TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİ TANISI KONULAN HASTALARDA KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON GELİŞME İNSİDANSI VE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Asaf BAYGÜL

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zeynep Pınar ÖNEN

ANKARA
2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİ TANISI KONULAN HASTALARDA KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON GELİŞME İNSİDANSI VE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Asaf BAYGÜL

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zeynep Pınar ÖNEN

ANKARA
2021

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Akut Pulmoner Tromboemboli Tanısı Konulan Hastalarda Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Gelişme İnsidansı Ve İlişkili Risk Faktörleri" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 26.3.2020 tarihinde, İ3-186-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Asaf Baygül
Tarih:
İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİ TANISI KONULAN HASTALARDA KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON GELİŞME İNSİDANSI VE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Yazar Asaf Baygül

Gönderim Tarihi: 30-Eyl-2021 03:11PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1661499571
Dosya adı: turnitin_program_na_g_nderilecek_belge.docx (3.85M)
Kelime sayısı: 7966
Karakter sayısı: 52757

AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİ TANISI KONULAN HASTALARDA KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON GELİŞME İNSİDANSI VE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%11	%10	%5	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Asaf BAYGÜL	**Tarih:** 20 / 10 / 2021
Anabilim/Bilim Dalı	: Göğüs Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Zeynep Pınar ÖNEN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı : Akut Pulmoner Tromboemboli Tanısı Konulan Hastalarda, Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Gelişme İnsidansı ve İlişkili Risk Faktörleri

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Akın KAYA

Göğüs Hastalıkları ..... Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Zeynep Pınar ÖNEN

Göğüs Hastalıkları ..... Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Cemalettin TAŞGI

Gaziosmanpaşa Eğitim Araş. Hast.

Göğüs Hastalıkları ..... Anabilim/Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda geçirmiş olduğum uzmanlık eğitimim süresince, tecrübe ve bilgilerini her zaman ve her koşulda bizimle paylaşan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanınımız değerli hocam Prof. Dr. Akın KAYA'ya,

Tezim ile ilgili her konuda bana yol gösteren, sevgisini, şefkatini esirgemeyen, akademik anlamda benim için hayatım boyunca örnek teşkil edecek olan tez danışmanım Prof. Dr. Zeynep Pınar ÖNEN'e,

Asistanlığım süresince bilgilerini, hoşgörü ve sevgilerini eksik etmeyen ve insanlıkları ile bana örnek olan Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma tek tek,

Her türlü sıkıntımızda yanımızda olan, değerli fikirleri bizlere yol gösteren çok değerli abim Doç. Dr. Serhat EROL'a ve ablalarım Doç. Dr. Fatma ÇİFTÇİ, Uzm. Dr. Aslıhan GÜRÜN KAYA ve Uzm. Dr. Miraç ÖZ'e,

Asistanlığım süresince beraber çok güzel vakit geçirdiğim, birbirimizden çok şey öğrendiğimiz, zor zamanlarımda desteklerini esirgemeyen, uzman olan tüm kıdemlilerime ve asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmamda çok yardımı olan sadece hastanede değil hastane dışında da keyifle vakit geçirdiğim çok değerli arkadaşım Dr.Umut DİLEGELEN'e

Beraber çalışmaktan keyif aldığım, zor durumlarda her zaman yanımızda olan hemşirelerimiz, bronkoskopi ünitesi çalışanlarımız, solunum fonksiyon testi laboratuarı ekibi, görevli memurlarımız, personellerimiz, Anabilim Dalı sekreterlerimize,

Doktor olmamda büyük emekleri olan, her konuda desteklerini esirgemeyen, layık olmak için her zaman çabalayacağım çok değerli aileme, varlığıyla güç bulduğum her zaman yanımda olan hayat arkadaşım Dr. Kübra AĞA BAYGÜL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Asaf BAYGÜL

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ii
Özgünlük Raporu iii
Kabul Onay Sayfası iv
Önsöz v
İçindekiler vi
Simgeler ve Kısaltmalar viii
Şekiller Dizini x
Tablolar Dizini xi

1. ÖZET 1
2. ABSTRACT 3
3. GİRİŞ VE AMAÇ 5
4. GENEL BİLGİLER 7
4.1. Pulmoner Tromboemboli Tanım 7
4.2. Epidemiyoloji 7
4.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri 7
4.4. Pulmoner Tromboemboli Patofizyoloji 9
4.5. Pulmoner Tromboemboli Klinik Belirti ve Bulguları 10
4.6. Pulmoner Tromboemboli Klinik Olasılık Değerlendirilmesi 10
4.7. Pulmoner Tromboembolide Tanı 11
4.7.1. Elektrokardiyografi 12
4.7.2. Akciğer Grafisi 12
4.7.3. Arter Kan Gazı 13
4.7.4. D-Dimer 13
4.7.5. Kardiyak Biyobelirteçler 13
4.7.6. Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi 14
4.7.7. Pulmoner Anjiografi 14
4.7.8. Bilgisayarlı Tomografi –Pulmoner Anjiografi 14
4.7.9. Manyetik Rezonans Anjiografi 15
4.7.10. Alt Ekstremite Venöz Dopler Ultrasonografi 15
4.7.11. Ekokardiyografi 15
4.8. Prognostik Değerlendirme Stratejisi 16

4.9. Riske Göre Tanı Stratejileri **18**
4.9.1. Hemodinamik Olarak Stabil Olmayan PTE Şüpheli Olgu **18**
4.9.2. Hemodinamik Olarak Stabil PTE Şüpheli Olgu **19**
4.10. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon **20**
4.10.1. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Semptomları **21**
4.10.2. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Tanı Algoritması **21**
4.10.3. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Risk Değerlendirilmesi **21**
5. GEREÇ ve YÖNTEM **24**
5.1. Hasta Seçimi **24**
5.2. Verilerin Toplanması **24**
5.3. İstatistiksel Yöntem **25**
6. BULGULAR **26**
7. TARTIŞMA **36**
8. SONUÇ ve ÖNERİLER **42**
9. KAYNAKLAR **43**

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKG : Arter Kan Gazı

aPTT : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

AF : Atriyal Fibrilasyon

AT III : Antitrombin III

BPA : Balon Pulmoner Anjiyoplasti

BTPA : Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiografi

BNP : Brain Natriüretik Peptit

DVT : Derin Ven Trombozu

DMAH : Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin

DM : Diyabetes Mellitus

ESC : European Society of Cardiology

EKO : Ekokardiyografi

EKG : Elektrokardiyografi

ECMO : Extrakorporal Membran Oksijenizasyonu

FVL : Faktör V Leiden

HIT : Heparine Bağlı Trombositopeni

HT : Hipertansiyon

HL : Hiperlipidemi

INR : International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (Uluslararası Normalize Edilmiş Oran)

İMV : İnvaziv Mekanik Ventilasyon

KPR : Kardiyopulmoner resüsitasyon

KTEPH : Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

KTEH : Kronik Tromboembolik Hastalık

KOAH : Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

MTHFR : Metilentetrahidrofolatredüktaz

MI : Miyokard İnfarktüsü

MRA : Manyetik Rezonans Anjiografi

NİMV : NonİnvazivMekanik Ventilasyon

NT-proBNP : N-Terminal -proBrain Natriüretik Peptit

oPAB : Ortalama Pulmoner Arter Basıncı

PAB : Pulmoner Arter Basıncı

PESI : Pulmoner Tromboemboli Ağırlık İndeksi

PTE : Pulmoner Tromboemboli

PCWP : Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı

PKUB : Pulmoner Kapiller Uç Basınç

PA : Pulmoner Anjiografi

PEA : Pulmoer Endarterektomi

PVR : Pulmoner vasküler direnç

sPAB : Sistolik Pulmoner Arter Basıncı

SKK : Sağ Kalp Kateterizasyonu

SKB : Sistolik Kan Basıncı

sPESI : Basitleştirilmiş Pulmoner Tromboemboli Ağırlık İndeksi

UFH : Anfraksiyone Heparin

SVO : Serebrovasküler Olay

tPA : Doku PlazminojenAktivatörü

TTD : Türk Toraks Derneği

TTE : Transtorasik Ekokardiyografi

TEE : Transözofageyal Ekokardiyografi

VKA : Vitamin K Antagonisti

VKİ : Vena Kava İnferior

V/P : Ventilasyon Perfüzyon Sintigrafisi

YOAK : Yeni Oral Antikoagülan

6DYM : Altı Dakika Yürüme Testi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hemodinamik olarak stabil olmayan olguların tanı algoritması 18

Şekil 2. Hemodinamik olarak stabil PTE olguların tanı algoritması 19

Şekil 3. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanı algoritması 22

Şekil 4. Çalışma için taranan, çalışmaya dahil edilen olguların dağılımı 26

Şekil 5. Akut pulmoner tromboemboli gelişimi ile ilgili risk faktörleri 28

Şekil 6. Akut pulmoner tromboemboli tanı anındaki semptomların dağılımları 28

Şekil 7. Akut pulmoner tromboemboli tanısı sırasında kısa dönem mortalite risk dağılımları 29

Şekil 8. Hastaların akut PTE tanı anındaki radyolojik tutulumları 29

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Pulmoner tromboemboli gelişimi ile ilişkili risk faktörleri 8

Tablo 2. Pulmoner tromboembolide görülen semptom ve bulgular 10

Tablo 3. Wells (Kanada) skorlama yöntemi 11

Tablo 4. Modifiye Geneva (Cenevre) skorlama yöntemi 12

Tablo 5. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastaların klinik özellikleri 16

Tablo 6. Pulmoner tromboemboli şiddet indeksi (PESI) ve sadeleştirilmiş formu sPESI 17

Tablo 7. Pulmoner tromboembolinin şiddeti ve erken mortalite riskinin sınıflandırılması 17

Tablo 8. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda risk faktörleri 20

Tablo 9. Altıncı dünya pulmoner hipertansiyon sempozyumunda önerilen basitleştirilmiş risk değerlendirilmesi 23

Tablo 10. Tüm hastaların sosyodemografik özelllikleri 27

Tablo 11. KTEPH hastalarının sağ kalp kateterizasyonu bulguları 30

Tablo 12. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastalarının risk değerlendirilmesi 31

Tablo 13. Kronik tromboemboli hastalarının sağ kalp kateterizasyonu bulguları 31

Tablo 14. Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar ile kronikleşen hastalarının sosyodemografik verileri karşılaştırılması 32

Tablo 15. Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar ile kronikleşen hastaların tanı anındaki NT-proBNP ve EKO bulguları 33

Tablo 16. Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar ile kronikleşen hastaların kronik PTE gelişimi ile ilişkili akut PTE tanı anındaki risk faktörleri 34

Tablo 17. Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar ile kronikleşen hastaların kronik PTE gelişimi ile ilişkili akut PTE takip sırasındaki risk faktörleri 34

1. ÖZET

Akut Pulmoner Tromboemboli Tanısı Konulan Hastalarda Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Gelişme İnsidansı Ve İlişkili Risk Faktörleri

Giriş: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), nadir görülen ama morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Tüm dünyada ve ülkemizde akut pulmoner tromboemboliden (PTE) KTEPH ve kronik tromboembolik hastalığa (KTEH) dönüş oranı ile ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Hastalık tanı anında ve takibi sırasında KTEPH gelişimi ile ilişkili bağımlı ve bağımsız risk faktörleri ise yeni yeni tanımlanmaktadır. Biz de çalışmamızda bu verileri tanımlamayı hedefledik.

Gereç ve yöntem: Mart 2017- Ocak 2020 tarihleri arasında akut PTE tanısı alan 3000 hastanın tıbbi verileri retrospektif olarak tarandı. Akut PTE tanısı alıp en az 3 ay etkin antikoagülan tedavi kullanan 195 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 62.8 ±16.5 yıldı ve %53.3'ü (n=104) kadın, %46.7'si (n:91) erkekti. En sık eşlik eden hastalık %37.9 (n:74) oranı ile sistemik hipertansiyondu. Hastaların %94.8'i (n:185) akut PTE olarak kalırken %5.2'si kronikleşti. Kronikleşen olguların 8'i (tüm olguların %4.1'i) sağ kalp kateteri ile KTEPH tanısı alırken, 2 olgu (tüm olguların % 1.1'i) ise KTEH tanısı aldı.

Kronik PTE hastalarının ortalama yaşı 69.9 ± 13.8 yıldı ve %60'ının erkek cinsiyet olduğu görüldü. Hastaların %50'si aktif sigara içicisiydi ve ortalama paket-yıl 61.4 ± 27.6 idi. En sık eşlik eden hastalık %40 (n:4) ise kronik obstruktif akciğer hastalığıydı (KOAH).

Akut PTE'den kronik PTE'ye dönüşen hastaların ilk tanı anında doppler ekokardiyografi ile sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) değerlerinin ortalama 58.0 ± 25.8 mmHg olup istatiksel olarak anlamlı derecede yüksekti **(p:0.01)**. Kronikleşen hastaların tanı anındaki sağ ventrikül/sol ventrikül oranının >1 olma oranı istatiksel olarak daha fazlaydı **(p:0.02)**.

Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar ile kronikleşen hastaların kronik PTE gelişimi ile ilişkili akut PTE tanı anındaki risk faktörleri karşılaştırıldığında; masif PTE, tekrarlayan PTE, trombolitik kullanımı, sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmesi, semptomların PTE tanısından iki hafta önce başlaması arasında her iki grupta istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kronik emboli gelişimi ile ilişkili akut PTE takip sırasındaki risk faktörleri karşılaştırıldığında; kronik PTE hastalarında NT-proBNP artışı istatiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı **(p:0.002)**.

Sonuç: Değerlendirilen kohortta PTE'de kronikleşme %5.2 iken KTEPH gelişim oranı ise %4.1 idi. Eşlik eden KOAH, sigara paket-yılı, akut PTE tanı anında ölçülen sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliği, sağ ventrikül/sol ventrikül oranının >1 olması ve akut PTE sonrası takipte NT-proBNP artışı kronik emboli gelişimi açısından risk faktörü olarak belirlendi.

Ülkemizde KTEPH ve KTEH insidansı ve ilişkili risk faktörlerini belirlemek için çok merkezli prospektif çalışmaların planlanması epidemiyolojik veri elde etmemize yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Akut pulmoner tromboemboli, Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, Kronik tromboembolik hastalık

2. ABSTRACT

The Incidence Of Development Of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension And Related Risk Factors In Patients Diagnosed With Acute Pulmonary Thromboemboli

Introduction: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare disease with high morbidity and mortality. There are limited data on the rate of conversion from acute pulmonary thromboembolism (PTE) to CTEPH and chronic thromboembolic disease (CTEH) both across the world and in Turkey. Dependent and independent risk factors associated with the development of CTEPH at the time of diagnosis and during follow-up are newly defined. In our study, we aimed to define these data.

Materials and methods: Medical data of 3000 patients diagnosed with acute PTE between March 2017 and January 2020 were reviewed retrospectively. One hundred and ninety-five patients diagnosed with acute PTE and using effective anticoagulant therapy for at least 3 months were included in the study.

Results: The mean age of the patients was 62.8 ±16.5 years, with 53.3% (n=104) females and 46.7% (n:91) males. The most common comorbid disease was systemic hypertension at 37.9% (n:74). Although 94.8% (n:185) of the patients remained acute PTE, 5.2% became chronic. Eight of the chronic cases (4.1% of all cases) were diagnosed as CTEPH with right heart catheterization, while 2 cases (1.1% of all cases) were diagnosed as CTEH.

The mean age of chronic PTE patients was 69.9 ±13.8 years, with 60% being male. Fifty percent of the patients were active smokers, and the mean pack-year was 61.4 ± 27.6. The most common comorbidity was chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 40% (n:4) of research participants.

