

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT PULMONER EMBOLİ SONRASI
KRONİK TROMBOEMBOLİ SIKLIĞI VE RİSK
FAKTÖRLERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. SEÇİM KOLAK

DANIŞMAN
PROF.DR. NEŞE DURSUNOĞLU

DENİZLİ – 2022

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT PULMONER EMBOLİ SONRASI
KRONİK TROMBOEMBOLİ SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. SEÇİM KOLAK

DANIŞMAN
PROF.DR. NEŞE DURSUNOĞLU

DENİZLİ – 2022

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında büyük desteğini gördüğüm bilgi ve deneyimlerini özveriyle benimle paylaşan tez danışmanlığımı yapan sevgili hocalarım Sn. Prof. Dr. Neşe Dursunoğlu'na ve Sn. Prof. Dr. Dursun Dursunoğlu'na

Asistanlığım süresince bilgi, beceri ve deneyimlerini benimle paylaşan saygıdeğer öğretim üyelerimiz, Prof. Dr. Göksel Altınışık Ergur'a, Prof. Dr. Sevin Başer Öncel'e, Doç. Dr. Erhan Uğurlu'ya,

Tezimin genetik alanındaki yardımları için Tıbbi Genetik A.D. üyesi olan Doç. Dr. Gökhan Ozan Çetin'e

Tezimin istatistikleri konusunda yardımcı olan Dr. Öğretim Üyesi Hande Şenol'a

Asistanlık hayatım boyunca her türlü desteğini benden esirgemeyen, beraber güzel günler geçirdiğimiz, anılar biriktirdiğimiz, asistan arkadaşlarıma,

Göğüs Hastalıkları servisi ve polikliniğindeki hemşirelere ve yardımcı personellerimize,

Beni büyüten, bana hayatı öğreten, bu günlere gelmemde büyük payları olan, her zaman yanımda olan, her konuda bana destek olan ve bana inanan, sevgilerini hiç esirgemeyen canım annem, babam ve canım ablam Seçil'e;

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xvi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. AKUT PULMONER EMBOLİ.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Klinik Sunum.....	2
2.1.3. Klinik Skorlama.....	3
2.1.4. D-dimer	6
2.1.5. Pulmoner Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi (PBTA).....	6
2.1.6. Akciğer Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi (V/Q Sintigrafisi)	9
2.1.7. Ekokardiyografi (EKO)	10
2.1.8. Tanı Algoritması	10
2.1.8. Tedavi	13
2.2. KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON	14
2.2.1. KTEPH ve PE Arasındaki İlişki	14
2.2.2. Epidemiyoloji.....	14
2.2.3. Patofizyoloji.....	15
2.2.3.1. KTEPH'e yatkın klinik durumlar.....	16
2.2.3.3. Fibrinojen ve Fibrinolitik Anormaller	17
2.2.3.4. Trombosit Fonksiyonu	18
2.2.3.5. Bozulmuş anjiogenez	18
2.2.3.6. Trombosit endotel hücre yapışma molekülü-1 ve tromboz	18

2.2.3.7. Kan grupları	19
2.2.4. KTEPH' te Küçük Damar Hastalığı	19
2.2.5. KTEPH Risk Faktörleri	19
2.2.6. Klinik Sunum.....	21
2.2.7. Tanı	22
2.2.8. Tedavi	28
2.2.9. Prognoz	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	76
7. KAYNAKLAR	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

BPA: Balonlu pulmoner anjioplasti

CHEST-1: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial-1

CRP: C-reaktif protein

DM: Diyabetes mellitus

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

DOAK: Direkt etkili oral antikoagulan

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DVT: Derin ven trombozu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

ERS: European Respiratory Society

ESC: European Society of Cardiology

HT: Hipertansiyon

IBD: İnflamatuvar bağırsak hastalığı

IL: İnterlökin

IP-10: Interferon γ kaynaklı protein

KAH: Koroner arter hastalığı

KTEH: Kronik tromboembolik hastalık

KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

MIP: Makrofaj İnflamatuvar Protein

MMP-9: Matris metalloproteinaz

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NT PRO-BNP: Pro-Brain Natriüretic Peptide

