

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

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

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Halil TOSUN**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Gamze KIRKIL**

**ELAZIĞ  
2013**



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandđđm, yetiŐmemde bđyđk emekleri olan değerli hocalarım Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet Hamdi MUZ'a Prof. Dr. Figen DEVECİ'ye, Doç. Dr. Teyfik TURGUT'a, Yrd. Doç. Dr. Erdal İN'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında, çalıŐmalarımın her aŐamasında değerli katkı ve yardımlarından dolayı tez hocam Sayın Doç. Dr. Gamze KIRKIL'a ve tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan Doç. Dr. Mustafa Necati Dağlı'ya, Doç. Dr. AyŐe Murat Aydın'a, Doç. Dr. Mete Özcan'a ve her tđrlđ manevi desteklerini esirgemeyen sevgili eŐim Hayrunnisa AyŐe'ye, kızım Mevhibe Meryem'e ve beraber çalıŐmaktan mutluluk ve onur duyduğum tđm mesai arkadaşlarıma, hemŐire ve personellerimize teşekkür ederim.

## ÖZET

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu (KTEPH) hastaların %50'den fazlasında klinik olarak belirti veren akut pulmoner emboli öyküsünün bulunmaması hastalığın gerçek insidans ve prevalansını belirlemeyi güçleştirmektedir. Bu çalışmada amacımız akut Pulmoner tromboemboli (PTE) geçiren hastalarda KTEPH insidansını araştırmak ve KTEPH gelişimi ile ilişkili olabilecek risk faktörlerini tespit etmektir.

Çalışmaya kliniğimizde toraks BT veya ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ile akut PTE tanısı konan 312 hasta alındı. Tromboembolik hastalık dışında pulmoner hipertansiyona neden olabilecek hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen 112 hastanın 57'si kadın, 55'i erkekti, yaş ortalaması  $57.09 \pm 17.30$  (16-86) idi. 112 hastanın 45'inde (8'i semptomatik) takibin 6. ayında yapılan ekokardiyografik inceleme ile PHT (sistolik PAB > 35 mmHg) varlığı tespit edildi ve KTEPH insidansı (semptomatik+asemptomatik) % 40.16 olarak belirlendi. Semptomatik KTEPH insidansı ise %7.14 olarak hesaplandı. KTEPH gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini araştırdığımızda; cinsiyetin erkek olmasının KTEPH riskini 4.59 kat artırdığını (%95 CI 1.071-19.683,  $p=0.040$ ), önceki DVT varlığının riski 218 kat artırdığını (%95 CI 1.235-38543.073,  $p=0.041$ ) ve PaO<sub>2</sub> değerinin < 80 mmHg olmasının riski 56.903 kat artırdığını (%95 CI 2.656-1219.228,  $p=0.010$ ) tespit ettik. KTEPH gelişiminde risk faktörü olarak belirlenen parametrelere multipl lojistik regresyon analizi uygulandığında; sadece sPAB'ı 36-49 mmHg olan grupta kadın cinsiyetin KTEPH gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu belirlendi (%95 CI 1.417-43.139,  $p=0.018$ ).

Sonuç olarak, PTE sonrası KTEPH oluşumu çok sayıda hastada gelişebilecek bir durumdur. Olası risk faktörleri bilinirse hastalar KTEPH gelişimi açısından yakın takibe alınabilirler.

**Anahtar Kelimeler:** PTE, KTEPH, insidans, risk faktörleri

## ABSTRACT

### THE INCIDENCE AND RELATED RISK FACTORS OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION IN ACUTE PULMONARY EMBOLISM PATIENTS

More than half of (>50) patients with CTEPH have no acute pulmonary embolism history with clinical signs, so determining of actual incidence and prevalence of CTEPH is difficult. At this study, we aimed to search the CTEPH incidence and the risk factors those may be associated with CTEPH in patients who had acute PTE.

Three hundred twelve patients with acute pulmonary embolism diagnosed by Thorax CT or ventilation/perfusion scintigraphy in our clinic included into the study. Patients that have risk factors for pulmoner hypertension other than thromboembolic disease were excluded.

Fiftyseven of 112 patients were female, and 55 of them were male, average age was  $57.09 \pm 17.30$  (16-86). Presence of PHT (systolic PAB >35 mmHg) was determined by echocardiography performed on 6<sup>th</sup> month in 45 of 112 patients (8 of them was symphthomatic) and CTEPH incidence (symphthomatic+asymphthomatic) was identified as %40.16. Symphthomatic CTEPH incidence was calculated as %7.14. When we searched about risk factors that may have role in development of CTEPH; we determined that CTEPH risk was increased 4.59 times by being male sex (95% CI 1.071-19.683,  $p=0.040$ ), 218 times by previous history of DVT (95% CI 1.235-38543.073,  $p=0.041$ ), and 56.903 times by  $\text{PaO}_2 < 80$  mmHg (95% CI 2.656-1219.228,  $p= 0.010$ ). When we applied multiple logistic regression analysis on parameters that may be risk factors for CTEPH development, it was seen that female sex was determined as an independent risk factor for development of only CTEPH, in which sPAB values were between 36-49 mmHg (95% CI 1.417-43.139,  $p=0.018$ ).

In conclusion, CTEPH development after PTE is a situation that can occur in many patients. If probable risk factors is known, patients can be closely monitorize for CTEPH development.

**Keywords:** PTE, CTEPH, incidence, risk factors

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>xi</b>
1.1. Pulmoner Tromboemboli	2
1.1.1. Tanım	2
1.1.2. Epidemiyoloji	2
1.1.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri	3
1.1.3.1. Pulmoner Tromboembolide Predispozan Faktörler	3
1.1.4. Patofizyoloji	4
1.1.4.1. Pulmoner vasküler yatakta ortaya çıkan humoral maddeler ve etkileri	5
1.1.4.2. Pulmoner Vasküler Yatakta Oluşan Değişiklikler	5
1.1.4.3. PTE'nin kardiyak hemodinamik etkileri:	6
1.1.5. Tanı	8
1.1.5.1. Klinik Semptom ve Bulgular	8
1.1.5.2. PTE klinik olasılıklarının değerlendirilmesi	9
1.1.5.3. Laboratuvar bulguları	10
1.1.5.3.1. Arter kan gazları	10
1.1.5.3.2. D-Dimer	10
1.1.5.3.3. Kardiyak biyobelirteçler	11
1.1.5.3.4. Elektrokardiografi (EKG)	11
1.1.5.3.5. Ekokardiyografi (EKO)	11
1.1.5.4. PTE tanısında görüntüleme yöntemleri	12
1.1.5.4.1. Direkt Göğüs Röntgenogramı	12
1.1.5.4.2. Bilgisayarlı Tomografi	12

1.1.5.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	13
1.1.5.4.4. Ventilasyon Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi	13
1.1.5.4.5. Pulmoner Anjiyografi	14
1.1.5.4.6. Venöz doppler USG	15
1.1.6. Tedavi	15
1.1.6.1. Medikal Tedavi	15
1.1.6.1.1. Unfraksiyone Heparin	15
1.1.6.1.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)	16
1.1.6.1.3. Trombolitik tedavi	16
1.1.6.2. Cerrahi tedavi	17
1.1.6.2.1. Pulmoner embolektomi	17
1.1.6.3. Pulmoner embolinin uzun dönem yönetimi	17
1.1.6.3.1. Oral antikoagülanlar	17
1.1.6.3.2. Vena Kava Filtresi	17
1.2. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon	18
1.2.1. Tanım	18
1.2.2. İnsidans	18
1.2.3. Patofizyoloji	19
1.2.4. Etyoloji ve Hastalığın Doğal Seyri	20
1.2.5. Klinik Bulgular ve Hastanın Değerlendirilmesi	21
1.2.5.1. Fizik Muayene	22
1.2.5.2. Laboratuvar testleri	22
1.2.5.3. Akciğer fonksiyon testleri	22
1.2.5.4. Elektrokardiyografi (EKG)	23
1.2.5.5. Radyografik değerlendirme	23
1.2.5.6. Ekokardiyografik değerlendirme	23
1.2.5.7. Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi	24
1.2.5.8. Bilgisayarlı tomografi	24
1.2.5.9. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)	25
1.2.5.10. Kardiyak kateterizasyon ve pulmoner anjiyografi	25
1.2.5.11. Anjiyoskopi	25

<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>30</b>
<b>3. BULGULAR</b>	<b>32</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>37</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>43</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>54</b>



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> PTE risk faktörleri	4
<b>Tablo 2.</b> Wells kriterlerine göre PTE'nin klinik skorlaması	9
<b>Tablo 3.</b> Geneva kriterlerine göre PTE'nin klinik skorlaması	10
<b>Tablo 4.</b> Akut PTE'li hastalarda tespit edilen risk faktörleri	32
<b>Tablo 5.</b> Tüm hastaların demografik özellikleri ve risk faktörleri	33
<b>Tablo 7.</b> Tüm hastaların AKG bulguları	34
<b>Tablo 8.</b> Akut PTE hastalarının laboratuvar, EKO ve BT bulguları	34
<b>Tablo 9.</b> KTEPH gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin univariate analiz sonuçları	36

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Serum troponin düzeyi için ROC eğrisi 35
- Şekil 2.** Serum D-Dimer düzeyi için ROC eğrisi 35



## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AKG</b>	: Arter kan gazı
<b>aPTT</b>	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
<b>ATIII</b>	: Antitrombin III
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>BNP</b>	: Beyin natriüretik peptid
<b>CTPA</b>	: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi
<b>DLCO</b>	: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi
<b>DMAH</b>	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
<b>DVT</b>	: Derin ven trombozu
<b>DGR</b>	: Direkt göğüs röntgenogramı
<b>EKG</b>	: Elektrokardiografi
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>INR</b>	: Uluslararası normalize edilmiş oran
<b>ICOPER</b>	: International Cooperative Pulmonary Embolism Registry
<b>KOAH</b>	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
<b>KTEPH</b>	: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
<b>KY</b>	: Kalp yetmezliği
<b>MI</b>	: Myokard infarktüsü
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>PAB</b>	: Pulmoner arter basıncı
<b>PAF</b>	: Platelet aktive edici faktör
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel arteryel oksijen basıncı
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel arteryel karbondioksit basıncı
<b>PDGF</b>	: Plateletten salgılanan büyüme faktörü
<b>PHT</b>	: Pulmoner hipertansiyon

<b>PIOPED</b>	: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism
<b>PTE</b>	: Pulmoner tromboemboli
<b>rt-PA</b>	: Rekombinant doku plazminojen aktivatörü
<b>PVD</b>	: Pulmoner vasküler direnç
<b>RVD</b>	: Sağ ventrikul disfoksiyonu
<b>sPAB</b>	: Sistolik pulmer arter basıncı
<b>TTE</b>	: Transtorasik ekokardiyografi
<b>UFH</b>	: Unfraksiyone heparin
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>V/Q</b>	: Ventilasyon/perfüzyon
<b>VTE</b>	: Venöz tromboemboli

## 1. GİRİŞ

Pulmoner tromboemboli (PTE), pıhtı/pıhtıların sistemik derin venlerden pulmoner vasküler yatağa göçünü ifade eden, sık oluşan, ancak güç teşhis edilebilen, mortalitesi yüksek bir hastalıktır (1). PTE, myokard infarktüsü (MI)'nden sonra en sık görülen kardiyovasküler hastalıktır. MI ve inmeden sonra en sık görülen 3. kardiyovasküler ölüm sebebidir (2). PTE vakalarının %75'inin klinisyenlerce atlandığı belirtilmektedir (3). Bu vakaların atlanmaması için hastalığa yol açan risk faktörlerinin bilinmesi son derece önemlidir.

Pulmoner tromboemboli'de oluşan hemodinamik değişiklik embolinin büyüklüğüne, eşlik eden kardiyovasküler hastalık varlığına ve nörohümorale cevaba göre değişiklik gösterir. PTE geliştiğinde salınan serotonin, arşidonik asit metabolitleri, peptidolökotrienler, platelet aktive edici faktör (PAF), plateletten salgılanan büyüme faktörü (PDGF) gibi maddeler vazokonstriktör etkilidir. Bu maddeler pulmoner vasküler yatakta daralma yaparak hem pulmoner vasküler direnç (PVD)'in artmasına katkıda bulunurlar, hem de pulmoner yatakta dolaşımı azaltarak ventilasyonun devam ettiği alanlarda ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesinin bozulmasına yol açarlar. Bu nörohümorale maddeler aynı zamanda damar duvarındaki reseptörleri etkileyerek refleks yolla da vazospazma katkıda bulunurlar (4). PVD artışı ile pulmoner arter basıncında yükselme ortaya çıkar.

Akut PTE atağından sonra trombüsün tam rezolüsyonu ve pulmoner vasküler yatağın restorasyonu 4-8 haftada gerçekleşir (5). Ancak vakaların sadece %50-80'inde bu süre içinde tam rezolüsyon oluşu bildirilmiştir (6). Tekrarlayan ve organize olan PTE'nin pulmoner vasküler yatağı oblitere etmesi sonucunda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) oluşur. KTEPH, PTE atağından 6 ay sonrasına kadar süren ortalama pulmoner arter basıncının >25 mmHg olması ile tanımlanır. KTEPH değişik kaynaklarda %2 ile %4 arasında farklı insidanslarda bildirilmiştir. Patofizyolojik özellikleri kalıcı makrovasküler obstrüksiyon ve küçük damar arteriyopatisine neden olan vazokonstriktör yanıttır (7). KTEPH'de tanı çoğu kez ilerlemiş dönemde konur, çünkü hastalığın primer semptomu olan nefes darlığı birçok hastalıkta mevcuttur. Fizik muayenenin erken dönemde normal olabilmesi de tanıyı geciktirebilir. Bu nedenle akut PTE atağı geçiren hastalarda antikoagülan

tedaviye rağmen hastalarda semptomlar azalmıyor ise KTEPH olasılığı akla getirilmeli ve ekokardiyografi ve BT gibi tetkiklerle tanı kesinleştirilmelidir.

Bu çalışmada amacımız akut PTE geçiren hastalarda KTEPH sıklığını araştırmak ve KTEPH gelişimi ile ilişkili olabilecek risk faktörlerini tespit etmektir. Risk faktörlerinin tespiti ile PTE atağı sonrası gelişebilecek KTEPH vakalarının öngörülebileceğini düşünülmektedir.

## **1.1. Pulmoner Tromboemboli**

### **1.1.1. Tanım**

Pulmoner emboli, pulmoner arter ve/veya dallarının sistemik venler aracılığı ile taşınan trombus veya trombus dışı maddeler ile (hava, yağ, tümör hücreleri, amniotik sıvı, septik materyal gibi) tıkanmasıdır. Pulmoner damar yatağında tıkanıklık sıklıkla derin bacak venlerinde yerleşen trombuslara bağlı gelişmekte (% 90'nın üzerinde), diğer trombus dışı nedenler nadiren karşımıza çıkmaktadır (8, 9). Derin ven trombusu (DVT) geçiren hastaların yaklaşık % 10'unda daha sonra pulmoner emboli gelişmekte ve bunların yaklaşık % 10'u kaybedilmektedir. Ölüm pulmoner emboli gelişimini takiben ilk üç ay içinde en yüksek orandadır. PTE tüm hastane ölümlerinin % 5-15'inden sorumludur. PTE geçiren ve yaşayan hastaların yaklaşık 2/3'ünde doğru tanı konulamamaktadır. Bu nedenle tedavi edilmeyen hastalarda mortalite oranı % 30'lara ulaşmaktadır. PTE tanısı doğru olarak konulup, uygun tedavi yapıldığında bu oran % 3'e kadar düşebilmektedir (10).

### **1.1.2. Epidemiyoloji**

Ülkemizde PTE ile ilgili yeterli istatistiksel veri bulunmamakla birlikte, ABD medikal kayıtlarından yapılan ve 25 yılı kapsayan bir çalışmada semptomatik venöz tromboemboli (VTE) insidansının yaklaşık 117/100.000 (48/100.000 DVT, 69/100.000 PTE) olduğu bildirilmektedir (11). PTE, MI'den sonra en sık görülen kardiyovasküler hastalıktır. MI ve inmeden sonra en sık görülen 3. kardiyovasküler ölüm sebebidir (2). 1971–1995 yılları arasında 12 postmortem çalışmanın meta analizi, majör PTE'lerin %70'den fazlasının klinisyenler tarafından tanınmadığını göstermiştir (12).