The mean systolic pulmonary artery pressure (sPAP) values of the patients who converted from acute PTE to chronic PTE by doppler echocardiography at the time of first diagnosis were 58.0±25.8 mmHg and were statistically significantly higher (p:0.01). The rate of right ventricle/left ventricle ratio >1 at the time of diagnosis was statistically higher in patients who became chronic (p:0.02).

When the risk factors at the time of diagnosis of acute PTE associated with the development of chronic PTE in patients with acute PTE without chronicity and those with chronic PTE were compared, there was no statistically significant difference in both groups

between massive PTE, recurrent PTE, use of thrombolytics, development of right ventricular dysfunction, and the onset of symptoms two weeks before the diagnosis of PTE.

When the risk factors associated with the development of chronic embolism during acute PTE follow-up were compared, NT-proBNP increase was statistically significantly higher in patients with chronic PTE (p:0.002).

Conclusion: In the evaluated cohort, the chronicity of PTE was 5.2%, while the rate of development of CTEPH was 4.1%. Concomitant COPD, pack-years of cigarettes, elevated systolic pulmonary artery pressure measured at the time of diagnosis of acute PTE, right ventricle/left ventricle ratio >1, and NT-proBNP increase in follow-up after acute PTE were determined as risk factors for the development of chronic embolism.

Planning multicenter prospective studies to determine the incidence of CTEPH and CTEH and associated risk factors in Turkey will help us to obtain epidemiological data.

Key words: Acute pulmonary thromboembolism, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Chronic thromboembolic disease

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE), pulmoner arter ve/veya dallarının trombüs ile tıkanması sonucu gelişen mortalitesi yüksek bir hastalık tablosudur. Genellikle derin ven trombozunun komplikasyonu olarak gelişir. Myokard enfarktüsü ve inmeden sonra tüm dünyada en sık görülen 3.cü vasküler ölüm nedenidir (1). Epidemiyolojik çalışmalarda, PTE yıllık vaka oranları 100,000 kişi başına 39-115 arasında değişmektedir (2).

Pulmoner tromboemboli klinikte yaygın olarak rastlanılan erken teşhis ve tedavi ile önlenebilen bir hastalıktır. Pulmoner tromboembolide tanı klinik kuşku ile başlar. Özellikle dispne ve taşikardi ile başvuran, akciğer grafisi normal bulunan ve bu durumu başka bir hastalık ile açıklanamayan hastalarda PTE akla gelmelidir. Tanı için altın standart pulmoner anjiografidir ancak invazif bir yöntem olduğu için yerini "Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi" (BTPA) almıştır (3).

Pulmoner tromboemboli kronikleştiğinde sekonder pulmoner hipertansiyona yol açabilmektedir ve pulmoner hipertansiyon sınıflamasında kendine ait Grup IV'de yer almaktadır. Pulmoner hipertansiyonun alt sınıflarından biri olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH); masif, tekrarlayan ve/veya organize olan trombüslerin pulmoner damarları tıkayarak, pulmoner mikrovasküler yatakta yeniden biçimlenme sonucunda oluşan prognozu kötü bir hastalıktır. Zamanla pulmoner vasküler direnç (PVR) artarak sağ kalp yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilir (4).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun toplum genelindeki insidansı %0.57, bu oran idiyopatik PTE geçiren hastalarda ise %3.5'tir. Semptomatik PTE atağından sonraki ilk iki yılda KTEPH kümülatif insidansı farklı yayınlarda %0.1 ile %9 olarak bildirilmiştir. KTEPH hastalarının yarısına yakın grupta klinik belirti veren emboli öyküsünün olmaması gerçek insidans ve prevalansının belirlenmesini güçleştirmektedir.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona özgün fizik muayene bulgusu ve semptom ne yazık ki yoktur. "*Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanısı kimde akla gelmelidir?*" sorusunun cevabını ararken hekimlerin klinik şüphe ve tanının doğrulanmasından oluşan iki aşamaya ihtiyacı vardır. Ayrıca KTEPH tanımı iki komponenti içinde barındırır.

- İlki kronik trombüstür ve şüphe için V/P sintigrafisi kullanılır. Tanıyı doğrulamak için ise BTPA ve/veya konvansiyonel anjiyografi gereklidir.

- İkinci komponent ise pulmoner hipertansiyondur ve şüphe için dopler ekokardiyografi kullanılırken, kesin tanı için sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapılmalıdır. KTEPH tanısı için ortalama pulmoner arter basıncı PAB ≥25 mmHg, pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) ≤15 mmHg, PVR 3 Wood ünitesinden (WU) büyük olmalıdır. 2018 Dünya pulmoner hipertansiyon zirvesinde ortalama pulmoner arter basıncı 20-25 mmHg arasında olan hastalar ise KTEH (Kronik Tromboembolik Hastalık) olarak tanımlanmıştır. Bu ara değerin aşikar KTEPH'e dönüşüp dönüşmeyeceği bugun için net olarak bilinmemektedir. Çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Bu tez çalışmamızda Mart 2017- Ocak 2020 tarihleri arasında akut PTE tanısı alıp "Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı" kliniğinde düzenli takibi olan hastaların verileri geriye dönük incelendi.

Bu tez çalışmamızda amaçlarımız:

1. Akut PTE'den KTEH ve KTEPH'e dönüş oranını belirlemek
2. Bu hastalarda hastalık tanı anında ve takip sırasında bağımlı ve bağımsız risk faktörlerini belirlemektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Pulmoner Tromboemboli Tanım

Pulmoner tromboemboli, pulmoner arter ve/veya dallarının trombüs ile tıkanması sonucu gelişen mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Genellikle derin ven trombozunun komplikasyonu olarak gelişir. Klinik olarak asemptomatik olgulardan kardiyopulmoner arreste kadar değişen bir hastalıkla karşımıza çıkabilir. Mortaliteyi belirleyen temel sorun hemodinamik insitabilitedir.

4.2. Epidemiyoloji

Pulmoner tromboemboli, miyokard enfarktüsü ve inmeden sonra en sık görülen 3.cü vasküler ölüm nedenidir (1). Epidemiyolojik çalışmalarda, PTE yıllık vaka oranları 100,000 kişi başına 39-115 arasında değişmektedir (2). Ancak semptom vermeyen ve tanı konulmadan kaybedilen olgular olduğu düşünülürse insidansın daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e kadar düşmektedir (3).

Pulmoner tromboemboli, yaş ilerledikçe artar (4). Cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde doğurgan yaş grubundaki kadınlarda hamilelik ve oral kontraseptifler kullanımı sebebiyle daha sık görülmektedir. Diğer taraftan 4. dekattan sonra erkek cinsiyette daha sık görülür (5, 6).

Mevsim olarak sonbahar ve kış aylarında atmosferik basıncın yüksek olması nedeniyle daha sık görülür (7, 8). Pulmoner tromboemboli olgularının ailelerinde de risk artmaktadır, öyle ki kardeşler arasında 3 kat daha sık görülmektedir (9, 10).

4.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Pulmoner tromboemboli, kalıcı risk faktörleri ile geçici risk faktörlerinin birbiri ile etkileşmesi sonucu gelişir. Pulmoner tromboemboli gelişimi ile ilişkili risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir (11).

Tablo 1. Pulmoner tromboemboli gelişimi ile ilişkili risk faktörleri

Güçlü risk faktörleri	Orta risk faktörleri	Zayıf risk faktörleri
1-Alt ekstremite kırığı 2-Kalp yetmezliği veya atriyal fibrilasyon / çarpıntı nedeniyle hastaneye yatış (önceki 3 ay içinde) 3-Kalça veya diz protezi 4-Majör travma 5-Miyokard enfarktüsü (önceki 3 ay içinde) 6-Önceki VTE 7-Omurilik yaralanması	1-Artroskopik diz cerrahisi 2-Otoimmün hastalıklar 3-Kan nakli 4-Santral venöz katater 5-İntravenöz kateterler 6-Kemoterapi 7-Konjestif kalp yetmezliği veya solunum yetmezliği 8-Eritropoez uyarıcı ajanlar 9-Hormon replasman tedavisi 10-İn vitro fertilizasyon 11-Oral kontraseptif tedavi 12-Doğum sonrası dönem 13-Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu) 14-İnflamatuar barsak hastalığı 15-Kanser (metastatik hastalıkta en yüksek risk) 16-Paralitik inme 17-Yüzeysel ven trombozu 18-Genetik faktörler (Trombofili)	1-Yatak istirahati > 3 gün 2-Diyabetes mellitus 3-Sistemik hipertansiyon 4-İmmobilite 5-İleri yaş 6-Laparoskopik cerrahi 7-Obezite 8-Gebelik 9-Varisli damarlar

VTE: Venöz tromboemboli
2019 ESC Akut PTE Tanı ve Tedavi Kılavuzundan revize edilerek hazırlanmıştır.

Maligniteler de PTE için önemli risk faktörüdür. Maligniteler; kendileri, uygulanan tedaviler (cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi) ve uzamış immobilizasyon nedeniyle PTE riskini artırırlar. Maligniteler içerisinde en yüksek riskli gruplar; pankreas, akciğer, mide, beyin kanseri ve hematolojik malignitelerdir (12, 13).

Pulmoner tromboemboli riski, gebelikte beş kat artmıştır. Risk çoğul gebeliklerde, 35 yaşın üstünde gebe kalanlarda ve preeklampsi gelişenlerde daha yüksektir (14).

Östrojen içeren oral kontraseptif ajanlar PTE riskini arttırmaktadır, bu yüzden PTE açısından yüksek riskli grupta sadece progesteron içeren preparatlar düşünülmelidir. Hormon replasman tedavisi alanlarda da risk artmaktadır (14).

Enfeksiyonlarda da risk artmaktadır. Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve HIV en yüksek riske sahip enfeksiyon gruplarıdır (15-17).

Kullanılan ilaçlar da PTE gelişim riskini arttırabilir. Nonsteroid anti inflamatuar ilaç kullanımında riskin 2 kat arttığına dair bilgiler literatürde karşımıza çıkmaktadır (18). Sistemik kortikosteroid kullanılmasının da riski 3 kat arttırdığı gösterilmiştir (19). Statin kullanımının ise PTE riskini azalttığına ilişkin yayınlar vardır (20).

Genetik faktörler de PTE riskinde artışa neden olmaktadır. Bu faktörler: Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu, protrombin G 21210A mutasyonu, antifosfolipid antikor sendromu, artmış faktör VIII ile faktör IX, hiperhomosisteinemi, protein C, protein S ve antitrombin III eksikliğidir. Bunlar arasında en sık görülen Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu, protrombin G 21210A mutasyonudur (21, 22).

4.4. Pulmoner Tromboemboli Patofizyoloji

Pulmoner tromboembolide görülen patofizyolojik değişiklikler aşağıda belirtilmiştir.

- **Enfarktüs:** Hastaların yaklaşık %10'unda trombüs, segmental ve subsegmental damarlara yerleşerek pulmoner enfarktüse neden olabilir (23). Hastalarda plevra etkilenimine bağlı plöretik göğüs ağrısı ve hemoptizi olma olasılığı daha yüksektir.

- **Anormal gaz değişimi:** Pulmoner vasküler yatağın mekanik veya fonksiyonel olarak tıkanması sonucu ventilasyon/perfüzyon oranı değişmektedir bu da hipoksemiye neden olmaktadır.

- **Kardiyovasküler sistem:** Vasküler yatağın trombüs ile fiziksel obstrüksiyonu ve pulmoner arterin hipoksemiye bağlı vazokonstriksiyonu nedeniyle pulmoner vasküler direnç (PVR) artar. Artan PVR sağ ventrikül çıkışını engeller ve sağ ventrikül dilatasyonuna ve interventriküler septumun düzleşmesine neden olur. Hem sağ ventrikül dilatasyonu hem de sağ ventrikülden azalan kan akımı sonucu sol ventrikül ön yükü azalır ve böylece sol ventrikül kardiyak output düşer sonuçta hipotansiyon gelişir (24).

4.5. Pulmoner Tromboemboli Klinik Belirti ve Bulguları

Pulmoner tromboembolide semptom ve bulguların özgün olmaması nedeniyle erken dönemde tanı konulması ne yazık ki güçleşmektedir. Bu nedenle tanı konulması için öncelikle hastalıktan kuşkulanılmalıdır. Klinik bulgular, asemptomatik olgudan masif emboli sonucu ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir. Ani gelişen dispne ve takipne en sık rastanılan semptom ve bulgudur. Bunun yanında batıcı tarzda göğüs ağrısı (plöretik vasıfta), hemoptizi, çarpıntı ve öksürük diğer sık semptomlar arasında yer alır. Pulmoner tromboemboliye ilişkin başlıca semptom ve bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir (25).

Tablo 2. Pulmoner tromboembolide görülen semptom ve bulgular

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

DVT: Derin Ven Trombozu
2021 Türk Toraks Derneği PTE Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporundan revize edilerek hazırlanmıştır.

Senkop, PTE olgularının %9-35'inde görülebilmektedir. Pulmoner tromboembolinin nadir görülen ama önemli bir bulgusu olup, emboli daha çok pulmoner arterin ana dallarına yerleştiğinde gerçekleşir (26). İleri derecede azalmış hemodinamik rezervin göstergesi olabilir. Pulmoner arterin distal dallarında olan embolilerde enfarktüs gelişme olasılığı daha yüksek olup hemoptizi bu hastalarda daha fazla görülür.

4.6. Pulmoner Tromboemboli Klinik Olasılık Değerlendirilmesi

Pulmoner tromboemboli risk faktörleri, semptomlar ve bulgular ile kombine edilerek klinik olasılık hesaplanmasında skorlamalar oluşturulmuştur. Bunlardan en yaygın olarak kullanılan

Wells (Kanada) ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlamalarıdır. Bu skorlamalar klinik olarak uygulanma kolaylığı açısından basitleştirilmiştir.

Wells skorlaması ilk olarak 2000 yılında Wells ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş olup Tablo 3'de gösterilmiştir (25).

Tablo 3. Wells (Kanada) skorlama yöntemi

Bulgu	**Orijinal versiyon**	**Basitleştirilmiş versiyon**
DVT semptom ve bulguları varlığı	3 puan	1 puan
Alternatif tanı olasılığı düşük	3 puan	1 puan
Taşikardi (>100/dk)	1,5 puan	1 puan
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5 puan	1 puan
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	1,5 puan	1 puan
Hemoptizi	1 puan	1 puan
Kanser varlığı	1 puan	1 puan

Wells
<2 puan: Düşük olasılık
2-6 puan: Orta olasılık
>6 puan: Yüksek olasılık

Basitleştirilmiş Wells
0-1 puan: PTE olası değil
≥ 2 puan: PTE olası

≤ 4 puan: PTE olası değil
>4 puan: PTE olası

DVT: Derin ven trombozu PTE: Pulmoner tromboemboli

2021 Türk Toraks Derneği PTE Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporundan revize edilerek hazırlanmıştır.

Cenevre skorlama yöntemi ilk olarak 2001 yılında oluşturulmuştur. Sonrasında yeniden revize edilerek 'Modifiye Cenevre Skoru' olarak adlandırılmış olup Tablo 4'te gösterilmiştir (27).

4.7. Pulmoner Tromboembolide Tanı

Pulmoner tromboemboli tanısı koymak için ilk olarak hastalıktan kuşkulanmak gerekir. Pulmoner tromboemboliye özgün semptom ve bulguların olmayışı tanı koymayı güçleştirmektedir. Tanı koymak için akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazı kullanılabilir ancak bu tetkikler kesin tanı için kullanılamazlar diğer ayırıcı hastalıkların dışlanmasında faydaları vardır.

