayanlara göre DVT riski 2,4 kat, PTE riski ise 2,9 kat artmıştır.<sup>21</sup> Sigara, PTE için bağımsız risk faktörüdür. Günde 15 adet ve daha fazla sigara içen erkeklerde, içmeyenlere göre PTE riski 2,8 kat artmıştır.<sup>22</sup> Santral venöz katater ya da transvenöz pacemaker uygulananlarda hastalarda üst ekstremitte DVT veya PTE gelişme riski artmıştır. Bu risk 5-7. Günlerde en yüksektir.<sup>23</sup> İnflamatuar barsak hastalığı olan hastalarda VTE riski artmıştır. Ancak kesin patofizyolojik mekanizma belli değildir.<sup>24</sup>

#### 2.4.2. Kalıtsal Risk Faktörleri

Kalıtsal faktörler PTE olgularının yaklaşık %20-50'sinden sorumludur. Bu grupta yer alan hastaların genç (50 yaşın altında) ve tekrarlayan VTE geliştirme potansiyeline sahip oldukları gösterilmiştir. Antifosfolipit sendromu olanlarda 1/3 oranında DVT ve %10 düzeyinde PTE saptanmaktadır.<sup>25</sup> Antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri, homozigot faktör V Leiden mutasyonu, protrombin G20210A mutasyonu ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonları VTE riskini artırır.<sup>26</sup> Hiperhomosisteinemi ise sağlıklı toplumda da yüksek olması nedeniyle ülkemizde anlamlı risk faktörü olarak saptanmamıştır.<sup>4</sup> Bazı hastalarda genetik risk faktörleri

araştırılmalıdır, bu durumlar tablo-1’de belirtilmiştir. Trombofili araştırmasına Faktör V Leiden, protrombin 20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikoru incelemeleri ile başlanır. Daha az sıklıkta rastlanan antitrombin III, protein C ve protein S eksikliğini daha sonra araştırmak uygun bir yaklaşımdır.<sup>22</sup> Tromboz gelişen hastalarda akut dönemde protein C, protein S, antitrombin düzeyleri tüketime bağlı azalır. Bu sebeple bu eksikliklere yönelik testler yaklaşık 3-6 hafta sonra istenir. Heparin kullananlarda AT III, oral antikoagülan kullananlarda ise protein C ve protein S ölçümleri yanlış sonuç verir, bu sebeple önerilmemektedir.

**Tablo-1** Genetik risk faktörünün araştırılması gereken durumlar<sup>4</sup>

Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan PTE atakları
Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremitte, batin içi venler) tromboz
Tekrarlayıcı PTE öyküsü
Warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü
Neonatal tromboz öyküsü olanlar
Ailede VTE öyküsü

**Tablo-2.** VTE risk faktörleri<sup>4</sup>

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

## 2.5. Klinik

Pulmoner embolizmde semptomlar oldukça değişkendir. Tanıda klinik kuşku çok önemlidir. PTE olgularında dispne, takipne, taşikardi ve göğüs ağrısı gibi sık görülen semptom ve fizik muayene bulgularının yalnızca bu hastalığa özgülü olmadığı bilinmelidir. Bu nedenle semptom ve fizik muayene bulgularının yanında risk faktörleri de çok iyi sorgulanmalıdır. Klinik bulgular embolinin büyüklüğüne (masif/submasif), sayısına (tek/multiple), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğıne, rezolüsyonun hızına, ilk kez mi yoksa tekrarlayıcı mı olduğuna ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezervine bağlı olarak değişebilir.<sup>4</sup>

Tablo-3 PTE’de Semptom ve Bulgular<sup>4</sup>

Semptomlar	Bulgular
1. Dispne	1. Takipne (>20/dk)
2. Batıcı göğüs ağrısı	2. Taşikardi (>100/dk)
3. Hemoptizi	3. Raller
4.Çarpıntı	4. DVT bulguları
5. Anksiyete	5. Ateş
6. Senkop/Presenkop	6. Gallop ritmi
7. Öksürük	
8. Bacakta şişme, ağrı, kızarıklık	

### 2.5.1. Klinik tablolar

Klinik tablo; embolinin büyüklüğüne, tek ya da birden fazla oluşuna, hastanın yaşına, kardiyopulmoner rezervine, infarktüs gelişmesine ya da gelişmemesine, rezolüsyon hızına göre değişir.<sup>4</sup>

Hastalar klinik olarak 3 gruba ayrılmaktadır;

1-Masif PTE: Sistemik hipotansiyon, şok ya da kardiyopulmoner arrest eşlik eder, akut sağ ventrikül disfonksiyonu mevcuttur.

2- Submasif PTE: Normal sistemik kan basıncına karşılık, ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları vardır.

3-Nonmasif PTE: Sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normaldir.<sup>4</sup>



### 2.5.2. Klinik Skorlama

Pulmoner emboli şüphesi olan hastalarda, hastalar semptom, bulgu ve taşıdıkları risklere göre skorlanır. Düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmalı erken tanı ve tedavi açısından önemlidir. Wells skorlaması ve Modifiye Geneva skorlaması başlıca kullanılan iki skorlama yöntemidir.

**Tablo-4** Wells skorlaması<sup>4</sup>

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulgularının varlığı	3
Alternatif tanı olasılığı düşük	3
Tasikardi (>100/dakika)	1,5
Son 4 haftada immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	1,5
Hemoptizi	1
Kanser	1
<b>Toplam Puan</b>	
<2.0 puan: Düşük klinik olasılık 2.0- 6.0 puan: Orta klinik olasılık >6.0 puan: Yüksek klinik olasılık	≤4 puan: PTE klinik olasılığı zayıf >4 puan: PTE klinik olasılığı kuvvetli

**Tablo-5** Modifiye Geneva skorlaması<sup>4</sup>

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

## **2.6. Tanı**

PTE'ye spesifik klinik ve fizik muayene bulgusu olmadığı için tanı için ilk basamak klinik kuşkudur. Nefes darlığı, takipne, taşikardi, plevra ağrısı, öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi sadece bu hastalığa spesifik olmayıp bir çok akciğer hastalığında karşımıza çıkabilir. Bu sebeple PTE tanısında klinik skorlama son derece önemlidir.

### **2.6.1.Akciğer Grafisi**

Hastalara ilk yapılması gereken tetkiktir. Pulmoner emboli saptanan hastaların %20-40'ında akciğer grafileri normaldir. Pulmoner emboli hastalarında saptanabilecek akciğer grafisi bulguları şunlardır: Çizgisel atelektazi, Hampton hörgücü, plevra sıvısı, diyafragma yükselmesi, pulmoner arter genişlemesi, lokal damarlanma azalması, saydamlık artışı (Westermak işareti), sağ ventrikül genişlemesi.<sup>27</sup>

### **2.6.2.Elektrokardiyografi**

Pulmoner emboli tanısına özgü bulgular yoktur, miyokard infarktüsü ve perikardit gibi ayırıcı tanıda yer alan hastalıkları dışlamak açısından önem taşır. En sık saptanan değişiklikler, sinüs taşikardisi non-spesifik ST segment ve T dalga değişiklikleridir. Özellikle masif PTE olgularında görülen Ekg bulguları şu şekilde özetlenebilir: DIII ve aVF'de büyük Q dalgaları, sağ ventrikül yüklenme bulguları, sağ dal bloğu, sağ eksen sapması, S1Q3T3 paterni ve atriyal aritmiler. Masif olmayan PTE hastalarında EKG bulguları genellikle normaldir.<sup>28</sup>

### **2.6.3.Arter Kan Gazı**

Akut pulmoner emboli tanılı hastaların başvurularında en çok solunumsal alkaloz, hipoksemi ve hipokapni saptanır. Bu bulguları yapan bir çok hastalık olduğu unutulmamalıdır. Hastalığı teşhis etmekten çok hastalığın ciddiyeti konusunda bilgi verir. Oksijen satürasyonu  $\geq$ %95 olan hastaların mortalite riski daha düşüktür.<sup>29</sup>

### **2.6.4.D-dimer**

Tanıda en önemli testlerden biridir. Duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşüktür.<sup>30</sup> Yeni oluşan trombüs fibrinolitik sistem tarafından parçalanır ve fibrin yıkım ürünü olan D-dimer'i oluşturur. Serum D-dimer düzeyini ölçmek için birçok test yöntemi vardır.

Kantitatif ölçüm için kullanılan testler ELISA ve turbidimetrik (MDA, IL-test, Liatest, Tinaquant) yöntemlerdir. Kalitatif ölçümler için "Red cell" aglütinasyon (SimpliRED), klasik lateks aglütinasyon, mikrolateks yöntemler kullanılır. En yüksek duyarlılığa sahip olan testler ELISA ve turbidimetrik testtir. 500 ug/L eşik değer kabul edilir. D-dimer bir çok durumda pozitif olabilir. Major cerrahi, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, infeksiyonlar, sistemik lupus eritematozus, gebelik vb. bunlardan bazılarıdır.<sup>31</sup> Bundan dolayı D-dimer pozitifliği tanı koymaktan çok PTE için araştırmaya devam edilmesi gerektiğini göstermektedir. D-dimer özellikle ayaktan başvuran, komorbid hastalığı olmayan, klinik olasılık düşük-orta olan hastalarda PTE dışlanması için kullanılabilir.<sup>32</sup>

### **2.6.5.Kardiyak troponin T ( cTnT )**

Troponin T ve I (cTnT, I) kardiyak kaslara spesifik enzimlerdir. Myokardta iskemik durum oluştuktan 4-6 saat sonra plazmada saptanabilir ve 14 güne kadar yüksek kalabilir. PTE ile ilgili yüksekliklerde genellikle 40 saatte normale döner. Pulmoner embolide cTnT artması sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir ve erken mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. CTnT yüksek hastalarda hipotansiyon ve ciddi hipoksemi daha fazla görülmektedir.<sup>33</sup>

### **2.6.6.Natriüretik peptidler**

NT-proBNP prohormondur ve hızlı bakılan, invaziv olmayan, ucuz bir kardiyak belirteçtir. İnsan beyinde de bulunabilir, esas salınım yeri ventrikül kaslarıdır.<sup>34</sup> Pulmoner embolide sağ ventrikül disfonksiyonu geliştiği takdirde salınır. NT-proBNP'yi arttıran diğer durumlar şu şekilde özetlenebilir: Primer pulmoner hipertansiyon, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon ve soldan sağa şantlar, KKY. Bu hastalıklarda da patogenezi ayırır, sağ ventrikül disfonksiyonu buna yol açmaktadır.<sup>35</sup> NT-proBNP artışı PTE'de kötü prognoz ve erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

### **2.6.7. C-Reaktif Protein (CRP)**

Venöz tromboz ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi inceleyen yeterli çalışma yoktur. CRP akut faz reaktanı ve inflamasyon belirteçidir. Trombin prokoagülan bir ajandır ve multipl inflamatuvar yolların stimülasyonuna duyarlı olduğu bilinmektedir.<sup>36</sup> Laboratuvar çalışmalarında yüksek oranda pürifiye edilmiş insan

CRP'sine periferik kan monositleri inkübe edilmiş ve ekstrinsik yolağın başlatıcısı olan doku faktörünün ekspresyonunu arttırarak prokoagülan aktivitede artış gösterilmiştir.<sup>37</sup>

### **2.6.8.Ventilasyon Perfüzyon Sintigrafisi ( V/Q Sintigrafisi)**

Akciğer sintigrafisi perfüzyonun bozulduğu fakat ventilasyonun korunduğu parankimin (mismatch defekt) saptanması esasına dayanan tanı yöntemidir. Multi dedektörlü bilgisayarlı tomografi (MDBT) anjiyografi sonrası kullanımı azalmıştır. Böbrek yetmezliği öyküsü olan, klinik olarak yüksek olasılıklı PTE düşünülen fakat MDBT'nin tanı sağlayamadığı, kontrast maddeye allerjisi olan hastalarda kullanılabilir.<sup>38</sup> PTE sonrası trombolitik aktivite nedeniyle pıhtılı damarlarda hızlı bir reperfüzyon gelişir. Bu nedenle PTE'den kuşku edilen hastalarda sintigrafinin ilk 24 saatte çekilmesi idealdir.