OCT: Optik koherens tomografi

oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı

PAH: Pulmoner arterial hipertansiyon

PBTA: Pulmoner bilgisayarlı tomografi anjiografi

PE: Pulmoner emboli

PEA: Pulmoner endarterektomi

PECAM: Trombosit endotel hücre yapışma molekülü

PERC: Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria

PH: Pulmoner hipertansiyon

PVR: Pulmoner vasküler rezistans

RV: Sağ ventrikül

SGK: Sosyal güvenlik kurumu

SKK: Sağ Kalp Kataterizasyonu

sPAB: Sistolik pulmoner arteriyel basınç

SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TAPSE: Triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi

TRV: Triküspit kapak yetersizlik velositesi

TY: Triküspit kapak yetersizliği

VKA: Vitamin K antagonisti

VTE: Venöz tromboemboli

V/Q: Ventilasyon/Perfüzyon

vWF: von Willebrand Faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Akut PE tanılı hastanın PBTA'da ana pulmoner arterlerdeki yaygın embolik dolum defektleri	7
Şekil 2 Akut PE tanılı hastanın PBTA'da lobar dallardaki embolik dolum defektleri	7
Şekil 3 Akut PE tanılı hastanın PBTA'da segmental dallardaki embolik dolum defektleri	8
Şekil 4 Akut PE tanılı hastanın PBTA'da subsegmenter pulmoner arter dallarındaki embolik dolum defektleri	8
Şekil 5 Akut PE tanılı hastanın Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisinde akut emboli ile uyumlu segmenter perfüzyon defektlerinin görünüşleri.....	9
Şekil 6 PE kuşkusunda PBTA öncelikli tanısal yaklaşım.....	11
Şekil 7 PE kuşkusunda V/Q sintigrafisi öncelikli tanısal Yaklaşım.....	12
Şekil 8 Masif PE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması	13
Şekil 9 KTEPH tanılı hastada pulmoner arter duvarına yapışık organize Trombüsler	23
Şekil 10 KTEPH tanılı hastada pulmoner arteri oklüde eden organize Trombüs.	23
Şekil 11 KTEPH tanılı hastada sağ ventrikül dilatasyonu ve interventriküler septumda düzleşme	24
Şekil 12 KTEPH tanılı hastada interatrial ve interventriküler septumda sola deviasyon	24
Şekil 13 KTEPH tanılı hastada pulmoner arter çapı/aort çapı >1.....	25
Şekil 14 KTEPH tanılı hastanın V/Q sintigrafisinde segmenter ve subsegmenter perfüzyon defektleri	26
Şekil 15 KTEPH tanı algoritması	27

Şekil 16	KTEPH’te tanı yaklaşımı.....	28
Şekil 17	KTEPH’te tedavi yaklaşımı.....	29

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1	Wells ve Basitleştirilmiş Wells Pulmoner Emboli Klinik Tahmin Skorlaması.....	4
Tablo 2	Modifiye Geneva (Cenevre) ve Basitleştirilmiş Skorlama	5
Tablo 3	KTEPH’te risk faktörleri.....	20
Tablo 4	KTEPH’te risk faktörleri.....	21
Tablo 5	KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun temel özellikleri ve eşlik eden hastalıkları	35
Tablo 6	KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun diğer temel özellikleri.....	37
Tablo 7	KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun labarotuvuar bulgularının değerlendirilmesi	38
Tablo 8	KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun labarotuvuar bulgularının değerlendirilmesi (pıhtılaşmayı aktive eden faktörler açısından.....	39
Tablo 9	KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun genetik mutasyon sonuçlarının değerlendirilmesi	43
Tablo 10	KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun akut PE tanısı anındaki klinik, EKO ve görüntüleme (PBTA ve V/Q sintigrafi) bulgularının değerlendirilmesi	46
Tablo 11	KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun 3. Ay takiplerindeki EKO ve görüntüleme (PBTA ve V/Q sintigrafi) bulgularının değerlendirilmesi	48
Tablo 12	KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun 6. Ay takiplerindeki klinik semptomlar, 6 dakika yürüme testi ve EKO bulgularının değerlendirilmesi.....	50
Tablo 13	KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun akut PE tanısı anında ve sonraki dönemdeki tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi	53