Tablo 4. Modifiye Geneva (Cenevre) skorlama yöntemi

Bulgu	Orijinal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
Geçirilmiş PTE veya DVT öyküsü	3 puan	1 puan
Kalp hızı:75-94/dk	3 puan	1 puan
Kalp hızı:≥ 95/dk	5 puan	2 puan
Son 1 ay içerisinde geçirilmiş cerrahi veya fraktür öyküsü	2 puan	1 puan
Hemoptizi	2 puan	1 puan
Aktif kanser	2 puan	1 puan
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3 puan	1 puan
Alt ekstremitede palpasyonla ağrı veya tek taraflı ödem	4 puan	1 puan
Yaş >65	1 puan	1 puan

Modifiye Geneva	**Basitleştirilmiş Geneva**
0-3 puan: Düşük olasılık	0-1 puan: Düşük olasılık
4-10 puan: Orta olasılık	2-4 puan: Orta olasılık
≥11 puan: Yüksek olasılık	≥5 puan: Yüksek olasılık
0-5 puan: PTE olası değil	0-2 puan: PTE olası değil
≥6 puan: PTE olası	≥3 puan: PTE olası

DVT: Derin ven trombozu. PTE: Pulmoner tromboemboli
2021 Türk Toraks Derneği PTE Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporundan revize edilerek hazırlanmıştır.

4.7.1. Elektrokardiyografi

Pulmoner tromboemboli olgularında EKG bulguları non spesifik olup diğer ayırıcı tanıları ekarte etmek için de kullanılabilir. En sık görülen EKG bulgusu sinüs taşikardisidir. En özgül EKG bulgusu S1Q3T3 paternidir (28).

4.7.2. Akciğer Grafisi

Pulmoner tromboembolili hastalarının akciğer grafisi bulguları non spesifiktir. Olguların %20-40'ında ise akciğer grafisi normal olarak karşımıza çıkabilir. Pulmoner tromboembolide görülen akciğer grafisi bulguları; çizgisel atelektazi, plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü), plevra sıvısı, diyafragma yükselmesi, pulmoner arter genişlemesi, ani damar kesilmesi, sağ

ventrikül genişlemesi ve lokal damarlanma azalışı ile giden saydamlık artışı (Westermark işareti).

4.7.3. Arter Kan Gazı

Tipik olarak PTE hastalarının çoğunda hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır (23). Solunumsal alkaloz PTE'ye spesifik olmayıp gebelik, sepsis, pnömoni gibi diğer hastalıklarda da görülebilir. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir.

4.7.4. D-Dimer

Pulmoner tromboemboli düşündüğümüz hastada en sık başvurulan laboratuar tetkikleri arasında D-Dimer yer almaktadır. Fibrin yıkım ürünü olan D-Dimer'in duyarlılığı yüksek ama özgüllüğü düşüktür (29). D-Dimer PTE dışında ileri yaş, kanser, sepsis gibi ciddi enfeksiyonlar, gebelik ve travma gibi durumlarda da yüksek bulunabilir (30).

Testin normal standart eşik değeri Elisa yöntemine göre 500 ng/mL'dir. İleri yaşlarda testin özgüllüğü azalmasından dolayı 50 yaş üstü hastalarda yaşa göre düzeltilmiş D-Dimer değeri (yaşx10 ng/mL) kullanılması önerilmektedir. Klinik olarak düşük veya orta riskli hastalarda D-Dimer negatifliği PTE dışlamak için kullanılabilir. Klinik olasılık ve D-Dimer birlikte değerlendirildiğinde, tanı için ileri işlemler %30 oranında azaltılabilir (31). Pulmoner tromboemboli klinik olasılığı yüksek olan olgularda ise kullanımı tanıyı dışlama amaçlı ölçümü önerilmemektedir.

4.7.5. Kardiyak Biyobelirteçler

Kardiyak biyobelirteçler PTE tanısında kullanılmazlar ancak kısa dönem sağ kalım belirlenmesinde önemli bir yere sahiptirler. Sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren biyobelirteçler:

- Beyin natriuretik peptit (BNP) veya alt grubu olan N-Terminal (NT)-proBNP
- Kalp kası hasarını gösteren;
  - ✓ Troponin I,
  - ✓ Troponin T ve
  - ✓ "Heart-type fatty acid-binding protein" (H-FABP)

Bu değerlerin yüksek olması erken ölüm riski ve kötü prognozla ilişkilidir (32, 33).

4.7.6. Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi

Pulmoner tromboemboli ayırıcı tanısından şüphenilen hastalarda V/Q sintigrafisi tanıya yönelik görüntüleme yöntemlerindendir. Hem radyasyon dozunun düşük olması, hem de kontrast madde kullanılmadığından dolayı özellikle gebelerde, kontrast maddeye karşı alerjisi olanlarda, ciddi böbrek yetmezliği olanlarda pulmoner BT anjiyografiye alternatif olarak tercih edilebilir. Duyarlılığı %80' in üzerinde ve özgüllüğü %90' ın üzerinde tespit edilmiştir. Ayrıca duyarlılığı ve özgüllüğü arttırmak için Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) kullanılabilir (34, 35).

4.7.7. Pulmoner Anjiografi

Pulmoner anjiografi (PA) periferik bir damardan katater yardımıyla girilerek önce sağ atrium-ventrikül sonrasında pulmoner arter ve dallarının görülmesini sağlayan invazif yöntemdir. Pulmoner tromboemboli tanısında altın standart olan invazif yöntemdir. Benzer sonuç veren ve daha az invazif olan pulmoner BT anjiyografinin son yıllarda kullanımı oldukça artmıştır ve PA'nin yerini almıştır (36).

4.7.8. Bilgisayarlı Tomografi –Pulmoner Anjiografi

Bilgisayarlı Tomografi–Pulmoner Anjiografi (BTPA) son yıllarda PTE tanısı koymak için ilk seçilecek yöntem haline gelmiş olup pulmoner arter yatağındaki trombüsü subsegmental düzeye kadar gösterebilir. BTPA'da pulmoner arterlerdeki trombüs kontrast madde verildikten sonra yapılan çekimde dolum defekti şeklinde görülür. Kontrastlı çekim için böbrek fonksiyonları önemlidir, kreatinin klirensi 50 mL/dakika altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olup klinik olasılık skorları ile eş zamanlı kulanıldığında duyarlılığı %96 kadar çıkabilir (36). Pulmoner tromboemboliyi göstermesinin yanında akciğer parankimi, mediasten ve plevral patolojileri de gösterdiği için ayırıcı tanılar için de kullanılabilir. Ayrıca prognoz hakkında da bilgi vermesi açısından değerli bir görüntüleme yöntemidir.

Bilgisayarlı Tomografi–Pulmoner Anjiografide sağ yetmezliği gösteren bulgular interventriküler septumun düzleşmesi, sağ ventrikül/sol ventrikül oranının artması (aksiyel düzlemde 1'in üzerine çıkması) ve kontrast maddenin inferior vena kava ve hepatik venlere geri kaçması sağ kalp yetmezliğinin özelliklerindendir. Sağ ventrikül/sol ventrikül oranının >1/1 olması durumunda 30 günlük mortalite riski artar.

4.7.9. Manyetik Rezonans Anjiografi

Manyetik rezonans anjiyografide gadolinum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilerek pulmoner arterler içinde trombüs doğrudan gösterilebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda, kontrast madde alerjisi olanlarda ve gebelerde BTPA'ya alternatif olabilir. Hem duyarlılığın düşük olması hem de hareket artefaktlarından dolayı görüntüleme sorunları nedeniyle BTPA'dan daha az kullanılır (37).

4.7.10. Alt Ekstremite Venöz Dopler Ultrasonografi

Pulmoner tromboemboli büyük oranda alt ekstremitedeki derin bacak venlerindeki trombozdan kaynaklanmaktadır. Ultrasonografi DVT için > %70 duyarlılığa ve %95 özgüllüğe sahiptir (62-63). Kontrast madde alerjisi, böbrek yetmezliği, gebelik gibi BTPA çekilemeyen hastalarda ultrasonografi PTE tanısına destek olması için kullanılabilir. Proksimal bir DVT bulunması, daha fazla test yapılmadan antikoagülan tedavi başlanması için yeterli kabul edilir (38).

4.7.11. Ekokardiyografi

Pulmoner tromboemboli tanılı hastalarda ekokardiyografide; sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ atriyumda trombüs, septal duvarın paradoksal haraketi (sola deviasyonu), pulmoner hipertansiyon ve patent foromen ovale görülebilir. Sağ ventrikül dilatasyonu (RV/LV ≥1) mortalite ile ilişkisi tespit edilmiştir (39). Pulmoner tromboemboli şüphesi olan ve hemodinamik olarak stabil hastalarda rutin olarak EKO yapılmasına gerek yoktur. Diğer taraftan PTE şüphesi olan ve hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda BTPA çekilemiyorsa trombolitik kararında yardımcı olabilir (40). Ayrıca PTE ile karışabilecek bazı durumların (aort diseksiyonu, miyokard enfarktüsü, perikardiyal tamponad, kardiyojenik şok) ayırt edilmesinde kullanılabilir.

4.8. Prognostik Değerlendirme Stratejisi

Pulmoner tromboemboli tanısı konulan hastalarda uygun tedavi verilmesi ve prognozu belirlemek (30 günlük mortalite) için risk sınıflaması yapılması gerekmektedir. Amaç yüksek riskli hastaları erken dönemde tespit edip reperfüzyon tedavisinin en kısa sürede başlanmasıdır. Bu risk sınıflamasına göre hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadırlar. PTE tanısı konulan hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar yüksek riskli olarak tanımlanır. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastaların klinik özellikleri Tablo 5' de tanımlanmıştır (11).

Tablo 5. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastaların klinik özellikleri

Kardiyak arrest	Obstrütif şok	İnatçı hipotansiyon
KPR gereksiniminin olması	SKB < 90mmHg veya SKB'yi ≥ 90 mmHg tutmak için vazopressör tedavi gereksinimi ve End organ hipoperfüzyonu (şuur değişikliği, soğuk nemli deri, oligürü/anüri, artmış serum laktat düzeyi)	SKB < 90mmHg veya bazal SKB değerinde ≥ 40 mmHg düşüş olması ve Hipotansiyonun 15 dakikadan uzun sürmesi ve yeni gelişen aritmi, hipovolemi veya sepsise bağlı olmaması

KPR: Kardiyopulmoner resüsitasyon SKB: Sistolik kan basıncı
2019 ESC Akut PTE Tanı ve Tedavi Kılavuzundan revize edilerek hazırlanmıştır.

Günümüzde en sık kullanılan prognostik skorlama yöntemi pulmoner tromboemboli ağırlık indeksi (PESI) ve sadeleştirilmiş formu sPESI'dir (Tablo 6). Pulmoner tromboemboli ağırlık indeksi ve sPESI'nin30 günlük mortaliteyi öngörmede benzer prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (41).

Tablo 6. Pulmoner tromboemboli şiddet indeksi (PESI) ve sadeleştirilmiş formu sPESI

Bulgu	Orijinal form	Sadeleştirilmiş form
Yaş	Yaşı /yıl	Eğer yaş >80 ise +1
Erkek cinsiyet	+ 10 puan	
Kanser	+ 30 puan	+ 1
Kronik kalp yetmezliği Kronik akciğer hastalığı	+10 puan +10 puan	(ikisinden biri varsa +1 puan)
Kalp hızı ≥ 110 atım/dakika	+20 puan	+1
Sistolik kan Basıncı <100mmHg	+30 puan	+1
Solunum sayısı >30/dakika	+20 puan	
Vücut ısısı <36°C	+20 puan	
Şuur değişikliği	+60 puan	
Arteriyel oksihemoglobin saturasyonu < %90	+20 puan	+1

PESI

Düşük risk
Sınıf I: ≤ 65 puan
Sınıf II: 66-85 puan

Yüksek risk
Sınıf III:86-105 puan
Sınıf IV:106-125 puan
Sınıf V:>125 puan

sPESI

Düşük risk:0 puan
Yüksek risk:≥1 puan

2021 Türk Toraks Derneği PTE Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporundan revize edilerek hazırlanmıştır.

Pulmoner tromboembolinin şiddeti ve erken mortalite riskinin sınıflanması Tablo 7'de özetlenmiştir (11).

Tablo 7. Pulmoner tromboembolinin şiddeti ve erken mortalite riskinin sınıflandırılması

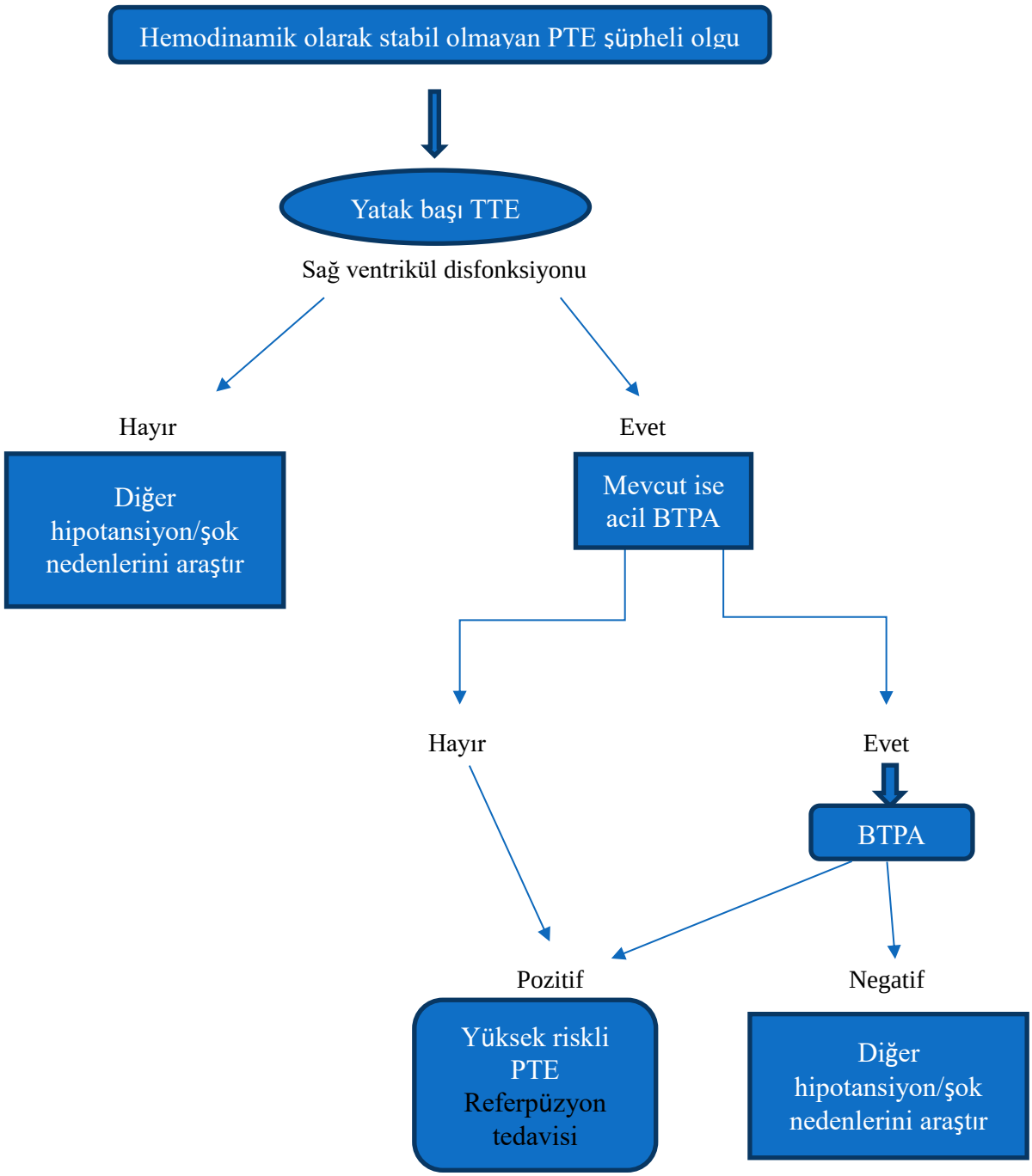
Erken mortalite riski		Risk belirteçleri			
		Hemodinamik instabilite	**PTE şiddetinin klinik parametleri ve/veya komorbidite: PESI sınıf III-V veya sPESI≥1**	**TTE veya BTPA'da sağ ventrikül işlev bozukluğu**	**Artmış kardiyak troponin seviyeleri**
Yüksek		+	+	+	+
Orta	**Orta -yüksek**	-	+	+	+
	Orta -düşük	-	+	Birisi (+) ya da ikisi de (-)	
Düşük		-	-	-	Opsiyonel tetkiktir, istendi ise negatif olmalıdır

TTE: Transtorasik ekokardiyografi PTE: Pulmoner tromboemboli BTPA: Bilgisayarlı Tomografi – PulmonerAnjiografi
PESI: Pulmoner tromboemboli şiddet indeksi sPESI: Basitleştirilmiş pulmoner tromboemboli şiddet indeksi
2019 ESC Akut PTE Tanı ve Tedavi Kılavuzundan revize edilerek hazırlanmıştır.