### **2.6.9.Spiral Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA)**

Toraks BT santral embolileri %97, segmental pulmoner arterlerdeki embolileri %68 duyarlılık ve özgüllükte gösterir. Subsegment embolileri %25 oranında, daha düşük duyarlılık ve özgüllükte gösterir. Spiral BT'nin subsegment ve sonrasındaki trombüsleri saptamadaki duyarlılığı dedektör sayısı arttıkça ( $\geq 4$ ) artar. Dedektör sayısının artması ile multislice ve rekonstrüksiyon teknikleri ile subsegmenter ve ötesinde yer alan damar lezyonlarında duyarlılık giderek artmakta, kesit kalınlığını azalmakta ve işlem süresi kısalmaktadır. Yapılan çalışmalar BTPA'nın, V/Q sintigrafie kıyasla duyarlılık ve özgüllüğünün daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca tomografinin PTE yokluğunda ayırıcı tanı açısından da V/Q sintigrafie avantajları bulunmaktadır. Hastalar aynı zamanda kitle, pnömoni, amfizem, plevral effüzyon, mediastinal LAP ve kitleler açısından da taranmaktadır. Teknik yetersizlik nedeni ile %2-5 oranında değerlendirme yapılamamaktadır. Teknik yetersizlikte en sık görülen sorunlar solunum artefakları ve damarların yetersiz kontrastlanmasıdır.<sup>39</sup>

### **2.6.10. BT Venografi**

BT venografi çekimleri ile alt ekstremitte proksimal venlerinin incelemesi sağlanmaktadır. Ancak bu işlem ek kontrast madde verilmesine ve hastanın daha yüksek radyasyona maruz kalmasına neden olur. Bu nedenle semptomatik olgularda

DVT araştırılmasında BT venografi yerine alt ekstremitte ultrasonografi incelemesi önerilir.<sup>40</sup>

### **2.6.11. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi**

DVT'yi saptamada en çok kullanılan, tanıda oldukça duyarlı invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. Yapılan bir çok çalışmada DVT saptanmasındaki duyarlılığı ve özgüllüğü %90'ın üstündedir. Ultrasonografisi tanısız olmayan ancak PTE kuşkusu olan olgularda seri ultrasonografik izlem (5, 7, 14. günler) önerilir. Tedavi edilmeyen distal trombus proksimale doğru büyüyeceğinden dolayı ultrasonografinin en azından bir hafta sonra tekrarı yöntemin tanı değerini artırmaktadır.<sup>41</sup>

### **2.6.12. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

MRG tekniği, trombusun pulmoner arterler içinde doğrudan görüntülenmesini sağlar.

Böbrek yetmezlikli, kontrast maddeye karşı allerji öyküsü olan ve gebe hastalarda tercih edilebilir. Fakat hareket artefaktlarının yarattığı görüntüleme sorunları sebebiyle spiral BT'den daha az kullanılır. Subsegmental pulmoner arterleri görüntülemeye etkinliği düşüktür. PIOPED III çalışmasında MRG'nin %25 oranında teknik yetersizlik ile sonuçlandığı saptanmıştır.<sup>42</sup>

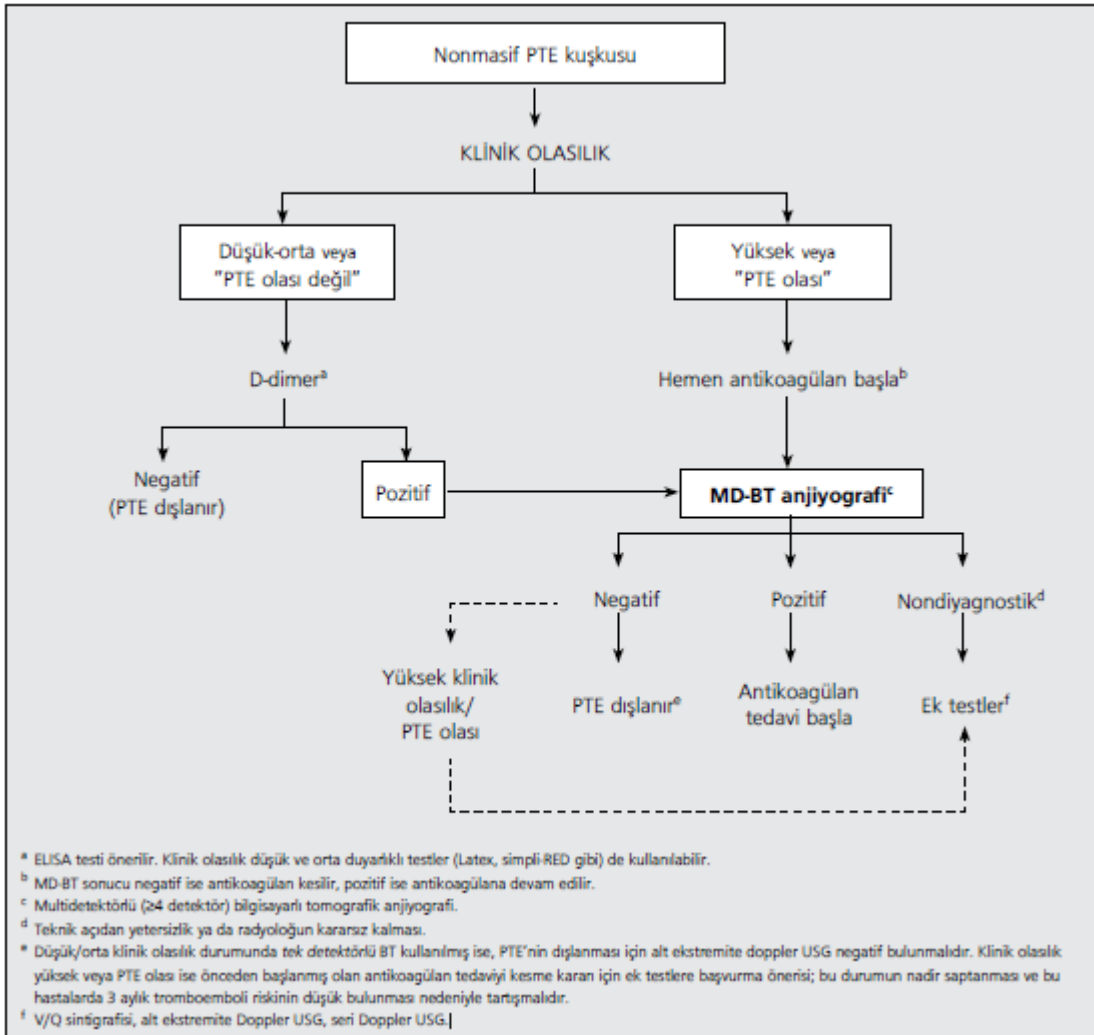
### **2.6.13. Ekokardiyografi (EKO)**

EKO, PTE tanısı alan hastalarda prognoz tayini ve riskin belirlenmesi açısından önemlidir. Ayrıca şok tablosu ile acile başvuran pulmoner emboli olgularında ilk yapılacak tetkiktir.<sup>43</sup> PTE tanılı hastaların yaklaşık %30-40'ında sağ ventrikül disfonksiyonu saptanır. EKO sağ ventrikül disfonksiyonunu saptamakla birlikte perikardiyal tamponad, aort diseksiyonu, miyokard infarktüsü gibi ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıkların da ayırt edilmesini sağlar. Pulmoner embolide görülebilecek EKO bulguları şu şekilde özetlenebilir: Sağ ventrikül dilatasyonu, pulmoner hipertansiyon, patent foramen ovale, sağ atriyumda trombus, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren orta-ağır hipokinezi.<sup>44</sup> Sağ ventrikül/Sol ventrikül oranının  $\geq 0,9$  olması mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür.<sup>45</sup> EKO sadece tanıda değil; hastalığın takibinde ve KTEPH gibi komplikasyonların erken saptanmasında önemli yere sahiptir. PTE tedavisi tamamlanan hastaların tedavi sonrasında EKO kontrolü yapılması, KTEPH gelişimini saptamak için önemlidir.<sup>46</sup>

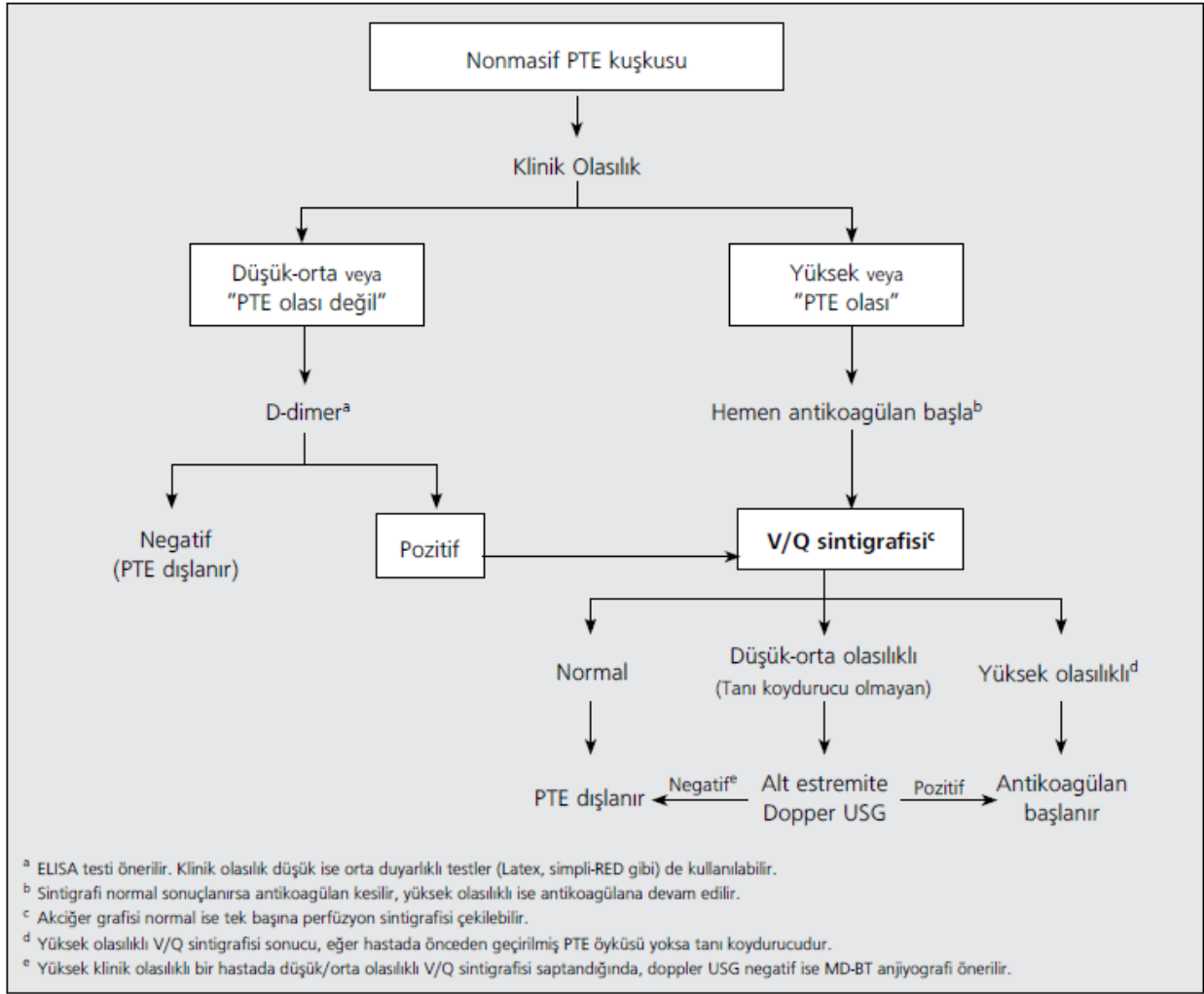
## 2.6.14. Pulmoner Anjiyografi

Pulmoner embolinin kesin tanısını sağlayan altın standart testtir. Subsegmental arterlerdeki trombüsler için selektif pulmoner anjiyografi bile tanısız olmayabilir. Pulmoner anjiyografinin PTE tanısında duyarlılık ve özgüllüğü %95-98 olarak bulunmuştur. Pulmoner anjiyografide mortalite oranı %0,5'tir. Noninvaziv yöntemlerle tanı konulmadığı, katater ve cerrahi embolektomi öncesi endikedir.<sup>47</sup>