Venöz tromboemboli olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülür (13). Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından

sonraki 6-12 aydır (14). Uluslararası veri toplama (ICOPER) çalışmasının son verilerinde 52 hastanede gözlenen 2454 tanı almış akut pulmoner emboli olgusunda 3 ay içinde ölüm oranı %17.5 olarak sunulmuştur (15).

### **1.1.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri**

Klinik olarak ortaya çıkan PTE'lerin %90'ı alt ekstremitelerin proksimal derin venlerinden kaynaklanmakta ve proksimal DVT'li olguların da %50'den fazlasında PTE gelişmektedir (16). Bu iki durumun gelişmesinde rol alan risk faktörleri genellikle aynıdır. Her iki antite arasında kuvvetli ilişki bulunması nedeni ile PTE ve DVT, VTE olarak tek bir klinikopatolojik durum olarak kabul edilmektedir.

#### **1.1.3.1. Pulmoner Tromboembolide Predispozan Faktörler**

Predispozan faktörler genel olarak 1856 yılında Virchow tarafından 3 temel patoloji ile açıklanmıştır (16):

**1- Staz:** Uzun süre yatağa bağlı kalanlarda vücudun alt bölgelerinde venöz staz ve kan akımı yavaşlaması olur. Bu bölgede biriken koagülasyon faktörleri trombüslere yol açar. Özellikle yaşlı, şişman, gebe ve konjestif kalp yetmezliği olanlarda ve yatalak hastalarda görülür.

**2- Hiperkoagülabilité:** Koagülasyon bozuklukları üç grupta incelenmektedir;

- Konjenital hiperkoagülasyon: Protein C, protein S ve antitrombin III eksikliği nedeni ile oluşmaktadır.
- Akkiz hiperkoagülasyon: Nedenleri çok çeşitlidir. Gebelerde östrojen hormonu yükselmesi ve karın içi basıncının artması sonucu damarların daralması ile vücudun alt kısımlarında staz gelişir, bu da varis ve tromboflebitlere neden olur. Östrojen içeren kontraseptifler faktör V-VIII ve XII düzeyini yükseltir, antitrombin III düzeyini düşürür ve trombüs gelişimine neden olur. Malignitelerde faktör X düzeyinin artması, Sistemik Lupus Eritematozus'da trombosit agregasyonlarının artması venöz trombozise neden olur. Nefrotik sendrom renal yoldan antitrombin III atılmasına ve antitrombin III azlığına neden olarak koagülasyonda bozulmaya yol açar.
- Tromboemboli gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin birkaçının bir arada olması venöz trombozun yüksek oranda görülmesine sebep olur.

**3- Damar duvarı hasarı:** Damar endotelindeki fiziksel, inflamatuvar ve travmatik değişiklikler trombüs oluşmasına neden olmaktadır.

Venöz tromboemboli için risk faktörleri primer (genetik) ve sekonder (sonradan kazanılmış)olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 1) (17).

**Tablo 1.** PTE risk faktörleri

Genetik risk faktörleri	Sonradan gelişen risk faktörleri
Antitrombin III eksikliği	Travma/Cerrahi
Konjenital disfibrinojenemi	Stroke
Trombofili	Hipersisteinemi
Antikardiyolipin antikorları	İleri yaş
Plazminojen aktivator inhibitör fazlalığı	VTE öyküsü
Protrombin 20210A mutasyonu	Obezite
Protein C ve S eksikliği	Malignensi + Kemoterapi
Aktive protein C rezistansı (Faktor V Leiden)	Kalp yetmezliği
Plazminojen eksikliği	Kronik obstrüktif akciğer hst.
Displazminojenemi	Diabetes mellitus
Faktör VII eksikliği	Santral venöz kateter
Kronik venöz yetersizlik	İmmobilizasyon
Sigara içimi	
Gebelik/Puerperium	
Oral kontraseptifler/hormon preparatları	
Lupus antikoagulanları	
Prostetik yüzeyler	
Uzun süreli seyahat	
Chron Hastalığı	
Nefrotik sendrom	
Hiperviskoz durumlar	

#### 1.1.4. Patofizyoloji

Venöz yataktan kalkan trombüs akciğere ulaşınca birçok ciddi pulmoner ve kardiyak etkilere yol açabilir. Ortaya çıkabilecek fizyolojik ve klinik etkiler şu faktörlere bağlıdır;

- 1- Tıkanan pulmoner arter yatağının genişliği,
- 2- Tromboembolinin akciğerde oluşturacağı sekonder değişiklikler: Lokal olarak nörohumoral maddelerin salınımı, reseptörler aracılığı ile refleks nöral mekanizmanın ilerleyerek akciğer ve dolaşımı etkilemeleri,
- 3- Hastanın PTE öncesi kardiyopulmoner durumu ve rezervi (18).

#### **1.1.4.1. Pulmoner Vasküler Yatakta Ortaya Çıkan Humoral Maddeler ve Etkileri**

Pulmoner tromboemboli geliştiğinde salınan serotonin, araşidonik asit metabolitleri, peptidolökotrienler, platelet aktive edici faktör (PAF), plateletten salgılanan büyüme faktörü (PDGF) gibi maddeler vazokonstriktör etkili, endotelden salınan prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) ve nitrik oksit ise vazodilatör etkilidir. Serotonin dahil vazoaktif-vazokonstriktör maddeler pulmoner vasküler yatakta daralma yaparak hem pulmoner vasküler direnç (PVD)'in artmasına katkıda bulunurlar, hem de pulmoner yatakta dolaşımı engelleyerek ventilasyonun devam ettiği alanlarda ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesinin bozulmasına yol açarlar. Bu nörohumoral maddeler aynı zamanda damar duvarındaki reseptörleri etkileyerek refleks yolla da vazospazma katkıda bulunurlar (18).

#### **1.1.4.2. Pulmoner Vasküler Yatakta Oluşan Değişiklikler**

Pulmoner arter içine yerleşen trombüse bağlı olarak damarda gelişen ani oklüzyon, embolinin proksimalinde basınç artışına ve distalinde kan akımında azalma veya durmaya neden olur. Kan akımının azalması veya durması ise sürfaktan yapımında azalma, protein içeriğinde artma ve inflamatuvar mediatörlerin salınımına neden olur.

**1- Pulmoner hemoraji ve infarktüs:** PTE'nin ilk iki gününde en sık gözlenen bulgu nekroz olmaksızın intraalveoler hemoraji olmasıdır. Rezolüsyon ile iki-dört gün içinde kaybolur. Alveoler duvardaki nekroz genellikle iki gün sonra başlar ve tam oklüzyon devam ederse gerçek pulmoner infarktüse neden olabilir (19).

**2- Plevral efüzyon:** Patogenezde iki temel mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan ilki doku iskemisi ve inflamatuvar mekanizmalarla oluşan akciğer parankim içi damarlarda permeabilite artışıdır. İkincisi ise pariyetal plevrada kapiller basınç artışı ile plevral boşluğa geçen sıvı miktarının artmasıdır (19).

**3- Atelektazi:** Pulmoner arterde aniden tam bir oklüzyon, sürfaktan üretiminde hızlı bir azalmaya ve bunun sonucunda atelektaziye neden olmaktadır (19).

**4- Pulmoner ödem:** Emboliyi takiben pulmoner ödem gelişiminde V/Q bozukluğunun rol oynadığı düşünülmektedir. Pulmoner kapiller basınçta artma

ve/veya alveolokapiller permeabilitede artma pulmoner ödem gelişiminde rol oynayabilir (19).

**5- Pulmoner gaz değişim anormallikleri:** PTE'de genellikle respiratuvar alkaloz, parsiyel arteryel karbondioksit basıncı (PaCO<sub>2</sub>) ve parsiyel arteryel oksijen (PaO<sub>2</sub>) basıncında düşme oluşur. Alveoler ölü boşlukta artma, şant gelişimi, V/Q bozukluğu ve miks venöz oksijen seviyesinde düşme PE'de gelişen hipokseminin temel mekanizmalarını oluşturur. Solunum merkezinde bilinmeyen bir mekanizma ile hızlı-yüzeysel solunum gelişir. C fiberlerin aktivasyonu (J reseptörleri) ve embolik oklüzyon sonucu solunum merkezini uyarıcı reseptörlerin aktivasyonu bu solunum paternine yol açıyor olabilir. Gerek hiperventilasyon gerekse alveoler ölü boşluk ventilasyonu hipokapni gelişiminden sorumludur (19).

**6- Bronkokonstrüksiyon:** Embolik oklüzyon sonucu havayolu dinamiklerinde artma, statik ve dinamik kompliansta düşme izlenir. PTE'de bazı mediatörlerin (PAF, serotonin, Tromboxan A<sub>2</sub> ve endotelinler) artması bronkokonstrüksiyon gelişmesine neden olabilir (19).

#### **1.1.4.3. PTE'nin Kardiyak Hemodinamik Etkileri**

Pulmoner vasküler yatağın embolik oklüzyonu ile PVD artar. Oluşan PVD artışının fizyopatolojik sonuçları trombüsle tıkanan damar yatağının genişliğine ve kalp akciğer fonksiyonlarının mevcut durumuna bağlıdır. Pulmoner artere yerleşen trombüs, yeterince büyük ise ya da eşlik eden pulmoner hipertansiyon (PHT) varsa, sağ ventrikül ön yükü aniden artarak sağ ventrikülün daha yüksek basınç üretmek zorunda kalmasına yol açar. Ancak ventrikülün bu çabasına rağmen pulmoner arteriyel yataktan geçerek pulmoner venlere dökülecek kan miktarı, PVD artışı nedeniyle azalabilir. Böylece kardiyak kan atım hacmi (kardiyak output) düşebilir (19). Sağlıklı kişilerde pulmoner arter yatağının %20 civarında tıkandığı PTE'de, pulmoner arteriyel genişleme ve yeni akım alanlarının açılımı ile pulmoner arter basıncı normale yakın sınırlarda tutulmaya çalışılır. Sağ ventriküler kan atım hacmi ve kalp atım hızı artırılarak dolaşım fonksiyonu korunmaya çalışılır. Ancak pulmoner arteriyel yatağın % 30-40'ının tıkandığı hastalarda bu tamamlayıcı-destekleyici mekanizmalar yeterli olmaz ve hastalarda PVD artışına koşut olarak sağ kalpte de orta derecede basınç artışı olur. Pulmoner arteriyel yatağın % 50'sinden fazlasının trombüsle aniden tıkandığı önceden sağlıklı kişilerde, pulmoner arter basıncı

kolaylıkla 30–40 mmHg'yi geçebilir. Oluşan ani PVD ve pulmoner arter basınç artışı, sağ ventrikül dilatasyonuna, böylece kardiyak kan atım hacminde düşmeye ve sistemik hipotansiyona yol açabilir. Kardiyak kan atım hacmi düşerse, azalan kardiyak kan atım hacmine bağlı olarak miks venöz karışım artar, dolayısıyla arteriyel-venöz oksijen farkında artma olur. Damar yatağının %75'i tıkanmışsa sağ ventrikül 50 mmHg üzerinde sistolik basınç oluşturmak zorunda kalır. Bunun sonucunda gelişen sağ ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu sol ventrikül ön yükünde azalmaya neden olur. Bu azalma interventriküler septumun sol ventriküle doğru daha da kaymasına neden olur. Böylece sol ventrikülün tam dolmaması hem sistemik kalp debisini, hem de basıncı düşürür. Oluşan bu tablo koroner perfüzyonu bozarak miyokarda iskemi yapar. Özellikle koroner iskemisi bulunan kişilerde sağ ventrikül yetersizliği daha kolay gelişir (20, 21). Vasküler obstrüksiyon ve direnç artışı pulmoner embolinin fizyopatolojisini tek başına açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Refleks vazokonstrüksiyon ve serotonin gibi hormonların da patogeneizde rol oynadıkları düşünülmektedir. Serotoninden başka trombüsün yapısındaki kan elemanlarından, özellikle trombositlerden (araşidonik asit metabolitleri, peptidolökotrienler) ve pulmoner damar endotelinden salgılanan vazoaaktif maddelerin (prostasiklin, nitrik oksit) de patogeneizde aktif rolleri vardır. Trombüsün varlığında nörohümorale etkilerle meydana gelen bronkokonstrüksiyon ve hipoksi PHT'nin artmasına neden olur. Temel olarak tüm pulmoner arter yatağında belirgin bir arteriyel vazokonstrüksiyon vardır. Sonuç olarak tüm yukarıda sayılan nedenlerle akciğerlerde prekapiller hipertansiyon gelişir (22, 23). Akut safhada bile pulmoner hipertansiyonun ilk etkilerinden biri, bronkopulmoner arteriyel anastomozların açılması ve çalışmaya başlamasıdır. Bu anastomozlara ayrıca pulmoner arterio-venöz şantların gelişmesi ve etkinleşmesi de katılır. Tüm bu değişikliklerin temel amacı ve sonucu pulmoner arter hipertansiyonunu azaltacak kollateral damarların gelişmesidir (23). Akut PTE nedeniyle kaybedilen hastalarda ana ölüm nedeni sağ ventrikül yetersizliğidir. Kanıtlanmış PE olgularının % 80'inde sağ ventrikül hipokinezi ve dilatasyonu ile ilgili ekokardiyografik bulgular saptanmaktadır. Orta-ciddi düzeyde sağ ventrikül hipokinezi, persistan pulmoner hipertansiyon, patent foramen ovale ve sağ ventrikül içi mobil trombüs varlığı gibi ekokardiyografik bulgular mortalite ve tekrarlayıcı PTE riski ile korelasyon

göstermektedir. Bu amaçla transtorasik ekokardiyografi ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde transözefageal ekokardiyografi kullanılmaktadır (23).

### **1.1.5. Tam**

#### **1.1.5.1. Klinik Semptom ve Bulgular**

Klinik bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezervine bağlı olarak değişebilir. Semptomlar; nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi ve bacak şişliğidir. Fizik muayene bulguları ise; takipne, taşikardi, inspirium sonu raller, P<sub>2</sub> sesinde şiddetlenme, ateş, konfüzyon, wheezing, plevral frotman, siyanoz, hipotansiyon ve şok olabilir. Bir çalışmada önceden bilinen kalp-akciğer hastalığı olmayan PTE'li olgularda %97 oranında nefes darlığı, taşikardi veya göğüs ağrısı izlenmiştir (24).

PTE'de görülebilecek klinik tablolar;

**1- Masif PTE:** İki ya da fazla lobar arterin tıkanması sonucu oluşur. Vasküler yatağın %70'inden fazlası tıkanmıştır. Pulmoner arter basıncı (PAB) akut yükselerek 40-45 mmHg'nın üzerine çıkar ve akut sağ ventrikul disfoksiyonu (RVD) gelişir. Mortalitenin en yüksek olduğu (yaklaşık %33) klinik formdur. Klinik olarak dispne, presenkop/senkop, göğüs ağrısı ve anksiyete izlenir. Muayenede cilt nemli ve soğuktur. Kardiyojenik şok bulguları, takipne ve inspiratuar raller mevcuttur.

**2-Submasif PTE:** Damar yatağındaki tıkanma %50'nin altındadır. En sık karşılaşılan form olmasına karşın tanınması en zor olan klinik formdur. Klinik belirtiler oldukça sili ve hemodinami stabildir. Klinikte açıklanamayan dispne, takipne ve taşikardi mevcuttur.

**3-Akciğer İnfarktüsü:** Akciğer parankimi hava yolları, pulmoner dolaşım ve bronşiyal dolaşım ile oksijenlenir. Bu üç oksijen kaynağından ikisinde sorun olduğu zaman akciğer infarktüsü gelişir. Bu nedenle infarkt, genellikle kardiyopulmoner hastalığı olanlarda daha sık görülür. Klinik olarak dispne, plöretik tipte yan ağrısı ve hemoptizi izlenebilir. Muayenede ateş, frotman, plevra sıvısı ve inspiratuar raller mevcuttur.

**4-Tekrarlayan Emboliler:** Çoğunlukla alt ekstremitelerdeki venöz trombozlardan kaynaklanan küçük minor emboliler sonucu oluşur. Kronik progresif

dispne ve egzersiz intoleransı söz konusudur. Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile kendini gösterir (22).