4.9. Riske Göre Tanı Stratejileri

4.9.1. Hemodinamik Olarak Stabil Olmayan PTE Şüpheli Olgu

Hemodinamik olarak stabil olmayan olguların tanı algoritması Şekil 1'de özetlenmiştir (11).



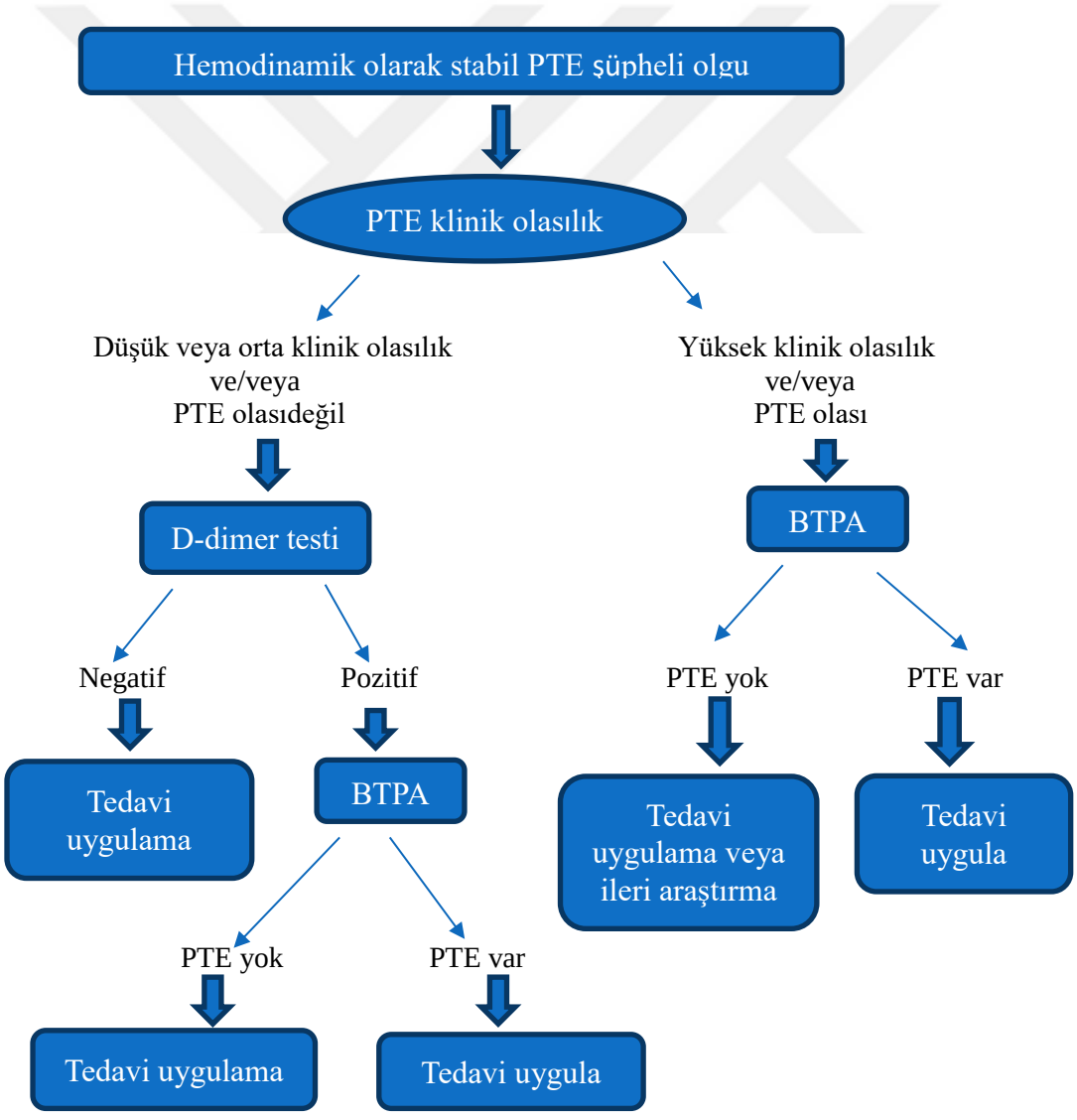
TTE: Transtorasik ekokardiyografi PTE: Pulmoner tromboemboli BTPA: Bilgisayarlı Tomografi–Pulmoner Anjiografi

Şekil 1. Hemodinamik olarak stabil olmayan olguların tanı algoritması

Hemodimamik olarak stabil olmayan PTE olguları yüksek riskli olarak kabul edilmekte olup tüm PTE olgularının %5'ini oluşturaktadır. Hastaneye yatıştan sonra ilk 1 saatte %15-50 mortaliteye sahiptir (42). Hemodinamik olarak stabil olmayan PTE kuşkulu hastalarda hızlı karar vermek önemlidir. Yatak başı TTE bu hastalarda en yararlı ve ilk uygulanacak testtir. TTE ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan hastalarda acil olarak BTPA yapılmalıdır, PTE doğrulanırsa hemen reperfüzyon tedavisine başlanmalıdır. Eğer BTPA çekilemiyorsa yine de hastaya reperfüzyon tedavisi başlanmalıdır.

4.9.2. Hemodinamik Olarak Stabil PTE Şüpheli Olgu

Hemodinamik olarak stabil PTE olguların tanı algoritması Şekil 2'de özetlenmiştir (11).



PTE: Pulmoner tromboemboli BTPA: Bilgisayarlı Tomografi–PulmonerAnjiografi

Şekil 2. Hemodinamik olarak stabil PTE olguların tanı algoritması

Akut PTE olgularının %95' lik kısmını hemodinamik olarak stabil grup oluşturur ve bunların %10' unda erken hemodinamik bozulma gerçekleşebilir (43). Bu hastalarda klinik skorlama uygulamaları kullanıldıktan sonra ilk istenecek laboratuar testi D-Dimerdir. Düşük ve orta klinik olasılığa sahip hastalarda normal D-Dimer değeri PTE dışlanmasında kullanılır. Yüksek klinik olasılığı olan hastalarda ise yukarıda da değinildiği gibi D-Dimer istenmesi önerilmemektedir. Yüksek klinik olasılıklı olgularda ve orta-düşük klinik olasıklı fakat D-Dimer pozitif olan olgularda BTPA istenmelidir.

4.10. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), organize olmuş trombüslerin pulmoner damarları tıkaması ve kan akımını bozmasına bağlı pulmoner yatağın yeniden şekillenmesine yol açan prognozu kötü bir hastalık tablosudur. Pulmoner hipertansiyonun sınıflamasında Grup IV olarak kendine ayrı bir yer bulmuştur. Pulmoner damarların tıkanmasına bağlı zamanla PVR ve PAB artar. Hastalık tedavi edilmediğinde giderek ilerleyerek, sağ kalp yetersizliğine neden olur ve ölüme yol açabilir (18). Birçok özelliği ile pulmoner arteriyel hipertansiyona benzeyen ve tek küratif tedavi şansına sahip pulmoner hipertansiyon grubunu oluşturur. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun insidansı semptomatik PTE'den sonraki 2 yıl içinde %0.1 ile %9.1 arasında değişmektedir. Aralığın bu kadar değişmesinin nedeni erken semptomların azlığı ve akut PTE'yi önceden var olan KTEPH semptomlarından ayırmanın zorluğudur. Yapılan çalışmalarda KTEPH hastalarının sadece %75'inde PTE öyküsüne rastlanmıştır (44). Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon risk faktörleri PTE tanı anında ve PTE tanı sonrası takipte olmak üzere Tablo 8'de gösterilmiştir (11).

Tablo 8. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda risk faktörleri

PTE Tanı Anında	PTE Sonrası Takipte
✓ Masif veya tekrarlayan PTE ✓ İdiyopatik PTE ✓ Trombolitik ve/veya embolektomi uygulanmamış olması ✓ BT veya TTE'de sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikül/sol ventrikül çapı >1 ✓ sPAB >60 mmHg ✓ Semptomların PTE tanısından iki hafta önce başlaması ✓ Hipotiroidizm ✓ Diyabetes mellitus tanısı olmaması	✓ Yeni veya kötüleşen dispne ✓ Sağ ventrikül hipertrofisi (EKG) ve NT pro-BNP artışı ✓ Splenektomi ✓ 0 dışı kan grupları ✓ Hidrosefaliye bağlı ventriküloatrial şant açılması ✓ Kronik inflamatuvar hastalıklar

PTE: Pulmoner tromboemboli BT: Bilgisayarlı Tomografi sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı
TTE: Transtorasik ekokardiyografi EKG: Elektrokardiyografi NT- proBNP: N-Terminal -proBrain Natriüretik Peptit
2021 Türk Toraks Derneği PTE Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporundan revize edilerek hazırlanmıştır.

4.10.1. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Semptomları

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona özgün semptom veya muayene bulgusu olmaması nedeniyle tanı koymak zordur. Semptomların başlaması ile tanı arasında ortalama 14 ay süre vardır. Egzersiz dispnesi, halsizlik ve fonksiyonel kapasite azlığı, göğüs ağrısı, egzersiz ile presenkop-senkop, boyun venöz dolgunluğu, hepatomegali, alt ekstremite ödemi görülebilen semptom ve bulgular arasında sayılabilir.

4.10.2. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Tanı Algoritması

"Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanısı kimde akla gelmelidir?" sorusunun cevabını ararken hekimlerin klinik şüphe ve tanının doğrulanmasından oluşan iki aşamaya ihtiyacı vardır.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon iki komponenti içinde barındırır.

- İlki; kronik trombüstür ve şüphe için V/P sintigrafisi kullanılır. Tanıyı doğrulamak için ise BTPA ve/veya konvansiyonel anjiyografi gereklidir.

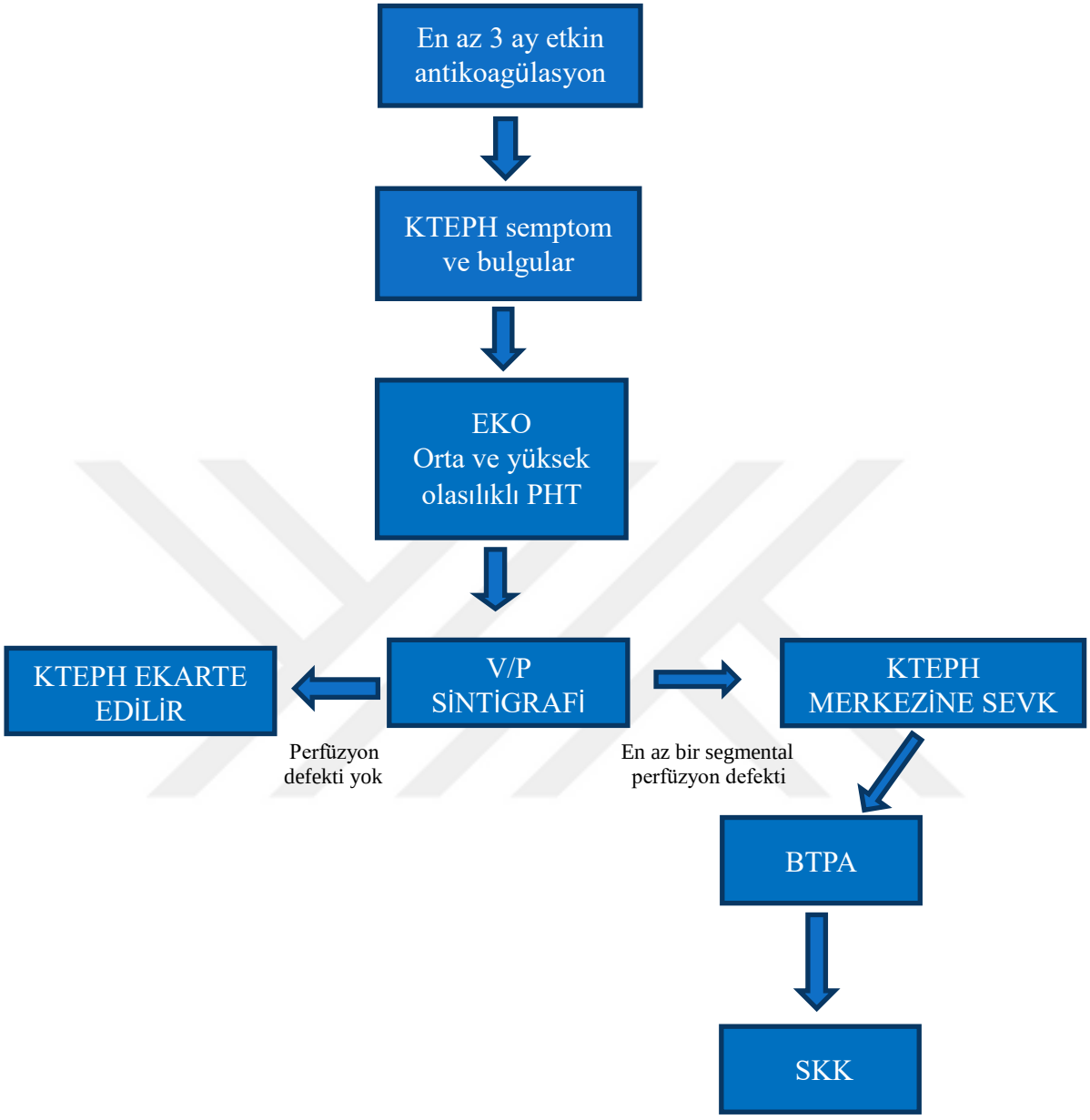
- İkinci komponent ise pulmoner hipertansiyondur ve şüphe için dopler ekokardiyografi kullanılırken, kesin tanı için sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapılmalıdır. KTEPH tanısı için ortalama pulmoner arter basıncı PAB ≥25 mmHg, pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) ≤15 mmHg, PVR 3 Wood ünitesinden (WU) büyük olmalıdır. 2018 Dünya pulmoner hipertansiyon zirvesinde ortalama pulmoner arter basıncı 20-25 mmHg arasında olan hastalar ise Kronik Tromboembolik Hastalık (KTEH) olarak tanımlanmıştır. Bu ara değerin aşikar KTEPH'e dönüşüp dönüşmeyeceği bugün için net olarak bilinmemektedir. Çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanı algoritması Şekil 3'de gösterilmiştir (11).