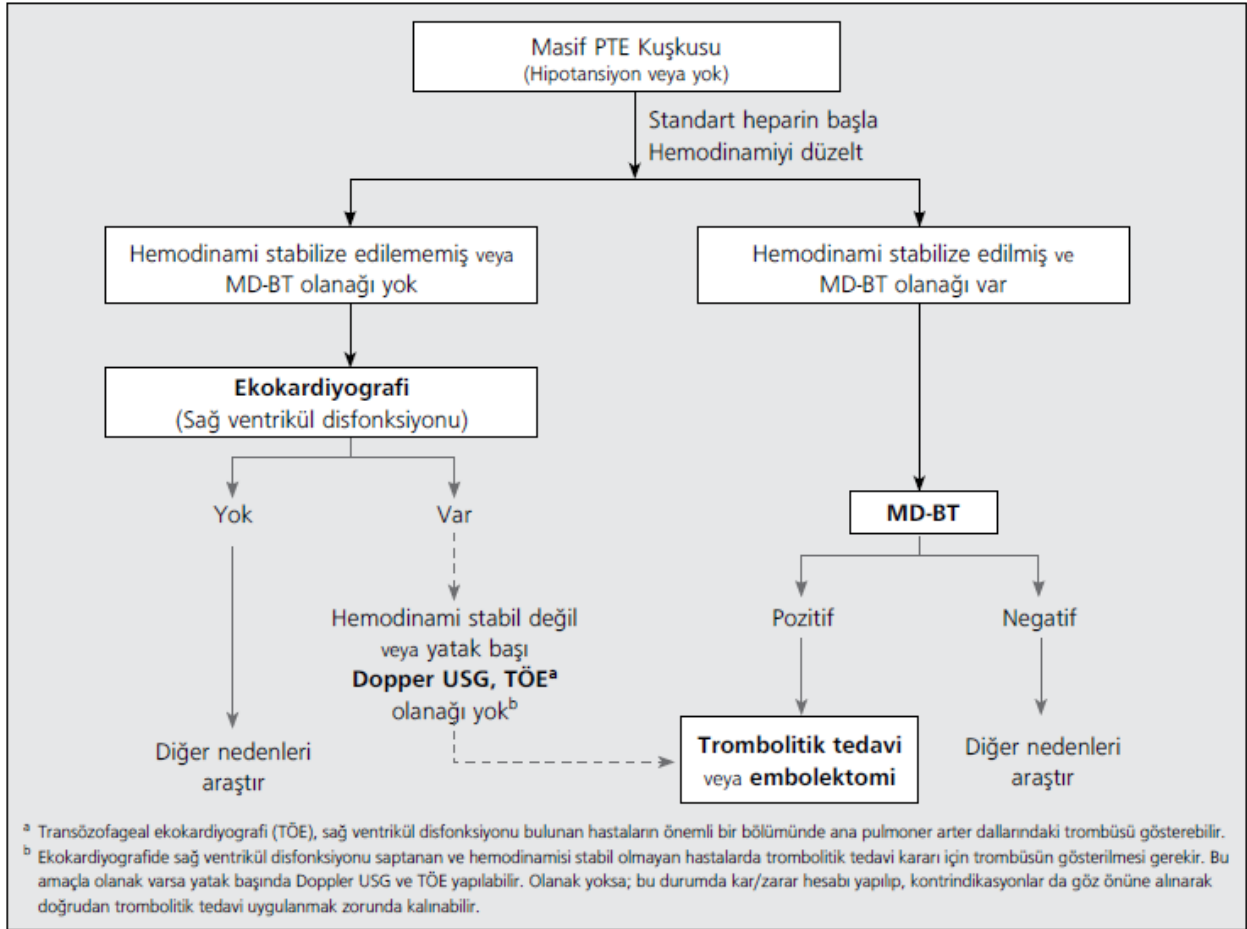
## 2.7. Tanı algoritmaları



**Şekil 1.** Nonmasif PTE kuşkusunda BT öncelikli tanısız yaklaşım<sup>4</sup>



**Şekil 2.** Nonmasif PTE kuşkusunda V/Q öncelikli tanısal yaklaşım<sup>4</sup>



**Şekil 3.** Masif PTE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması<sup>4</sup>

## 2.8. Tedavi

PTE tedavisinde 4 temel yaklaşım bulunmaktadır.

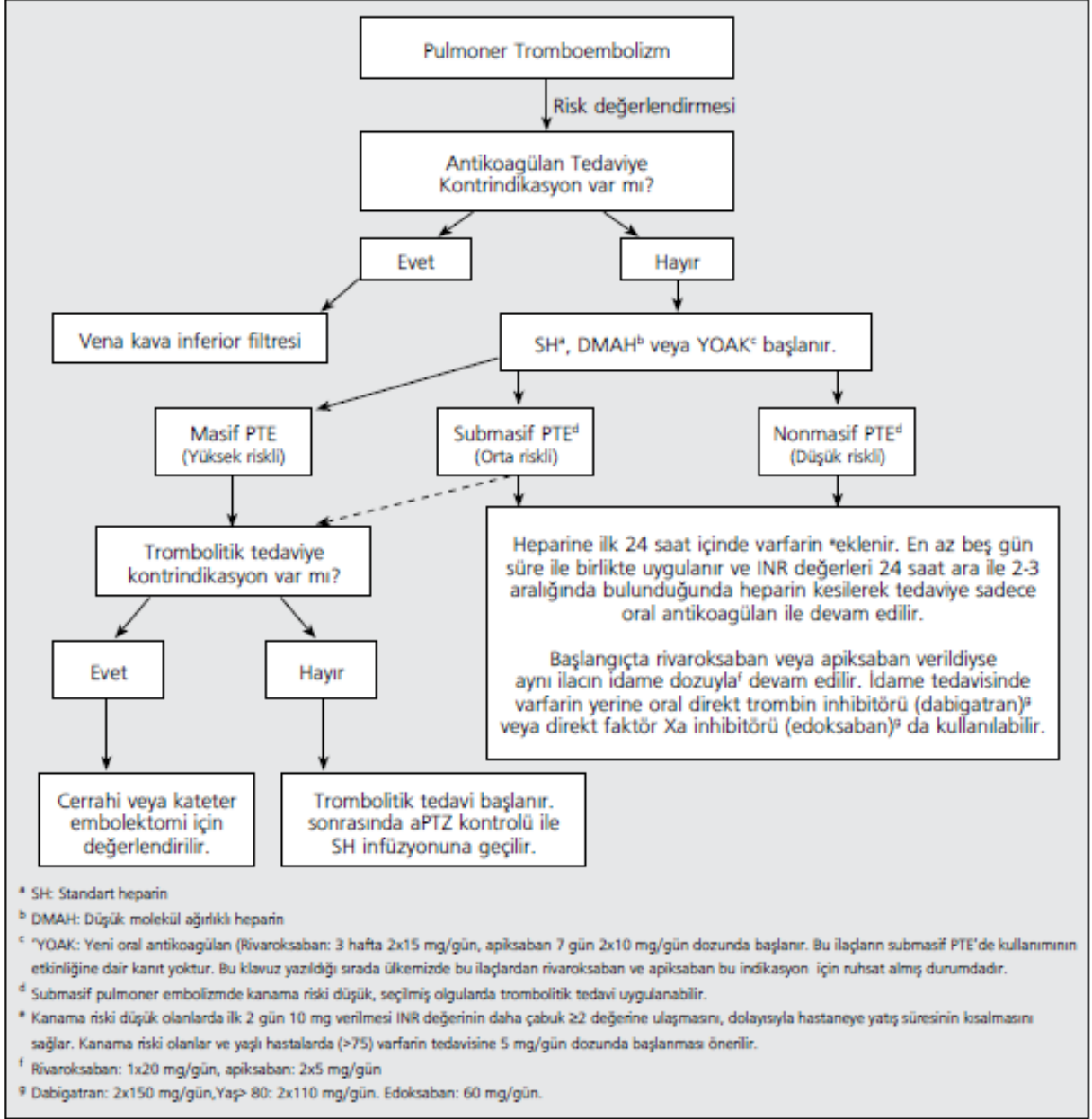
- 1- Destekleyici tedavi: Satürasyon 92'nin üstünde olacak şekilde oksijen desteği verilmesi, hemodinamik ve ekokardiyografik olarak volüm yüküne dikkat edilerek verilen sıvı replasman tedavileri, sıvı tedavisine cevap vermeyen hastalarda uygulanan vazopressörler ve bunlara rağmen devam eden hipotansiyon durumunda eklenecek pozitif inotrop ilaçlar genel destek tedavileridir.
- 2- Antikoagülan tedavi: Mevcut trombüsün büyümesini önleyen, yeni trombüs oluşumunu engelleyen fakat oluşmuş trombüse etkisi olmayan tedavi yöntemidir. Fraksiyone olmamış heparin (unfractionated heparin "UFH"), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), K vitamin antagonistleri, direk trombin inhibitörleri, fondaparinuks, danaparoid)



- 3- Reperfüzyon tedavisi: Cerrahi embolektomi, katater trombektomi, trombolitik tedavi bu gruptadır ve genellikle masif pulmoner emboli kliniğindeki hastalara uygulanır.
- 4- Vena kava inferior filtreleri: Mekanik etki ile trombüsün akciğere ulaşmasını engeller<sup>4</sup>

### **2.8.1.Tedavi yaklaşımı**

Klinik kuşkusu yüksek hastalarda PTE tanısının kesinleşmesi beklenmeden DMAH, UFH veya yeni oral antikoagülanlar (YOAK) kullanılmalıdır. Bunun için öncelikli olarak hastalar kanama riski açısından değerlendirilmelidir. Kesinleşmiş nonmasif ve submasif olgularda, oral antikoagülan ilk 24 saatte tedaviye eklenir. Submasif olgularda mortalite riskinin yüksek olduğu grup yakın takibe alınmalı, kanama riski düşük ise trombolitik tedavi açısından değerlendirilmelidir.<sup>40</sup> Hipotansiyon ve şok tablosunun eşlik ettiği hastalarda trombolitik tedavi uygulanmalıdır. Bunun için öncelikle hasta trombolitik kontredikasyonları açısından değerlendirilmelidir. Antikoagülan tedavi planlanan hastalar da kontredikasyon tespit edilmesi halinde, vena cava inferior filtreleri açısından hastalar değerlendirilir. Trombolitik planlanan hastalar ise kontredikasyon varlığında cerrahi ya da mekanik yöntemlerle embolektomi açısından değerlendirilmelidir. Pulmoner emboli hastalarında tedavi yaklaşımı Şekil 3'te gösterilmiştir.



**Şekil 4.** PTE'de tedavi yaklaşımı<sup>4</sup>

## 2.9. KTEPH

KTEPH pulmoner hipertansiyonun alt sınıfıdır. Prognozu oldukça kötü bir hastalık olmakla birlikte nadir görülür. Genel toplumdaki insidansı %0,57 olmakla birlikte, PTE hastalarında ise bu oran %1,5'a yükselmektedir.<sup>2</sup> KTEPH hastaları incelendiklerinde ise %75 hastada geçirilmiş PTE bulunmuştur.<sup>48</sup> Tekrarlayan veya organize olan trombüslerin pulmoner vasküler yatağı oblitere etmesi ile KTEPH

oluşur. Pulmoner vasküler direnç artar, hastalık sağ kalp yetmezliği ve ileri derece pulmoner hipertansiyon ile sonuçlanır.<sup>2</sup>

### **2.9.1 Klinik Bulgular ve Tanısal İncelemeler**

KTEPH'e özgü semptom ve fizik muayene bulgusu yoktur. PTE tanısı alan hastalar tedaviye rağmen progresif nefes darlığı tariflediklerinde KTEPH gözden geçirilmelidir. KTEPH hastalarının %25'i PTE öyküsü olmadan direk nefes darlığı ve sağ kalp yetmezliği bulguları ile tanı almaktadır. Şüphe duyulduğunda akciğer grafisi, EKO, V/Q sintigrafisi ve BTPA ilk istenecek testlerdir. Bu tetkikler sonucunda kronik PTE olup ekokardiyografi ile pulmoner arter basıncı yüksek saptanan hastalara sağ kalp kataterizasyonu yapılmalıdır. Pulmoner anjiyografi ve sağ kalp kataterizasyonu ile birlikte tanı ve tedavi seçiminde altın standarttır.<sup>49</sup> 3 aylık antikoagülan tedaviyi tamamlamış hastalarda aşağıdaki kriterlerin karşılanması KTEPH tanısı için yeterlidir.<sup>3</sup>

- 1- Pulmoner hipertansiyon semptomları
- 2- Sağ kalp kataterizasyonu sonucu ort. PAB >25 mmhg, pulmoner kapiller wedge basınç (PCWP) ≤15 mmhg veya ölçülemeyen PWCP
- 3- Pulmoner arterlerde kronik trombüsün görüntülenmesi

### **2.9.2. Tedavi**

#### **2.9.2.1 Cerrahi tedavi**

İlk seçenek uygun olgularda pulmoner endarterektomidir (PEA). Ana pulmoner ve segmenter arter proksimalinde trombüsleri olan hastalar pulmoner endarterektomi için uygun hastalardır. İleri yaş cerrahi riski arttırır fakat kontrendike değildir. Ağır KOAH, koroner arter hastalığı gibi komorbiditelere sahip hastalar kar-zarar oranına göre cerrahi açısından değerlendirilirler.<sup>50</sup> Operasyonda cerrahi deneyim çok önemlidir ve mortalite %2,2-11,4'tür.<sup>51</sup> Ameliyat sonrası kalıcı pulmoner hipertansiyon %5-33 olguda devam edebilir. Kalıcı pulmoner hipertansiyon ve reperfüzyon akciğer hasarı cerrahi sonrası mortalitenin en önemli iki nedenidir.

### 2.9.2.2 Medikal tedavi

Medikal tedavi düşünülmesi gereken hastalar aşağıda özetlenmiştir<sup>52</sup>

1-Küçük damarlardaki vasküler problemler ya da trombüsleri distalde olan hastalar: Cerrahi için uygun değildirler. Bu hastalar patoloji olarak pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ile benzer özelliktedir ve medikal tedavi uygulanmalıdır.

2-PEA için pıhtının uygun lokalizasyonda olup, hemodinamik olarak normal olmayan hastalar: Fonksiyonel kapasite NHYA IV, sağ kalp kataterizasyon ile PAB >50, kardiyak index <2 L/min/m<sup>2</sup> ve pulmoner damar direnci (PVR) >1200 dyn.s/cm<sup>2</sup>. Bu hastalara cerrahi öncesi medikal tedavi verilir ve tedavi ile fonksiyonel kapasite düzelmesi halinde PEA geciktirilmeden yapılır.

3-PEA yapıldıktan sonra persistan pulmoner hipertansiyon gelişen hastalar

4-Cerrahi sonrası mortaliteyi arttıracak komorbidleri bulunan hastalar

5-Cerrahi kabul etmeyen hastalar

PAH patogeneziyle benzer bir hastalık olması nedeniyle fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörleri, prostanoidler ile çalışmalar yapılmış fakat anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.<sup>53</sup>

Riociguat bir guanilat siklaz stimülatörüdür ve KTEPH indikasyon onayı olan tek ilaçtır. Bu tedavinin 6 dakika yürüme testi mesafesi artırdığı, PVR ve NT-proBNP'yi azalttığı, hemodinamik bulguları düzelttiği CHEST çalışmasında saptanmıştır.