### 1.1.5.2. PTE Klinik Olasılıklarının Değerlendirilmesi

Klinik bulgular, özellikle en sık karşımıza çıkan tablo olan submasif embolizmde genellikle yetersiz kalmaktadır. Dispne, takipne, taşikardi, plevral ağrı, öksürük ve hemoptizi sadece bu hastalığa spesifik olmayıp bir çok akciğer hastalığında tespit edilebilir. Kanıtlanmış PTE saptanan hastalardan oluşan geniş çalışma serilerinde hastaların yaklaşık %10'unda dispne ve takipne (solunum sayısı >20/dk) gibi ana semptomların bulunmadığı görülmüştür (25). Bazı çalışmalarda PTE nedeniyle ölen hastaların %50'sinde tipik PTE kliniği saptanmamıştır (26). Buna karşın bazı otopsi çalışmalarında ölmeden önce klinik olarak kesin PTE tanısı konulan hastaların %50-60'ında PTE'nin olmadığı gösterilmiştir. Dolayısıyla tek başına klinik yaklaşım, PTE tanısı için yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır. Bütün bu olumsuzluklara rağmen yine de klinik olasılığın belirlenmesi tanıda son derece önemlidir.

Wells ve ark. (27), PTE'li olgularda klinik bulguları, risk faktörleri, elektrokardiografi (EKG), akciğer grafisi ve D-dimer ile birlikte değerlendirerek klinik olasılık algoritması oluşturmuşlardır (Tablo 2). Wicki ve arkadaşları ise acil servise başvuran PTE ön tanılı hastalar için sekiz parametreyi puanlayarak klinik olasılık sınıflaması oluşturmuşlardır. Bu sınıflama literatürde Geneva yöntemi olarak anılmaktadır (Tablo 3) (27).

**Tablo 2.** Wells kriterlerine göre PTE'nin klinik skorlaması

<b>Kriterler</b>	<b>Puan</b>	
DVT'ye ait klinik bulgu	3	
PTE'den daha öncelikli düşünebilecek başka bir ön tanının bulunmaması	3	
Kalp hızı > 100/dakika	1.5	
Son bir ay içinde geçirilmiş operasyon ya da immobilizasyon	1.5	
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	1.5	
Hemoptizi	1	
Malignite	1	
<b>Skor</b>	<b>PTE olasılığı</b>	<b>Risk</b>
<2		Düşük
2-6		Orta
>6		Yüksek

**Tablo 3.** Geneva kriterlerine göre PTE'nin klinik skorlaması

<b>Kriterler</b>	<b>Puanlar</b>	<b>Puanlar</b>
Yaş: 60–79 arası		1
Yaş >80		2
Geçirilmiş DVT veya PE öyküsü		2
Son 1 ay içinde geçirilmiş operasyon		3
Kalp hızı > 100/dakika		1
<b>PaCO<sub>2</sub></b>		
< 35 mmHg		2
35–39 mmHg		1
<b>PaO<sub>2</sub></b>		
< 49 mmHg		4
49–59 mmHg		3
60–71 mmHg		2
72–82 mmHg		1
Akciğer grafisinde band ateletaziler		1
<b>Skor</b>	<b>PTE olasılığı</b>	<b>Risk</b>
0-4	%10	Düşük
5-8	%38	Orta
9-12	%81	Yüksek

### 1.1.5.3. Laboratuvar Bulguları

Rutin laboratuvar tetkiklerinden sedimantasyon, lökosit, laktat dehidrogenaz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ölçümleri tanı için spesifik sonuçlar vermez.

#### 1.1.5.3.1. Arter Kan Gazları

Pulmoner tromboemboli olgularında genellikle düşük PaO<sub>2</sub> ve normal veya düşük PaCO<sub>2</sub> değerleri saptanır. Hastaların %10-25'inde arter kan gazları (AKG) normal bulunmaktadır. AKG'de benzer değişikliği yapan birçok akciğer patolojisi bulunduğundan, bu ölçümlerin hastalığın kesin tanısında veya ekarte edilmesinde yararı olmadığı açıktır, ancak destekleyici olarak kullanılır (28).

#### 1.1.5.3.2. D-Dimer

Spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. PTE ve DVT'li hastalarda özellikle ELİSA yöntemi ile kantitatif değerlendirildiğinde sensitivitesi %97'dir (29). Latex aglutinasyon yöntemi ve simpliRed testlerinin ise sensitiviteyi %85'dir. Klinik olasılığın düşük ve orta olduğu olgularda negatif D-Dimer testi (ELİSA ile ölçülen değer < 500 ng/ml) hastalığı ekarte ettirir. Klinik olasılığın sadece düşük olduğu durumlarda ise negatif simpli RED veya diğer düşük sensitiviteli testler PTE'yi dışlar (30). D-Dimer düzeyi; yoğun bakım hastalarında, 3 ay içinde cerrahi işlem

geçirenlerde, periferik damar hastalığı olanlarda, kanserlerde, travma gibi bir çok durumda yüksek bulunabildiğinden, pozitifliği tek başına PTE için tanı koydurucu olamaz (31). D-Dimer seviyesinin düşük olması ise her zaman PTE'yi ekarte ettirmez (32).

#### **1.1.5.3.3. Kardiyak Biyobelirteçler**

Özellikle yeni tanı konmuş PTE olgularının prognoz değerlendirilmesinde artan sıklıkla kullanılmaktadır. Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism 2 (MAPETT 2) çalışmasında artmış troponin düzeyleri mortalite ve hastanede gelişen komplikasyonlar ile ilişkili bulunmuş ve sağ ventrikül mikroinfarktüslerini tahmin etmede bir belirleyici olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (33). PTE'li hastalarda pro-beyin natriüretik peptid (BNP) seviyelerinin düşük olması kliniğin iyi seyirli olacağını gösterirken, yüksek BNP seviyeleri kötü prognozu düşündürmektedir (34).

#### **1.1.5.3.4. Elektrokardiografi (EKG)**

Akut PTE'nin EKG bulguları genellikle nonspesifik olmakla birlikte T-dalga, ST segment değişiklikleri ve sol veya sağ eksen sapması tespit edilebilir. Görülen değişiklikler sağ ventrikül dilatasyonuna bağlıdır. Büyük PTE'si olan hastalarda pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikülde basınç artışına bağlı sağ dal bloğu ve V1-V4'te T negatifliği görülebilir. Ayrıca D1'de S, D3'te hem Q dalgası hem de negatif T (S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub>) dalgası oluşur (35).

#### **1.1.5.3.5. Ekokardiyografi (EKO)**

Ana pulmoner arterde veya major dallarında görülen trombüs vakaları dışında çoğu hastada EKO bulguları, PTE'nin oluşturduğu hemodinamik bozukluğa ait indirekt bulgulardır. EKO'da saptanabilen bulgular; sağ ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikül hipokinezisi, sağ atrium ve ventrikülde veya pulmoner arterde trombüs varlığı, proksimal pulmoner arter dilatasyonu, triküspit regurjitan jet velositesinin artması (>2,5 m/sn), vena kava inferiorda inspirasyonda kollaps oluşmaması, sağ ventrikülde segmenter duvar hareket bozukluğu ve interventriküler septumda düzleşme ve paradoks harekettir (36).

Pulmoner tromboemboli hastalarında prognozu belirlemede ve tedavi seçiminde sağ ventrikül disfoksiyonu (RVD) son derece önemli bir göstergedir. RVD tanımlanmasında kullanılan kriterler:

- 1- Apikal dört boşluk görüntüde diastol sonu RV/LV çap oranının  $>1$  olması,
- 2- RV diastol sonu çapının  $>30$  mm olması,
- 3- RV hipokinezi,
- 4- Paradoksal RV septal sistolik hareketidir (37).

PTE tanısı kanıtlanmış 209 hastayı kapsayan bir çalışmada, 65 (%31) hastada normal sistemik arteriyel kan basıncı ve EKO'da RVD birlikteliği tespit edilmiştir (38). Transözefagial EKO ile özellikle masif PTE'li hastalarda sağ kalp boşluklarındaki ve ana pulmoner arterdeki trombüs görülebilir (39).

#### **1.1.5.4. PTE Tanısında Görüntüleme Yöntemleri**

##### **1.1.5.4.1. Direkt Göğüs Röntgenogramı**

PTE'li hastalarda direkt göğüs röntgenogramı (DGR) normal olabilir (%10-15) veya nonspesifik bulgular içerebilir. Tanı değeri sınırlı olmasına rağmen diğer hastalıkların ekarte edilmesine yardımcıdır. PTE'de DGR bulguları;

- 1-Periferik oligemi (Westermarck bulgusu),
- 2-Santral pulmoner arter genişlemesi (Fleischner's sign),
- 3-Plevral tabanlı yoğunluk artımı (Hamptom's hump),
- 4-Diyafagma yükselmesi,
- 5-Hava bronkogramı içeren konsolidasyon,
- 6-Linear atelektazi,
- 7-Plevral efüzyondur (40).

##### **1.1.5.4.2. Bilgisayarlı Tomografi**

Spiral bilgisayarlı tomografi (spiral BT), tek bir soluk tutulması ile pulmoner arterlerin dinamik kontrastlı incelenmesini sağlar. Bu yöntem ile ancak santral pulmoner damarlar (ikinci-dördüncü dallanmalar) sağlıklı olarak görüntülenebilir. Segment düzeyinin periferindeki tıkanmalarda yöntem duyarsızdır. Yöntemin lobar ve segmenter emboliler için sensitivitesi çok sayıda çalışmada %64-100, spesifitesi %89-100 olarak bildirilmiştir. Subsegmenter ve daha periferik embolilerde sensitivitesi %36'ya kadar düşmektedir. Spiral BT anjiyografinin normal bulunması

izole subsegmental pulmoner emboliyi ekarte edememektir. Bu yöntem, aynı zamanda pulmoner emboliye ait parankimal konsolidasyonları daha belirgin olarak saptama ve PTE ile ayırıcı tanıya giren diğer parankimal patolojileri ekarte edebilme özelliğinden dolayı günümüzde sıkça kullanılmaktadır. Son yıllarda spiral BT çekimleri sırasında alt ekstremitte proksimal venlerini görüntülemek amacıyla incelemeye aynı seansta venöz faz çekimleri de eklenerek VTE tanı olasılığı daha da artırılmıştır (30).

Gelişen teknolojiler sonucu multidedektör BT, tek kısa bir soluk tutma ile (<10 saniye) tüm göğüs görüntülemesini 1-1,5 mm'lik kesitlerle yerine getirebilmektedir. İnce kesitlerle sağlanan gelişmiş spasyal rezolusyon pulmoner arterlerin beşinci dallanmasına kadar tam olarak analizini sağlamaktadır (41). Böylece segmental ve subsegmental emboliler bile tam doğrulukla belirlenebilmektedir (42). Ayrıca multidedektör BT çok fazlı kontrastlı çalışmalara da olanak vermektedir. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism (PIOPED) II çalışmasında bu yöntemin sensitivitesi %83, spesifitesi ise %96 bulunmuştur (43). Winer ve ark. (44) yaptığı bir çalışmada ise sensitivite %100 ve spesifite %89 saptanmıştır.

Akut PTE'de spiral BT bulguları; intravasküler dolum defekti, damar opasifikasyonunun tam kesintiye uğraması, tıkalı damarın çapında artma, plevra tabanlı kama şeklinde opasite ve linear atelektazidir (45).

#### **1.1.5.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Pulmoner Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) dolaşım ve solunuma bağlı hareket artefaktları, kan akımı, akciğerlerin hava içermesi nedeni ile oluşan manyetiğe ait duyarlılıklar PTE'yi değerlendirmede sorunlar oluşturmaktadır. PTE tanı kriterleri; intravasküler dolum defekti ya da damarda kesinti gelişmesidir. Oudkerk ve ark. (46) yaptıkları çalışmada MRG'nin sensitivitesini subsegmental, segmental ve santral ya da lobar embolide sırasıyla %40, %84 ve %100 olarak tespit etmişlerdir.

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

Pulmoner tromboembolinin karakteristik bulgusu ventilasyonu normal perfüzyonu bozulmuş parankim alanı (mismatch defekt) görülmesidir. Küçük

mismatch defekt bir segmentin % 25'inden azında, orta mismatch defekt bir segmentin % 25-75'i arasında, geniş mismatch defekt ise bir segmentin % 75'inin üstünde etkilendiği defektir. Değerlendirme göğüs grafisi ile birlikte yapılır. PTE tanısında pulmoner angiografi ile birlikte karşılaştırmalı yapılan çalışmalar sonucunda normal, PTE açısından düşük, orta ve yüksek olasılık sınıflamaları oluşturulmuştur. Bugün hala PIOPED tarafından belirlenen PTE olasılık sınıflaması kullanılmaktadır ve şu şekilde özetlemek mümkündür (47);

**a) Yüksek olasılık:** İki veya daha fazla geniş mismatch defekt bulunmasıdır. İki geniş segmental mismatch defekt yüksek olasılık için sınır kabul edilir.

**b) Orta olasılık:** Bir orta dereceden, iki geniş mismatch defekte kadar ya da onların asimetrik toplamına eş olan orta veya geniş defektir. Düşük ya da yüksek olasılık olarak değerlendirmede zorluk çekilen durumlar orta olasılık olarak değerlendirilmelidir.

**c) Düşük olasılık:** Nonsegmental perfüzyon defektleri (kardiyomegali, genişlemiş aort, genişlemiş hilus, diafragma yükselmesi) akciğer grafisindeki anomaliden daha büyük her perfüzyon defekti akciğer grafisi normalken her sayıdaki küçük perfüzyon defekti düşük olasılık olarak belirtilir.

**d) Normal:** Perfüzyon defekti yoksa veya akciğer grafisinde görülen akciğer alanları perfüzyon sintigrafisinde de tam olarak seçilebiliyorsa sintigrafi normal olarak tanımlanır.

Perfüzyon sintigrafisi PTE tanısında duyarlı ancak özgül olmayan bir tekniktir. Birçok durumda perfüzyon defekti olabilir, bu durumlar vasküler hastalıklar ve hava yolu hastalıkları olarak ikiye ayrılabilir. Perfüzyon defekti PTE, vaskülit, damara dıştan bası, primer pulmoner hipertansiyon, pulmoner venooklüziv hastalık, kalp yetmezliği (KY) gibi vasküler hastalıklarda, astım, bronşiektazi, Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), pnömoni gibi birçok hava yolu hastalığında görülebilir. PTE tanısında sadece perfüzyon sintigrafisinin etkinliği % 68 iken V/Q sintigrafisinin etkinliği % 84'dür (47).

#### **1.1.5.4.5. Pulmoner Anjiografi**

Konvansiyonel pulmoner anjiografi PTE tanısında altın standart olarak kabul edilen tanı yöntemidir. Referans metod olmasından dolayı duyarlılığı ve özgüllüğü kesin olarak bilinmemektedir. PIOPED çalışmasında duyarlılığı % 98, özgüllüğü ise

% 95-98 oranında saptanmıştır. Ayrıca pulmoner anjiyografi ile ilişkili mortalite % 0.5 civarında iken major komplikasyon oranı % 1.3 oranında olduğu bildirilmiştir (47).

Pulmoner anjiyografinin endikasyonları (33):

a) Sintigrafinin tanısal olmadığı ve DVT'nin saptanamadığı olgularda yüksek klinik şüphenin olması

b) Klinik ve sintigrafik olarak PTE ihtimali yüksek olup, antikoagülan tedavi ile kanama riskinin yüksek olması

c) Masif PTE olasılığının olması durumunda trombolitik tedavi, pulmoner embolektomi veya inferior vena kava'ya filtre yerleştirilmesinin planlanmasıdır.

Pulmoner anjiyografinin kesin kontrendikasyonları olmamakla birlikte kontrast alerjisi, böbrek yetmezliği, sol dal bloğu, ciddi konjestif kalp yetmezliği, ciddi trombositopeni ve şiddetli pulmoner hipertansiyon varlığı rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilir (47).

#### **1.1.5.4.6. Venöz Doppler USG**

Venöz doppler ultrasonografi (USG) pratikte noninvaziv olarak en çok yararlanılan testtir. Genellikle klinik ve sintigrafik skorlama ve D-dimer ile birlikte değerlendirilir. Diz altı DVT olgularında ve asemptomatik hastalarda duyarlılığı belirgin olarak azalır. Bu nedenle sonucun normal olması DVT'yi ekarte ettirmez. Baldır trombozu şüphesi olan semptomatik hastalarda negatif sonuç alındığında USG tekrar edilmelidir. Gerekirse seri USG 1, 3, 5, 7 ve 14. günlerde yapılabilir (48).

#### **1.1.6. Tedavi**

Pulmoner tromboembolide tedavi medikal ve cerrahi tedaviden oluşur.

##### **1.1.6.1. Medikal Tedavi**

Klinik bulgular ve ilk inceleme sonuçlarıyla PTE'den özellikle de orta ya da yüksek olasılıklı PTE'den kuşkulandığında, tanının kesinleşmesi için yapılacak inceleme sonuçlarını beklemeden antikoagülan tedaviye başlanmalıdır. İncelemeler sonucunda PTE tanısından uzaklaşırsa tedavi sonlandırılabilir (49).