4.10.3. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Risk Değerlendirilmesi

Pulmoner hipertansiyon hastaları 1 yıllık mortalite yüzdeleri göz önüne alınarak; düşük (<%5), orta (%5-10) ve yüksek riskli (>10) olarak üç grupta sınıflandırılmıştır. "Altıncı Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda" prognozu belirlemek için en önemli parametrelerin Tablo 9'da gösterildiği gibi fonksiyonel kapasite, 6DYT, NT-proBNP veya BNP

düzeyleri, kardiyak indeks, sağ atriyal basınç ve venöz oksijen satürasyonun olduğu belirlenmiştir (45, 46).



KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon EKO: Ekokardiyografi PHT: Pulmoner hipertansiyon
V/P: Ventilasyon/Perfüzyon BTPA: Bilgisayarlı tomografi -Pulmoner anjiyografi SKK: Sağ kalp kateterizasyonu

Şekil 3. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanı algoritması

Tablo 9. Altıncı dünya pulmoner hipertansiyon sempozyumunda önerilen basitleştirilmiş risk değerlendirilmesi

	Prognoz faktörleri (Tahmini 1 yıllık ölüm riski)	**Düşük risk değişkenleri**	**Orta risk değişkenleri**	**Yüksek risk değişkenleri**
A	**DSÖ -FS**	I,II	III	IV
B	**6DYM (m)**	>440 m	165-440 m	<165 m
C	**NT-proBNP plazma düzeyleri (ng/l)**	BNP <50 ng/l NTproBNP<300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NTproBNP 300 - 1400 ng/l	BNP >300 ng/l NTproBNP>1400 ng/l
	Veya	veya	veya	veya
	Sağ atrial basınç (SğAB)(mmHg)	SğAB <8 mmHg	SğAB 8-14 mmHg	SğAB >14 mmHg
D	**Kardiyak İndeks(Kİ)(l/dk/ m$^{2)}$**	Kİ ≥2,5 l/dk/m^2	Kİ 2.0-2,4 l/dk/m^2	Kİ <2.0 l/dk/m^2
	Veya	veya	veya	veya
	SvO_2 (%)	SvO_2 > % 65	SvO_2 % 60-65	SvO_2 <% 60

Düşük risk	**Orta risk**	**Yüksek risk**
En az 3 düşük risk kriteri ve yüksek risk kriteri yokluğu	Düşük veya yüksek riske ilişkin tanımlar yerine getirilememiş	4 yüksek risk kriteri veya SvO_2'yi içeren en az 3 yüksek risk kriteri veya SvO_2 ve SğAB'yı içeren 2 yüksek risk kriteri

DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf 6DYM: Altı dakika yürüme mesafesi BNP: Brain Natriüretik Peptid NT -proBNP: N-Terminal -proBrain Natriüretik Peptit SğAB: Sağ atrial basınç Kİ: Kardiyak indeks SvO_2: Mikst venöz oksijen satürasyonu
2020 Türk Toraks Derneği Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporundan revize edilerek hazırlanmıştır.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Tez çalışmamızda, Mart 2017- Ocak 2020 tarihleri arasında akut PTE tanısı alıp, "Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı" tarafından düzenli takibi yapılan 195 hastanın verileri geriye dönük incelendi. Çalışmanın yapılabilmesi için, "Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan" "*İ3-186-20*" karar numaralı etik kurul onayı alındı.

5.1. Hasta Seçimi

"Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde" Mart 2017- Ocak 2020 tarihleri arasında "*I26 ICD*" tanı kodu ile işlem yapılan 3000 hastanın tıbbi verileri geriye dönük olarak tarandı. Bu hastalardan;

- Akut PTE olmayan,
- Tanısı başka merkezde konulan,
- Grup I, II, III veya V pulmoner hipertansiyon tanısına sahip hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Akut PTE tanısı alıp en az 3 ay etkin antikoagülasyon tedavi kullanan 195 hasta çalışmaya dahil edildi.

5.2. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların; kimlik bilgileri, yaşı, cinsiyeti, komorbiditeleri, sigara içme durumları, akut PTE gelişimi için risk faktörleri, eşlik eden DVT olup olmaması, akut PTE hastalarının kısa dönem mortalite risk sınıflaması, tanı anında semptomları, EKO ve BTPA, V/P sintigrafisi bulguları ve aldıkları tedaviler kaydedildi. En az üç ay süreyle etkin antikoagülasyon tedavisi alan hastaların yeniden; semptomları, EKO ve BTPA, V/P sintigrafisi bulguları değerlendiridi. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon düşünülen hastalara yapılan sağ kalp kateterizasyonu bulguları kayıt edildi. Tüm sonuçlara göre kohortumuzdaki hastalarda akut PTE sonrasında, KTEPH ve KTEH görülme oranları tanımlandı. Kronik PTE gelişimi ile ilişkili bağımlı ve bağımsız risk faktörleri belirlendi. Tüm hastaların mortalite oranları incelendi.

5.3. İstatistiksel Yöntem

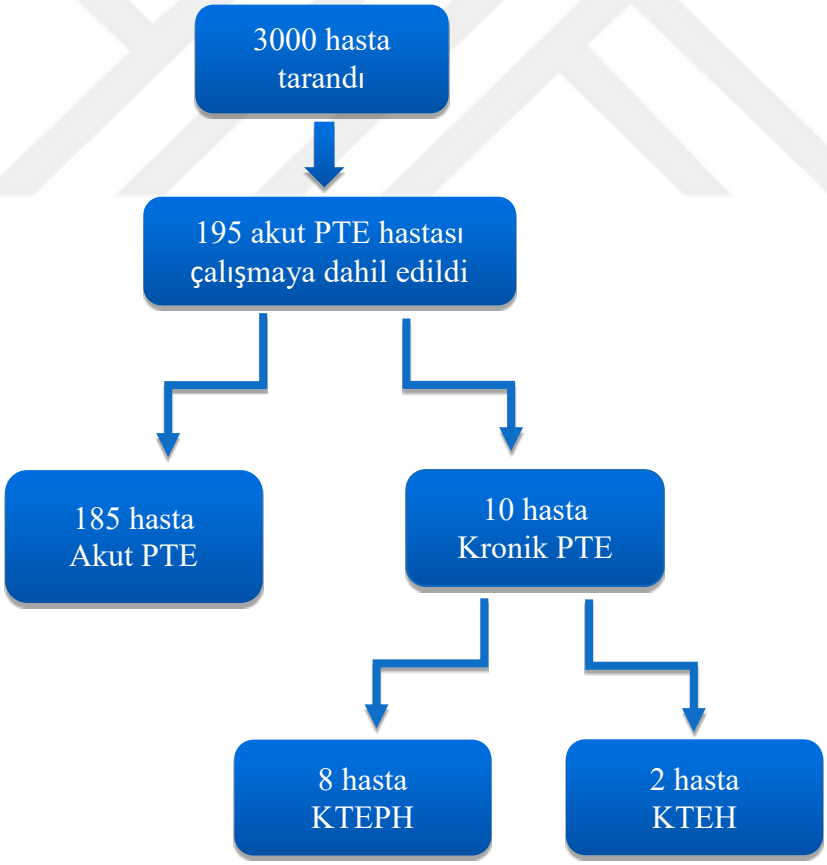
Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov Smirnov testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

6. BULGULAR

"Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde" Mart 2017- Ocak 2020 tarihleri arasında "*I26 ICD*" tanı kodu ile işlem yapılan 3000 hastanın tıbbi verileri geriye dönük olarak tarandı. Bu hastalardan;

- Akut PTE olmayan,
- Tanısı başka merkezde konulan,
- Grup I, II, III veya V pulmoner hipertansiyon tanısına sahip hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Akut PTE tanısı alıp en az 3 ay etkin antikoagülasyon tedavi kullanan 195 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların %94.8'i (n:185) akut PTE olarak kalırken %5.2'si kronikleşti. Kronikleşen olguların 8'i (tüm olguların %4.1'i) KTEPH tanısı alırken, 2 olgu (tüm olguların % 1'i) ise 2018 Nice zirvesinden yeni çıkan tanımlamaya göre KTEH tanısı aldı (Şekil 4).



Şekil 4. Çalışma için taranan, çalışmaya dahil edilen olguların dağılımı

Bu tez çalışmamızdaki 195 hastanın yaş ortalaması 62.8±16.5 yıldı (minimum 21-maksimum 93). Hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında %53.3'ü (n=104) kadın, %46.7'si

(n:91) erkekti. Aktif sigara içimi yönünden değerlendirilen hastaların %36.8'i (n:70) sigara kullanmakta idi ve sigara kullanan hastaların paket-yıl ortalaması 37.4±22.2 idi. Hastaların %38.1'inde (n:74) venöz tromboembolinin diğer komponenti olan DVT eşlik ediyordu (Tablo 10).

En sık eşlik eden hastalık %37.9 (n:74) oranı ile sistemik HT, ikinci sırada %24.1 (n:47) ile aktif maligniteler ve üçüncü sırada da %14.4 (n:28) ile tip II DM yer almaktaydı. Maligniteler içinde en sık görülen akciğer maligniteleri iken bunu gastrointestinal maligniteleri izliyordu. Romatolojik hastalık oranı %10.3 (n:20) idi ve en sık görülen romatolojik hastalık ise %45 (n:9) oranı ile romatoid artrit idi. Hava yolu hastalıklarından KOAH oranı %9.7 (n:19), astım oranı %8.7 (n:17), bronşektazi oranı %1.0 (n:2) idi (Tablo 10).

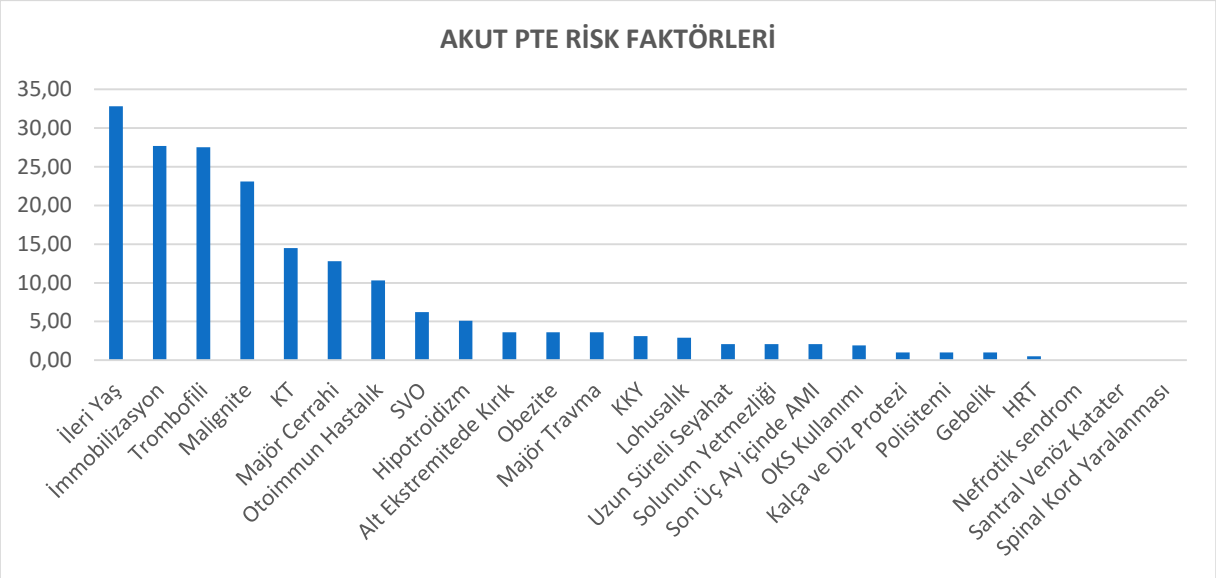
Tablo 10. Tüm hastaların sosyodemografik özelllikleri

Özellikler	**Tüm hastalar (n:195)**
Hasta yaşı (yıl)	62.8±16.5
Kadın/Erkek Cinsiyet (%)	104/91 (53.3/46.7)
Sigara içen (%)	70 (36.8)
Sigara p-yıl	37.4±22.2
DVT öyküsü (%)	74 (38.1)
Komorbiditeler (%)	
Sistemik HT	74 (37.9)
Malignite	47 (24.1)
Tip II DM	28 (14.4)
Romatolojik hastalık	20 (10.3)
KOAH	19 (9.7)
Astım	17 (8.7)
Bronşektazi	2 (1.0)

DVT: Derin Ven Trombozu HT: Hipertansiyon DM: Diyabetes Mellitus KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, akut PTE gelişimi ile ilgili risk faktörleri Şekil 5 'te gösterilmiştir. Risk faktörleri içerisinde en sık görülenin %32.8 (n:64) ile ileri yaş olduğu saptandı. Bunu %27.7 (n:54) ile immobilizasyon, üçüncü %27.5 (n:33) ile trombofili ve dördüncü sıklıkta ise %23.1 (n:45) ile malignite takip ediyordu (Şekil 5). Trombofili alt gruplarından en sık görülen, toplumda da en fazla olan Faktör V Leiden mutasyonu %45 (n:16) oranında saptandı. Bu hastaların %36.4'ü (n:12) heterozigot ve %12.1'i (n:4) ise homozigot mutasyona sahipti. İkinci sıklıkta %45.4 (n:15) oranında MTHFR gen mutasyonu görüldü. Bu hastaların %42.4'ü (n:14) heterozigot ve %3'ü (n:1) de homozigot mutasyona sahipti. Üçüncü

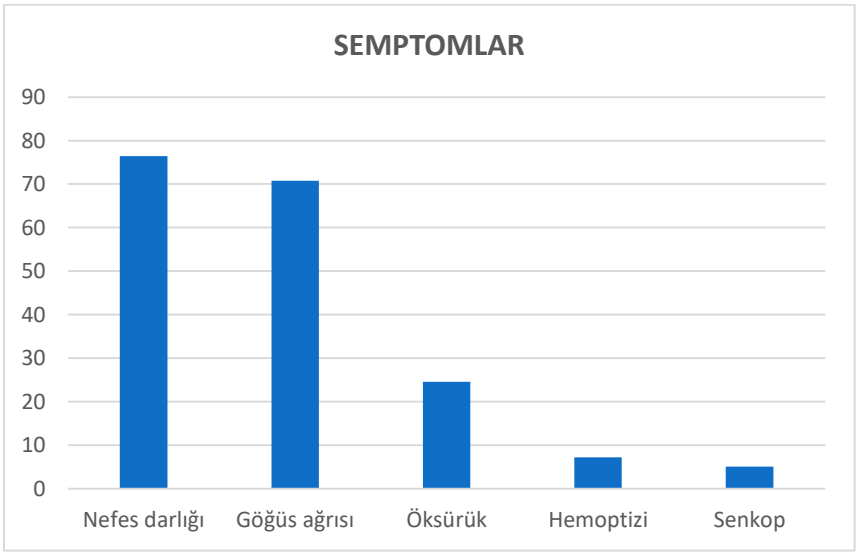
olarak protrombin gen mutasyonu %15.6 (n:5) oranıyla karşımıza çıktı ve bu grubun %12.5'i (n:4) heterozigot, %3.1'i ise (n:1) homozigot mutasyona sahipti. Antifosfolipid antikor sendromu %6.1 (n:2) hastada görülürken, çalışmaya dahil edilen hastalar arasında protein C, S ve antitrombin III eksiklikleri saptanmadı.