ÖZET

Akut Pulmoner Emboli Sonrası Kronik Tromboemboli Sıklığı ve Risk Faktörleri

Dr. Şeçim KOLAK

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), pulmoner arterlerin organize olmuş trombüslerle kalıcı olarak tıkanması, buna bağlı olarak kan akımının dağılımında değişiklik ve pulmoner mikrovasküler yatakta yeniden yapılanma sonucunda oluşan pulmoner hipertansiyon (PH)'dur. KTEPH genellikle üç ay ve daha uzun antikoagülasyona rağmen çözülmemiş akut pulmoner embolinin (PE) nadir ve geç komplikasyonu olarak kabul edilir. Semptomatik bir PE olayından sonraki ilk 2 yıl içindeki KTEPH kümülatif insidansı %0,1-9,1 arasında değişmekte olup akut PE sonrası kronik dönemde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Bu çalışmada kliniğimizde 2018-2019 yılları arasında akut PE tanısı alan hastalarda KTEPH sıklığı ve KTEPH'e neden olan risk faktörlerin belirlenmesini amaçladık. Kliniğimizde 2018-2019 yıllarında akut PE tanısı alan 256 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) >20 mmHg olan ve SKK yapılamayan fakat klinik olarak uyumlu olup altıncı ay ekokardiyografisinde (EKO) sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) \geq 50 mmHg bulunan ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi ve/veya pulmoner bilgisayarlı tomografik anjiyografi (PBTA) KTEPH ile uyumlu olan hastalar KTEPH olarak değerlendirildi. Bu grup dışında kalan diğer hastalar ise KTEPH olmayanlar olarak gruplandırıldı. Tüm KTEPH ve KTEPH olmayanlar gruplarında hastaların klinik, demografik verileri, laboratuvar, EKO, görüntüleme (V/Q sintigrafisi ve/veya PBTA) ve SKK bulguları analiz edildi.

Akut PE sonrası 256 hastadan 20 hastaya KTEPH tanısı koyularak insidans %7,8 değerinde bulundu.

Yapılan çalışmalarla KTEPH risk faktörleri arasında değerlendirilen

splenektomi, kronik osteomyelit, hidrosefaliye bağlı ventriküloatrial şant bulunması, hipotiroidiye bağlı tiroid replasman tedavisi, enfekte kalp pili, inflamatuvar bağırsak hastalığı, 0 dışı kan grupları, tekrarlayan ve idiyopatik emboli öyküsünün çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı görölmüştür.

Literatürle uyumlu olarak trombofiliye yatkınlık yapan genetik mutasyonların KTEPH gelişimi üzerinde etkisinin olmadığı göröldü.

KTEPH açısından risk teşkil ettiği bilinen trombofiliye yatkınlık yapan durumlardan olan Antifosfolipid antikorlarının ve Lupus antikoagülanının istatistiksel anlamlı farklılık saptanmasa da KTEPH grubunda daha sık olduğu göröldü.

KTEPH grubunda 14 (%77,8) hastada akut PE tanısı anında EKO'da sağ ventrikül disfonksiyonunun bulgularından sağ ventrikül dilatasyonu bulunmakta iken, KTEPH olmayan grupta 101 (%52,9) hastada bulundu ($p=0,042$). KTEPH grubunda 10 (%58,8) hastada sağ ventrikül/sol ventrikül çap oranı >1 bulunurken KTEPH olmayan grupta 69 (%37,5) hastada bulundu ($p=0,085$).

Hastaların üçüncü ay ve altıncı ay EKO sonuçları değerlendirildiğinde sPAB >50 mmHg ve triküspit kapak yetersizlik velositesi (TRV) yüksekliği bulunan hasta oranı KTEPH grubunda KTEPH olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $p= 0,003$; $p=0,000$ ve $p=0,000$; $p=0000$).

Akut PE sonrasındaki üç aylık antikoagölasyon tedavi döneminde antikoagülan tedavi olarak Apixaban verilen grupta 4 (%40,0) hastada KTEPH geliştiği görölmekte iken, Apixaban verilmeyip diğer antikoagülan tedavi yöntemleri verilenlerde 16 (%6,6) hastada KTEPH geliştiği göröldü ($p=0,004$).

Bizim alışmamızda akut PE hastalarının %7,8 inde KTEPH saptandı. KTEPH grubunda KTEPH olmayan gruba göre akut PE anında yapılan EKO'da sağ ventrikül disfonksiyonunun daha yüksek oranda bulunduğu gösterildi.