##### **1.1.6.1.1. Unfraksiyone Heparin**

Unfraksiyone heparin (UFH), antitrombin-III'ün aktif kısmına bağlanarak başta trombin olmak üzere faktör IIa, faktör Xa gibi pıhtılaşmayı sağlayan proteazları inaktive eder. Subkutan yolla da verilebilen heparin daha çok intravenöz olarak

devamlı infüzyon veya intermittant şekilde verilmektedir. Ancak intermittant verildiğinde günlük total doz gereksinimi arttığı gibi kanama komplikasyonu daha fazla görülmektedir. Hematom gelişme riski nedeniyle intramüsküler uygulamadan kaçınılmalıdır.

Heparin başlangıç dozu olarak 5000-10000 U (80 U/kg) intravenöz bolus verildikten sonra 1000–1250 U/saat (18 U/kg/saat) olacak şekilde sürekli infüzyon başlanır. Doz ayarlaması aktive parsiyel tromboplastin zamanına (aPTT) göre yapılır. Tedavi öncesi ve bolustan 4–6 saat sonra aPTT incelemesi yapılır. Kontrol değerine göre aPTT değerinin 1.5 -2.5 katına (45–75 saniye) ulaşması sağlanmalıdır. Heparin tedavisine 5–7 gün devam edilmesi yeterlidir. Heparin tedavisinin genellikle beşinci gününden itibaren gelişebilen immün trombositopeni durumunda heparin hemen kesilmelidir. Bu komplikasyonun olup olmadığını belirleyebilmek için düzenli trombosit sayımı yapılmalıdır (50).

#### **1.1.6.1.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)**

Molekül ağırlıkları 1.000 ile 10.000 arasında, ortalama 4.000–5.000 olan ve halen birçok preparatları (Enoxaparin, Dalteparin, Nadroparin, Parnaparin vb.) kullanımda olan DMAH'lerin standard heparine (UFH) göre yarı-ömürleri daha uzundur. Antikoagülan etkilerini ATIII (Antitrombin III)'e bağlanarak ve Faktör Xa inhibisyonu yaparak gösterirler. Böbrek yoluyla atılan ve plasentadan geçmeyen DMAH'ler, UFH gibi gebelerde derin ven trombozu ya da PTE tedavisinde kullanılırlar. Cilt altı ve günde bir veya iki kez uygulama kolaylığı vardır. Masif olmayan PTE tedavisinde DMAH'nın en az UFH kadar etkin olduğu birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Masif PTE tedavisinde DMAH'lerin kullanımı tercih edilmemelidir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin, hastanede kalış süresini kısaltır, yaşam kalitesini artırır. Tedavi başlamadan önce ve tedavinin 5. günü yapılan trombosit sayımının dışında laboratuvar monitorizasyonuna gerek yoktur (49).

#### **1.1.6.1.3. Trombolitik Tedavi**

Trombolitik ilaçlar, plazminojen aktivasyonu ile direkt trombus lizisi oluştururlar. Kullanılan trombolitikler; streptokinaz, rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) ve ürokinazdır. Streptokinaz ve ürokinazın yeterli dozları

trombüsü fibrinolize uğrattır ayrıca dolaşımında oluşan plazmin diğer plazma inhibitörleri ve alfa 2 antiplazmini azaltmaktadır. Fizyolojik olarak, t-PA dolaşımdaki plazminojene bağlanmaz. Bu yüzden, dolaşımda plazmin oluşturmamakta, sistemik fibrinolizise ya da fibrinojenolizise sebep olmaktadır. Plazminin dolaşımdaki inhibitörleri, özellikle alfa 2 antiplazmin, t-PA'nın pıhtı selektif aktivasyonu ile azalır. t-PA, fibrin için yoğun afinite göstermesi nedeniyle fibrine karşı litik etkiye sahiptir (51).

### **1.1.6.2. Cerrahi Tedavi**

#### **1.1.6.2.1. Pulmoner Embolektomi**

Antikoagülan ve trombolitik tedavilere yanıt alınamayan ya da bu tedavilerin kontrendike olduğu hemodinamisi bozuk olan masif PTE olgularında uygulanabilecek alternatif bir tedavi yöntemidir. Ancak mortalitesi % 50 dolayındadır. Pulmoner embolektomi cerrahi olarak veya pıhtıyı emebilen transvenöz kateterlerle yapılabilir. Tedavi başarısı sınırlı olduğu için yaygın kullanılmamaktadır. Uygun hasta seçimi ile başarı şansı artırılabilir (22).

#### **1.1.6.3. Pulmoner Embolinin Uzun Dönem Yönetimi**

##### **1.1.6.3.1. Oral Antikoagülanlar**

Günümüzde oral antikoagülan ilaç olarak sodyum warfarin, acenocoumarol ve fluidione bulunmaktadır. Ancak bunlardan en yaygın kullanılan oral antikoagülan warfarindir. Bu ilaçlar barsaktan emilir ve plazmada % 97-99 oranında albumine bağlı olarak taşınır. Karaciğerde metabolize olup (hidroksillenerek) idrar ile atılırlar. Oral antikoagülanlar K vitaminine bağlı olan faktörlerin (FII, FVII, FIX, FX) karaciğerde sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Aynı zamanda koagülasyon proteinleri olan protein C ve S'nin de karboksilasyonunu sınırlayarak koagülasyonu engellerler (22).

##### **1.1.6.3.2. Vena Kava Filtresi**

Heparin tedavisine devam edilemeyecek VTE hastalarında alt ekstremiteden akciğerlere trombus embolizasyonunu önlemek amacıyla inferior vena kavaya filtre yerleştirilmesi düşünülebilir. Filtre yerleştirilmesi için gerekli endikasyonlar; antikoagülasyon uygulamasının kontrendike olması, yeterli tedavi altında rekürren

emboli gelişimi ve antikoagülasyon sırasında ciddi kanama oluşmasıdır. Bazen masif PTE varlığında daha başka embolilerin ölümcül olabileceği düşünüldüğünde de filtrelerin yerleştirilmesi önerilmektedir (52).

## **1.2. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon**

### **1.2.1. Tanım**

Tekrarlayan ve organize olan PTE'nin pulmoner vasküler yatağı oblitere etmesi sonucunda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) oluşur. Pulmoner vasküler rezistansın artması, ilerleyici pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği tablosunun ortaya çıkmasına neden olur.

Trombozla özellikle ana, lob, segment pulmoner arterlerinin tıkanması ve küçük pulmoner arterlerdeki sekonder pulmoner hipertansif değişimler hastalığın doğal gidişini etkilemektedir. Bu trombüsler eskidikçe fibrozisle organize olarak damarda parsiyel veya tam tıkanmalar yapar. Bu tıkanmalar zaman içinde rekanalize olabilir ve kan akımı yeniden başlayabilir. Trombüsün bir ucundan diğerine bağlantılar oluşturan birbiriyle anastomozlaşan kapiller kanallar gelişir. Bir dereceye kadar damar lümeninin devamlılığı geri kazandırılmış olur (rekanalizasyon) (53). Zamanla trombüs subendotelial bağ dokusu kitlesine dönüşüp giderek damar duvar yapısına katılır ve mezanşimal hücrede kontraksiyon gelişerek, trombüs yerinde de fibrozis oluşur.

### **1.2.2. İnsidans**

Akut pulmoner emboli sonrasında KTEPH gelişmesi insidansı % 0.5-3.8 olarak bildirilmektedir (54). Ancak KTEPH'li hastaların %50'den fazlasında klinik olarak belirti veren akut pulmoner emboli öyküsünün bulunmaması hastalığın gerçek insidans ve prevalansını belirlemeyi güçleştirmektedir (55).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, pulmoner hipertansiyonlu hastalar arasında tedavisi mümkün olan bir klinik patoloji olmasına rağmen günümüzdeki mortalitesi hala yüksektir. Bu durum öncelikle yeterli tanı konamamasına ve cerrahi riskin yüksek olmasına bağlanmaktadır. Aslında bu konu üzerine özelleşmiş merkezlerde mortalite düşük, cerrahi başarı yüksektir. Medikal tedavi prognoza etkisiz kalırken, cerrahi tedaviyle pulmoner hemodinamik durum

hızla düzelmekte, fonksiyonel kapasite artmakta ve uzun dönem prognoz iyileşmektedir (56).

### 1.2.3. Patofizyoloji

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu hastalarda pulmoner vasküler yatağın iki farklı bölümü olduğu ileri sürülmektedir (57). Buna göre pulmoner arterde oluşan persistan tıkanıklık pulmoner arter basıncının yükselmesine ve tromboembolik tıkanıklıktan korunan damar bölgelerinde yüzey geriliminin artmasına sebep olur. Açık arterler pulmoner hipertansiyonun etkileri ile karşılaştığı için bu bölümlerde yapısal değişiklikler görülürken, tıkalı arterlerin distal bölümleri tümüyle normal kalabilmektedir. KTEPH'de başlatıcı olayın akut pulmoner emboli olduğu ancak pulmoner hipertansiyonun ilerlemesinde küçük damarlarda oluşan pulmoner vasküler yeniden şekillenmenin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Geçirilmiş splenektomi öyküsü, hidrosefali tedavisi için uygulanan ventriküloatriyal şant, miyeloproliferatif hastalıklar ve kronik inflamatuvar barsak hastalığı, osteomiyelit gibi diğer kronik inflamatuvar durumların varlığında KTEPH riski artmaktadır. Bu durumlarla KTEPH arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla birlikte kronik inflamasyon ya da infeksiyonun rol oynayabileceği düşünülmektedir (58). Ortalama pulmoner arter basıncı 30 mmHg olan hastalarda prognozun kötü olduğu ve tanı sırasında ortalama pulmoner arter basıncı >40 mmHg olan hastalar için 5 yıllık yaşam oranının %30 olduğu bildirilmiştir (59).

Hastalığın dünya literatüründe önem kazanması ise ancak 1985'de, Chitwood ve ark'nın (60) 85 olguluk pulmoner tromboendarterektomi çalışmalarını yayımlamaları ile olmuştur. Dünyada belirli merkezlerin bu konuda özelleşmesi ve deneyim kazanması ile 1980'lerden sonra KTEPH tanısı artmıştır. Bu durum hastalığın görülmesindeki artıştan ziyade hekimlerin doğru tanı koyma becerilerindeki artışı yansıtmaktadır. Özellikle de cerrahi tedavideki gelişmeler sayesinde KTEPH'nin "ölümcül bir hastalık" olduğu yargısı kaybolmaya başlamıştır. Günümüzde cerrahi endarterektomi ile KTEPH'li olgularda mortalite belirgin olarak azalmıştır.

#### 1.2.4. Etyoloji ve Hastalığın Doğal Seyri

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın etyolojisinde PTE, DVT, akciğerin vasküler hastalıkları, antitrombotik faktör eksiklikleri gibi birçok neden olabilmektedir. Gelişimi daha çok akut PTE sonrasında olmaktadır. Akut PTE tanısı ile tedavi edilen ve sağ kalan olguların 2 yıllık izleminde KTEPH gelişme sıklığı %3.8 olarak bildirilmiştir (54). Ancak bu oranı doğru kabul etmek mümkün değildir, çünkü KTEPH'li olguların çoğunluğunda semptomatik veya saptanmış akut PTE öyküsü yoktur (61). Yeni veriler ise tedaviye rağmen akut PTE'li olguların çoğunluğunda anatomik rekanalizasyonun yetersiz olduğunu göstermektedir (62).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun etyolojisinde trombofilik faktörlerin varlığı kesin bir görüş olmakla birlikte, olguların sadece az bir kısmında anormal fibrinolizis veya protrombotik bir risk faktörünün varlığı gösterilebilmiştir (63). Olguların %10-24'ünde lupus antikoagülanı veya antikardiolipin antikoru pozitifdir (64). Venöz tromboembolilerin önemli bir nedeni olan kalıtsal trombofililerden faktör V Leiden mutasyonuna %4-6.5 oranında rastlanırken, protein C, protein S ve antitrombin III eksiklikleri %0.5'den daha az görülmektedir (64, 65). Protrombin mutasyonu, hiperhomosisteinemi, artmış faktör VIII düzeyleri gibi diğer trombofilik durumların sıklığı ise yeterince aydınlatılamamıştır (65). Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda çoğunlukla ilk tromboembolik olay asemptomatiktir, bu nedenle kardiyopulmoner semptomların ortaya çıkışı aylar, hatta yıllar almaktadır. İlk pulmoner olayın semptomatik olduğu olgularda ise, tipik olarak tedavi sonrasında hafif-orta derecede bir egzersiz intoleransı devam etmekte ve semptomlar yavaş ilerlemektedir. Bu dönemde pulmoner hipertansiyon ortaya çıkmakta ve sağ ventrikülde kompensatuar değişiklikler olmaktadır. Hastalığın seyri hastanın yaşı, eşlik eden komorbiditelerin varlığı, yüksek rakımda yaşanıyor olması gibi faktörlere bağlı olarak yavaş veya hızlı olabilir. Pulmoner hipertansiyon gelişiminin mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Tekrarlayan tromboemboliler veya in situ pulmoner arter trombozunun hemodinamik ilerlemeye yol açtığı düşünülmektedir (56). Olguların çoğunda, olasılıkla trombozda yer alan hücrelerden salgılanan mediyatörlerin etkisiyle, distal pulmoner yatakta küçük damarlarda hipertansif arteriyopati gelişmektedir (66, 67). Ayrıca, ana pulmoner arterdeki

trombüsün yaygınlığı ile pulmoner hipertansiyonun derecesi arasında herhangi bir ilişki yoktur. Yani, distal yatakta trombüs olmasa da vazoaktif mediyatörlerin etkisiyle, tıpkı diğer pulmoner hipertansiyon tiplerinde olduğu gibi vazo-oklüzif hastalık gelişebilmektedir (67).

Tedavi edilmemesi durumunda, KTEPH'de pulmoner hipertansiyon gelişimini sürdürecektir ve sağ ventrikül yetersizliği ve ölümle sonuçlanacaktır. Tedavi edilmemiş olguların uzun dönemde sağ kalma şansı çok düşüktür ve bu durum doğrudan pulmoner hipertansiyonun derecesi ile ilişkilidir. Olguların 10 yıllık sağkalım şansı, ortalama pulmoner arter basıncı 30-40 mmHg ise %50, 41-50 mmHg ise %20, 50 mmHg'den yüksek ise sadece %5'tir (68). Cerrahi tedavi uygulanamayan ve antikoagülan tedavi ile izlenen olgularda prognozu olumsuz etkileyen faktörler sırasıyla pulmoner arter basıncının değeri, eşlik eden KOAH ve azalmış efor toleransıdır (59).

#### **1.2.5. Klinik Bulgular ve Hastanın Değerlendirilmesi**

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda en sık rastlanılan semptom ilerleyici dispne ve efor kapasitesinde açıklanamayan azalmadır. Alveoler ölü boşluk artışı sonucunda solunum gereksinimi artar, bu durum pulmoner vasküler direnci artırarak kardiyak performansı azaltır ve semptomlara neden olur. Özellikle eforla birlikte nonproduktif öksürük olabilir. Hemoptizi nadiren gelişir ve genellikle bronşiyal arterlerden köken alır. Plöretik orijinli atipik göğüs ağrısı, akciğer infarktüsüne bağlı olarak ortaya çıkabilir, ancak bu durum daha çok plörezi, pnömoni ile karıştırılabilir. Hastalığın ileri dönemlerinde eforla göğüste sıkıntı hissi olabilir, bu durum sıklıkla koroner arter hastalığı ile karıştırıldığından hekimi yanlış yönlendirebilir. Hastalığın ileri dönemlerinde görülen diğer yakınmalar ise eforla ilişkili presenkop, senkop ve istirahat dispnesidir. Semptomların bu derece "non-spesifik" olması kronik tromboembolik hastalarda sıklıkla tanının gecikmesine yol açar. Literatürde kardiyopulmoner semptomların başlamasından doğru tanının konmasına kadar geçen süre ortalama 2-3 yıl olarak belirtilmiştir (69). İlk semptom gelişimini ve semptomların ciddiyetini etkileyen faktörler; hastanın yaşı, eşlik eden kardiyopulmoner hastalık ve hastanın önceki fiziksel kondisyon durumudur. Ayrıca, hastalığın yanlış tanı ile tedavi olasılığı da çok yüksektir. Bu yanlış tanı sıklıkla

fiziksel kondisyon kaybı, hafif-orta KOAH, yeni başlayan astım, kalp kapak hastalığı veya daha nadir olarak, özellikle gençlerde olmak üzere psikojenik dispnedir (56).