KT: Kemoterapi SVO: Serebrovasküler olay KKY: Konjestif kalp yetmezliği AMI: Akut miyokard enfarktüsü HRT: Hormon replasman tedavisi

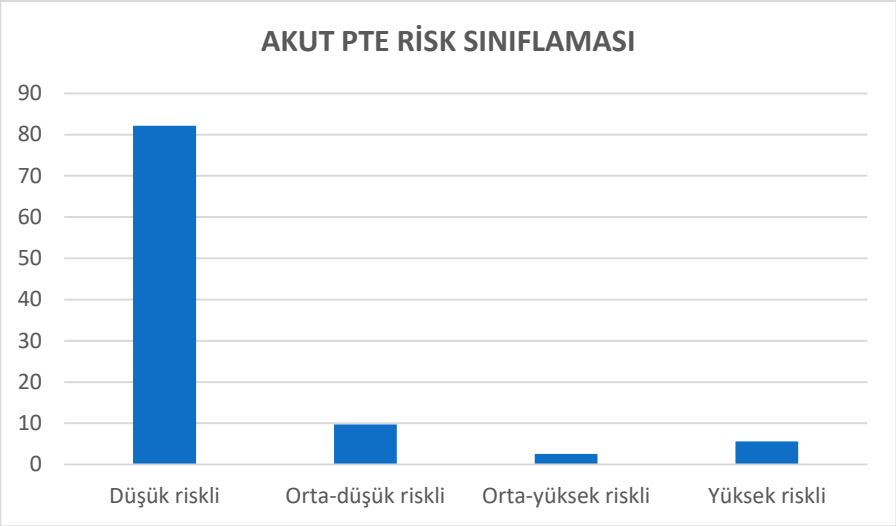
Şekil 5. Akut pulmoner tromboemboli gelişimi ile ilgili risk faktörleri

Hastaların akut PTE tanısını aldıkları dönemki semptomları Şekil 6 'da gösterilmiştir. En sık tanımlanan semptom %76.4 (n:149) ile nefes darlığı iken %70.8 (n:138) ile göğüs ağrısı ikinci en sık semptom idi. Semptomların başlamasından akut PTE tanı anına kadar geçen sürenin ortalaması 4.40±4.56 gündü.



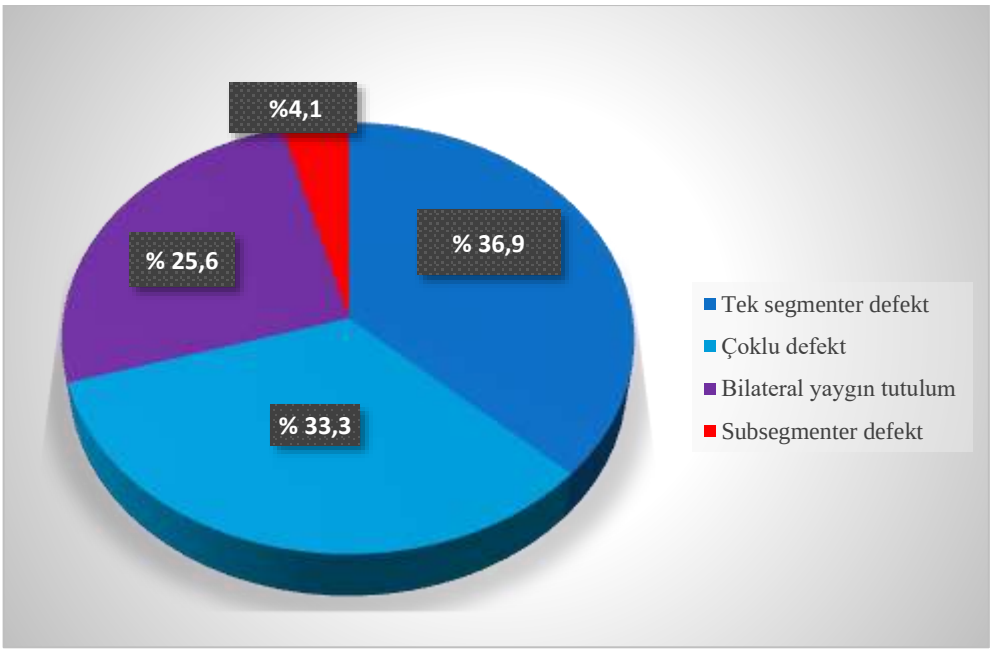
Şekil 6. Akut pulmoner tromboemboli tanı anındaki semptomların dağılımları

Akut PTE risk sınıflamasına göre hastaların; %82.1'i (n:160) düşük riskli, %9.7'si (n:19) orta-düşük riskli, %2.6'sı (n:5) orta-yüksek riskli ve %5.6'sı (n:11) yüksek riskli grupta yer almaktaydı (Şekil 7).



Şekil 7. Akut pulmoner tromboemboli tanısı sırasında kısa dönem mortalite risk dağılımları

195 hastanın 180'ine BTPA ile, 15 hastaya ise V/P sintigrafisi ile akut PTE tanısı konulmuştu. Akut PTE tanı anındaki radyolojik tutulumlara bakıldığında %36.9 (n:72) ile tek segmental defektin en sık bulgu olduğu görüldü. Çoklu defekt ise %33.3 (n:65) iken, bilateral yaygın tutulum %25.6 (n:50) oranındaydı ve hastaların %4.1'inde (n:8) subsegmental defekt saptandı (Şekil 8).



Şekil 8. Hastaların akut PTE tanı anındaki radyolojik tutulumları

Hastaların akut PTE tanı anında başlangıç tedavisi tamamlandıktan sonra idame tedavide (uzun dönem tedavide); %39.4'ünde (n:77) DMAH, %36.4'ünde (n:71) Warfarin ve %24.1'inde (47) YOAK ile tedaviye devam edildiği görüldü. 11 yüksek riskli hastanın 9'una trombolitik tedavi verilmişti.

En az üç ay etkin antikoagülasyon sonrası egzersiz dispnesi devam eden, EKO'da pulmoner arter basıncında yükselme olan ve V/P sintigrafisinde en az bir segmental perfüzyon defekti olan 12 hastaya sağ kalp kateterizasyonu yapıldı. Bu hastalardan 8'ine KTEPH ve 2'sine de KTEH tanısı konuldu. KTEPH tanısı akut PTE tanısından ortalama 9.5±4.6 ay (4-16 ay) sonra konuldu.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastalarının sağ kalp kateterizasyonu bulgularından sistolik PAB ortalaması 64.8±21.1mmHg, diyastolik PAB ortalaması 21.5±7.5 mmHg, ortalama PAB ortalaması 37.6±10.5 mmHg, PCWP ortalaması 9.6±0.8 mmHg, PVR ortalaması ise 6.4±4.1Wood ünite, mikst venöz satürasyon ortalaması %62±4.1 ve kardiyak indeks ortalaması da 2.5±0.8 l/dk/m^2 olarak saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. KTEPH hastalarının sağ kalp kateterizasyonu bulguları

SKK / **Hasta no**	**Sistolik PAB (mmHg)**	**Diyastolik PAB (mmHg)**	**Ortalama PAB (mmHg)**	**PCWP (mmHg)**	**PVR (Wood Ünite)**	**Mikst Venöz satürasyon (SvO_2) (%)**	**Kardiyak İndeks (Kİ) (l/dk/m^2)**
1	57	14	31	8	3.28	58	4.16
2	58	19	32	7	5.1	66.5	2.62
3	57	22	34	9	3.9	68	3.3
4	96	20	52	13	15	59	1.41
5	64	36	44	12	6.1	61	2.89
6	98	27	53	9	10.6	60	2
7	39	22	27	12	4.21	58	1.8
8	50	12	28	7	3.5	66	2.6
Mean ± SD (Min-Max)	64.8±21.1 (39-98)	21.5±7.5 (12-36)	37,6±10.5 (27-53)	9.6±0.8 (7-13)	6.4±4.1 (3.2-15)	62±4.1 (58-68)	2.5±0.8 (1.4-4.1)

SKK: Sağ kalp kateterizasyonu PAB: Pulmoner arter basıncı PCWP: Pulmoner kapiller wedge basıncı PVR: Pulmoner vasküler direnç SvO_2: Mikst venöz satürasyon Kİ: Kardiyak indeks

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastalarının klinik risk değerlendirmesi yapıldığında; 3 hastanın düşük risk grubunda ve 5 hastanın da orta risk grubunda yer aldığı görüldü (Tablo 12). Bu 8 olgudan 2 hastaya pulmoner endarterektomi uygulanabildi.

Tablo 12. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastalarının risk değerlendirilmesi

Prognoz faktörleri / Hasta no	DSÖ-FS	6DYM (m)	NT-proBNP (ng/l)	Sağ atrial basınç (SğAB) (mmHg)	Kardiyak İndeks(Kİ) (l/dk/m^2)	Mikst venöz satürasyon (%) (SvO_2)	Risk değerlendirilmesi
1	III	-	1833	8	4.16	58	Orta riskli
2	II	-	162	1	2.62	66.5	Düşük riskli
3	II	440	147	8	3.3	68	Düşük riskli
4	II	-	428	8	1.41	59	Orta riskli
5	III	360	135	13	2.89	61	Orta riskli
6	II	440	793	10	2	60	Orta riskli
7	III	390	194	5	1.8	58	Orta riskli
8	II	450	37	1	2.6	66	Düşük riskli

DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel sınıf 6DYM: Altı Dakika Yürüme Mesafesi NT- proBNP: N-Terminal -proBrain Natriüretik Peptit SğAB: Sağ atrium basıncı Kİ: Kardiyak indeks SvO_2:Mikst venöz satürasyon

Kronik tromboemboli hastalarının sağ kalp kateterizasyonu bulgularına bakıldığında; sistolik PAB ortalama değerlerinin 32.5±2.1mmHg, diyastolik PAB ortalama değerinin 13±4.2 mmHg ve ortalama PAB ortalama değerinin ise iki hastada da sınır değer olan 20±0 mmHg olduğu görüldü. Her iki hasta da pre kapiller tipte idi ve PCWP ortalaması 7±0mmHg ölçüldü. Yine her iki hasta da PVR değeri 3'ün altında olup PVR 2.85±0.1 wood ünite değerindeydi. Mikst venöz satürasyon ortalama değeri %67.5 ±6.3 ve kardiyak indeks ortalaması 2.87±0.1 l/dk/m^2 olarak hesaplandı (Tablo 13).

Tablo 13. Kronik tromboemboli hastalarının sağ kalp kateterizasyonu bulguları

SKK / Hasta no	Sistolik PAB (mmHg)	Diyastolik PAB (mmHg)	Ortalama PAB (mmHg)	PCWP (mmHg)	PVR (Wood Ünite)	Mikst venöz satürasyon (%)	Kardiyak İndeks (l/dk/m^2)
1	31	16	20	7	2,8	63	2,8
2	34	10	20	7	2,91	72	2,94
Mean ± SD	32.5±2.1	13±4.2	20±0	7±0	2.85±0.1	67.5±6.3	2.87±0.1
(Min-Max)	(31-34)	(10-16)	(20-20)	(7-7)	(2.8-2.9)	(63-72)	(2.8-2.94)

SKK: Sağ kalp kateterizasyonu PAB: Pulmoner arter basıncı PCWP: Pulmoner kapiller wedge basıncı
PVR: Pulmoner vasküler direnç SvO_2: Mikst venöz satürasyon Kİ: Kardiyak indeks

Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar ile kronik pulmoner tromboemboli hastalarının sosyodemografik verileri karşılaştırılması Tablo 14'de özetlenmiştir.

Akut PTE olup kronikleşmeyen hastaların ortalama yaşı 62.8±16.7 idi. Cinsiyet dağılımına bakıldığında, %54.1'inin (n:100) kadın cinsiyet olduğu görüldü. Hastaların %36.1'inde (n:65) aktif sigara içme öyküsü vardı ve ortalama paket-yıl 35.6±20.9 idi. %38 (n:70) hastanın eş zamanlı DVT tanısı olduğu doğrulanmıştı. En sık görülen komorbidite %34.8 (n:71) ile sistemik HT idi (Tablo 14).

Kronik PTE hastalarının ortalama yaşı 69.9±13.8 idi. Cinsiyet dağılımına bakıldığında, %60'ının (n:6) erkek cinsiyet olduğu görüldü. Hastaların %50'inde (n:5) sigara içme öyküsü vardı ve ortalama paket-yıl 61.4±27.6 idi. %40 (n:4) hastanın eş zamanlı DVT tanısı olduğu doğrulanmıştı. En sık görülen komorbidite %40 (n:4) ile KOAH idi (Tablo 14).

Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar ile kronik emboli hastalarının sosyodemografik verileri karşılatırıldığında kronik PTE hastalarının yaşı daha fazla idi ancak istatiksel olarak anlamlı değildi (p:0.99). Aynı zamanda kronik PTE hastalarında erkek cinsiyet ağırlıkta idi ancak istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0.51) (Tablo 14).

Kronik PTE hastalarında sigara içme oranı fazla idi ancak istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0.50). Ortalama paket-yıl süreleri istatiksel olarak anlamlı düzeyde kronik emboli hastalarında daha fazla idi **(p:0.02)**. Komorbiditeler karşılaştırıldığında kronikleşen hastalarda KOAH görülme oranı istatiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi **(p:0.009).** Diğer komorbiditeler arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 14).

Tablo 14. Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar ile kronikleşen hastalarının sosyodemografik verileri karşılaştırılması

Özellikler	Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar (n:185)	Kronik PTE hastaları (n:10)	p değeri
Hasta yaşı (yıl)	62.8±16.7	69.9±13.8	0.99
Kadın/Erkek Cinsiyet (%)	100 (54.1) /85 (45.9)	4 (40)/ 6 (60)	0.51
Sigara içen (%)	65 (36.1)	5 (50)	0.50
Sigara p-yıl	35±20.9	61.4±27.6	**0.02**
DVT öyküsü (%)	70 (38)	4 (40)	1.00
Komorbiditeler (%)			
Sistemik HT	71 (34.8)	3 (30)	0.74
Malignite	47 (25.4)	0 (0)	0.12
Tip II DM	26 (14.1)	2 (20)	0.64
Romatolojik hastalık	19 (10.3)	1 (10)	1.00
KOAH	15 (8.1)	4 (40)	**0.009**
Astım	17 (9.2)	0 (0)	0.60
Bronşektazi	2 (1.1)	0 (0)	-

DVT: Derin Ven Trombozu HT: Hipertansiyon DM: Diyabetes Mellitus KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar ile kronikleşen hastalarının tanı anındaki NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında; akut PTE olup kronikleşmeyen hastalarda ortalama NT-proBNP düzeyi 885.7±1985.3 ng/l olup kronik emboli hastalarına göre daha yüksekti ancak istatiksel olarak anlamlı değildi (p:0.57) (Tablo 15).

Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar ile kronikleşen hastalarının tanı anındaki EKO bulguları karşılaştırıldığında; kronik PTE hastalarının tanı anındaki sPAP değerleri ortalama 58.0±25.8 mmHg olup istatiksel olarak anlamlı yüksek idi **(p:0.01)**. Kronikleşen hastaların tanı anındaki sağ ventrikül/sol ventrikül oranının >1 olma oranı istatiksel olarak daha fazla idi **(p:0.02)**. Perikardiyal sıvı, diyastolik yetmezlik oranları arasında istatiksel olarak fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 15).

Tablo 15. Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar ile kronikleşen hastaların tanı anındaki NT-proBNP ve EKO bulguları

Özellikler	**Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar (n:185)**	**Kronik emboli hastaları (n:10)**	**p değeri**
NT-proBNP (ng/l)	885.7±1985.3	385.7±532.6	0.57
EKO Bulguları			
sPAB (mmHg)	42.7±29.2	58.0±25.8	**0.01**
Sağ/Sol ventrikül oranı >1(%)	18 (10.7)	4 (40)	**0.02**
Perikardiyal sıvı (%)	34 (20.1)	3 (30)	0.43
Düşük EF (%)	4 (2.4)	0 (0)	-
Diyastolik yetmezlik (%)	7 (4.2)	1 (11.1)	0.34

NT- proBNP: N-Terminal -proBrain Natriüretik Peptit EKO: Ekokardiyografi
sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı EF: Ejeksiyon fraksiyonu

Kronik PTE olan 10 hastanın 2'sinde masif PTE vardı ve bu hastalara trombolitik verildi. 5 hastanın idiyopatik PTE'si, 1 hastanın tekrarlayan PTE'si vardı. 10 hastanın tamamında, semptomlar PTE tanısından iki hafta önce başlamıştı. Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar ile kronikleşen hastaların kronik PTE gelişimi ile ilişkili akut PTE tanı anındaki risk faktörleri karşılaştırıldığında; masif PTE, tekrarlayan PTE, trombolitik kullanımı, sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmesi, semptomların PTE tanısından iki hafta önce başlaması arasında her iki grupta istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 16).