Medikal tedaviye ek olarak oral antikoagülan ilaç kullanımı sürdürülmelidir. Yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK), KTEPH hastalarında yeteri kadar etkili olduğunu gösteren çalışma bulunmadığından kullanılmazlar.<sup>54</sup>

Konvansiyonel destek tedavisi ile beş yıllık sağkalım pulmoner arter basıncı (PAB) >40mmHg olan olgularda %30 iken PAB >50 mmHg olan olgularda %10'dur.<sup>55</sup>

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tez çalışması prospektif bir çalışmadır. 05.10.2017 tarih ve 2017-282 sayılı karar ile Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya dahil edilen bütün hastalardan imzalı bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

#### 3.1.Hasta Grupları

Aralık 2014 ile Eylül 2018 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran, BTPA ile PTE tanısı konulan veya V/Q sintigrafi ile tanı konulmuş olsa bile tanı anında BTPA mevcut olan, en az 3 aylık antikoagülan tedavisini tamamlamış 230 hasta tespit edildi. Bunların 35'i ölen hastalardı. 21 hasta akciğer V/Q sintigrafisi ile tanı konulduğu için çalışmaya alınmadı. Geriye kalan hastalar hastaneye geldiklerinde tetkik edildiler. 83 hastanın hastaneye hiç başvurusu olmadı ve başvurusu olan 91 hasta çalışmaya dahil edildi. 91 hastanın 5'i KTEPH tanılı hastalardı. Çalışmaya alınan hastalar BTPA sonuçlarına göre; ana pulmoner arterlerde pıhtı olanlar ve distal dallarda pıhtı olanlar olarak 2 gruba ayrılıp, karşılaştırma yapıldı. Çalışmaya dahil edilen bütün hastaların kimlik bilgileri, özgeçmiş özellikleri, tıbbi öyküleri, komorbid hastalıkları, risk faktörleri, PTE için aldıkları medikal tedaviler, tanı-tedavi öncesi ve sonrası semptom ve bulguları, tanı anındaki bilgisayarlı tomografi, alt ekstremitte venöz doppler ve EKO sonuçları kaydedildi. PTE tedavisi tamamlanmış KTEPH olguları hariç diğer olgulara venöz kandan cTnl, NT-proBNP, D-dimer, CRP, akciğer grafisi, alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi, akciğer V/Q sintigrafi, EKO istendi. Bu sonuçlara göre gerekli görülen olgulara toraks bt anjiyografi ve 2 olguya da sağ kalp kataterizasyonu yapıldı. KTEPH tanılı hastalarda ise bu tetkikler daha önceki başvurularında yapıldığı için; 6 dakika yürüme testi (6DYT) ve EKO yapılarak değerlendirildi. Ayrıca çalışmaya retrospektif olarak taranan 35 ölen hastanın toraks bt anjiyografi bulguları, yaş ve komorbideleri kaydedilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri

- PTE tanı anında BTPA tetkiki yapılmış ve en az 3 ay antikoagülan tedavi tamamlanan hastalar

### Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- Gebelik durumu olanlar
- Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu imzalamayarak çalışmayı kabul etmeyen hastalar
- Başlangıç BTPA olmayıp, Akciğer V/Q sintigrafisi ile tanı alan hastalar

### 3.2. Demografik veriler

Hastaların yaş, cinsiyet, meslekleri ile yaşadıkları yer şehir merkezi ya da kırsal olarak kayıt edildi.

### 3.3. Semptomlar

Tedavi öncesi ve sonrası semptomlar; nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, çarpıntı, senkop, anksiyete, öksürük, bacakta şişlik veya ağrı olarak kayıt edildi

### 3.4. Bulgular

Tedavi öncesi ve sonrası takipne, taşikardi, raller, DVT bulgusu, ateş, hipotansiyon varlığı kayıt edildi.

### 3.5. Sigara öyküsü

### 3.6. Komorbidite değerlendirilmesi

Hastaların mevcut olan komorbiditeleri ve komorbidite sayıları kaydedildi.

### 3.7. Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Hastalar tanı anındaki genetik risk faktörleri ve kazanılmış risk faktörleri açısından değerlendirildi. Genetik risk faktörünün çeşidi kayıt edildi. Hastalarda kanser varlığı, hormon replasman tedavileri, geçirilmiş cerrahi, kalp yetmezliği varlığı, immobilizasyon, uzun seyahat öyküsü, şişmanlık, nefrotik sendrom risk faktörü olarak kaydedildi. Vücut kitle indeksi 30'un üstünde olan hastalar obez kabul edildi. Uzun seyahat öyküsü; 8 saatten uzun süren yolculuk olarak kabul edildi. İmmobilizasyon ise son 1 ay içinde 3 gün hareketsiz olmak olarak tanımlandı. Geçirilmiş cerrahi son 1 ayda geçirilmiş ise risk faktörü olarak kabul edildi.

### 3.8.Klinik Skorlamalar

Wells klinik skorlamasına göre zayıf ve kuvvetli olasılık olarak sınıflandırıldı.

### 3.9.EKO

Çalışmaya alınan bütün hastalara transtorasik EKO yapıldı. Ekokardiyografik inceleme sol lateral dekübitus pozisyonunda "Vivid E9 XDclear" cihazı ile parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal dört bosluk görüntülerinden yapıldı. Sağ ventrikül dilatasyonu ( diyastol sonu RV/LV oranı >0,9), pulmoner arter basıncında artma (PAB >36 mmHg), septumda sola deviasyon, sağ ventrikül disfonksiyonu olarak kabul edildi. Sağ ventrikül sistolik işlevlerinin tek boyutlu indeksi olan TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) ölçüldü. TAPSE'nin cut-off değeri 17 olarak kabul edildi. Modifiye Simpson's yöntemi ile EF ölçülerek hesaplandı. Triküspit velositede artış kaydedildi. (>28 mm) PAB yüksekliği triküspit yetmezlik üzerinden ölçüldü.

### 3.10. Laboratuvar tetkikleri

**D-dimer:** D-dimer ölçümü floresan immünolojik yöntem ile yapılmıştır. Cut off değeri 500 ng/ml olarak alınmıştır.

**CRP:** İmmünotürbidimetrik ( insan kaynaklı monoklonal anti-CRP antikoları ) test ile ölçümü yapılmıştır. Mersin Üniversitesi Laboratuvarı'nda normal CRP düzeyleri 0-5 mg/L arasındadır.

**NT-proBNP:** Zaman çözümlü florometrik immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Tam kan örnekleri alındı. Mersin üniversitesinde normal değerler 0-125 ng/L'dir.

**cTnl:** Elektrokemilüminesans immünolojik testi ile çalışılmıştır. Örneğin laboratuvara ulaşmasından 1 saat içinde sonuç verilmektedir. Mersin üniversitesinde normal değerler 0,01-0,04 ng/mL referans aralığıdır.

### 3.11. Görüntüleme Yöntemleri

Akciğer grafi: Posterioanterior (PA) grafi çekilmiştir. Grafler plevral sıvı, diyafragma yüksekliği, kardiyotorasik indekste artış, çizgisel atelektazi, pulmoner arterlerde genişleme ve infiltrasyon varlığı açısından değerlendirildi.

**Doppler USG:** Hastalar supin pozisyonda iken her iki alt ekstremitte ana femoral, derin ve yüzeysel femoral, popliteal ven, safen ven ve krural dalların incelemesi yapıldı. ( LOGIQ S8, GE Healthcare, Wauwatosa, U.S.A.) Ven çapının genişlemesi, cihazın probu ile kompresyona yanıt alınamaması, renkli doppler ile dolum (akım) gözlenmemesi DVT yönünden pozitif bulgu kabul edildi.

Toraks Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA): Toraks BT Anjiyografi incelemeleri, 64 dedektörlü Aquilion marka spiral bilgisayarlı tomografi cihazı ile, intavenöz kontrast madde enjeksiyonu ise BT otomatik enjektörü ile yapıldı.

Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi: Perfüzyon sintigrafisi için Tc-99m ile işaretli makroagregat albumin (MAA) kullanılarak supine pozisyonda intravenöz enjeksiyonu takiben toraksın anterior, posterior, her iki lateral, her iki anterior ve posterior oblik olmak üzere görüntüleri alındı. Perfüzyon defekti tespit edilen hastalarda ertesi gün ventilasyon sintigrafisi çekildi. Tc-99m ile işaretlenmiş "diethylene triamine pentaacetic acid" (DTPA) kiti kullanıldı. Taze hazırlanmış steril sodyum perteknetat (Tc-99m) solusyonu 5 ml'de 30 mCi olacak şekilde kit flakonu içine uygulanıp işaretlenme yapıldıktan sonra nebulizator yardımıyla hastalara solutulup anterior, posterior, sağ ve sol lateral, sağ ve sol posterior oblik pozisyonlarda sintigrafik çekim yapıldı.

## **İstatiksel Yöntem**

Verilerin istatistiksel analizi STATISTICA Version 13.3 programı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı (N) ve yüzde oranları (%) ile özetlenmiştir. Sürekli yapıdaki sayısal değişkenler ise ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri ile özetlenmiştir. Sürekli değişken olan yaş için normal dağılım kontrolü Shapiro Wilk testi ile yapılmıştır. İki bağımsız grup arasında yaş ortalamalarının ya da medyanlarının karşılaştırması için Student t testi ya da Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki kategorik değişken arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile incelenmiştir.

Hastaların, gruplara göre yaşam süreleri ve olasılıkları için survival analizi yapılmıştır ve Kaplan Meier yöntemi kullanılmıştır. Yaşam süresi üzerine etkili olabilecek risk faktörlerini incelemek için Cox Regresyon analizi yapılmıştır. Cox regresyon analizinden elde edilen Odds Oranı verilmiştir. Hastaların yaşam olasılıklarını göstermek için Survival grafikleri çizilmiştir. Tüm karşılaştırmalar için istatistik önem düzeyi (p)  $\leq 0,05$  olarak alınmıştır.



#### 4. BULGULAR

Çalışma kriterlerine uygun 91 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu olgulardan 3'ü takip süresi içerisinde hayatını kaybetti. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-6' da verilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 56'sı kadın (%61,5), 35'i erkek (%38,5) idi. Çalışmaya katılan hastaların yaş aralığı 27-85 yıl olup, ortalama yaş 56,39 yıl (SD  $\pm$ 14,39) olarak saptanmıştır. Olguların akut PTE tanı anı ile son muayene ve tetkikler arasındaki ortalama süre 25,58 $\pm$ 30,06 aydır (min.3 ay, max.192 ay). Hastaların 59'unda (%64,8) sigara öyküsü mevcut değilken, 32'si (%35,2) hayatlarının bir döneminde sigara içmiş idi. Hastaların 27'sinde (%29,7) herhangi bir komorbid hastalık saptanmazken, 33'ünde (%36,3) tek komorbidite, 31'inde (%34,1) ise birden fazla komorbidite saptanmıştır. Hastaların 21'inde (%23,1) herhangi bir risk faktörü tespit edilmezken, 13'ünde (%14,3) genetik risk, 57'sinde (%62,6) ise sonradan kazanılmış risk faktörü bulunmuştur. Risk faktörleri tablo-7'de listelenmiştir. Hastaların 19'u (%20,9) başlangıç tedavisi olarak UFH, 66' sısı (%72,5) DMAH ve 6' sısı (%6,6) trombolitik tedavi (Rekombinan doku plazminojen aktivatörü [rt-PA] ) almıştır. Hastaların 30' unda (%33) idame tedavi olarak DMAH, 30'unda (%33) varfarin, 10'unda (%11) direk olarak YOAK tercih edilmişken, 21'inde ise varfarin ya da DMAH sonrası YOAK'a geçilmiştir. PTE nedeniyle hayatını kaybeden ve verileri retrospektif olarak taranan 35 hasta ile prospektif olarak çalışmaya dahil edilen ve takip süresi içerisinde hayatını kaybeden 3 hastanın verileri birarada analiz edildi. Bu 38 hastanın 22'si (%57,9) kadın, 16'sısı (%42,1) erkekti. Yaş aralıkları 45-90 yıl olup, ortalama yaş 71 yıl (SD  $\pm$ 12,77) olarak saptanmıştır. Hastaların 13'ü (%34,2) PTE nedeni ile yatış sırasında ölmüş iken, 25'i (%65,8) taburculuk sonrası ölmüştür. Ölen hastaların 8'inde komorbidite saptanmazken, 20'sinde (%52,6) tek komorbid, 10'unda (%26,3) birden fazla komorbid bulunmaktadır.