#### **1.2.5.1. Fizik Muayene**

Fizik muayene erken dönemde normal olabilir, hastalığın ileri dönemlerinde belirgindir. Hastalar, ciddi pulmoner hipertansiyon geliştiğinde bile asemptomatik olabilirler. Sağ ventriküler lift, ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinde belirginleşme, sağ ventriküle ait S4 gallo ve triküspid yetersizliği gibi pulmoner hipertansiyon bulgularının ayırt edilmesi tanı için çok önemlidir. Sağ kalp yetersizliğinin gelişmesi ile ciddi triküspid yetersizliği, juguler venöz distansiyon, sağ ventriküler S3 galo, hepatomegali, asit, periferik ödem ve siyanoz ortaya çıkabilir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu olgularda akciğer oskültasyonu tamamen normaldir, ancak beraberinde parankimal akciğer hastalığı veya havayolu tıkanıklığı varsa akciğer oskültasyonu bulgu verir. Olguların %30'unda, akciğerlerde daralmış pulmoner damarlardan geçen türbülant akıma bağlı olarak pulmoner akım üfürümü duyulabilir (70). Bu üfürüm, KTEPH'e özgü olmayıp majör pulmoner arterlerdeki fokal daralmanın görüldüğü her türlü patolojide duyulabilir.

#### **1.2.5.2. Laboratuvar Testleri**

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu olgularda laboratuvar testleri genellikle normaldir. Ciddi sağ ventrikül etkilenimi olan olgularda hepatik konjesyona bağlı olarak ve kardiyak output azlığında renal bozukluğa bağlı olarak hemogram ve biyokimyasal değerlerde belirgin bozulmalar izlenebilir. Uzun süreli hipoksemi sonucunda polisitemi gelişebilir. Azalmış kardiyak debi renal kan akımında azalmayla beraber kanda üre, kreatinin ve ürik asit düzeylerinde yükselmeye yol açabilir. Hepatik konjesyon sonucunda karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma izlenebilir. Trombositopeni ve uzamış aPTT varlığında, eğer hasta heparinle antikoagüle edilmemiş ise mutlaka lupus antikoagülanı olasılığı akla gelmelidir.

#### **1.2.5.3. Akciğer Fonksiyon Testleri**

İzole KTEPH'de akciğer fonksiyon testleri normale yakındır veya önceki pulmoner infarktlara bağlı olarak, parankimal skarlaşma sonucunda hafif-orta

derecede restriktif patoloji ile karşılaşılabilir (71). Tek nefeslik karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçümünde (DLCO) hafif-orta derecede azalma olabilir. Normal DLCO varlığı hastalığı dışlamaz. Ciddi derecede azalmış DLCO varlığında, pulmoner vasküler yatağı ilgilendiren başka bir tanı düşünülmelidir (72). İstirahat sırasında arteriyel kan gazı analizinde oksijen satürasyonu (SaO<sub>2</sub>) genellikle normaldir. Egzersiz sırasında KTEPH'li hastalarda sıklıkla PaO<sub>2</sub> düzeyi düşer ve ölü boşluk ventilasyonu artar. Bu bulgular aslında V/Q dengesizliğini ve egzersize yetersiz kardiyak debi yanıtını yansıtmaktadır. Bu durum, aynı zamanda düşük mikso venöz oksijen satürasyonu varlığının da nedenidir (73).

#### **1.2.5.4. Elektrokardiyografi (EKG)**

Bu olguların en az %70'inde EKG'de sağ ventrikül yüklenme bulguları izlenir (74). Bu EKG bulguları görülme sıklığına göre, prekordiyal derivasyonlarda (V1-V5'de) T negatifliği, DII, DIII, aVF'de negatif T dalgaları ile P pulmonale ve sağ aks deviyasyonudur.

#### **1.2.5.5. Radyografik Değerlendirme**

Hastalığın erken dönemlerinde akciğer grafisi tamamen normal olabilir. Pulmoner hipertansiyon ağırlaştıkça sağ ventrikül ve pulmoner çıkış yolundaki genişleme grafide izlenebilir. Bu dönemdeki bir diğer radyografik bulgu da santral pulmoner damarlardaki genişlemedir, bu durum sıklıkla hiler adenopati ile karıştırılır. Primer pulmoner hipertansiyondan farklı olarak, KTEPH'li hastalarda proksimal damarlar düzensiz ve asimetrik şekilde genişlemiş izlenir (75). Sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmiş olgularda genellikle plevral effüzyon tespit edilir. Bazı olgularda ise eski infarkt yerinde kaviter lezyon izlenebilir.

#### **1.2.5.6. Ekokardiyografik Değerlendirme**

Ayırıcı tanıda transtorasik ekokardiyografi (TTE) sık kullanılan ve invaziv olmayan bir yöntemdir. TTE özellikle yükselmiş pulmoner arter basıncı şüphesini doğrulamak ve pulmoner hipertansiyon etyolojisinde yer alabilecek olası primer sol ventrikül patolojisi ile kapak hastalıklarının veya intrakardiyak şant varlığının dışlanmasında değerlidir. Günümüzde triküspid kaçağının Doppler analizi ile pulmoner arter sistolik basıncı ve kardiyak debinin ölçümü yapılabilmektedir. Ciddi pulmoner hipertansiyon varlığında TTE'de, sağ kalp boşluklarında genişleme, sağ

ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalma, interventriküler septumda paradoksik hareket ve genişlemiş sağ ventrikülün sol ventrikül diyastolünü kısıtlayıcı etkisi görülecektir (76). Semptomatik hastalarda TTE'de sadece hafif pulmoner hipertansiyon bulguları veya hafif-orta derecede sağ ventrikül etkilenimi varsa mutlaka efor testi yapılmalıdır. Efor testiyle birlikte yapılacak TTE, pulmoner arter basıncında ve sağ kalp ölçümünde egzersizle oluşan artışı ortaya çıkaracaktır (77).

#### **1.2.5.7. Ventilasyon Perfüzyon Sintigrafisi**

Pulmoner hipertansiyon tanısı kesinleşen tüm hastalarda, vasküler patolojinin büyük damarlardaki tıkanmaya mı, yoksa ufak damar hastalığına mı bağlı olduğunu ayırt etmek için V/Q sintigrafisi çekilmelidir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda tipik olarak, normal ventilasyon varlığında, akciğer alanlarında bir veya daha fazla segmental veya daha geniş perfüzyon defektleri izlenir. İdyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi ufak damarların hastalığında ise, tam tersine normal veya subsegmental perfüzyon defektleri gözlenir (78). Sintigrafide görülen perfüzyon defektlerinin genişliği veya yaygınlığı vasküler tıkanmanın gerçek derecesini yansıtmada genellikle yetersizdir. Proksimal damarlarda yerleşip organize olan bir tromboemboli rekanalize olduğunda distalinin bir miktar perfüze olmasına izin vereceğinden V/Q sintigrafisinde hipoperfüzyonu yansıtan gri alanlar da görülebilir. Aslında, pulmoner hipertansiyonlu hastalarda segmental defektlerdeki V/Q uyumsuzluğu sadece kronik tromboembolik hastalığa özgü değildir. Proksimal damarlara dıştan bası yapan herhangi bir patoloji de (mediastinal adenopati veya fibrozis, primer pulmoner vasküler tümörler, pulmoner veno-okluziv hastalık ve geniş damarları tutan pulmoner arteritler) sintigrafik olarak KTEPH'den ayırt edilemeyebilir (79). Bu nedenle, tanıyı kesinleştirmek için diğer incelemelerin yapılması şarttır.

#### **1.2.5.8. Bilgisayarlı Tomografi**

Bilgisayarlı tomografi, pulmoner vasküler yatağın değerlendirilmesinde tromboembolik hastalığın tanısına yönelik olarak sık kullanılan, güvenilir bir yöntemdir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda BT bulguları; akciğer parankiminde mozaik attenüasyon, santral pulmoner damarlarda genişleme ile birlikte segmental damarlarda değişik derecede çap farklılaşmaları, düşük attenüasyon gösteren akciğer alanlarında periferik yerleşimli skar dokusu benzeri

yoğunlukların varlığı ve mediastinel kollateral damarların görülmesidir (80). Kontrast ajan kullanımı ile konsantrik veya ekzantrik olarak pulmoner damarı daraltan organize trombüs görülebilir. Bu görünümün lümeninde dolma defekti olarak izlenen akut tromboemboliden ayırt edilmesi gerekir. Bilgisayarlı tomografi, akciğer parankiminde eşlik eden hastalıkları da belirlemede önemlidir. Özellikle tek taraflı santral pulmoner arterlerin tıkanmasına yol açabilen mediastinal patolojilerin ayırıcı tanısında yararlıdır (81). Ancak, BT bulguları tanı koymada ve hastayı cerrahiye yönlendirmede asla tek başına yeterli kabul edilmemelidir. Özellikle tromboemboliler organize olup hatta endotelize olduklarında BT anjiyogramda görülemeyebilirler. Bu yüzden, BT anjiyografide santral pulmoner arterde tromboemboli görülmemesi kesinlikle tanıyı dışlamaz. Ayrıca, nadir de olsa, primer pulmoner hipertansiyon ve diğer son dönem akciğer patolojilerinde de santral pulmoner arterlerde trombüs görülebilir (82).

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

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda MRG görüntüleme kullanılabilir (83). Manyetik rezonans anjiyografi ile tipik olarak intralüminal “web” ve bantlar, damarda ani kesilmeler ve organize santral tromboemboliler görülebilir.

#### **1.2.5.10. Kardiyak Kateterizasyon ve Pulmoner Anjiyografi**

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon düşünülen tüm hastalara sağ-kalp kateterizasyonu ve pulmoner anjiyografi yapılması gerekir. Pulmoner anjiyografi, çoğu olguda organize tromboembolinin yaygınlığını ve proksimal yerleşimini saptamada en güvenilir yöntemdir. Kronik tromboemboli varlığıyla ilişkili anjiyografik görünümler; pulmoner arterlerde vasküler ağ görünümü (web), band benzeri daralmalar, intimal düzensizlik, poş şeklini almış defektler ve ani açılanmalardır (84). Bu bulgular akut pulmoner embolilerdeki intraluminal dolma defektlerinden çok farklıdır. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu olguların çoğunda iki veya daha fazla bulgu bir arada görülmektedir ve genellikle iki taraflıdır.

#### **1.2.5.11. Anjiyoskopi**

Pulmoner anjiyografi bu derece değerli olmasına rağmen, bazı hastalarda hem tanı hem de cerrahinin uygulanabilirliği açısından değerlendirme yetersiz

kalabilmektedir. Zorlanılan olgularda vasküler intimanın anjiyoskopi ile görüntülenmesi tanıyı kesinleştirmede güvenilir bir yöntemdir. Anjiyoskopi işlemi, özellikle orta derecede pulmoner hipertansiyonu olup anjiyografik bulguların hastalığın proksimal yayılımını tam aydınlatamadığı olgularda ve ciddi pulmoner hipertansiyonu olup sadece anjiyografik bulgularla cerrahi önerilemeyen olgularda cerrahi tedavinin hemodinamik olarak yararlı olabileceğine karar vermede yararlı gösterilmiş bir yöntemdir (85).

### **1.2.6. Tedavi**

Kronik tromboembolik materyal fibrotik yapıda ve vasküler duvarla birleşmiş olduğundan sadece embolektomi yapılması yeterli değildir, organize trombüsün endarterektomi ile mediyaya dek damar duvarından temizlenmesi gerekir. Aksi halde, sağ ventrikül ardyükünde değişme olmamaktadır. Ancak, çok derin yapılan bir diseksiyon da pulmoner arteri perfore etme riski taşımaktadır. Pulmoner tromboendarterektomi, KTEPH'de mortaliteyi önleyen tek tedavi yöntemidir. Pulmoner tromboendarterektomi, medyan sternotomiyle uygulanır. Böylece her iki akciğere ait santral pulmoner damarlara ulaşılmış olunur. Ancak, hastanın cerrahiye gerçekten gereksinimi olup olmadığı, lezyonların cerrahiye uygunluğu ve cerrahi riski değerlendirilmelidir. Tromboembolektomiye giden hastalarda PVD sıklıkla  $>300 \text{ dyne/sn/cm}^{-5}$ 'dir. Pulmoner tromboendarterektomi ile ilgili deneyimlerini yayımlayan merkezler ameliyat öncesi PVD'yi tipik olarak  $700-1100 \text{ dyne/sn/cm}^{-5}$  arasında bildirmektedirler (69). Bu düzeylere ulaşmış bir pulmoner hipertansiyonda tabii ki hem istirahat hem de eforla ciddi solunum sıkıntısı vardır ve cerrahi yapılmadığı takdirde prognoz çok kötüdür. Pulmoner hipertansiyon derecesi daha düşük düzeyde olan olgularda ise, cerrahi tedaviye hastanın bireysel özellikleri göz önüne alınarak karar verilmelidir. Kronik tromboembolinin sadece tek bir ana pulmoner arteri kapsadığı ve yaşam tarzı olarak ağır efor yapması gereken veya yüksek rakımda yaşayan hastalar bu gruba örnek gösterilebilir. Cerrahi tedavi, pulmoner hemodinamisi istirahatte normal olan veya hafif pulmoner hipertansiyonu olup eforla pulmoner basıncın yükseldiği hastalarda da önerilebilir. Bu hastalara cerrahi tedavi uygulanmadığında pulmoner hipertansiyon ilerleyecektir.

Pulmoner anjiyografi veya anjiyoskopide cerrahi olarak ulaşılabilir bir kronik trombüs görülmesi kesin cerrahi endikasyondur. Cerrahi ekibin deneyimi trombüse

ulaşılabilirlik anlamında çok önemlidir. Günümüzde, cerrahi tekniklerle ana pulmoner arter ve lobar arterlerde yerleşmiş proksimal segmental damarlara uzanım gösteren organize trombüsler çıkarılabilmektedir. Segmental düzeydeki trombüsün çıkarılması ise daha fazla cerrahi deneyim gerektirir. Pulmoner kronik tromboembolinin cerrahi olarak başarıyla çıkarılması pulmoner basıncı ve sağ ventrikülün ardyükünü azaltacaktır. Pulmoner tromboendarerektominin başarılı olabilmesi için, lezyonun proksimal ve ulaşılabilir olup olmadığının ve pulmoner hipertansiyonun ciddiyetiyle lezyonun yaygınlığı arasındaki ilişkinin önceden belirlenmesi çok önemlidir. Kronik tromboembolik hastalarda PVD artışı, sadece santral yerleşimli lezyonlardan değil, cerrahi olarak ulaşılabilen distal yerleşimli tromboembolilerden ve sekonder ufak damar arteriyopatilerinden de kaynaklanabilir. Proksimaldeki trombüsün pulmoner tromboendarerektomi ile çıkarılması, özellikle hastalığın distal yerleşimli olduğu olgularda PVD'yi azaltmada yeterli olamamaktadır. Bu nedenle, ameliyat öncesinde vasküler direncin hastalığın proksimal mi, distal komponentinden mi kaynaklandığının çok iyi belirlenmesi gerekir (56). Ciddi pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmiş olgularda cerrahi risklidir ve ameliyat sonrası erken dönemde hemodinamik instabilite nedeniyle mortalite yüksektir. Ameliyat sonrası mortaliteyi öngörmek için de çeşitli pulmoner arter oklüzyon teknikleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (86).

Pulmoner tromboendarerektomi ile pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül disfonksiyonu gerilemekte ve ameliyat sonrasında hepatik ve renal fonksiyonlar genellikle düzelmektedir. Ancak, koroner arter hastalığı ve valvüler kalp hastalığı varsa aynı seansta koroner bypas veya kapak replasmanı yapılmalıdır. Embolektomi ve kalp cerrahisinin aynı seansta uygulanması cerrahi riski artırmamaktadır (87). İleri yaş pulmoner tromboendarerektomi için kesinlikle bir kontrendikasyon değildir. Ciddi parankimal veya tıkaçıcı akciğer hastalığı varlığı cerrahinin başarısını olumsuz etkilemektedir. Pulmoner hipertansiyonun derecesi ameliyat sonrası mortalite ile doğrudan ilişkilidir. Özellikle ameliyat öncesi PVD'nin  $>1100 \text{ dyne/sn/cm}^{-5}$  ve ortalama pulmoner arter basıncının  $>50 \text{ mmHg}$  olması ameliyat sonrası yüksek mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (87).