Tablo 16. Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar ile kronikleşen hastaların kronik PTE gelişimi ile ilişkili akut PTE tanı anındaki risk faktörleri

Özellikler	**Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar (n:185)**	**Kronik emboli hastaları (n:10)**	**P değeri**
Masif PTE (%)	9 (4.9)	2 (20)	0.102
Tekrarlayan PTE (%)	11 (5.9)	1 (10)	0.478
İdiyopatik PTE (%)	45 (24.3)	5 (50)	0.128
Trombolitik (%)	7 (3.8)	2 (20)	0.07
Sağ ventrikül disfonksiyonu (%)	17 (9.9)	3 (30)	0.08
Semptomların akut PTE tanısından iki hafta önce başlaması (%)	165 (91.7)	10 (100)	1.00

PTE: Pulmoner tromboemboli

10 hastanın 2'sinde Tip II DM, 1'inde hipotroidi, 1 hastada yeni gelişen dispne, 2 hastada EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi, 3 hastada NT-proBNP artışı, 2 hastada sıfır dışı kan grubu saptandı. Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar ile kronikleşen hastaların kronik emboli gelişimi ile ilişkili akut PTE takip sırasındaki risk faktörleri karşılaştırıldığında; kronik PTE hastalarında NT-proBNP artışı istatiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi **(p:0.002)**. Hipotroidi, DM olmaması, yeni veya kötüleşen dispne, EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi, sıfır dışı kan grubu, kronik inflamatuar hastalık oranları arasında ise fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 17).

Tablo 17. Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar ile kronikleşen hastaların kronik PTE gelişimi ile ilişkili akut PTE takip sırasındaki risk faktörleri

Özellikler	**Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar(n:185)**	**Kronik emboli hastaları (n:10)**	**P değeri**
Hipotroidi (%)	8 (4.3)	1 (10)	0.38
Tip II DM (%)	26 (14.1)	2 (20)	0.639
Yeni veya kötüleşen dispne (%)	1 (0.5)	1 (10)	-
EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi (%)	9 (5.7)	2 (25)	0.09
NT-proBNP artışı (%)	3 (1.6)	3 (30)	**0.002**
Sıfır dışı kan grubu (%)	61 (74.4)	2 (33.3)	0.05
Kronik inflamatuvar hastalıklar (%)	3 (1.6)	-	-

DM: Diyabetes Mellitus NT- pro BNP: N-Terminal -proBrain Natriüretik Peptit

Çalışmamızda tüm hastalar mortalite açısından değerlendirildiğinde %4.1(n:8) hasta takipte kaybedildi. Bu hastalardan 3'ü pnömoni, 3'ü eşlik eden malignite progresyonu, 2'si ise Tip 2 solunum yetmezliği ile kaybedildi. KTEPH ve KTEH hastalarında takipte mortalite görülmedi.

7. TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda; akut PTE tanısı alıp, en az 3 ay etkin antikoagülasyon tedavi kullanan hastalarda, akut PTE'den kronik PTE'ye dönüş oranının %5.2 olduğu görüldü. Tüm hastaların %4.1'i ise KTEPH'e dönüşmüştü. Tüm olguların %'i ise 2018 Nice zirvesinden yeni çıkan tanımlamaya göre KTEH tanısı aldı.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) masif, tekrarlayan ve /veya organize olan trombüslerin pulmoner damarları tıkayarak, pulmoner mikrovasküler yatakta yeniden biçimlenme sonucunda oluşan prognozu kötü bir hastalıktır. Zamanla pulmoner vasküler direnç artarak sağ kalp yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilir. KTEPH'in toplum genelindeki insidansı %0.57, bu oran idiyopatik PTE geçiren hastalarda ise %3.5'tir. Semptomatik PTE atağından sonraki ilk iki yılda KTEPH kümülatif insidansı farklı yayınlarda %0.1 ile %9 olarak bildirilmiştir. KTEPH hastalarının yarısına yakın grupta klinik belirti veren emboli öyküsünün olmaması gerçek insidans ve prevalansının belirlenmesini güçleştirmektedir. Yapılan çalışmalarda KTEPH hastalarının sadece %75'inde PTE öyküsüne rastlanmıştır (44).

Bu tez çalışmamızda amaçlarımız:

1. Akut PTE'den KTEH ve KTEPH'e dönüş oranını belirlemek
2. Bu hastalarda hastalık tanı anında ve takip sırasında bağımlı ve bağımsız risk faktörlerini belirlemektir.

Bu doğrultuda akut PTE tanısı alıp en az 3 ay etkin antikoagülasyon tedavi kullanan 195 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda, hastalarda KOAH varlığı, sigara paket-yıl süresinin fazla olması, akut PTE sonrası tanı anında ölçülen sPAB yüksekliği ve sağ ventrikül/sol ventrikül oranının>1 olma oranı ve akut PTE sonrası takipte NT-proBNP artışı kronik emboli gelişimi açısından risk faktörü olarak belirlendi.

Akut PTE sonrası KTEPH insidansı tam netleştirilememiş olup farklı çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Son yıllarda hekimlerin KTEPH ile ilgili farkındalığının artması ve radyolojik görüntülemelerin gelişmesi nedeniyle yapılan çalışmalarda KTEPH insidansı artmaktadır.

Dentalli ve arkadaşlarının 91 hasta üzerinden yaptığı bir çalışmada KTEPH insidansı %8.8 olarak hesaplanmıştır (47). Marti ve arkadaşlarının 110 hasta üzerinden yaptığı ve 2 yıl

boyunca takip süresinin olduğu çalışmada insidans %9.1 olarak hesaplanmıştır (48). Guerin ve arkadaşlarının 146 hasta üzerinden yaptığı ve 26 ay takip süresinin olduğu çalışmada insidans %4.8 olarak hesaplanmıştır (49). Giuliani ve arkadaşlarının 111 hasta üzerinden retrospektif olarak yaptığı çalışmada ise insidans %4.5 olarak hesaplanmıştır (50). Yang ve arkadaşlarının 614 hasta ile yaptığı çalışmada KTEPH insidansı 1.yılda %0.8, 2.yılda %1.3, 3.yılda %1.7 olarak hesaplanmıştır (51).Yu ve arkadaşlarının 239 hasta ile yaptığı ve 3 yıl takip süresinin olduğu çalışmada kümülatif KTEPH insidansı 3.ayda %11.2, 1.yılda %12.7, 2.yılda %13.4 ve 3.yılda %14.5 hesaplanmıştır (52).Yine Rashidi ve arkadaşlarının 317 hasta üzerinden yaptığı 3 yıl süren çalışmada KTEPH insidansı %6.9 hesaplanmıştır (53). Pengo ve arkadaşlarının 223 hastada yaptığı çalışmada KTEPH kümülatif insidansı 6.ayda %1, 1.yılda %3.1 ve 2.yılda % 3.8 olarak hesaplanmıştır (54). Kayaalp ve arkadaşlarının 24 aylık takip süresinin olduğu ve 99 hasta ile yaptıkları çalışmada KTEPH insidansı %5.5 olarak hesaplanmıştır (55).

Güncel çalışmalar değerlendirildiğinde semptomatik PTE atağından sonraki ilk 2 yılda KTEPH kümülatif insidansı %0.1 ile %9 olarak bildirilmiştir (11). İnsidans oranlarındaki bu farklılıklarının nedenleri arasında; çalışmaların bir kısmının prospektif, bir kısmının retrospektif olması, çalışmalardaki hasta sayısının ve takip sürelerinin farklı olması, tanı metodlarının farklı olması gösterilebilir.

Bizim çalışmamızda 195 akut PTE 'li hastaların %94.8'i (n:185) akut PTE olarak kalırken %5.2'si kronikleşti. Kronikleşen olguların 8'i (tüm olguların %4.1'i) KTEPH tanısı alırken, 2 olgu (tüm olguların % 1'i) ise 2018 Nice zirvesinden yeni çıkan tanımlamaya göre KTEH tanısı aldı.

Güncel rehberler KTEPH tanısı için en az 3 ay etkin antikoagülan kullandıktan sonra özellikle egzersiz dispnesi gelişen hastalara kronik trombüsü göstermek için V/P sintigrafisini şüphe için, tanıyı doğrulamak için ise BTPA ve/veya konvansiyonel anjiyografi önermektedir. PHT şüphesi için dopler EKO önerilmekte, kesin tanı için SKK kullanılmaktadır. KTEPH tanısı için SKK'de ortalama pulmoner arter basıncı PAB ≥25 mmHg, pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) ≤15 mmHg, PVR 3 Wood ünitesinden (WU) büyük olmalıdır. Ortalama pulmoner arter basıncı 20-25 mmHg arasında olan hastalar KTEH olarak adlandırılmaktadır (56).

Çalışmaların çoğunda KTEPH tanısı EKO ve V/P sintigrafisi ile konulmuşken bir kısmında SKK yapılmıştır. Pengo ve arkadaşlarının 223 hasta üzerinden yaptığı çalışmada 10 yıllık takip süresinde KTEPH düşündüren semptom ve bulguları olan hastalara doppler EKO yapıldıktan sonra EKO'da KTEPH düşünülen hastalara V/P sintigrafisi ve BTPA yapıldıktan

sonra tanı netleştirilmiştir. Bu tetkikler sonucunda akut PTE sonrası KTEPH kümülatif insidansı 6.ayda %1,1.yılda %3.1 ve 2.yılda %3.8 olarak hesaplanmıştır (54).

Kayaalp ve arkadaşlarının 24 aylık takip süresinde 99 hasta ile yaptıkları çalışmada KTEPH düşünülen hastalara öncelikle doppler EKO yapılmış, sPAB>30 mmHg olan hastalara V/P sintigrafisi ve BTPA ile tanı konulmuş ve insidans %5.5 olarak hesaplanmıştır (55).

Bizim çalışmamızda, akut PTE'den sonra en az 3 ay etkin antikoagülasyon aldıktan sonra semptomatik olan hastalara doppler EKO yapıldı. EKO'da PHT düşündüren bulguları olan hastalara kronik emboli şüphesi için V/P sintigrafisi, tanıyı doğrulamak için BTPA yapıldı. V/P sintigrafisinde en az bir segmental defekt olan 12 hastaya hastanemizde SKK yapıldı. 8 hasta (tüm olguların %4.1'i) KTEPH tanısı alırken, 2 olgu (tüm olguların % 1'i) ise 2018 Nice zirvesinden yeni çıkan tanımlamaya göre KTEH tanısı aldı. Bu hastalardan 2 tanesine pulmoner endarterektomi yapıldı, diğer hastalar medikal tedavi ile takip edildi.

Akut PTE sonrası KTEPH tanısı genellikle ilk 2 yıl içinde konulmaktadır. Yu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KTEPH tanısı akut PTE'den sonra ortalama 13 ay sonra konulmuştur (52). Rashidi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise KTEPH tanısı akut PTE'den sonra ortalama 14 ay sonra konulmuştur (53). Bizim çalışmamızda ise KTEPH tanısı akut PTE tanısından ortalama 9.5±4.6 ay (4-16 ay) sonra konuldu.

Yapılan bazı çalışmalarda KTEPH gelişimi genç yaş ile ilişkili olduğu savunulduğu gibi (54) bazı çalışmalarda ileri yaş grubunda daha fazla görüldüğü savunulmuştur (48). Pengo ve arkadaşlarının çalışmasında KTEPH gelişenlerin yaş ortalaması 48.6, KTEPH gelişmeyenlerin yaş ortalaması ise 62 olarak saptanmış, genç yaşta olmanın KTEPH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (54). Marti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KTEPH gelişenlerin yaş ortalaması 76.6 saptanmış olup ileri yaşın KTEPH gelişimi ile ilişkili olduğu savunulmuştur (48).Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KTEPH gelişenlerin yaş ortalaması 68.3 olup ileri yaşın KTEPH gelişimi ile ilişkili olduğu savunulmuştur (51). Rashidi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise KTEPH gelişen ve gelişmeyenlerde yaş ortalaması açısından istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (53). Bizim tez çalışmamızda ise kronik emboli gelişen hastaların yaş ortalaması 69.9 olup akut PTE olarak kalan hastalarla karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0.99).

Becattini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadınlarda ve Japon hastalarda KTEPH insidansının daha fazla olduğu gösterilmiştir (57). Yu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KTEPH insidansı kadınlarda daha fazla gösterilmiştir (52). Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise KTEPH kadınlarda daha fazla görülmüş ancak istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (51). Kanwar ve arkadaşlarının 93428 hasta üzerinden yaptığı çalışmada

KTEPH insidansı kadınlarda ve ileri yaşta daha fazla olduğu gösterilmiştir (58). Pepke-Zaba ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada KTEPH açısından kadın ve erkeklerin eşit oranda etkilendiği gösterilmiştir (44). Bizim çalışmamızda 8 KTEPH hastamızdan 6'sı erkek 2'si kadın, 2 KTEH hastamızın 2'si de kadın idi. Akut PTE olarak kalan hastalarla karşılaştırıldığında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.50).

Güncel literatürlerde sigara ile KTEPH ilişkisi henüz kanıtlanamamıştır. Bizim çalışmamızda kronik emboli hastalarında sigara içme oranı daha fazla idi ancak istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0.50). Ortalama paket-yıl süreleri kronik emboli hastalarında istatiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi **(p:0.02).**

Kanwar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sistemik HT, hiperlipidemi (HL), osteoartrit, Tip 2 DM, hipotrodizm, KOAH, aterosklerotik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, obezite, venöz yetmezlik ve sistemik lupus eritematozus KTEPH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (58). Klok ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada komorbiditelerden hipotroidi olması ve tip II diyabetes mellitus tanısının olmaması KTEPH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (59). Martinez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada komorbiditelerden KOAH, atrial fibrilasyon ve sol kalp yetmezliği varlığının KTEPH gelişimi açısından risk faktörü olduğu belirtilmiştir (60). Bizim çalışmamızda komorbiditeler karşılaştırıldığında; kronikleşen hastalarda KOAH görülme oranı istatiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi **(p:0.009**). Diğer komorbiditeler arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yaygın perfüzyon defektlerinin olması KTEPH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada trombüs yükünün KTEPH gelişimi ile ilişkili olduğu ancak trombüs lokalizasyonu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (61). Guerin ve arkadaşlarının çalışmasında ise proksimal akut PTE olması KTEPH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (49). Bizim çalışmamızda hastaların akut PTE radyolojik tutulumları; subsegmenter defekt, tek segment defekti, çok segment defekti, bilateral yaygın tutulum olması olarak 4 gruba ayrılmıştır. Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar ile kronikleşen hastaların akut PTE tanı anındaki radyolojik tutulumları karşılaştırıldığında; her iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p >0.05).