Akut PE hastalarında KTEPH insidansı %0,1-9,1 gibi gelişmesi nadir görölen bir durum olsa da küratif tedavi seçeneği bulunan tek PH nedeni olması, tanı ve tedavinin gecikmesi halinde prognozu oldukça kötü seyredebilen bir hastalık olması nedeniyle erken tanı ve tedavi için KTEPH risk faktörlerinin iyi anlaşılıp tespit edilmesi gerekmektedir. Akut PE tanısı anında yapılan EKO'da sağ ventrikül

disfonksiyonunu gösteren bulguların olması KTEPH açısından uyarıcı olmaktadır ve takiplerinde de klinik olarak şüphe uyandıran hastaların mutlaka ekokardiyografik tarama yapılarak KTEPH açısından araştırılması gerekmektedir.

ABSTRACT

Frequency and Risk Factors of Chronic Thromboembolism After Acute Pulmonary Embolism

Dr. Seçim KOLAK

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is pulmonary hypertension (PH) resulting from permanent occlusion of the pulmonary arteries by organized thrombi, resulting in changes in the distribution of blood flow and remodeling of the pulmonary microvascular bed. CTEPH is generally considered a rare and late complication of unresolved acute pulmonary embolism despite three months or longer of anticoagulation. The cumulative incidence of CTEPH in the first 2 years after a symptomatic pulmonary embolism (PE) event ranges from 0,1% to 9,1% and is the most important cause of mortality and morbidity in the chronic period after acute pulmonary embolism. In this study, we aimed to determine the frequency of CTEPH and the factors causing CTEPH in patients diagnosed with acute pulmonary embolism in our clinic between 2018 and 2019. 256 patients diagnosed with acute embolism in our clinic between 2018-2019 were evaluated retrospectively.

Patients with mean pulmonary artery pressure (oPAB) >20 mmHg with right heart catheterization(RHC) and who could not be right heart catheterized, but clinically compatible and with elevated systolic pulmonary artery pressure (sPAB) at 6th month echocardiography (ECHO), V/Q scintigraphy and/or CTPA compatible with CTEPH were considered as CTEPH. Other patients outside this group were grouped as those without CTEPH. In all CTEPH and non-CTEPH groups, patients' clinical, demographic data, laboratory, ECHO, imaging (V/Q scintigraphy and/or CTPA) and RHC findings were analyzed.

After acute PE, 20 patients out of 256 were diagnosed with CTEPH, and the incidence was found to be 7.8%.

Splenectomy, chronic osteomyelitis, ventriculoatrial shunt due to hydrocephalus, thyroid replacement therapy due to hypothyroidism, infected pacemaker, inflammatory bowel disease, non-O blood types, history of recurrent and idiopathic embolism, which were evaluated among the risk factors for CTEPH, were not found to be statistically significant in our study.

Consistent with the literature, it was observed that genetic mutations predisposing to thrombophilia had no effect on the development of CTEPH.

Antiphospholipid antibodies and Lupus anticoagulant, which are known to pose a risk for CTEPH, and which are predisposing to thrombophilia, were more common in the CTEPH group, although no statistically significant difference was found.

While 14 (77.8%) people in the CTEPH group had right ventricular dilatation, one of the signs of right ventricular dysfunction on ECHO at the time of diagnosis of acute PE, it was found in 101 (52.9%) people in the non-CTEPH group ($p=0.042$). Right ventricle/left ventricular diameter ratio was >1 in 10 (58.8%) people in the CTEPH group, while it was found in 69 (37.5%) people in the non-CTEPH group ($p=0.085$).

When the ECHO results of the patients at the 3rd and 6th months were evaluated, the proportion of people with sPAP >50 mmHg and high tricuspid valve regurgitation velocity (TRV) was found to be higher in the CTEPH group than in the non-CTEPH group (3rd month $p=0.003$ and $p=0.000$, 6. months $p=0.000$ and $p=0.000$).

In the 3-month anticoagulation treatment period after acute PE, CTEPH developed in 4 (40.0%) individuals in the group given Apixaban as anticoagulant treatment, while CTEPH developed in 16 (6.6%) individuals in those who were not given Apixaban but were given other anticoagulant treatment methods ($p=0.004$).

In our study, CTEPH was detected in 7.8% of patients with acute PE. We showed that right ventricular dysfunction was found at a higher rate in the ECHO at the time of acute PE in the CTEPH group compared to the non-CTEPH group.