**Tablo 6.** Çalışmaya alınan olguların demografik ve klinik özellikleri

<b>Demografik Özellikler</b>	
Yaş (yıl)	56,3 ± 14,3
Cinsiyet E/K (%)	35/56 (39/61)
Sigara içen / içmeyen (%)	32/59 (35/65)
Yaşadığı Yer (Kırsal / Şehir Merkezi) (%)	31/60 ( 34/66)
Pıhtı Lokalizasyonu ( Ana Dal/ Distal Dal) (%)*	27/61 (31/69)
Komorbidite ( Yok / Tek / Birden fazla) (%)	27/33/31 (30/36/34)
Risk Faktörleri (Yok / Genetik / Kazanılmış) (%)	21/13/57 (23/14/63)
<b>Semptomlar</b>	
Nefes Darlığı(%)	38 (43,2)
Çarpıntı(%)	46 (52,3)
Göğüs Ağrısı(%)	66 (75)
Hemoptizi(%)	14 (15,9)
Senkop(%)	9 (10,2)
Anksiyete(%)	32 (36,4)
Öksürük(%)	26 (29,5)
Bacakta Ağrı / Şişlik(%)	34 (38,6)
<b>Bulgular</b>	
Takipne (%)	32(36,4)
Taşikardi(%)	41 (46,6)
Raller(%)	15 (17)
DVT Bulgusu(%)	33 (37,5)
Ateş(%)	13 (14,8)
Hipotansiyon(%)	12 (13,6)
<b>Tedavi</b>	
Başlangıç Tedavisi (rtPA/UFH/DMAH) (%)	6/19/66 (7/21/72)
İdame Tedavi (DMAH/ Varfarin/ YOAK/Kombine) (%)	30/30/10/21 (33/33/11/23)

\*BTPA' da pıhtı saptanmayan 3 olgu hariç **rtPA**: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü **UFH**: Unfraksiyone heparin **DMAH**: Düşük molekül ağırlıklı heparin **Kombine Tedavi**: Varfarin ya da DMAH tedavisi sonrası YOAK tedavisine geçilen hastalar **YOAK**: Yeni oral antikoagülan

**Tablo 7.** Çalışmaya alınan olguların risk faktörleri

<b>Risk Faktörü</b>	<b>Sayı/Yüzde</b>
Yok	21/19
Genetik	12/10
İleri Yaş	14/12
Şişmanlık	25/22
Majör Cerrahi	18/16
Kanser	7/6
İmmobilizasyon	7/6
Kalp Yetmezliği	2/1
Uzun Süreli Seyahat	2/1
Alt Ekstremitte Kırığı	1/1
SLE	1/1

**SLE**: Sistemik lupus eritematozus

Çalışmaya alınan 91 hastadan 5'i KTEPH tanılı hastalardı. 2 hastaya da çalışma sırasında KTEPH tanısı konuldu. Bu 7 olgunun klinik özellikleri tablo 8'de gösterilmiştir. PTE sonrası KTEPH gelişen ve gelişmeyen olgular, olası risk faktörleri açısından karşılaştırıldı (Tablo-9). Pıhtı lokalizasyonuna göre KTEPH gelişim arasındaki ilişki incelendiğinde, BTPA'da pıhtı görülmeyip V/Q sintigrafi ile tanı alan hastalarda, ana dallarda ve distal dallarda pıhtısı olan hasta gruplarına göre anlamlı fark elde edilmiştir ( $p < 0,0001$ ). Tanı anında değerlendirilen klinik parametreler irdelendiğinde; EKO'da RV/LV oranının 0,9'dan yüksek olması, 3. Derece triküspit yetmezlik bulunması, PAB'in 36 mmHg'nin üstünde olması KTEPH gelişimi açısından anlamlı bulundu. Tedavi sonrası değerlendirilen parametrelerde ise; patolojik akciğer grafisi bulgusu olması, cTnl yüksekliği, NT-proBNP yüksekliği, CRP yüksekliği, EKO'da RV/LV oranının 0,9'dan yüksek olması, 3. derece triküspit yetmezlik bulunması, PAB 36 mmHg'nin üstünde olması, triküspit velosite yüksekliği ve sağ ventrikül bazal çapının 3 cm'nin üstünde olması ile KTEPH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Diğer parametreler açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. (Tablo-9)

**Tablo 8. KTEPH Olgularının Klinik Özellikleri**

Olgu	Yaş	C	PL	BT/İT	Risk Faktörü	Kororbidite	Dimer	Troponin I	NT-proBNP	Ekokardiyografi ( Akut PTE tanı anı / Tedavi sonrası)						SKK		6 DYT ( m)	Tedavi
										RV/LV	RV Çap	TV	TAPSE	PAB	TY	PAKB	PAB		
1	67	K	Distal	UFH / YOAK	Obezite, İleri yaş	DM, HT	230	0,02 Y	358	0,76 / 0,57	4,2/2,7	-/-	-/18	80/90	1/2	7	44	20	Riociguat *
2	45	K	Ana	UFH/ DMAH	Obezite	RA	760	0,004 N	235	1,1/0,6	5,2 /3	-/-	-/20	120/80	3/2	12	51	360	Pulmoner endarterektomi**
3	72	K	yok	DMAH/DMAH	İleri yaş	DM, HT, KOAH	870	0,023 Y	126	1/0,8	4/4	43/35	18/16	85/60	3/2	13	36	150	Riociguat***
4	85	E	Yok	DMAH/DMAH	İleri yaş	HT	435	0,022 Y	245	1,3/1,2	5,7/5,5	-/56	21/17	150/130	2/3	10	65	10	Riociguat*
5	72	K	Ana	DMAH/DMAH	İleri yaş	DM, HT, KOAH, KAH	Yok	0,23 Y	-	1/1,1	4,5/4,6	-/53	-/15	85/125	3/3	13	45	100	Riociguat****
6	37	K	Yok	DMAH/YOAK	Yok	Yok	424	0,09 Y	653	1,2/1,4	5,2/5,7	64/56	25/20	160/130	2/3	12	83	450	Riociguat*
7	59	K	Distal	DMAH/Varfarin	Yok	Yok	670	0,24 Y	469	0,8/1,7	4,2/6,2	-/43	-/28	75/90	2/3	10	40	12	Riociguat*,*****

C: Cinsiyet PL: Pıhtı Lokalizasyonu BT: Başlangıç tedavi İT: İdame tedavi RV: Sağ ventrikül LV: Sol Ventrikül PAKB: Pulmoner arter kama basıncı 6 DYT: Altı dakika yürüme testi SKK: Sağ kalp kataterizasyonu N: Normal aralıkta Y: Yüksek kabul edilen değer \*Olgu cerrahi tedaviyi kabul etmedi \*\* Postoperatif 4. Günde eksitus\*\*\* İleri evre KOAH nedeniyle cerrahi tedavi önerilmedi\*\*\*\* Komorbiditeler ve performans düşüklüğü nedeniyle cerrahi tedavi önerilmedi\*\*\*\*\* Tanıdan 1 yıl sonra eksitus

**Tablo 9.** PTE sonrası KTEPH gelişen ve gelişmeyen olguların olası risk faktörleri

Parametre	KTEPH Olguları	KTEPH Olmayan Olgular	P Değeri
Cinsiyet			
Kadın	6(%85,7)	50(%59,5)	0,335
Erkek	1(%14,3)	34(%40,5)	
Ortalama Yaş (SD±)	62,4(16,7)	55,8(14,1)	0,273
Risk Faktörleri			
Genetik	0	13 (%15,5)	0,205
Kazanılmış	4 (%57,1)	53 (%63,1)	
Yok	3 (%42,9)	18 (%21,4)	
Komorbidite Sayısı			
Tek	2 (%28,6)	31(%36,9)	0,862
Birden fazla	3(%42,9)	28(%33,3)	
Yok	2(%28,6)	25(%29,8)	
PTE Lokalizasyonu			
Ana dal	2 (%28,6)	25 (%29,8)	<b>&lt;0,0001</b>
Distal	2 (%28,6)	59 (%70,2)	
Yok	3 (%42,9)	0	
<b>Tanı Anındaki Ekokardiyografi Bulguları</b>			
Sağ Ventrikül Dilatasyonu			
Var	7(%100)	43(%72,9)	0,264
Yok	0	16(%27,1)	
RV/LV			
>0,9	5(%71,4)	11(%19,3)	<b>0,011</b>
≤0,9	2(%28,6)	46(%80,7)	
Triküspit Velosite (m/s)			
≤2,8	5(%71,4)	78(%92,9)	0,219
>2,8	2(%28,6)	6(%7,1)	
Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)			
<36	0	67(%79,8)	<b>&lt;0,0001</b>
≥36	7(%100)	17(%20,2)	
Triküspit Yetmezliği			
Yok	0	16(%27,1)	<b>0,007</b>
1.Derece	1(%14,3)	29(%49,2)	
2.Derece	3(%42,9)	10(%16,9)	
3.Derece	3(%42,9)	4(%6,8)	
TAPSE			
≤17	0	1(%12,5)	1,0
>17	3(%100)	7(%87,5)	
<b>Tedavi</b>			
Başlangıç tedavi			
Trombolitik	0	6(%7,1)	0,561
UFH	2(%28,6)	17(%20,2)	
DMAH	5(%71,4)	61(%72,6)	
İdame Tedavi			
DMAH	4(%57,1)	26(%31)	0,48
Varfarin	1(%14,3)	29(%34,5)	
YOAK	1(%14,3)	9(%10,7)	
Kombine	1(%14,3)	20(%23,8)	
Semptom			
Var	6(%85,7)	58(%69)	0,619
Yok	1(%14,3)	26(%31)	

<b>Akut PTE Tedavisi Sonrası Laboratuvar Değerleri</b>			
<b>D-dimer</b>			
Düşük	3(%50)	54(%72)	0,502
Yüksek	3(%50)	21(%28)	
<b>Troponin I</b>			
Düşük	2(%28,6)	63(%88,7)	<b>&lt;0,0001</b>
Yüksek	5(%71,4)	8(%11,3)	
<b>NTproBNP</b>			
Düşük	0	39(%54,2)	<b>0,034</b>
Yüksek	6(%100)	33(%45,8)	
<b>CRP</b>			
Düşük	1(%14,3)	53(%65,4)	<b>0,024</b>
Yüksek	6(%85,7)	28(%34,6)	
<b>Tedavi Sonrası Akciğer Grafi Bulguları</b>			
Normal	0	47(%56)	<b>0,026</b>
Normal olmayan	6(%100)	37(%44)	
<b>Tedavi Sonrası Ekokardiyografi Bulguları</b>			
<b>Sağ Ventrikül Dilatasyonu</b>			
Var	6(%85,7)	29(%34,9)	<b>0,025</b>
Yok	1(%14,3)	54(%65,1)	
<b>RV/LV</b>			
>0,9	4(%57,1)	1(%1,2)	<b>&lt;0,0001</b>
≤0,9	3(%42,9)	82(%98,8)	
<b>Triküspit Velosite (m/s)</b>			
≤2,8	2(%28,6)	80(%95,2)	<b>&lt;0,0001</b>
>2,8	5(%71,4)	4(%4,8)	
<b>Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)</b>			
<36	0	79(%94)	<b>&lt;0,0001</b>
≥36	7(%100)	5(%6)	
<b>Triküspit Yetmezliği</b>			
Yok	1(%14,3)	33(%39,8)	<b>&lt;0,0001</b>
1.Derece	0	45(%54,2)	
2.Derece	2(%28,6)	4(%4,8)	
3.Derece	4(%57,1)	1(%1,2)	
<b>TAPSE</b>			
≤17	3(%42,9)	58(%69,9)	0,235
>17	4(%57,1)	25(%30,1)	

Çalışmaya alınan 91 hastanın tedavi sonrası V/Q sintigrafi sonuçlarına göre 46'sı (%50,5) KTEH ile uyumlu bulunurken, 45'inde (%49,5) normal perfüzyon bulguları saptanmıştır. PTE sonrası KTEH gelişen ve gelişmeyen olgular olası risk faktörleri açısından değerlendirildi (Tablo-10). BTPA'da pıhtı lokalizasyonunun KTEH gelişimi üzerine etkisi saptanmamıştır (p=0,115). Olguların risk faktörleri olup, olmamasının KTEH gelişimi üzerine anlamlı etkisi bulunmamışken (p=0,092), hastalar risk faktörlerinin çeşidi açısından ele alındığında genetik riske sahip olan grupta, sonradan kazanılmış risk faktörü olan gruba göre KTEH gelişimi açısından anlamlı derecede risk artışı saptanmıştır (p=0,012). Tanı anında bakılan EKO'da

**Tablo 10.** PTE sonrası KTEH gelişen ve gelişmeyen olguların olası risk faktörleri

Parametre	KTEH Olguları	KTEH Olmayan Olgular	P Değeri
Cinsiyet			
Kadın	31(%67,4)	25(%55,6)	0,246
Erkek	15(%38,5)	20(%44,4)	
Ortalama Yaş (SD±)	56,2(14,3)	56,5(14,6)	0,917
Risk Faktörleri			
Var	32(%69,6)	38(%84,4)	0,092
Yok	14(%30,4)	7(%15,6)	
Risk çeşitleri			
Genetik	10(%31,3)	3(%7,9)	<b>0,012</b>
Kazanılmış	22(%68,8)	35(%92,1)	
Komorbidite Sayısı			
Tek	17(%37)	16(%35,6)	0,340
Birden fazla	16(%34,8)	15(%33,3)	
Yok	13(%28,3)	14(%31,1)	
PTE Lokalizasyonu			
Ana dal	14(%32,5)	13(%28,8)	0,709
Distal	29(%67,5)	32(%71,2)	
<b>Tanı Anındaki Ekokardiyografi Bulguları</b>			
Sağ Ventrikül Dilatasyonu			
Var	24(%72,7)	26(%78,8)	0,566
Yok	9(%27,3)	7(%21,2)	
RV/LV			
≥0,9	12(%37,5)	4(%12,5)	<b>0,021</b>
<0,9	20(%62,5)	28(%87,5)	
Triküspit Velosite (m/s)			
≤2,8	41(%89,1)	42(%93,3)	0,477
>2,8	5(%10,9)	3(6,7)	
Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)			
<36	30(%65,2)	37(%82,2)	0,822
≥36	16(%34,8)	8(%17,8)	
Triküspit Yetmezliği			
Yok	4(%12,1)	12(%36,4)	0,106
1.Derece	16(%48,5)	14(%42,4)	
2.Derece	8(%24,2)	5(%15,2)	
3.Derece	5(%15,2)	2(%6,1)	
TAPSE			
≤17	1(%10)	0	0,654
>17	9(%90)	1(%100)	
Tanı anında DVT			
Var	16(%34,8)	17(%37,8)	0,766
Yok	30(%65,2)	28(%62,2)	
<b>Tedavi</b>			
Başlangıç tedavisi			
Trombolitik	2(%4,3)	4(%8,9)	0,676
UFH	10(%21,7)	9(%20)	
DMAH	34(73,9)	32(%71,1)	
İdame Tedavisi			
DMAH	14(%30,4)	16(%35,6)	0,385
Varfarin	16(34,8)	14(%31,1)	
YOAK	3(%6,5)	7(%15,6)	
Kombine	13(28,3)	8(%17,8)	