Akut PTE tanısı konulan hastalar erken mortalite riski olarak düşük, orta ve yüksek risk grubunda değerlendirilmektedir (11). Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada orta riskli akut PTE olan hastalarda KTEPH gelişimi daha fazla olduğu yüksek riskli hastalarda ise KTEPH gelişiminin daha az olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak yüksek riskli hastaların hemen hemen tamamına yakınının trombolitik alması ve pıhtının tam olarak çözünmesi olarak değerlendirilmiştir (51). Bizim çalışmamızda 10 kronik emboli hastamızın 6 tanesi akut PTE

tanı anında düşük riskli, 2 tanesi orta-düşük riskli, 2 hasta ise (1 tanesi KTEPH ve 1 tanesi KTEH) yüksek riskli idi. Yüksek riskli 2 hastaya da trombolitik verildi. Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar ile kronikleşen hastaların akut PTE tanı anındaki risk dağılım arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p >0.05).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişimi ile ilişkili risk faktörleri arasında idiyopatik PTE ve tekrarlayan PTE vardır (11). Kanwar ve arkadaşlarının 93428 hasta üzerinden yaptığı çalışmada idiyopatik PTE KTEPH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (58).Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise idiyopatik ve tekrarlayan PTE KTEPH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (51).Yine Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da idiyopatik PTE ve tekrarlayan PTE, KTEPH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (61). Bizim çalışmamızda ise 10 kronik emboli hastamızın 1 tanesinde tekrarlayan PTE, 5 tanesinde idiyopatik PTE mevcuttu. Akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar ile kronikleşen hastaların tekrarlayan veya idiyopatik PTE olma oranları arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişimi ile ilişkili risk faktörleri arasında akut PTE tanı anında ölçülen sPAB yüksekliği ve sağ ventrikül disfonksiyonu vardır. Akut PTE tanı sırasında ölçülen sPAB değerinin 50 mmHg'dan yüksek olması persistan PHT gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (62). Klok ve arkadaşlarının çalışmasında sağ ventrikül disfonksiyonu KTEPH ile ilişkilendirilmiştir (59).Yang ve arkadaşlarının çalışmasında akut PTE tanı anında ölçülen sPAB >50 mmHg olması KTEPH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (51). Bizim çalışmamızda kronik emboli hastalarının tanı anındaki sPAP değerleri ortalama 58.0±25.8 mmHg olup istatiksel olarak anlamlı yüksek idi **(p:0.01)**. Kronikleşen hastaların akut PTE tanı anındaki sağ ventrikül/sol ventrikül oranının >1 olma oranı istatiksel olarak daha fazla idi **(p:0.02)**.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişimi ile ilişkili risk faktörleri arasında semptomların akut PTE tanısından iki hafta önce başlaması vardır. Klok ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada semptomların akut PTE tanısından iki hafta önce başlaması KTEPH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (59). Bizim çalışmamızda ise kronik emboli olan 10 hastamızın da semptomları akut PTE tanısından iki hafta önce başlamıştı ancak akut PTE olup kronikleşmeyen hastalarla kronikleşen hastalar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişimi ile ilişkili risk faktörleri arasında akut PTE takip sırasında NT-proBNP artışı risk faktörleri arasındadır. Guerin ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek NT-proBNP değeri KTEPH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (49). Andreassen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek plazma NT-proBNP değerinin PHT

hastalığının klinik şiddeti ve mortalite ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (63). Bizim çalışmamızda akut PTE olup kronikleşmeyen hastalar ile kronikleşen hastaların tanı anındaki NT-proBNP düzeyleri karşılaştırıldığında; akut PTE olup kronikleşmeyen hastalarda ortalama NT-proBNP 885.7±1985.3 pg/ml olup kronik emboli hastalarına göre daha yüksekti ama istatiksel olarak anlamlı değildi (p:0.57). Ancak kronik emboli hastalarında takip sırasında NT-proBNP artışı istatiksel olarak daha fazla idi **(p:0.002).**

Akut PTE takip sırasında EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi olmasının sağ kalp yetmezliği göstergesi olarak KTEPH gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (64). Bizim çalışmamızda akut PTE takip sırasında EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi olması açısından iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Akut PTE takip sırasında 0 dışı kan grubu olması KTEPH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (64). Bizim çalışmamızda, 10 kronik emboli hastanın, 2 tanesi 0 dışı kan grubuna sahip idi ve iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Yine akut PTE takip sırasında kronik inflamatuvar hastalık, ventrikülo-atriyal şantlar ve enfekte kalp pilleri, splenektomi olması KTEPH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (64). Bizim çalışmamızda, kronik inflamatuvar hastalık, ventrikülo-atriyal şantlar ve enfekte kalp pilleri, splenektomi olması açısından iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Klok ve arkadaşları tarafından akut PTE sonrası KTEPH gelişme oranını tahmin etmek amacıyla 6 bileşenden oluşan klinik algoritma oluşturulmuştur. Bu bileşenlerden idiyopatik PTE (6 puan), bilinen hipotroidi (3 puan), semptomların akut PTE tanısından 2 hafta önce başlaması (3 puan), EKO veya BTPA'da sağ ventrikül disfonksiyonu olması (2 puan), bilinen diyabetes mellitus olması (-3 puan), akut PTE tedavisi için trombolitik veya embolektomi uygulanmış olması (-3 puan) olarak belirlenmiştir. Altı ve altındaki puanlık bir optimal eşik temelinde, hastaların %73'ü düşük risk kategorisindeydi ve %27'si yüksek risk kategorisindeydi. Bu eşik ile elde edilen puanın duyarlılığı %91, özgüllüğü %75 saptanmıştır (59).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bu kısıtlılıklar arasında çalışmamızın retrospektif olması, kronik emboli hastalarımızın sayısının az olması ve çalışmamızın tek merkezli olmasıdır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tek merkezli 195 hastanın dahil olduğu retrospektif çalışmamızda, akut PTE tanısı alıp en az 3 ay etkin antikoagülasyon tedavi kullandıktan sonra hastaların %94.8'i (n:185) akut PTE olarak kalırken %5.2'si kronikleşti. Kronikleşen olguların 8'i (tüm olguların %4.1'i) KTEPH tanısı alırken, 2 olgu (tüm olguların % 1'i) KTEH tanısı aldı. Çalışmamızda, hastalarda KOAH varlığı, sigara paket-yıl süresinin fazla olması, akut PTE sonrası tanı anında ölçülen sPAB yüksekliği ve sağ ventrikül/sol ventrikül oranının>1 olma oranı, akut PTE sonrası takipte NT-proBNP artışı kronik emboli gelişimi açısından risk faktörü olarak belirlendi.

Akut PTE sonrası KTEPH ve KTEH gelişiminin nadir olmadığını düşünmekteyiz. KTEPH birçok özelliği ile pulmoner arteriyel hipertansiyona benzemektedir. Ancak tek küratif tedavi şansına sahip pulmoner hipertansiyon grubunu oluşturur. KTEPH'in erken tanı ve tedavisinin yapılması hastaların cerrahiye erken yönlendirilmesini, yaşam süresinin ve kalitesinin arttırılmasını sağlayacaktır. Bu nedenle akut PTE sonrası semptomatik ve asemptomatik hastaların doppler EKO ile taranmasını düşünmekteyiz.

Ülkemizde KTEPH ve KTEH insidansı ve ilişkili risk faktörlerini belirlemek için çok merkezli prospektif çalışmaların planlanması epidemiyolojik veri elde etmemize yardımcı olacaktır.

9. KAYNAKLAR

1. Suspected acute pulmonary embolism: a practical approach. British Thoracic Society, Standards of Care Committee. Thorax. 1997;52 Suppl 4:S1-24.
2. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Munzel T, Konstantinides SV ve ark. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. European Heart Journal. 2020;41(4):522-9.
3. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. Progress in Cardiovascular Diseases. 1975;17(4):259-70.
4. Rosendaal F. Risk factors for venous thrombotic disease. Thrombosis and haemostasis. 1999;82(08):610-9.
5. Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P. Gender and the risk of venous thromboembolism. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2011;37(3):193-8.
6. Santosa F, Moysidis T, Moerchel C, Kröger K, Bufe A. Pulmonary embolism in young people. Hämostaseologie. 2014;34(01):88-92.
7. Dentali F, Manfredini R, Ageno W. Seasonal variability of venous thromboembolism. Current opinion in pulmonary medicine. 2009;15(5):403-7.
8. Jang MJ, Kim H-J, Bang S-M, Lee J-O, Yhim H-Y, Kim Y-K ve ark. Seasonal variation in the occurrence of venous thromboembolism: a report from the Korean Venous Thromboembolism Working Party. Thrombosis research. 2012;130(4):e199-e202.
9. Sørensen H, Riis A, Diaz L, Andersen EW, Baron J, Andersen P. Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. Journal of thrombosis and haemostasis. 2011;9(2):320-4.
10. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age-and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. Circulation. 2011;124(9):1012-20.
11. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P ve ark. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2020;41(4):543-603.

12. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. Thrombosis and haemostasis. 2017;26(01):57-65.

13. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D ve ark. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2018;378(7):615-24.

14. Anderson Jr FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(23_suppl_1):I-9-I-16.

15. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. The Lancet. 2006;367(9516):1075-9.

16. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case–control study through a general practice database. International journal of epidemiology. 2011;40(3):819-27.

17. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. Circulation. 2012;125(17):2092-9.

18. Schmidt M, Christiansen C, Horvath-Puho E, Glynn R, Rothman K, Sørensen H. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9(7):1326-33.

19. Simion C, Campello E, Bensi E, Bellio A, Pontarin A, Spiezia L ve ark. Use of Glucocorticoids and Risk of Venous Thromboembolism: A Narrative Review. Seminars in Thrombosis and Hemostasis; 2021: Thieme Medical Publishers, Inc.

20. Agarwal V, Phung O, Tongbram V, Bhardwaj A, Coleman C. Statin use and the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis. International journal of clinical practice. 2010;64(10):1375-83.

21. Mcgehee WG, Klotz TA, Epsteın DJ, Rapaport SI. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. Annals of internal medicine. 1984;101(1):59-60.

22. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. Circulation. 2006;114(2):e28-e32.

23. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT ve ark. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with

acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest. 1991;100(3):598-603.

24. Stratmann G, Gregory GA. Neurogenic and humoral vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. Anesthesia & Analgesia. 2003;97(2):341-54.

25. Arseven O ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. 2021.

26. Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, Khokhlunov S, Surkova E. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. European Heart Journal: acute cardiovascular care. 2015;4(4):353-8.

27. Robert-Ebadi H, Mostaguir K, Hovens MM, Kare M, Verschuren F, Girard P ve ark. Assessing clinical probability of pulmonary embolism: prospective validation of the simplified Geneva score. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2017;15(9):1764-9.

28. Thomson D, Kourounis G, Trenear R, Messow C-M, Hrobar P, Mackay A ve ark. ECG in suspected pulmonary embolism. Postgraduate medical journal. 2019;95(1119):12-7.

29. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. Archives of Internal Medicine. 2002;162(7):747-56.

30. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, De Gregorio M, Lobo J, Otero R ve ark. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of pulmonary embolism. Archivos de Bronconeumología. 2004;40(12):580-94.

31. Members ATF, Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N ve ark. 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). European heart journal. 2008;29(18):2276-315.

32. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. Critical care. 2011;15(2):R103.

33. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: a meta-analysis. Heart & Lung. 2015;44(4):327-34.

34. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. Jama. 2007;298(3):317-23.

35. Mattsson S, Johansson L, Liniecki J, Noßke D, Riklund K, Stabin M ve ark. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: a compendium of current information related to frequently used substances. Annals of the ICRP. 2015;44(2 Suppl):7-321.

36. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barré O, Bruckert Fd, Joseph T ve ark. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. Radiology. 2000;217(2):447-55.

37. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, Kumar AB, Davis SJ, Fallon MJ ve ark. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. Radiology. 1999;210(2):353-9.

38. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy P, Baba-Ahmed M, Perrier A ve ark. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. Thrombosıs And Haemostasıs. 2006;95(6):963.

39. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M ve ark. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. Journal of the American Society of Echocardiography. 2016;29(9):907-13.

40. Kucher N, Luder C, Dornhofer T, Windecker S, Meier B, Hess O. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. European Heart Journal. 2003;24(4):366-76.

41. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F ve ark. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Archives of internal medicine. 2010;170(15):1383-9.

42. Aissaoui N, Konstantinides S, Meyer G. What's new in severe pulmonary embolism? Intensive Care Medicine. 2019;45(1):75-7.

43. Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, Bailey DL, Bajc M, Goldhaber SZ ve ark. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. Clinical And Applied Thrombosis/Hemostasis. 2011;17(2):140-9.

44. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D ve ark. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation. 2011;124(18):1973-81.

45. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O ve ark. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. European Respiraoty Journal. 2019;53(1).

46. Li X, Sun X, Huang Y, Wang Y, Yang X, Wang J ve ark. Simplified risk stratification for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. Clinical Rheumatology. 2019;38(12):3619-26.

47. Dentali F, Donadini M, Gianni M, Bertolini A, Squizzato A, Venco A ve ark. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. Thrombosis Research. 2009;124(3):256-8.

48. Martí D, Gómez V, Escobar C, Wagner C, Zamarro C, Sánchez D ve ark. Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Archivos de Bronconeumología. 2010;46(12):628-33.

49. Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B ve ark. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. Thrombosis and Haemostasis 2014;112(3):598-605.

50. Giuliani L, Piccinino C, D'Armini MA, Manganiello S, Ferrarotti L, Balbo PE ve ark. Prevalence of undiagnosed chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. Blood Coagul Fibrinolysis. 2014;25(7):649-53.

51. Yang S, Yang Y, Zhai Z, Kuang T, Gong J, Zhang S ve ark. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. Journal of Thoracic Disease. 2015;7(11):1927-38.

52. Yu Y, Yang L, Zhang Y, Dong L, Xia J, Zhu N ve ark. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with diagnosis of pulmonary embolism for the first time in real world. Clinical Respiratory Journal. 2018;12(11):2551-8.

53. Rashidi F, Parvizi R, Bilejani E, Mahmoodian B, Rahimi F, Koohi A. Evaluation of the Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension 1 Year After First Episode of Acute Pulmonary Embolism: A Cohort Study. Lung. 2020;198(1):59-64.

54. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F ve ark. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. The New England Journal of Medicine. 2004;350(22):2257-64.

55. Kayaalp I, Varol Y, Çimen P, Demirci Üçsular F, Katgı N, Unlü M ve ark. The incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension secondary to acute pulmonary thromboembolism. Tüberküloz ve Toraks. 2014;62(3):199-206.

56. Guth S, Wiedenroth CB, Rieth A, Richter MJ, Gruenig E, Ghofrani HA ve ark. Exercise right heart catheterisation before and after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic disease. European Respiratory Journal. 2018;52(3).

57. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR ve ark. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. Chest. 2006;130(1):172-5.

58. Kanwar MK, Cole M, Gauthier-Loiselle M, Manceur AM, Tsang Y, Lefebvre P ve ark. Development and validation of a claims-based model to identify patients at risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension following acute pulmonary embolism. Current Medical Research And Opinion. 2021:1-33.

59. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuß G ve ark. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Journal of Thrombosis And Haemostasis. 2016;14(1):121-8.

60. Martinez C, Wallenhorst C, Teal S, Cohen AT, Peacock AJ. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension following venous thromboembolism, a population-based cohort study in England. Pulmonary Circulation. 2018;8(3):2045894018791358.

61. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, Kazaz Z, Bulbul Y. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. Clinical And Applied Thrombosis/Hemostasis. 2012;18(3):281-8.

62. Liu P, Meneveau N, Schiele F, Bassan JP. Predictors of long-term clinical outcome of patients with acute massive pulmonary embolism after thrombolytic therapy. Chinese Medical Journal. 2003;116(4):503-9.

63. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. American Journal of Cardiology. 2006;98(4):525-9.

64. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J ve ark. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European Respiratory Journal. 2009;33(2):325-31.