Although the incidence of CTEPH in acute PE patients is 0.1-9.1%, which is a rare condition, CTEPH risk factors should be considered for early diagnosis and treatment, since it is the only cause of PH with a curative treatment option and can have a very poor prognosis in case of delayed diagnosis and treatment. It is known that it should be well understood and detected. Findings showing right ventricular dysfunction in ECHO at the time of diagnosis of acute PE are warning for CTEPH, and patients with clinical suspicion during follow-up should definitely be investigated for CTEPH by echocardiographic screening.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), pulmoner arterlerin organize olmuş trombüslerle kalıcı olarak tıkanması, buna bağlı olarak kan akımının dağılımında değişiklik ve pulmoner mikrovasküler yatakta yeniden yapılanma sonucunda oluşan pulmoner hipertansiyon (PH)'dur (1).

KTEPH'in, semptomatik bir pulmoner emboli (PE) olayından sonraki ilk 2 yıl içindeki kümülatif insidansının %0,1-9,1 arasında olduğu bildirilmiştir. Hata payının fazla olması büyük olasılıkla sevk yanlılıları, erken semptomların az olması ve akut PE ile önceden beri var olan KTEPH kliniğinin ayırt edilmesindeki güçlüklerden kaynaklanmaktadır (2).

Türkiye'de KTEPH prevalansına dair literatür tarandığında bu konuda ülkemizde yapılmış bir epidemiyolojik çalışma henüz bulunmamaktadır.

KTEPH için risk faktörleri ; Masif veya tekrarlayan PE, idiyopatik PE, pulmoner bilgisayarlı tomografik anjiyografi (PTBA) veya ekokardiyografide (EKO) sağ ventrikül disfonksiyonu, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisinde büyük perfüzyon defektleri, trombolitik ve/veya embolektomi uygulanmamış olması, hipotiroidizm, splenektomi, hidrosefaliye bağlı ventriküloatrial şant açılması, kronik inflamatuvar hastalıklar (osteomyelit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları), malignite, 0 dışı kan grupları, antifosfolipid antikor/lupus antikoagülan pozitifliği, faktör VIII artışı, disfibrinojenemi gibi durumlar tanımlanmıştır (1, 3, 4).

Bu çalışmada kliniğimizde 2018-2019 yıllarında Akut PE tanısı alan hastalarda KTEPH sıklığı ve KTEPH'e neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT PULMONER EMBOLİ

Venöz tromboembolizm (VTE) semptomlu veya semptomsuz ama çoğunlukla birbirine eşlik eden iki hastalığı, PE ve derin ven trombozunu (DVT) tanımlayan ortak bir terimdir (1).

PE, akut ölüme neden olan kardiyovasküler hastalıklar içinde koroner arter hastalığı ve inmeden sonra üçüncü sırada yer alır (1).

Akut PE'den kurtulan hastalar tekrarlayan PE, antikoagülan tedaviden kanama, kronik tromboembolik hastalık (KTEH) ve KTEPH gibi komplikasyon riskleri ile karşı karşıyadır. KTEPH, PE'nin en ciddi ve uzun vadeli komplikasyonu olarak kabul edilir (5, 6).

2.1.1. Epidemiyoloji

Akut PE, insidansı 100.000'de 50-200 olan yaygın ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durumdur. Genellikle spontan, bazen tekrarlayan embolik olayların %95'i alt ekstremitenin derin venlerindeki trombüs materyalinden kaynaklanır (7).

Akut PE'nin genel mortalitesi %10-30'dur (7).

2.1.2. Klinik Sunum

PE belirtileri ne çok hassas ne de spesifiktir. Başka bir deyişle, herhangi bir semptomun, klinik işaretin varlığı veya yokluğu tanıyı ekarte etmek veya dışlamak için asla yeterli değildir (8).

Akut PE'nin klinik sunumu değişkendir. Hastaların üçte ikisi kadarı asemptomatik olabileceği gibi ani ölüm de ilk sunum olabilir. Akut PE'nin yaygın klinik sunumları arasında dispne, göğüs ağrısı, taşikardi, hipotansiyon, öksürük ve hemoptizi sayılabilir. Masif PE hipotansiyon, şok veya kardiyak arrest tablosu ile gelebilir (9).