Pulmoner tromboendarerektomi sonrasında hastaların %10-15'inde PVD yüksek kalabilmektedir ( $>500 \text{ dyne/sn/cm}^{-5}$ ). Ancak, bunların da 2/3'ünde ameliyat

sonrasında anlamlı hemodinamik düzelme görülmektedir, olguların sadece %3-5’inde düzelme çok az veya hiç olmamaktadır. Cerrahiden yararlanamamanın nedeni altta yatan distal vaskülopati varlığıdır. Distal vaskülopati gelişmiş olgularda, proksimal pulmoner arterdeki lezyonların çıkarılması pulmoner basıncı ve kardiyak fonksiyonları etkilememektedir. Bu hastaların ameliyat sonrası tedavileri de özellikle zor ve risklidir. Rezidüel pulmoner hipertansiyon düzeyi ölçüsünde, cerrahi tedavi sonrasında hemodinamik instabilite görülebilmektedir. Bu hemodinamik instabilitenin nedeni, yükselmiş sağ ventrikül ardyükü ve kardiyopulmoner bypasın fizyolojik sonuçları, derin hipotermi, rezidüel metabolik asidoz ve hipoksi olabilir. Bu dönemdeki hastalara yaklaşımın hedefi, sistemik oksijen tüketimini en aza indirmek, sağ ventrikül önyükünü en uygun düzeye getirmek ve inotropik destek sağlamaktır. Ancak, bu yaklaşımlar sırasında, sistemik hipotansiyondan ve koroner perfüzyon basıncındaki düşüştan sakınılmalıdır. Pulmoner vasküler direnç sabit olduğundan, sağ ventrikül ardyükünü düşürmeye yönelik farmakolojik yaklaşımlar etkisiz kalmaktadır ve tabii ki sistemik vasküler dirençte düşüşe neden olma riski de vardır. Nitrik oksit inhalasyonunun sistemik vasküler etkileri ihmal edilebilir olduğundan teorik olarak avantaj sağlayabilir. Ancak, bu yaklaşım ameliyattan sonra varlığını sürdüren pulmoner hipertansiyonda işe yaramamıştır. Hasta, ameliyattan sonraki bu komplikasyonlu dönemi atlatabilirse, uzun dönemde pulmoner vazodilatör tedaviye (intravenöz epoprostenol veya endotelin antagonisti) mutlaka başlanmalıdır (88).

1997’den sonrasını içeren çalışmalarda mortalite oranları %4.4 ile %24 arasında bildirilmektedir (56). Mortalite cerrahi deneyimle doğrudan ilişkilidir. Mortaliteyi etkileyen faktörler tam açıklık kazanmamakla birlikte, hastanın fonksiyonel sınıfının IV olması, >70 yaş, cerrahi öncesi pulmoner vasküler direncin ciddiyeti, sağ kalp yetersizliğinin varlığı (sağ atriyal basınç yüksekliği ile ilişkili olarak), morbid obezite ve pulmoner hipertansiyonun süresi önemlidir (89). Ancak, bu hastalara sistematik yaklaşım ve cerrahi merkezin deneyimi mortaliteyi en fazla etkiliyor gibi görünmektedir. Bunun en güzel örneği de San Diego Üniversitesi’nde görülmektedir. Pulmoner tromboendarterektomi programı geliştirildikten sonra, başlangıçta %17’nin üzerinde olan operatif mortalite %4’lere kadar düşürülmüştür. Ameliyat sonrası uzun dönem sağkalım ise ilk 6 yılda %75’in üzerindedir (90).

Cerrahi başarının artmasındaki çok önemli bir başka neden de hekimler tarafından konan KTEPH tanısının artması (farkındalığın artması) ve hastaların ciddi sekonder periferik arteriyopati ve sağ kalp yetersizliği gelişmeden deneyimli cerrahi merkezlere yönlendirilmesidir.

Cerrahi tedavi uygulanamayan hastalarda tedavi seçenekleri konusunda arayışlar sürmektedir. Son 2 yılda, özellikle cerrahi uygulanamayan distal lezyonlu olgularda epoprostenol (sürekli infüzyon) (91), oral kullanılan bir prostasiklin analogu olan beraprost sodyum (92), inhaler ilioprost (93) ve oral sildenafil (94) kullanımının yararlı olduğuna dair sonuçlar bildirilmektedir. Ancak bu medikal tedavilerin hiçbirinin sonuçları cerrahi ile elde edilen başarıyı yakalayamamaktadır. Cerrahi uygulanamayan olgularda pulmoner balon anjiyoplastinin de başarıyla uygulanabileceğine dair iki olgu sunulmuştur (95). Ancak bu hiçbir zaman cerrahi yerine geçecek bir yöntem değildir.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Aralık 2010 ile Haziran 2013 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde akut PTE tanısı ile yatırılan hastalar alındı. Çalışma Üniversitemiz etik kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya katılan bütün hastaların çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onayları alındı.

Çalışmaya kliniğimizde akut PTE tanısı konmuş 318 hasta alındı. 32 hasta exitus (7 akut PTE, 20 PTE + Malignite, 5 PTE + komorbidite) nedeni ile 100 hasta 6.ayda kontrole gelmediği için ve 74 hasta pulmoner hipertansiyona neden olabilecek ek hastalığa sahip oldukları için (21 KOAH, 46 KY ve/veya KKH, 3 KOAH + KY, 2 konjenital kalp hastalıkları, 1 interstisyel akciğer hastalığı, 1 kifoskolyoz) çalışma dışı bırakıldı. Kalan 112 hasta KTEPH varlığı açısından çalışmaya dahil edildi.

### 2.1. Hasta Seçimi

Akut PTE tanısı, toraks BT anjiyografide damar lümeninde hipodens dolum defektlerinin görülmesi veya klinik olasılığı yüksek olan hastalarda ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinin “yüksek olasılık” olarak raporlanması ile konuldu.

Tromboembolik hastalık dışında pulmoner hipertansiyona neden olabilecek KOAH, diffüz interstisyel akciğer hastalığı, uykuda solunum bozuklukları, sistemik hastalıklar (sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiositoz, lenfanjiyoleiomyomatoz, nörofibromatoz, vaskülit), kollajen doku hastalığı, konjenital kalp hastalığı, sol kalp yetmezliği veya orta-ağır kalp kapak hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların başvuru sırasında; AKG, D-Dimer ve troponin düzeyleri çalışıldı ve alt ekstremiteler venöz Doppler USG tetkikleri yapıldı. Toraks BT ve EKO tetkikleri ise hem başvuru sırasında hem de takiplerinin 6. ayında yapıldı.

**Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (CTPA):** CTPA 64 multislice tarayıcı kullanılarak yapıldı (Toshiba). Çekim sırasında 100 mL iopromid kullanıldı.

**Ekokardiyografi:** İki boyutlu, klasik ve doku Doppler'i olarak 3.4 MHz transdüser probu kullanılarak yapıldı. 6. ayında yapılan ekokardiyografik incelemede sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) >35 mmHg olan hastalar KTEPH olarak

kabul edildi (96). Sistolik pulmer arter basıncı; Bernoulli denklemi kullanılarak sağ atrial basınca ek olarak triküspit regürjitasyon basınç gradiyenti (TIPG  $\frac{1}{4} 4 -$  tricuspid regurgitation velocity<sup>2</sup>) değerlendirilerek hesaplandı.

**Arteryel kan gazı:** Oda havasında radyal arterden alınan AKG örnekleri kan gazı analiz cihazı (Rapid lab 348. Biobak. Bayer Diagnostic, UK) ile çalışıldı.

**D-dimer ve troponin düzeyleri:** D-dimer ve troponin düzeyleri için 5cc venöz kan alındı ve hastanemiz biyokimya laboratuvarında kantitatif analizi Siemens kiti ile 'chemiluminescent enzyme immunometric' yöntemi ile otoanalizörde (İmmulite 2000) çalışıldı.

## 2.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verileri değerlendirmede SPSS 16.0 bilgisayar programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart deviasyon şeklinde sunuldu.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. KTEPH gelişen hastalar ile KTEPH gelişmeyen hastaların verilerini karşılaştırmada; normal dağılım izlenenlerde student test, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney testleri kullanıldı. Nonparametrik verilerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testi kullanıldı. D-Dimer ve troponin düzeylerinin cut-off değerlerinin belirlenmesinde ROC eğrisi çizdirildi. KTEPH gelişiminde risk faktörlerinin belirlenmesinde binary logistic regresyon analizi yapıldı. Univariable analizde  $< 1$  anlamlılığı olan prognostik faktörlerin multivariable conditional logistic regresyon analizi stepwise descending method kullanılarak yapıldı.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya alınan 112 hastanın yaş ortalaması  $57.09 \pm 17.30$  (16-86) ve 57'si kadın, 55'i erkekti. Hastaların 54'üne başlangıç tedavisi olarak standart UFH, 58'ine DMAH başlandı. İdame tedavi olarak 81 hastaya oral antikoagülan (kumadin), 31 hastaya DMAH order edildi. Hastaların idame tedavisi; 69'unda 6 ay süreli, 39'unda 3 ay süreli, 4'ünde de ömür boyu olacak şekilde düzenlendi.

Pulmoner tromboembolili 112 hastanın 52'sinde KTEPH tespit edildi. KTEPH tespit edilen 52 hastanın 7'sinde önceden PTE veya DVT öyküsü olması nedeni ile bu hastalar insidans hesaplaması dışında bırakıldı. Diğer verilerin hesaplanmasında ve risk faktörlerinin belirlenmesinde bu hastalar da çalışmaya dahil edildi. Akut PTE tanısı ile takip edilen 112 hastanın 45'inde (8'i semptomatik) takibin 6. ayında yapılan ekokardiyografik inceleme ile PHT (sistolik PAB>35 mmHg) tespit edildi, KTEPH insidansı (semptomatik+asemptomatik) %40.16 olarak belirlendi. KTEPH hastalarının sadece 8'i semptom tarifliyordu, bu nedenle semptomatik KTEPH insidansı %7.14 olarak hesaplandı. Semptomatik KTEPH'li 8 hastanın 2'sine tromboendarrektomi uygulandı, 6 hastaya medikal tedavi başlandı (3 hastaya İlioprost, 3 hastaya bosentan).

Akut PTE tanısı alan 112 hastanın 43'ünde risk faktörü varlığı tespit edildi. Bu risk faktörleri Tablo 4'te sunulmuştur.

**Tablo 4.** Akut PTE'li hastalarda tespit edilen risk faktörleri

Risk faktörleri	Sayı	%
İdiopatik	69	61.60
Alt ekstremitte kırıkları	2	1,79
Postop	27	24,11
Protein C/S eksikliği	2	1,79
G202210	1	0,89
Antitrombin III eksikliği	1	0,89
MTHFR gen mutasyonu	1	0,89
Edinsel	9	8,04

Tüm PTE'li hastaların (KTEPH gelişen ve gelişmeyen) demografik özellikleri ve risk faktörleri Tablo 5'de sunulmuştur.

**Tablo 5.** Tüm hastaların demografik özellikleri ve risk faktörleri

	<b>KTEPH var (n=52)</b>	<b>KTEPH yok (n=60)</b>	<b>p değeri</b>
Yaş	62.46±15.66	52.45±17.44	0.02
Cinsiyet (E/K)	30/22	25/35	>0.05
Risk faktörü tespit edilemeyen (idiyopatik)	34	35	>0.05
Edinsel risk faktörü olanlar	15	24	>0.05
Konjenital risk faktörü olanlar	3	1	>0.05
Önceki DVT öyküsü	3	5	>0.05
Önceki PTE öyküsü	5	1	>0.05
Eşlik eden DVT varlığı	20	18	>0.05

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişen hastaların yaş ortalaması KTEPH gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ( $p=0.02$ ). Gruplar arasında cinsiyet ve risk faktörleri varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi (tümü için  $p>0.05$ ).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişen hastaların 69'unda komorbidite varlığı tespit edildi. Komorbidite dağılımı tablo 6'da sunulmuştur.

**Tablo 6.** KTEPH gelişen hastalarda tespit edilen komorbiditeler

Benig prostat hipertrofisi	5
Hipertansiyon	31
Diyabetes Mellitus	12
Malignite	6
Hipertroidi	2
Kronik böbrek yetmezliği	2
Obezite	2
Serebrovasküler hastalık	3
Pnömoni	3
Sistemik Lupus Eritematozus	1
Astım	2

Hastaların arter kan gazı bulguları incelendiğinde, KTEPH gelişenlerde KTEPH gelişmeyenlere göre  $PaO_2$  ve  $SaO_2$  değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla  $p=0.012$ ,  $p=0.057$ ). Hastaların AKG bulguları Tablo 7'de sunulmuştur.

**Tablo 7.** Tüm hastaların AKG bulguları

	<b>KTEPH var (n=52)</b>	<b>KTEPH yok (n=60)</b>	<b>p değeri</b>
<b>pH</b>	7.46±0.06	7.44±0.06	0.31
<b>PaO<sub>2</sub></b>	56.30±15.84	63.81±15.03	<b>0.012</b>
<b>SaO<sub>2</sub></b>	84.73±12.63	89.40±13.02	<b>0.057</b>
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	32.68±6.03	32.78±6.38	0.93
<b>HCO<sub>3</sub></b>	21.96±3.80	22.76±3.42	0.24

Hastaların EKO bulguları incelendiğinde, KTEPH gelişen hastaların başlangıç ve 6. ayın sonundaki PAB değerlerinin KTEPH gelişmeyen gruba göre belirgin yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla p=0.001, p=0.000) (Tablo-8).

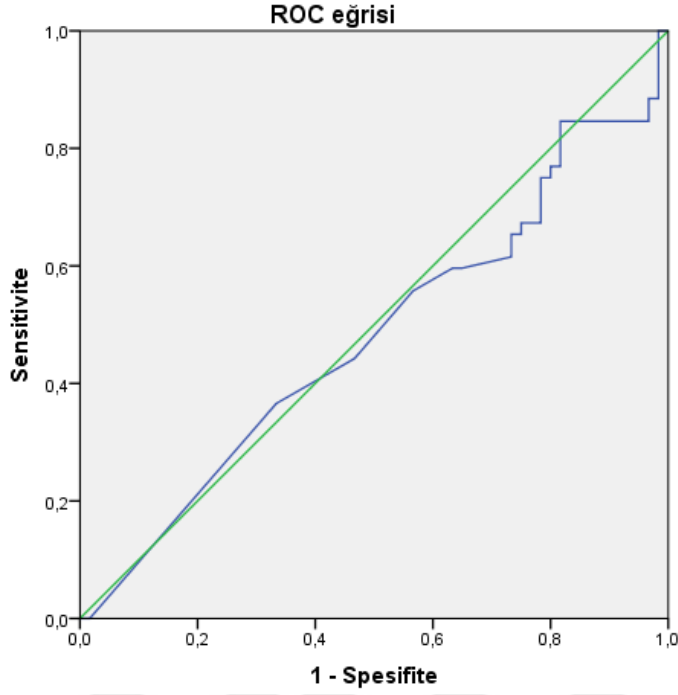
Tüm PTE hastalarının toraks BT'leri trombüs lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde, trombüs lokalizasyonunun her iki grupta benzer olduğu tespit edildi.

Pulmoner tromboemboli hastalarında rutin olarak değerlendirilen D-Dimer ve troponin düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi. Hastaların PAB değerleri, toraks BT ve laboratuvar bulguları Tablo 8'de sunulmuştur.