Tedavi sonrası semptom			
Var	38(%82,6)	26(%57,8)	0,010
Yok	8(%17,4)	19(%42,2)	
<b>Akut PTE Tedavisi Sonrası Laboratuvar Değerleri</b>			
D-dimer			
Düşük	26(%61,9)	31(%79,5)	0,083
Yüksek	16(%38,1)	8(%20,5)	
Troponin I			
Düşük	33(80,5)	32(%86,5)	0,478
Yüksek	8(%19,5)	5(%13,5)	
NT-proBNP			
Düşük	7(%17,1)	32(%86,5)	<0,0001
Yüksek	34(%82,9)	5(%13,5)	
CRP			
Düşük	24(%54,5)	30(%68,2)	0,189
Yüksek	20(45,5)	14(%31,8)	
Tedavi Sonrası Akciğer Grafi Bulguları			
Normal	19(%42,2)	28(%62,2)	0,05
Normal olmayan	26(%57,8)	17(%37,8)	
<b>Tedavi Sonrası Ekokardiyografi Bulguları</b>			
Sağ Ventrikül Dilatasyonu			
Var	16(%35,6)	19(%42,2)	0,517
Yok	29(64,4)	26(%57,8)	
RV/LV			
>0,9	4(%8,9)	1(%2,2)	0,357
≤0,9	41(%91,1)	44(97,8)	
Triküspit Velosite (m/s)			
≤2,8	40(%87)	42(%93,3)	0,504
>2,8	6(%13)	3(%6,7)	
Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)			
<36	37(%80,4)	42(%93,3)	0,063
≥36	9(%19,6)	3(%6,7)	
Triküspit Yetmezliği			
Yok	14(%31,1)	20(%44,4)	0,009
1.Derece	21(%46,7)	24(%53,3)	
2.Derece	6(%13,3)	0	
3.Derece	4(%8,9)	1(%2,2)	
TAPSE			
≤17	30(%66,7)	31(%68,9)	0,822
>17	15(%33,3)	14(%31,1)	
Tedavi Sonrası DVT			
Var	2(%4,3)	4(%8,9)	0,653
Yok	44(%95,7)	41(%91,1)	

RV/LV oranının 0,9'dan yüksek olması KTEH gelişimi açısından anlamlı bulunurken (p=0,021), tanı ve tedavi sonrası bakılan EKO'da ise 2. Derece TY bulunması anlamlı bulunmuştur. Tedavi sonrası NT-proBNP yüksekliği ile KTEH gelişimi arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (p <0,0001). Akut PTE tedavisi sonrası PAAG'de anormal bulgular olması ile KTEPH gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit



edilmiştir (p=0,05). Diğer parametreler açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (Tablo-10).

Hastalarda BTPA'da saptanan pıhtı lokalizasyonu ile klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir (Tablo-11). PTE'nin ana dalda olması ile Wells skor ortalamasının yüksek olması, tanı anında; çarpıntı hissi, senkop, takipne, taşikardi, hipotansiyon varlığı, tedavi sonrası saptanan cTnl yüksekliği ve tedavi sonrası hastalığın semptomatik seyretmesi açısından diğer gruba göre anlamlı farklılık izlenmiştir. PTE'nin distal dalda olması ile hemoptizi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Diğer parametreler ile pıhtı lokalizasyonu arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (Tablo-11).

**Tablo 11.** Pıhtı lokalizasyonu ile klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki ilişki

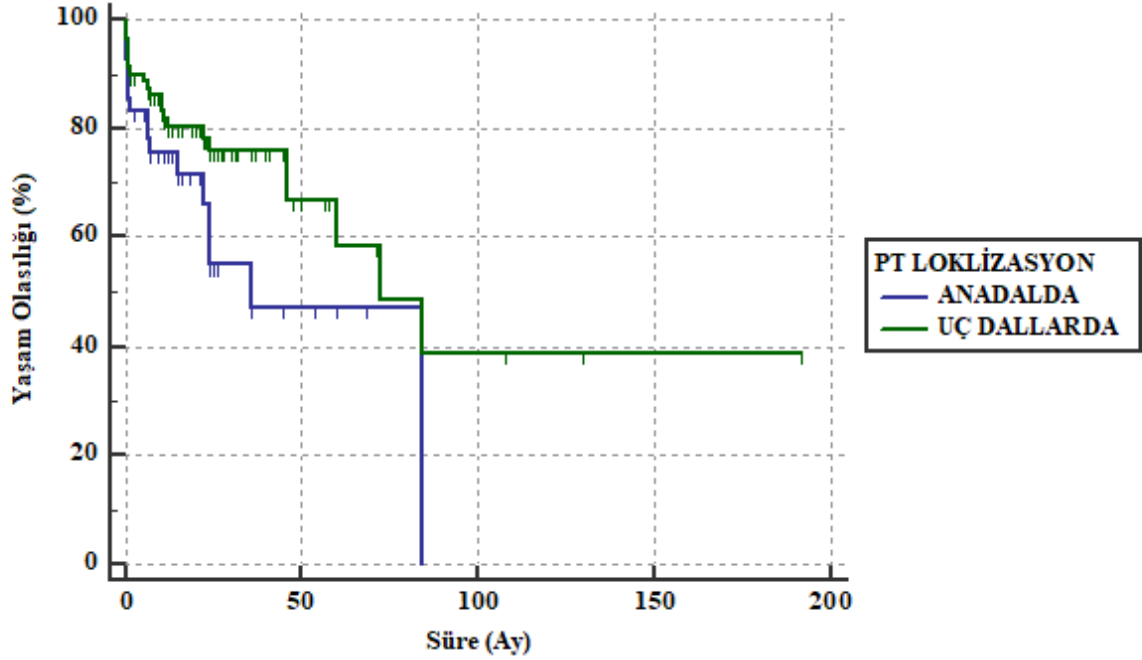
Parametre	Ana Dal	Distal Dal	P Değeri
<b>Tanı Anındaki Semptomlar</b>			
Nefes Darlığı			
Var	23(%85,2)	47(%77)	0,383
Yok	4(%14,8)	14(%23)	
Çarpıntı			
Var	19(%70,4)	27(%44,3)	<b>0,024</b>
Yok	8(%29,6)	34(%55,7)	
Göğüs Ağrısı			
Var	19(%70,4)	47(%77)	0,505
Yok	8(%29,6)	14(%23)	
Hemoptizi			
Var	1(%3,7)	13(%21,3)	<b>0,037</b>
Yok	26(%96,3)	48(%78,7)	
Senkop			
Var	7(%25,9)	2(%3,3)	<b>0,001</b>
Yok	20(74,3)	59(%96,7)	
Anksiyete			
Var	10(%37)	22(%36,1)	0,930
Yok	17(%63)	39(%63,9)	
Öksürük			
Var	10(%37)	16(%26,2)	0,305
Yok	17(%63)	45(%73,8)	
Bacakta Ağrı/Şişlik			
Var	12(%44,4)	22(%36,1)	0,457
Yok	15(%55,6)	39(%63,9)	
<b>Tanı Anındaki Bulgular</b>			
Takipne			
Var	15(%55,6)	17(%27,9)	<b>0,013</b>
Yok	12(%44,4)	44(%72,1)	

Taşikardi	19(%70,4)	22(%36,1)	<b>0,003</b>
Var	8(%29,6)	39(%63,9)	
Yok			
Raller			
Var	3(%11,1)	12(%19,7)	0,498
Yok	24(%88,9)	49(%80,3)	
DVT Bulgusu			
Var	13(%48,1)	20(%32,8)	0,170
Yok	14(%51,9)	41(%67,2)	
Ateş			
Var	3(%11,1)	10(%16,4)	0,750
Yok	24(%88,9)	51(%83,6)	
Hipotansiyon			
Var	8(%29,6)	4(%6,6)	<b>0,004</b>
Yok	19(%70,4)	57(%93,4)	
<b>Tedavi Sonrası Parametreler</b>			
Semptomlar			
Hiç semptomu olmayan	3(%11,1)	23(%37,7)	<b>0,03</b>
En az bir semptomu olan	24(%88,9)	38(%62,3)	
Bulgular			
Bulgusu olmayan	22(%81,5)	55(%90,2)	0,432
En az bir bulgusu olan	5(%18,5)	6(%9,8)	
D-dimer			
Yüksek	5(%22,7)	18(%32,1)	0,412
Normal	17(%77,3)	38(%67,9)	
Troponin I			
Yüksek	5(%27,8)	5(%8,8)	<b>0,039</b>
Normal	13(%72,2)	52(%91,2)	
NTproBNP			
Yüksek	14(%60,9)	22(%42,3)	<b>0,138</b>
Normal	9(%39,1)	30(%57,7)	

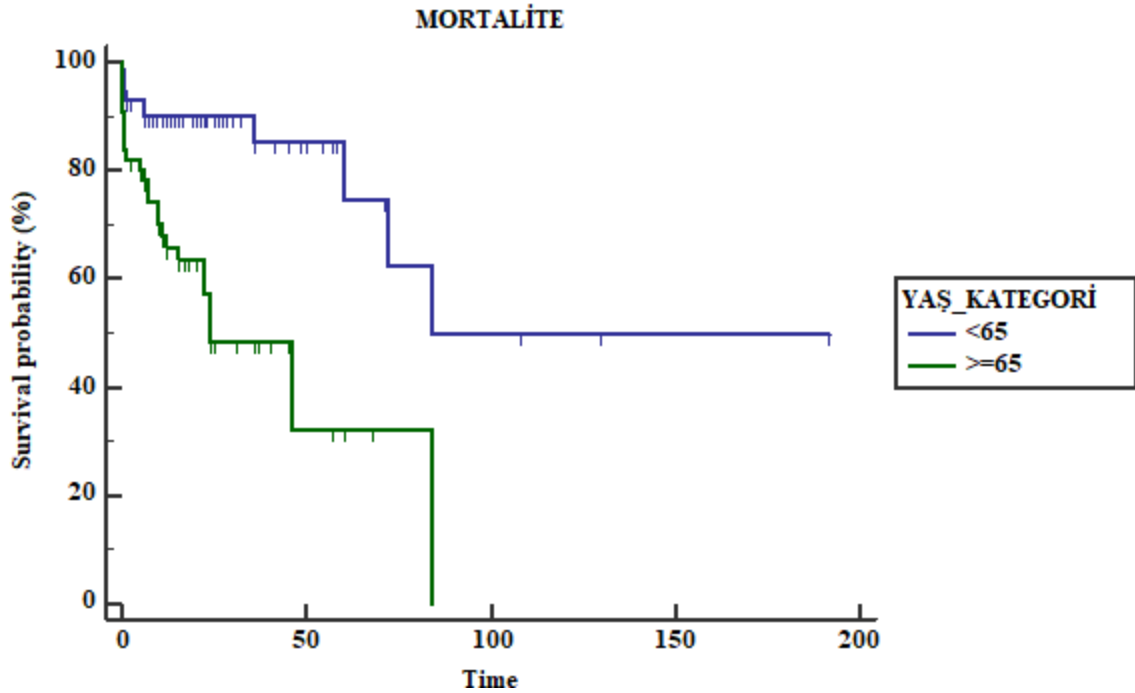
Toplam 38 ölen hastanın verileri incelendiğinde ise; pıhtı lokalizasyonu ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,076$ ). Anadal'da pıhtısı olan toplamda 42 kişiden 16' sında ölüm gerçekleşmiştir ve bu gruptaki hastaların medyan yaşam süresi 36 ay olarak bulunmuştur. Uç dallarda pıhtısı olan toplam 81 kişiden 22'sinde ölüm görülmüş ve bu gruptaki hastaların medyan yaşam süresi 72 ay olarak bulunmuştur. Farklı lokalizasyonlarda pıhtısı olan hastaların medyan yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

(Şekil 5) Hastalar tek ve birden fazla komorbiditeye sahip olan ve komorbiditeye sahip olmayan gruplara ayrılmışlardır ve bu grupların medyan yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,06$ ). Yaşayanlar ve ölenlerin yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

vardır ( $p < 0,001$ ). Ölen hastaların yaş ortalaması daha fazladır. Yaş grupları arasında medyan yaşam süreleri de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ( $p < 0,05$ ) (Şekil 6). Yaşı  $\geq 65$  olanlarda yaşam süresi daha kısadır (24ay). Ölüm riski yaşı  $\geq 65$  olanlarda yaşı  $< 65$  olanlara göre 4,232 kat daha fazladır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,0001$ ).