**Tablo 8.** Akut PTE hastalarının laboratuvar, EKO ve BT bulguları

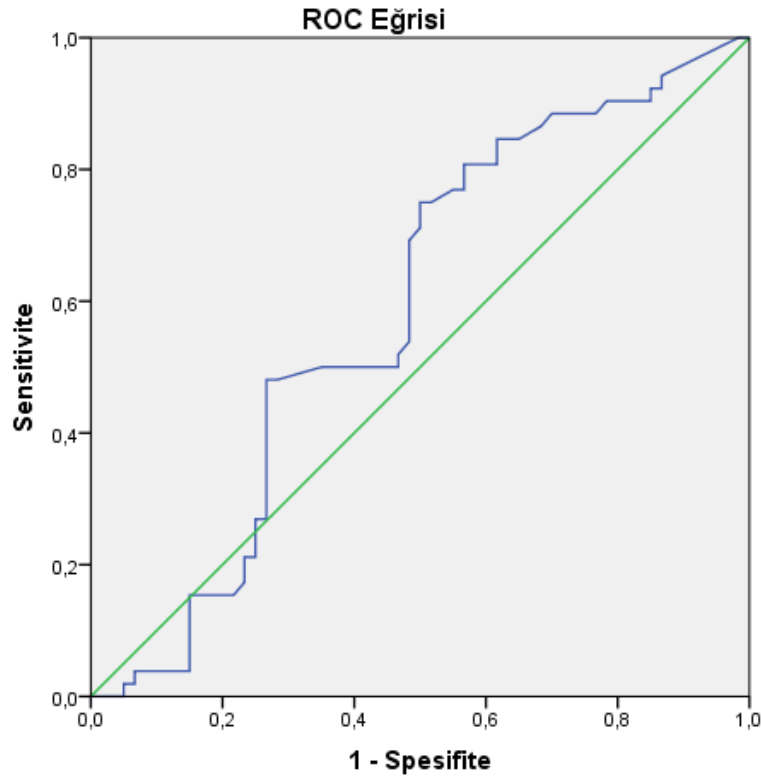
	<b>KTEPH var (n=52)</b>	<b>KTEPH yok (n=60)</b>	<b>p değeri</b>
PAB bazal	56.46±22.01	44.15±13.59	<b>0.001</b>
PAB 6.ay	51.51±21.44	31.45±3.11	<b>0.000</b>
<b>Trombüs lokalizasyonu</b>			
Ana pulmoner arter	28	33	>0.05
Lober pulmoner arter	10	12	>0.05
Segmenter pulmoner arter	14	15	>0.05
D-Dimer	3.56 ±1.64	4.13±2.18	0.11
Troponin	0.21±0.35	0.14±0.24	0.25

Serum troponin değeri için ROC eğrisi çizdirildiğinde; 0.095 ng/ml için sensitivite %65, spesifite %35, AUC=0.475 (%95 CI: 0.369-0.586) olarak tespit edildi (Şekil 1).



**Şekil 1.** Serum troponin değeri için ROC eğrisi

Serum D-Dimer değeri için ROC eğrisi çizdirildiğinde; 3.96 mcg/ml için sensitivite %69, spesifite %52, AUC=0.586 (%95 CI: 0.479-0.693) olarak tespit edildi (Şekil 2).



**Şekil 2.** Serum D-Dimer düzeyi için ROC eğrisi

Çalışmaya alınan olgular KTEPH gelişiminde rol oynayabilecek risk faktörleri açısından univariate logistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; cinsiyetin erkek olması (OR; 4.59, %95 CI; 1.071-19.683, p=0.040), önceki DVT varlığı (OR; 218, %95 CI; 1.235-38543.073, p=0.041) ve PaO<sub>2</sub> değerinin < 80 mmHg olmasının (OR; 56.903, %95 CI; 2.656-1219.228, p= 0.010) KTEPH gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu saptandı (Tablo 9). Multivariate regression analizinde; cinsiyetin kadın olmasının hafif PHT (sPAB= 36-49 mmHg) gelişimini 7.819 kat artırdığı tespit edildi (%95 CI 1.417-43.139, p=0.018).

**Tablo 9.** KTEPH gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin univariate analiz sonuçları

	p	OR	C.I	
			Alt limit	Üst limit
Yaş (20-40)	,999	,000	,000	.
Yaş (40-60)	,012	,017	,001	,412
Yaş (60-80)	,019	,038	,002	,584
Yaş (>80)	,143	,144	,011	1,921
Cinsiyet (erkek)	<b>,040</b>	4,591	<b>1,071</b>	<b>19,683</b>
Komorbidite varlığı	,819	1,204	,245	5,908
Edinsel risk faktörü	,022	,000	,000	,328
Konjenital risk faktörü	,029	,001	,000	,473
Önceki PTE öyküsü	,191	,011	,000	9,558
Önceki DVT öyküsü	<b>,041</b>	218,202	<b>1,235</b>	<b>38543,073</b>
Eşlik eden DVT	,780	1,268	,239	6,722
D-Dimer >3.96 mcg/ml	,086	3,236	,847	12,367
PaO <sub>2</sub> (<80 mmHg)	<b>,010</b>	56,903	<b>2,656</b>	<b>1219,228</b>
SaO <sub>2</sub> (<%90)	,002	,006	,000	,142
PAB bazal	,080	,188	,029	1,219
Rezidü trombus varlığı	,008	,002	,000	,202
Reemboli	,467	,445	,050	3,936

#### 4. TARTIŞMA

Akut pulmoner tromboemboli hastalarında KTEPH gelişme insidansını araştırdığımız bu çalışmada, KTEPH insidansını %40.16 olarak belirledik ve önceden geçirilen DVT öyküsü, tanı anında hipoksemi varlığı ve erkek cinsiyetin KTEPH gelişiminde bağımsız risk faktörleri olduğunu tespit edildi.

Daha önceki çalışmalarda KTEPH'in klinik bulguları ile akut PTE arasında yaygın olarak bir 'balayı dönemi' olduğu ve KTEPH'in klinik bulgularının uzun yıllar sonra ortaya çıktığı düşünüldü (97). Kılavuzlarda akut PTE nedeniyle hastanede yatış sırasında PHT ya da sağ ventrikül işlev bozukluğu bulguları saptanmış hastalara taburcu edildikten sonra (genellikle 3–6 ay sonra) PHT'nin düzeliş düzelmediğini belirlemek için bir takip ekokardiyografisi yapılması önerilmektedir (98). Bizim çalışmamızda KTEPH gelişimi akut olaydan 6 ay sonra tespit edildi ve bu olguların ortalama 21.2 ay (6 – 60 ay) takip süreleri içinde sPAB değerinin yüksek kalmaya devam ettiği saptandı. Martive ark.'ın yaptığı 2 yıl süren prospektif çalışmada, 110 akut PTE hastasında persistan pulmoner hipertansiyonun ilk 6 ay içinde geliştiği belirtilmiştir (99).

Önceleri akut PTE sonrasında KTEPH gelişme insidansının %0.1 ile %0.5 arasında geliştiğine inanılırdı (61, 100). Daha sonraki çalışmalarda bu oranın daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Marti ve ark.'ın yaptığı prospektif çalışmada KTEPH insidansı %9.1 saptanmıştır (100). Mi ve ark.'ın yaptığı çalışmada, 94 hastanın ortalama 25.47 ay (4 ile 62 ay) takiplerinde KTEPH insidansı % 14.4 bulunmuştur (101). Pengo ve ark. (54)'ın yaptığı bir çalışmada, 223 PTE hastasının takibinde semptomatik KTEPH insidansı 6 ay sonra %1.0, 1 yıl sonra %3.1 ve 2 yıl sonra %3.8 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, 291 hastanın akut PTE sonrası ortalama 16.3 aylık takibi süresince semptomatik KTEPH insidansının %4.6 olduğu ve hastaların büyük bir çoğunluğunda (%80) akut olaydan sonraki 1 yıl içerisinde KTEPH geliştiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada semptomatik KTEPH hastalarına ortalama 9.4 ayda tanı konulduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar KTEPH'in özellikle ilk 1 yıl içinde klinik semptom verdiğini ve daha sonraki yıllarda sessiz bir tablo sergilediğini belirtmişlerdir (102). Barros ve ark. (104)'ın 213 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada (sPAB>40mmHg) KTEPH insidansı %12.4 saptanmıştır (103). Bizim çalışmamızda tespit edilen KTEPH insidansının literatür

ile karşılaştırıldığında belirgin yüksek olduğunu gördük. Bunun nedenini araştırdığımızda ise literatürde bildirilen KTEPH insidansının çoğunlukla semptomatik hastalar dahil edilerek verildiğini tespit ettik. Biz de hastalarımızı semptomatik/aseptomatik olarak gruplandırdığımızda, semptomatik KTEPH insidansının %7.14 olduğunu gördük. Aseptomatik hastalarda KTEPH insidansının araştırıldığı çalışmalarda oran %8.8 olarak bildirilmiştir (105, 106).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişiminde rol oynayan risk faktörleri çeşitlidir. Bu faktörlerden biri rezidüel trombüs varlığıdır. Akut PTE'den sonra tam trombüs rezolüsyonu ve pulmoner vasküler yatağın tamamen düzelmesinin 4-8. haftalarda olduğu bilinmektedir (98). BT anjiyografi ile takip edilen 69 PTE hastasının %81'inde 4 hafta sonra tam rezolüsyon olduğu bildirilmiştir (107). Ancak yapılan çalışmalarda vakaların sadece %50'si ile %80'inde bu zaman diliminde tam rezolüsyon görüldüğü tespit edilmiştir (107, 108). Üç ay antikoagülan tedavi sonrası perfüzyon sintigrafisi çekilen 157 PTE hastasının %66'sında rezidüel perfüzyon defekti olduğu tespit edilmiştir (109). Başka bir çalışmada, 254 PTE hastasının %29'unda tanıdan 1 yıl sonra rezidüel perfüzyon defekti olduğu bildirilmiştir (103). Birçok hastada PTE sonrası rezidüel kronik trombüs olduğu, fakat bu bulgunun uzun-vadede klinik öneminin belirlenmesi için yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir (110). Yüzoniki PTE hastasını dahil ettiğimiz bu çalışmada, 6. ayda 13 hastada (%11.6) kronik trombüs varlığını saptadık. Bunlardan 7 hasta semptomatik KTEPH grubunda, 5 hasta aseptomatik KTEPH ve 1 hasta KTEPH gelişmeyen grupta yer alıyordu. Çalışmamızda 6. ayda rezidü trombüs varlığının KTEPH gelişimi için bir risk faktörü olmadığı tespit edildi.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişiminde rekürren tromboembolilerin rol oynadığı bilinmektedir (111). Bonderman ve ark.'nın yaptıkları retrospektif çalışmada, KTEPH hastalarında risk faktörleri araştırılmış ve splenektomi, önceki venöz tromboemboli, tekrarlayan VTE, 0 dışındaki kan grupları ve lupus antikoagülan/antifosfolipid antikoru varlığının KTEPH ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (112). Özellikle önceden PTE geçirilmesi KTEPH gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (54, 113). Ülkemizde yapılan çalışmada da KTEPH insidansı önceden PTE geçirenlerde ve idiopatik PTE olan vakalarda daha yüksek tespit edilmiştir (103). Yine Pengo ve ark. (54)'nın yaptığı çalışmada,

önceden geçirilen DVT öyküsü olan 58 olgunun üçünde (%5.2) KTEPH tespit edilmiştir. Çalışmamızda da önceden geçirilen DVT öyküsünün KTEPH gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir.

Antikoagülan tedavinin 3-6. aylarında rekürren VTE gelişim oranı %2-7'dir (96, 114). Antikoagülan tedavi kesildikten sonraki ilk 6-12. aylarda rekürrens riski en yüksektir ve özellikle idiyopatik VTE'lerde rekürrens oranı daha fazladır (5, 54). Çalışmamızda 112 hastanın 12'sinde tedavi bitiminden sonra rekürrens olduğunu tespit ettik, bu hastaların 7'si KTEPH grubunda idi. Ayrıca hastalarımızın 69'unda (%61.60) herhangi bir risk faktörü tespit etmemiştik. Bu nedenle özellikle idiyopatik PTE hastalarında tedavi süresinin uzatılması düşünülebilir, böylelikle KTEPH gelişimi engellenmiş olabilir.

Pulmoner tromboemboli gelişiminde ileri yaşın bir risk faktörü olduğu bilinen bir gerçektir (115). Ancak KTEPH gelişimi için yaşın risk faktörü olduğu ile ilgili veriler çelişkilidir. Yapılan bir çalışmada ileri yaş rölatif risk faktörü olarak tanımlanırken (100), diğer çalışmalarda genç yaşın KTEPH gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (54, 116). Barros ve ark (104)'nın yaptıkları retrospektif bir çalışmada KTEPH için ileri yaş ve yüksek vücut kitle indeksi predispozan faktörler olarak belirtilmiştir. Yaşın KTEPH gelişimi için bir risk faktörü olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (102, 112). Çalışmamızda, KTEPH hastalarının KTEPH gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede daha yaşlı olduklarını tespit ettik, ancak regresyon analizleri sonucunda yaşın KTEPH gelişimi üzerine etkili olmadığını saptadık.

Risk faktörü olarak cinsiyetin araştırıldığı çalışma sayısı sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada kadın cinsiyet risk faktörü olarak saptanmıştır (113). Bizim çalışmamızda ise erkek cinsiyetin KTEPH gelişme riskini 4.59 kat artırdığı tespit edildi. Ancak PHT şiddetine göre sınıflandırıldığında, kadın cinsiyetin hafif PHT (sPAB=36-50 mmHg) gelişiminde risk faktörü olduğu belirlendi.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişimi ile trombüs lokalizasyonu arasında korelasyon varlığını araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Korkmaz ve ark. (102)'nin çalışmasında trombüs yükünün fazla olması ile KTEPH gelişiminin anlamlı ilişki gösterdiği, ancak trombüs lokalizasyonu ile KTEPH gelişimi arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir. Daha eski çalışmalarda,

geniş perfüzyon defektlerinin KTEPH gelişiminde risk faktörü olduğu bildirilmiştir (54, 117). Bizim çalışmamızda da KTEPH gelişimi ile trombüs lokalizasyonu arasında korelasyon tespit edilmedi.

Artmış PAB ve sağ ventriküler disfonksiyon, PTE vakalarının yaklaşık yarısında görülmektedir ki bu da erken dönem mortalite ile ilişkilidir (108, 116, 117). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, akut PTE hastalarının %57'sinde sağ ventriküler disfonksiyon ve yüksek sPAB (>35 mm Hg) değerleri tespit edilmiştir. Aynı çalışmada sPAB'ın ise KTEPH gelişen vakalarda, gelişmeyenlere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (102). Lang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da yüksek bazal sPAB değerinin KTEPH için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (113). Başka bir çalışmada, yüksek bazal sPAB değeri, rekürren PTE, artmış sağ atrium ve ventrikül çapları KTEPH gelişimi için önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (101). Akut bir PTE sırasında ölçülen PAB değerinin 50 mmHg'dan yüksek olduğu durumlar, geç dönemde persistan PHT gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (116, 117). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %35.7'sinde akut PTE sırasında sağ ventriküler disfonksiyon ve yüksek sPAP (50 mmHg ve üzeri) değerleri tespit edildi. KTEPH gelişen vakalarda bazal sPAB değerinin KTEPH gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Özellikle semptomatik KTEPH hastalarının tümünde bazal sPAB yüksek tespit edildi. Ancak bazal sPAB yüksekliğinin KTEPH gelişiminde risk faktörü olmadığı saptandı.

Hipoksemi PTE'nin önemli bir klinik bulgusudur. Hipoksemi gelişiminde rol oynayan mekanizmalar; V/Q dengesizliği, difüzyon bozukluğu ve intrapulmoner şant gelişimidir (118). Hipoksemi PVD'yi artırarak PHT gelişimine katkıda bulunur. Çalışmamızda KTEPH gelişen hastalarda PaO<sub>2</sub> ve SaO<sub>2</sub> değerlerini KTEPH gelişmeyen gruba göre belirgin düşük olduğunu saptadık.

Çalışmamızın limitasyonlarından biri PAB'ın pulmoner arter kataterizasyonu ile değil de EKO ile değerlendirilmesidir. Ancak yapılan bir çalışmada, EKO'da sPAP'ın 50 mmHg'nin üzerinde olması ile pulmoner arter kataterizasyonu sırasında ölçülen sPAP'ın 50 mmHg'nin üzerinde olması arasında önemli bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (96). Çalışmamızın diğer limitasyonu, takip edilemeyen hasta sayısının fazla olmasıdır. Takipsiz vakalar arasında semptomatik vakaların sayısı bilinmemektedir. Bir diğer limitasyon ise PHT yapan bir hastalığı olan vakaların

çalışma dışı bırakılmasıdır. Çünkü bu hastalıkların tamamında PHT gelişmediğinden, bu hastalarda gelişen KTEPH gözden kaçmakta veyahut ek hastalığa bağlanmaktadır.

Sonuç olarak, PTE sonrası semptomatik ve asemptomatik KTEPH oluşumu çok sayıda hastada gelişen bir durumdur. PTE'nin yakın takibi ve antikoagülan tedavinin uygun süre kullanılması yeniden emboli oluşumunu ve KTEPH gelişimini engellemek için hayati önem taşımaktadır. Özellikle idiyopatik PTE'lilerde rekürren pulmoner emboli gelişme insidansının yüksek olması ve KTEPH için risk faktörleri arasında olması nedeni ile idiyopatik PTE'li hastalarda uzun vadeli antikoagülan kullanılması ve altta yatan sebebinin araştırılıp tedavi edilmesi uygun olacaktır.

Ayrıca PTE geçiren hastaların en az bir kez 6. aylarında olmak üzere EKO tetkiki ile değerlendirilmeleri uygun olacaktır. Bu şekilde asemptomatik KTEPH tanısı erken dönemlerde koyup uygun tedaviye başlanılabilir.

## 5. KAYNAKLAR

- 1- Arseven O. Akut pulmoner embolizm. Ekim N, Türkteş H (ed). Göğüs Hastalıkları Acilleri. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000; 247-265.
- 2- British Thoracic Society. Standarts of Care Committee. Suspected acute pulmonary embolism: a practical approach. Thorax 1997; 52: 1-24.
- 3- Mandelli V, Schmid C, Zongo C, Morpurgo M. False negatives and false pozitives in acute pulmonary embolism: a clinical postmortem comparison. Cardiologia 1997; 42: 205-210.
- 4- Metintaş M. Pulmoner tromboembolide akciğerde gelişen patofizyolojik değışiklikler. In: Metintaş M (ed). Pulmoner Tromboemboli. Eskişehir: ASD Toraks Yayınları, 2001: 65-72.
- 5- Arseven O, Sevinc C, Alatas F. Turkish thoracic society diagnosis and treatment report for pulmonary tromboembolizm. Turk Thoracic J 2009; 10: 1-49.
- 6- Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolizm: a systematic review. Chest 2006; 129: 192-197.
- 7- Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2011; 364: 351–360.
- 8- Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. Gum Gemet 2001; 109: 369-384.
- 9- Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary thromboembolik disease. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA(eds). Fishman's Pulmonary Diseas and Disorders. New York: International Edition McGraw Hill, 1998: 1297-1329.
- 10- British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolizm. Thorax 2004; 58: 470-484.
- 11- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the insidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolizm. A 25-year population-based study. Arch Inter Med 1998; 158: 585-593.

- 12- Ferrari E, Boudony M, Cerboni P. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Results of a French multicenter registry. *Eur Heart J* 1997; 18: 685-691.
- 13- Hron G, Kollars M, Binder BR. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* 2006; 296: 397-402.
- 14- Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal duration Italian trial investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-169.
- 15- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute Pulmonary Embolism: Clinical Outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-1389.
- 16- Ercüment E. Akciğer tromboembolisi. Özyardımcı N (ed). *Nonspesifik Akciğer Hastalıkları Cilt II*. Bursa: UÜ Basımevi, 1999: 1011-1025.
- 17- Herold CJ, Bankier AA, Burghuber OC, Minar E, Watzke HH. Pulmonary embolism: Pulmonary vascular disorders, vasculitides, and hemorrhage. Albert RK, Spiro SG, Jett JR (eds). *Comprehensive Respiratory Medicine*. Philadelphia: Mosby, 1999: 1-12.
- 18- Elliot CG. Pulmonary Physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101: 163-171.
- 19- Sahin A. Venöz Tromboembolizm Tanı ve Tedavi. Kaya A. *Bilimsel Tıp Yayınevi* Ankara, 2005; 49-56.
- 20- Fedullo PF. Pulmonary thromboembolism. In: Murray JF, Nadel JA (Eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. 3rd Ed. Philadelphia: Saunders Company, 2000: 1503-1530.
- 21- Arseven O. Masif Pulmoner Embolizm. *Yogun Bakım Dergisi* 2004; 3: 168-178.
- 22- Öngen G. Akciğer Embolisi. Erk M (editör). *Göğüs Hastalıkları*. İstanbul: İstanbul Üniv. Yayınları, 2001; 551-579.

- 23- Timuralp B. Pulmoner tromboembolide kardiyovasküler sistemde gelişen patofizyolojik değişiklikler. Metintaş M (editor). Pulmoner Tromboemboli. Eskisehir: Anadolu Solunum Derneği Toraks Yayınları, 2001: 73-83.
- 24- Stein PD, Terrin ML, Hales CA. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. Chest 1991; 100: 598-603.
- 25- Palla A, Petruzzelli S, Donnamari V, Guntini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. Chest 1995; 107: 21-24.
- 26- Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, Newton EC, Godleski JJ. Factors associated with an antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. Am J Med 1982; 73: 822-826.
- 27- Christopher J, Langan CJ, Weingart S. New diagnostic and treatment modalities for pulmonary embolism: one path through the confusion. MT Sinai J Med 2006; 73: 528-541.
- 28- Arseven O. Pulmoner tromboemboli'de klinik ve laboratuvar bulguları, tanı yaklaşımı. Metintaş M (ed). Pulmoner Tromboemboli. Eskişehir: ASD Toraks Yayınları, 2001: 95-110.
- 29- Dunn KL, Wolf JP, Dorfmann DM, Fitzpatrick P, Baker JL, Goldhaber SZ. Normal D-Dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. J A Coll Cardiol 2002; 40: 1475-1478.
- 30- Arseven O. Venöz tromboembolizm. Turk Toraks Derneği VI. Kışokulu Ders notları İzmir, 2007: 160.
- 31- Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. Arch Intern Med 2002; 162: 747-756.
- 32- Qaseem A. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. Ann Fam Med 2007; 5: 57-62.
- 33- Samuel Z Goldhaber. Pulmonary Embolism. Lancet 2004; 363: 1295-1305.

- 34- Kucher S, Mejer B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 1576-1578.
- 35- Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest* 2001; 120: 474-481.
- 36- Kılıçkap M. Pulmoner Tromboemboli'de Ekokardiyografi. Şahin A (ed). *Venöz Tromboembolide Tanı ve Tedavi*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005: 97-111.
- 37- Goldhaber SZ. Modern treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2002; 35: 22-27.
- 38- Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817-2822.
- 39- Comess K, Derook F, Russel M, Tognazzi-Evans TA, Beach KW. The incidence of pulmonary embolism in unexplained sudden cardiac arrest with pulseless electrical activity. *Am J Med* 2000; 109: 351-356.
- 40- Powell T, Muller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation-perfusion scan? *Clin Chest Med* 2003; 24: 29-38.
- 41- Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, et al. Peripheral pulmonary arteries: How far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001; 219: 629-636.
- 42- Schoepf UJ, Holzkecht N, Helmberger TK, Crispin A, Hong C, Becker CR, Reiser MF. Subsegment pulmonary emboli: Improved detection with thin-collimation multidetector row spiral CT. *Radiology* 2002; 222: 483-490.
- 43- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-2327.

- 44- Winer-Muram HT, Rydberg J, Johnson MS, Tanver RD, Williams MD, Shah H, et al. Suspected Acute Pulmonary Embolism: Evaluation with multi-detector row CT versus digital subtraction pulmonary arteriography. *Radiology* 2004; 233: 806-815.
- 45- Ekim N. Venoz Tromboembolizm. Turk Toraks Derneği II. Mesleki gelişim kursu Ders Notları: Nevşehir: 2005: 212-224.
- 46- Oudkerk M, Van Beek EJ, Wielopolski P, van Ooijen PM, Brouwers Kuyper EMM, Bongaerts AH, Berghout A. Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1643-1647.
- 47- PIOPED Investigators. The value of the ventilation/ perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-2759.
- 48- Arseven O. Venoz Tromboembolizm. Ozlu T (ed). Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler. Ankara: Poyraz Tıbbi Yayıncılık, 2008: 341-356.
- 49- Ekim N. Pulmoner tromboembolizm. Turk Toraks Derneği V. Kışokulu Ders Notları. İzmir: 2006: 259-269.
- 50- Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B, Meyer G, Morpurgo M, Palla A, et al. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-1336.
- 51- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245-1248.
- 52- Jeffrey LC, Kelley AM, Duff A. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-1245.
- 53- Snow V, Qaseem A, Barry P. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American College of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 146: 204-210.

- 54- Pengo V, Lensing A, Prins M, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Thromboembolic pulmonary hypertension study group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-2264.
- 55- Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-not so rare after all. *N Engl J Med* 2004; 350: 2236-2238.
- 56- Auger WR, Fedullo PF, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Peacock AJ, Rubin LJ (Eds). *Pulmonary Circulation: diseases and their treatment*. 2nd ed. London: Edward Arnold Publishers, 2004: 440-452.
- 57- Moser KM, Braunwald NS. Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1973; 64: 29-35.
- 58- Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 325-331.
- 59- Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wojciak S, Sobkowicz B, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119: 818-823.
- 60- Chitwood WR Jr, Sabiston DC Jr, Wechsler AS. Surgical treatment of chronic unresolved pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1984; 5: 507-536.
- 61- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-1472.
- 62- Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99: 1325-1330.
- 63- Olman MA, Marsh JJ, Lang IM, Moser KM, Binder BR, Schleef RR. Endogenous fibrinolytic system in chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1992; 86: 1241-1248.
- 64- Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15: 395-399.

- 65- Sompradeekul S, Fedullo PF, Le DT. Congenital and acquired thrombophilias in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 358-362.
- 66- Kim H, Yung GL, Marsh JJ, Konopka RG, Pedersen CA, Chiles PG, et al. Pulmonary vascular remodeling distal to pulmonary artery ligation is accompanied by upregulation of endothelin receptors and nitric oxide synthase. *Exp Lung Res* 2000; 26: 287-301.
- 67- Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 685-692.
- 68- Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-158.
- 69- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Kim NH. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 24: 273-285.
- 70- Auger WR, Moser KM. Pulmonary flow murmurs: a distinctive physical sign found in chronic pulmonary thromboembolic disease. *Clin Res* 1989; 37: 145-149.
- 71- Morris TA, Auger WR, Ysrael MZ, Olson LK, Channick RN, Fedullo PF, et al. Parenchymal scarring is associated with restrictive spirometric defects in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1996; 110: 399-403.
- 72- Steenhuis LH, Groen HJ, Koeter GH, van der Mark TW. Diffusion capacity and haemodynamics in primary and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 16: 276-281.
- 73- Kapitan KS, Buchbinder M, Wagner PD, Moser KM. Mechanisms of hypoxemia in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1149-1154.
- 74- Lewczuk J, Ajlan AW, Piszko P, Jagas J, Mikulewicz M, Wrabec K. Electrocardiographic signs of right ventricular overload in patients who underwent pulmonary embolism event(s). Are they useful in diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *J Electrocardiol* 2004; 37: 219-225.

- 75- D'Alonzo GE, Bower JS, Dantzker DR. Differentiation of patients with primary and thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1984; 85: 457-461.
- 76- Dittrich HC, McCann HA, Blanchard DG. Cardiac structure and function in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Card Imaging* 1994; 8: 18-27.
- 77- Fedullo PF, Auger WR, Moser KM, Watt CN, Buchbinder M, Peterson KL. Hemodynamic response to exercise in patients with chronic, major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 890-892.
- 78- Rich S, Pietra GG, Kieras K, Hart K, Brundage BH. Primary pulmonary hypertension: radiographic and scintigraphic patterns of histologic subtypes. *Ann Intern Med* 1986; 105: 499-502.
- 79- Bailey CL, Channick RN, Auger WR, Fedullo PF, Kerr KM, Yung GL, et al. "High probability" perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1974-1978.
- 80- Tardivon AA, Musset D, Maitre S, Brenot F, Darteville P, Simonneau G, et al. Role of CT in chronic pulmonary embolism: comparison with pulmonary angiography. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 345-351.
- 81- Bergin CJ, Hauschildt JP, Brown MA, Channick RN, Fedullo PF. Identifying the cause of unilateral hypoperfusion in patients suspected to have chronic pulmonary thromboembolism: diagnostic accuracy of helical CT and conventional angiography. *Radiology* 1999; 213: 743-749.
- 82- Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, Golden J. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation* 1995; 91: 741-745.
- 83- Kreitner KF, Ley S, Kauczor HU, Mayer E, Kramm T, Pitton MB, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pre- and postoperative assessment with breath-hold MR imaging techniques. *Radiology* 2004; 232: 535-543.
- 84- Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992; 182: 393-398.

- 85- Sompradeekul S, Fedullo PF, Kerr KM, Channick RN, Auger WR. The role of pulmonary angiography in the preoperative assessment of patients with thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 456-460.
- 86- Kim NH, Fesler P, Channick RN, Knowlton KU, Ben-Yehuda O, Lee SH, et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension *Circulation* 2004; 109: 18-22.
- 87- Thistlethwaite PA, Auger WR, Madani MM, Pradhan S, Kapelanski DP, Jamieson SW. Pulmonary thromboendarterectomy combined with other cardiac operations: indications, surgical approach, and outcome. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 13-19.
- 88- McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Hess DM, Rich S. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series. *Ann Intern Med* 1999; 130: 740-743.
- 89- Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1.500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-1464.
- 90- Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kerr KM, Jamieson SW, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 523-528.
- 91- Scelsi L, Ghio S, Campana C, D'Armini AM, Serio A, Klersy C, et al. Epoprostenol in chronic thromboembolic pulmonary hypertension with distal lesions. *Ital Heart J* 2004; 5: 618-623.
- 92- Kurzyna M, Florczyk M, Fijalkowska A, Kuca P, Szewczyk G, Burakowski J, et al. Effect of long-term therapy with oral Beraprost on survival of patients with arterial and inoperable thromboembolic pulmonary hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 2004; 111: 477-482. [Abstract]
- 93- Ono F, Nagaya N, Okumura H, Shimizu Y, Kyotani S, Nakanishi N, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic

- thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* 2003; 123: 1583-1588.
- 94- Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139-1141.
- 95- Pitton MB, Herber S, Mayer E, Thelen M. Pulmonary balloon angioplasty of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in surgically inaccessible cases. *Rofo* 2003; 175: 631-634.
96. Galie N, Hoeper MM, Humbert M. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.
97. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011-2020.
98. Pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi klavuzu. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–2537.
99. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735-1743
100. Martí D, Gómez V, Escobar C, Wagner C, Zamarro C, Sánchez D, et al. Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 628-633.
101. Mi J, Sun ZH, Zhong MH, Yang YH, Chen T, Xiong GJ, et al. Predictive factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with acute pulmonary thromboembolism *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2012; 40: 497-501.
102. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, Kazaz Z, Bulbul Y. Longterm outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 281-288.

103. Sanchez O, Helley D, Couchon S. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thrombo Haemost* 2010; 8: 1248-1255.
104. Barros A, Baptista R, Nogueira A, Jorge E, Teixeira R, Castro G, et al. Predictors of pulmonary hypertension after intermediate-to-high risk pulmonary embolism. *Rev Port Cardiol* 2013; 13: 155-158.
105. Remy-Jardin M, Louvegny S, Remy J. Acute central thromboembolic disease: posttherapeutic follow-up with spiral CT angiography. *Radiology* 1997; 203: 173-180.
106. Dentali F, Donadini M, Gianni M, Bertolini A, Squizzato A, Venco A, Ageno W. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thrombosis Research* 2009; 124: 256-258.
107. Stein PD, Yaekoub AY, Matta F. Resolution of pulmonary embolism on CT pulmonary angiography. *AJR Am Roentgenol* 2010; 194: 1263-1268.
108. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 22-30.
109. Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE study group. Tinzaparin ou heparin standard: evaluation dans l'embolie pulmonaire study. *J Nucl Med* 2000; 41: 1043-1048.
110. Meyer G, Planquette B, Sanchez O. Long-term outcome of pulmonary embolism. *Curr Opin Hematol.* 2008; 15: 499-503.
111. Auger WR, Kim NH, Kerr KM, Test VJ, Fedullo PF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 255-269.
112. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 325-331.
113. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambrož D, Blanco I, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost* 2013; 110: 83-91.

114. Meyer G, Planquette B, Sanchez O. Long-term outcome of pulmonary embolism. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 499-503.
115. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-1052.
116. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99: 1325-1330.
117. Liu P, Meneveau N, Schiele F, Bassan JP. Predictors of long-term clinical outcome of patients with acute massive pulmonary embolism after thrombolytic therapy. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 503-509.
118. Huet Y, Lemaire F, Brun-Buisson C, Knaus WA, Teisseire B, Payen D, Mathieu D. Hypoxemia in acute pulmonary embolism. *Chest* 1985; 88: 829-836.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1977 Şanlıurfa Suruç doğumluyum. İlköğrenimimi Suruç Y.İ.B.O'da tamamlandıktan sonra Ergani Anadolu Öğretmen Lisesinde 1997 yılında mezun oldum. 2 yıl Marmara Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fizik Öğretmenliğinde okudum. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2007 yılında mezun oldum. Mecburi hizmetimi Suruç Devlet Hastanesinde, askerlik hizmetimi de Hakkâri Yüksekova 2. Dağ ve Komando taburunda Tabip Asteğmen olarak yaptım. 2010 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Uzmanlık eğitimime başladım. Evli ve bir kız çocuk babasıyım.