Şekil 5. Olguların pıhtı lokalizasyonuna göre yaşam olasılığı



Şekil 6. Olguların yaşa göre mortalite durumu

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda öncelikli olarak PTE'de pıhtı lokalizasyonunun KTEPH gelişimi ve prognoz üzerine etkisi araştırıldı. Pıhtı lokalizasyonunun ana ya da distal dalda olması KTEPH gelişimi riski üzerine etkin bir faktör olarak bulunmadı. Ancak BTPA'da pıhtı görülmeyip, tanının V/Q sintigrafi konulmuş olması KTEPH gelişimi için bir risk faktörü olarak saptandı. Korkmaz ve arkadaşları akut PTE sonrası uzun dönem sonuçları ve ilgili risk faktörlerini irdeledikleri çalışmalarında 291 akut PTE hastasını değerlendirmişler ve çalışmamızla benzer şekilde trombus lokalizasyonu ile KTEPH gelişimi arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır.<sup>56</sup> Tunariu ve arkadaşları 227 hastayı değerlendirdikleri çalışmada KTEPH tanısında V/Q sintigrafinin BTPA'dan daha duyarlı bir yöntem olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada KTEPH/KTEH tespiti için BTPA kullanımının sınırlamaları vurgulanmış ve V/Q sintigrafi taramada %96'dan fazla ve BTPA ile %51 değerinde duyarlılık oranı bildirilmiştir.<sup>57</sup> Çalışmamızda PTE'nin BTPA'da görülmeyip, V/Q sintigrafi ile saptandığı olgulardaki yüksek KTEPH riski, bu olguların PTE'nin lokalizasyonu nedeniyle daha geç ve daha zor tanı alan olgular olmaları kaynaklı olabilir. Bu olgularda tanı ancak Tunariu ve arkadaşlarının bildirdikleri şekilde daha duyarlı bir yöntem olan V/Q sintigrafi ile konulabilmiştir.

Çalışmamızda akut PTE tedavisi sonrası uzun dönem takipte, başlangıç pıhtı lokalizasyonunun sağkalım üzerine etkili olmadığı bulunmuştur. Martinez ve arkadaşları BTPA'nın kanser ilişkili PTE hastalarında prognostik değerini irdeledikleri kohort çalışmasında santral ya da periferik emboli lokalizasyonunun klinik sonuç üzerine etkili olmadığını çalışmamızla benzer şekilde bildirmişlerdir.<sup>58</sup> PTE'nin klinik ciddiyetinin lokalizasyon kadar embolinin yaygınlığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>56</sup> Çalışmamızda embolinin yaygınlığı kantitatif olarak değerlendirilmemiştir. Diğer yandan literatürde PTE lokalizasyonunun KTEPH gelişimi üzerine etkisini değerlendiren yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Bu anlamda demografik özelliklerin, eşlik eden komorbiditelerin, emboli yaygınlığının ve lokalizasyonunun, uygulanan tedavilerin bir arada değerlendirildiği daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda akut PTE tedavisi sonrası KTEPH insidansı %7,6 olarak bulunmuştur. Pengo ve arkadaşları 314 akut PTE olgusunu değerlendirdikleri çalışmalarında 2 yıl sonunda KTEPH insidansını %3,8 olarak bildirmişlerdir (59). Marti ve arkadaşları ise bu oranı %9,1 olarak bulmuşlardır.<sup>60</sup> Korkmaz ve arkadaşları

ise ilk akut PTE epizodu sonrası KTEPH sıklığını %4,6 olarak bulmuşlardır.<sup>56</sup> Çalışmamızda bulunan KTEPH insidansı literatürde bildirilen farklı değer aralıkları içerisinde kalmaktadır ve bu anlamda literatür ile uyum içerisindedir.

Çalışmamızda yaş ve cinsiyetin KTEPH gelişimi üzerine etkili olmadığı görülmüştür. Korkmaz ve arkadaşları da çalışmamızla benzer şekilde yaş ve cinsiyetin KTEPH gelişiminde rol oynamadığını bildirmişlerdir.<sup>56</sup> Lang ve arkadaşları ise kadın cinsiyeti risk faktörü olarak saptamışlardır.<sup>61</sup>

Çalışmamızda değerlendirilen laboratuvar parametreleri arasında akut PTE tedavisi sonrası cTnl, NT-proBNP ve CRP yüksekliği, KTEPH gelişimi ile ilişkili bulunurken D-dimer ile KTEPH arasında bir ilişki saptanmamıştır. Tosun ve arkadaşları 318 PTE tanılı hastayı değerlendirdikleri çalışmada D-dimer ve cTnl düzeylerinin KTEPH gelişen ve gelişmeyen olgular arasında bir farklılık göstermediğini rapor etmişlerdir.<sup>62</sup> Korkmaz ve arkadaşları ise D-dimer ve CRP düzeylerinin KTEPH gelişim riski üzerine etkili olmadığını, cTnl'nin ise KTEPH grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.<sup>56</sup> NT-proBNP sağ ventriküler fonksiyon ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bilinen bir belirteçtir.<sup>63</sup> Akpınar ve arkadaşları 31 hastayı değerlendirdikleri çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde NT-proBNP düzeyleri ile KTEPH gelişimi arasında bir ilişki saptamışlardır.<sup>64</sup> Ayrıca NT-proBNP düzeyleri ile yüksek pulmoner vasküler direnç arasındaki korelasyonu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır.<sup>63,65,66</sup> Akut PTE tedavisi sonrasında yüksek seyreden NT-proBNP düzeyleri, hastaların KTEPH gelişimi açısından takibine ilişkin yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda değerlendirilen tanı anındaki EKO parametreleri arasında RV/LV oranının 0,9'dan yüksek olması, PAB yüksekliği, 3. derece TY varlığı KTEPH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Akut PTE tedavisi sonrası EKO bulguları değerlendirildiğinde ise; EKO'da RV/LV oranının 0,9'dan yüksek olması, 3. derece TY varlığı, PAB yüksekliği, triküspit velosite artışı ve sağ ventrikül dilatasyonu ile KTEPH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Korkmaz ve arkadaşları tanı anındaki PAB değerlerinin KTEPH gelişen olgularda kontrol olgularına oranla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.<sup>56</sup> Klok ve arkadaşları 772 akut PTE hastasını değerlendirdikleri çalışmada tanı anında bakılan BTPA ya da EKO' da saptanan sağ ventriküler disfonksiyonunun takip süresi içerisinde KTEPH gelişimi ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır.<sup>67</sup> Bu çalışmada 772 hastanın 22'si (%2,8) KTEPH tanısı almış olup, KTEPH olgularının %81'inde akut PTE tanısı

anında sağ ventrikül disfonksiyon bulgularının saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızdaki KTEPH olgularının (7 olgu) tümünde tanı anındaki EKO'da sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları saptanmıştır. Akut PTE ön tanısı düşünülen olgularda başvuru sırasındaki EKO'da sağ ventrikül disfonksiyonu bulgularının saptanması gerek tanı anında gerekse tedavi sonrası takip süresi içerisinde KTEPH tanısı ya da takibi yönünden önemli olabilmektedir.

Çalışmamızda akut PTE tedavisi sonrası çekilen PAAG'de anormallik görülmesi KTEPH gelişimi açısından anlamlı bulunmuştur. KTEPH saptanan olguların tümünde akut PTE tedavisi sonrasında PAAG anormalliği saptanmıştır. Pulmoner arterlerde genişleme ( 4 olgu) bu bulgular içerisinde en sık görülen idi. Dartevelle ve arkadaşları KTEPH olgularında PAAG bulgusu olarak kardiyotorasik oranda artış ve pulmoner arterde genişleme gibi pulmoner hipertansiyona ikincil bulguların saptandığını ifade etmişlerdir.<sup>68</sup>

Çalışmamıza alınan 91 hastanın %50,5'unda KTEH tespit edilmiştir. Wartski ve arkadaşları üç ay antikoagülan tedavi sonrası perfüzyon sintigrafisi çekilen 157 PTE hastasının %66'sında rezidüel perfüzyon defekti olduğu tespit edilmiştir.<sup>69</sup> Başka bir çalışmada, 254 PTE hastasının %29'unda tanıdan 1 yıl sonra rezidüel perfüzyon defekti olduğu bildirilmiştir.<sup>70</sup> Meyer ve arkadaşları birçok hastada PTE sonrası rezidüel kronik trombüs olduğunu vurgulamışlar, fakat bu bulgunun uzun vadede klinik öneminin belirlenmesi için yeni çalışmaların yapılması gerektiğini ifade etmişlerdir.<sup>71</sup> Çalışmamızda pıhtı lokalizasyonu ile KTEH gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır. Literatürde KTEH olgularında pıhtı lokalizasyonunun önemine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda hastalar risk faktörlerinin çeşidi açısından ele alındığında genetik riske sahip olan grupta, sonradan kazanılmış risk faktörü olan gruba göre KTEH gelişimi açısından anlamlı derecede risk artışı saptanmıştır. Sanchez ve arkadaşları PTE sonrası KTEH görülen olgularda risk faktörlerini irdeledikleri çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kalıcı risk faktörüne sahip olguların KTEH gelişimi için daha yüksek risk altında olduklarını ifade etmişlerdir.<sup>70</sup> Çalışmamızda komorbidite sayısının KTEH gelişimi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı saptandı. Sanchez ve arkadaşları da çalışmamıza benzer şekilde komorbid durumların KTEH gelişimi ile ilişkili olmadığını rapor etmişlerdir.<sup>70</sup>

Çalışmamızda tanı anında bakılan EKO'da RV/LV oranının 0,9'dan yüksek olması, tanı ve tedavi sonrası bakılan EKO'da ise 2. Derece TY bulunması ve tedavi

sonrası NTpro-BNP yüksekliği ile KTEH gelişimi arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. D-dimer ile KTEH gelişimi arasında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde Sanchez ve arkadaşları KTEH gelişen ve gelişmeyen olgular arasında D-dimer seviyeleri açısından bir fark bulamamışlardır.<sup>70</sup> alışmamızda KTEH gelişimi ile ilişkili bulduğumuz NT-proBNP bir laboratuvar tetkiki olarak bu olgularda öne çıkmaktadır. Diğer yandan alışmamızda KTEH olgularının 8'inde (%17,3) herhangi bir semptom mevcut değildi ve bu olguların 6'sında NT-proBNP, 4'ünde de D-dimer yüksekliği mevcut idi. Akut PTE sonrası KTEH gelişimi açısından izleme alınacak asemptomatik olgularda laboratuvar tetkikleri yol gösterici olabilmektedir.

Çalışmamızda akut PTE başlangıç ve idame tedavi çeşidi ile KTEH gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Sanchez ve arkadaşları başlangıçta trombolitik verilen PTE olgularında KTEH gelişiminin daha sık olduğunu bildirmişlerdir.<sup>70</sup> İki alışma arasındaki bu fark bizim çalışmamızda trombolitik verilen olgu sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Literatürdeki benzer çalışmalara oranla çalışmaya dahil edilen ve/veya KTEPH tanısı alan olgu sayısının az olması ve ölen hastaların ölüm nedenlerine bakılmaksızın değerlendirilmesi çalışmamızın kısıtlılığı olarak sayılabilir. Bununla beraber KTEPH olguların tümünde tanının sağ kalp kataterizasyonu ile konulmuş olması ve akut PTE sonrası takibe alınan olguların semptomu olsun ya da olmasın tümünün çalışmaya alınmış olması verilerin güvenilirliği ve genellenebilir olması açılarından önemli avantajlar olarak kabul edilebilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Akut pulmoner tromboembolizm (PTE), mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenabilir bir hastalıktır.
- KTEPH masif, tekrarlayan ve /veya organize olan trombüslerin ya da damar duvarının yeniden biçimlenmesinin (remodeling) pulmoner damarları tıkaması ve kan akımını yavaşlatması sonucunda oluşan prognozu kötü bir hastalıktır.
- Akut PTE sonrası takibe alınan hastalarda KTEPH gelişme insidansı %7,6, KTEH gelişme insidansı %50,5 olarak bulunmuştur.
- BTPA'da pıhtı görülmeyip V/Q sintigrafi ile tanı alan hastalarda, ana dallarda ve distal dallarda pıhtısı olan hasta gruplarına göre KTEPH gelişimi açısından anlamlı fark saptanmıştır.
- Tanı anındaki EKO'da RV/LV oranının 0,9'dan yüksek olması, 3. Derece triküspit yetmezlik bulunması, PAB'ın 36 mmHg'nin üstünde olması KTEPH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.
- Tedavi sonrası EKO'da RV/LV oranının 0,9'dan yüksek olması, 3. derece triküspit yetmezlik bulunması, PAB 36 mmHg'nin üstünde olması, triküspit velosite artışı ve sağ ventrikül bazal çapının 3 cm'nin üstünde olması ile KTEPH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.
- Tedavi sonrası patolojik akciğer grafisi bulgusu olması ile KTEPH arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.
- Akut PTE tedavisi sonrası cTnl, NT-proBNP ve CRP yüksekliği saptanması ile KTEPH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.
- Pıhtı lokalizasyonunun sağ kalım üzerine etkisi bulunmamıştır.
- BTPA'da pıhtı lokalizasyonunun KTEH gelişimi üzerine etkisi saptanmamıştır.
- Olguların risk faktörleri olup, olmamasının KTEH gelişimi üzerine anlamlı etkisi bulunmamışken, hastalar risk faktörlerinin çeşidi açısından ele alındığında genetik riske sahip olan grupta, sonradan kazanılmış risk faktörü olan gruba göre KTEH gelişimi açısından anlamlı derecede risk artışı saptanmıştır.
- Tanı anında bakılan EKO'da RV/LV oranının 0,9'dan yüksek olması KTEH gelişimi açısından anlamlı bulunurken, tanı ve tedavi sonrası bakılan EKO'da ise 2. Derece TY bulunması KTEH açısından anlamlı bulunmuştur.
- Tedavi sonrası NT-proBNP yüksekliği ile KTEH gelişimi arasında anlamlı farklılık bulunmuştur.



- Akut PTE tedavisi sonrası PAAG'de anormal bulgular olması ile KTEPH gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.
- Genetik risk faktörleri KTEH gelişimi açısından önemli bulunmuştur ve uygun hastalarda bu faktörlerin ortaya konması KTEH gelişim riskinin daha doğru ön görülmesine yardımcı olabilecektir.
- Akut PTE geçiren olgular tedavi sonrası takip süresince de KTEPH ve KTEH gelişimi açısından yakın takip altında tutulmalıdır. Bu olguların takip muayenelerinde anamnez ve temel fizik muayenenin yanı sıra ilgili laboratuvar tetkiklerinin, EKO ve PAAG'nin düzenli aralıklarla yapılması, yüksek morbiditeye sahip bu hastalıkların tanı alabilmesi açısından önem arz etmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Arseven O. Akut pulmoner embolizm. Göğüs hastalıkları acilleri. Ekim N, Türkteş H, ed. Ankara, 2000; 247-265.
- 2- Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. Proc Am Thorac Soc 2006;3:564-
- 3- Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 1990;81:1735-43.
- 4- Arseven O. ve ark., Pulmoner Embolizm Tanı ve Uzlaşı Raporu, Türk Toraks Dergisi, Cilt 10, Ek 11, 2015
- 5- Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary thromboembolik disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA (eds). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. New York: International Edition McGraw Hill, 1998: 1297-1329.
- 6- Moser KM. Venous Thromboembolism. State of the art. Am Rev Respir Dis 1990;141:235-49
- 7- Daisley H. Pulmonary embolism as a cause of death. West Ind Med J 1990;39:86-90.
- 8- British Thoracic Society; Standarts of Care Committee. Suspected acute pulmonary embolism: A practical approach. Thorax 1997; 52 (supp,4): S1-24.
- 9- Konstantinides, S. Acute Pulmonary Embolism Revisited. Heart 2008, 94, 795-803.
- 10- Türk Hematoloji Derneği Hemostaz Ve Tromboz Alt Komitesi. Venöz tromboembolizm el kitabı. 2004

11- Günen, H. (2006). Akut Pulmoner Tromboembolili Hastalarda Artmış Kardiyak Biyomarkerların (Troponin, Myoglobin ve Beyin Natriüretik Peptid) Prevalansı, Sağ Ventrikül Disfonksiyonu İle İlişkisi ve Prognostik Değeri, Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi.

12-Becattini C, Agnelli G. Pathogenesis of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8: 360-4.

13- Heit, J.A., O'Fallon, W.M., Petterson, T.M., Lohse, C.M., Silverstein, M.D., Mohr, D.N. ve diğerleri. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002, 10, 162 (11), 1245-8.

14- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-9.

15- Hyers TM. Venous Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1-14.

16- Chandra, D., Parisini, E., Mozaffarian, D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2009, 4, 151(3), 180-90. Epub 2009 Jul 6.

17- Cushman, M., Kuller, L.H., Prentice, R., Rodabough, R.J., Psaty, B.M., Stafford, R.S. ve diğerleri. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004, 6, 292(13), 1573-80.

18- Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective case-control study. *J Clin Epidemiol* 2001;54:810-6.

19- Piccioli, A., Falanga, A., Baccaglioni, U., Marchetti, M., Prandoni, P. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2006, 32(7), 694-9.

20- Stein PD, Haung HI, Afsal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in general hospital:relation to age, sex, and race. Chest 1999;116:909-13.

21- Stein Paul D. Pulmonary Embolism , Second Edition, John Wiley & Sons, 2007

22- Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. Arch Intern Med. 2002 May 27;162(10):1182-9.

23- Jay Menaker J, Stein DM, Scale TM. Incidence of early pulmonary embolism after injury. J Trauma 2007;63:620-4.

24- Solem, C.A., Loftus, E.V., Tremaine, W.J., Sandborn, W.J. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2004. 99 (1), 97-101.

25- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome N Engl J Med 2002;346:752-63.

26- British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax 2003;58:470-84.

27- Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. Heart 2001;85:628-34.

28- Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. Eur Respir J. 2005; 25 (5):843-8.

- 29- Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM.. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003;115:203-8.
- 30- Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, et al. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002;40:133-44.
- 31- Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162: 747-56.
- 32- Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol* 2004;40:580-94.
- 33- Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, Perrier A, Bounameaux H, Turck N, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost.* 2009 Mar; 7(3):391-8.
- 34- Cavallazzi, R., Nair, A., Vasu, T., Marik, P.E. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2008, 34(12), 2147-56. Epub 2008 Jul 15.
- 35- Kiely, D.G., Kennedy, N.S., Pirzada, O., Batchelor, S.A., Struthers, A.D., Lipworth, B.J. Elevated Levels of Natriuretic Peptides in Patients with Pulmonary Embolism. *Respiratory Medicine.* 2005, 99, 1286-1291.
- 36- Severinsen, M.T., Kristensen, S.R., Johnsen, S.P., Dethlefsen, C., Tjønneland, A., Overvad, K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* Volume 7, Issue 8, 2009.
- 37- Fox, E.A., Kahn, S.R. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost.* 2005, 94, 362-5.

- 38- Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med* 1995;36:2380-7.
- 39- Ling IT, Naqvi HA, Siew TK, et al. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism. *Intern Med* 2012;42:1257-61.
- 40- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
- 41- Cogo A, Lensing AWA, Kopman MMW, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 1998; 316:17-20.
- 42- Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadoliniumenhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010; 152:434-43.
- 43- Goldhaber SZ. Echocardiography in the Management of Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 691-700,.
- 44- Shea-Budgell MA, Wu CM, Easaw JC. Evidence-based guidance on venous thromboembolism in patients with solid tumours. *Curr Oncol* 2014;21:e504-14.
- 45- Lyman GH, Alok A, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31:2189-204.
- 46- Donnellan E, Kevane B, Bird BR, Ainle FN. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol* 2014;21:134-43.

- 47- Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 2005; 16:670-96.
- 48- Delcroix M. Chronic post-embolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2013; 22:258-64.
- 49- Bozlar U, Gaughen JR, Nambiar AP, Hagspiel KD. Imaging diagnosis of acute pulmonary embolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5:519-29.
- 50- Thistlethwaite PA, Auger WR, Madani MM, et al. Pulmonary thromboendarterectomy combined with other cardiac operations: indications, surgical approach, and outcome. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:13-9.
- 51- Marshall PS, Kerr KM, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2013; 34:779-97.
- 52- Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, et al. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:601-7.
- 53- Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113:2011-20.
- 54- Bertolotti L, Delavenne X, Montani D. Major bleeding with vitamin K antagonist anticoagulants in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41:872-8.
- 55- Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001;119:818-23.
- 56- Korkmaz, A., Ozlu, T., Ozsu, S., Kazaz, Z., & Bulbul, Y. (2012). Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*, 18(3), 281-288.64-

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

58- Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48:680–4.

59- Plasencia-Martínez, J. M., Carmona-Bayonas, A., Calvo-Temprano, D., Jiménez-Fonseca, P., Fenoy, F., Benegas, M. & Pueyo, J. (2017). Prognostic value of computed tomography pulmonary angiography indices in patients with cancer-related pulmonary embolism: data from a multicenter cohort study. *European journal of radiology*, 87, 66-75.

60- Pengo, V., Lensing, A. W., Prins, M. H., Marchiori, A., Davidson, B. L., Tiozzo, F., & Prandoni, P. (2004). Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, 350 (22), 2257-2264.

61- Martí D, Gómez V, Escobar C, Wagner C, Zamarro C, Sánchez D, et al. Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 628-633.

62- Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambrož D, Blanco I, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost* 2013; 110: 83-91.

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

64- Suntharalingam, J., Goldsmith, K., Toshner, M., Doughty, N., Sheares, K. K., Hughes, R., & Pepke-Zaba, J. (2007). Role of NT-proBNP and 6MWD in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiratory medicine*, 101(11), 2254-2262.



65- Evrim Eylem Akpınar, Esen Sayın, Esra Büyük, Meral Gülhan Akut Pulmoner Embolide Serum Pro-BNP Düzeylerinin Trombüs Lokalizasyonu ile Korelasyonu TUSAD 2010 Ulusal Kongresi, 22.10.2010 Antalya, Türkiye. <http://www.solunum.org.tr/solunum2010/poster/html/EP-198.htm>

66- Souza R, Bogossian HB, Humbert M, Jardim C, Rabelo R, Amato MB, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25 (3):509–13.

67- Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;27(12):1485–94.

68- Klok, F. A., Dzikowska ~~Diegen, H., Kozłowski, M.,~~ P., Hasenfuss, G., & Lankeit, M. (2016). Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14(1), 121-128.

69- Dartevelle, P., Fadel, E., Mussot, S., Chapelier, A., Herve, P., De Perrot, M. & Sitbon, O. (2004). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 23 (4), 637-648.

70- Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE study group. Tinzaparin ou heparin standard: evaluation dans l'embolie pulmonaire study. *J Nucl Med* 2000; 41: 1043-1048.

71- Sanchez O, Helley D, Couchon S. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thrombo Haemost* 2010; 8: 1248-1255.

72- Meyer G, Planquette B, Sanchez O. Long-term outcome of pulmonary embolism. *Curr Opin Hematol*. 2008; 15: 499-503.

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>PTE</b>	: Pulmoner tromboemboli
<b>KTEPH</b>	: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
<b>KTEH</b>	: Kronik tromboembolik hastalık
<b>DVT</b>	: Derin ven trombozu
<b>VTE</b>	: Venöz tromboemboli
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>TNF</b>	: Tümör nekrozis faktör
<b>PAI</b>	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>MDBT</b>	: Multi dedektörlü bilgisayarlı tomografi
<b>BTPA</b>	: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiografi
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>V/Q</b>	: Ventilasyon/Perfüzyon
<b>PAAG</b>	: Posterior-anterior akciğer grafisi
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>cTnl</b>	: Kardiyak troponin I
<b>RV</b>	: Sağ ventrikül
<b>RVD</b>	: Sağ ventrikül disfonksiyonu
<b>LV</b>	: Sol ventrikül
<b>TAPSE</b>	: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
<b>BNP</b>	: Brain natriüretik peptit
<b>NT-proBNP</b>	: N-terminal pro-brain natriüretik peptit
<b>UFH</b>	: Unfraksiyone heparin
<b>DMAH</b>	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
<b>YOAK</b>	:Yeni oral antikoagülan
<b>rt-PA</b>	: Rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür
<b>KKY</b>	: Konjestif kalp yetmezliği
<b>MI</b>	: Miyokard infarktüsü
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>CRP</b>	: C reaktif proteini

<b>PAB</b>	: Pulmoner arter basıncı
<b>PAH</b>	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
<b>PEA</b>	: Pulmoner endarterektomi
<b>PDE</b>	: Fosfodiesteraz
<b>DTPA</b>	: Diethylene triamine pentaacetic acid
<b>6DKY</b>	: 6 dakika yürüme testi

## TABLO LİSTESİ

	SAYFA NO
<b>Tablo 1.</b> Genetik risk faktörünün araştırılması gereken durumlar	14
<b>Tablo 2.</b> VTE risk faktörleri	14
<b>Tablo 3.</b> PTE'de semptom ve bulgular	15
<b>Tablo 4.</b> Wells skorlaması	16
<b>Tablo 5.</b> Modifiye Geneva skorlaması	16
<b>Tablo 6.</b> Çalışmaya alınan olguların demografik ve klinik özellikleri	33
<b>Tablo 7.</b> Çalışmaya alınan olguların risk faktörleri	33
<b>Tablo 8.</b> KTEPH Olgularının Klinik Özellikleri	35
<b>Tablo 9.</b> PTE sonrası KTEPH gelişen ve gelişmeyen olguların olası risk faktörleri	36
<b>Tablo 10.</b> PTE sonrası KTEH gelişen ve gelişmeyen olguların olası risk faktörleri	38
<b>Tablo 11.</b> Pıhtı lokalizasyonu ile klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki ilişki	40

## ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA NO
<b>Şekil 1.</b> Nonmasif PTE kuşkusunda BT öncelikli tanısal yaklaşım	21
<b>Şekil 2.</b> Nonmasif PTE kuşkusunda V/Q öncelikli tanısal yaklaşım	22
<b>Şekil 3.</b> Masif PTE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması	23
<b>Şekil 4.</b> PTE'de tedavi yaklaşımı	25
<b>Şekil 5.</b> Olguların pıhtı lokalizasyonuna göre yaşam olasılığı	42
<b>Şekil 6.</b> Olguların yaşa göre mortalite durumu	42