PE'ye eşlik eden DVT'si olan hastalarda DVT belirti ve bulgularından olan alt ekstremitte şişmesi, ödem, eritem ve ağrı görülebilir (9).

Göğüs radyografisi, elektrokardiyografi (EKG) veya kan gazı analizlerindeki anormallikler PE için spesifik olmayıp, ayırıcı tanıda yararlıdır. EKG ile sinüs taşikardisi yaygındır (9, 10).

Sağ kalp etkilenmesi olan hastalarda S1Q3T3 paterni, V1'de çentikli S dalgası, ters T dalgaları ve sağ dal bloğu şeklindeki EKG değişiklikleri görülebilir (9).

Kan gazı analizi ile hipoksemi PE'nin hassas bir göstergesidir. Bununla birlikte, normal bir alveolo-arteriyel oksijen gradyanı tek başına PE tanısını güvenli bir şekilde dışlayamaz (10).

2.1.3. Klinik Skorlama

Tanı algoritmaları ve teknikleri son 10 yılda nispeten değişmeden kalmıştır ve PBTA başlıca tanı aracıdır. İyonlaştırıcı radyasyon içerdiğinden, PE şüphesi olan tüm durumlarda PBTA kullanılması uygun değildir. Bu nedenle PE olasılığı düşük olanları filtrelemek için klinik olasılık puanları ve D-dimer testi kullanılır (11).

Wells skoru ve basitleştirilmiş Wells puanı (Tablo 1), Modifiye Geneva puanı (Tablo 2), Charlotte kuralı ve Pulmoner Emboli Ekarte Kriterleri (Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria-PERC) dahil olmak üzere çok sayıda klinik olasılık şekli vardır. Birkaç klinik olasılık şekli olsa da, Wells puanı (Tablo 1) uluslararası kılavuz algoritmalarda baskın skorlama olmaya devam etmektedir (11, 12).

Tablo 1: Wells ve Basitleştirilmiş Wells Pulmoner Emboli Klinik Tahmin Skorlaması

Bulgu	Puan	Basitleştirilmiş
Derin ven trombozu semptom ve bulguları varlığı	3.0	1
Alternatif tanı olasılığı düşük	3.0	1
Taşikardi (> 100/dakika)	1.5	1
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5	1
Daha önce derin ven trombozu veya pulmoner emboli öyküsü	1.5	1
Hemoptizi	1.0	1
Kanser varlığı	1.0	1
	Wells < 2.0 puan: Düşük klinik olasılık 2.0-6.0 puan: Orta klinik olasılık > 6.0 puan: Yüksek klinik olasılık ≤ 4 puan: PE olası değil > 4 puan: PE olası	Basitleştirilmiş Wells 0-1puan: PE olası değil ≥ 2 puan: PE olası

Tablo 2: Modifiye Geneva (Cenevre) ve Basitleştirilmiş Skorlama

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

PE klinik olasılığının düşük olduğu durumlarda normal bir D-dimer PE dışlanması için yüksek negatif tahmin değerine sahiptir, ancak D-dimer'in yükseldiği

veya PE'nin klinik olasılığının yüksek olduğu durumlarda tanısız görüntüleme yapılmalıdır (11).

2.1.4. D-dimer

Fibrin D-dimer, çapraz bağlı fibrinin bozulma ürünüdür. D-dimer düzeyleri tipik olarak VTE'li hastalarda koagülasyon ve fibrinolizin eşzamanlı aktivasyonu nedeniyle yükselmektedir (10).

Bu test pıhtı oluşumunun çok hassas bir belirteci olmasına rağmen, düşük özgüllük nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Ameliyat, travma, hamilelik, artan yaş ve kanser gibi birçok durum D-dimer yüksekliğine yol açabilir (13).

Zayıf özgüllüğü göz önüne alındığında, D-dimer testi en iyi şekilde klinik olasılık ile birlikte kullanılır. Genel olarak, daha yüksek hassasiyete sahip tahliller daha yüksek negatif tahmin değeri verir ve tercih edilir. Son derece hassas D-dimer tahlilleri (kantitatif enzime bağlı immünosorbent tahlili ve türetilmiş tahlilleri ile immünoturbidimetrik testleri) PE hastalarını daha düşük bir olasılıkta dışlamak için en iyi şekilde kullanılırken, daha az hassas tahliller ile belirlenen negatif D-dimer testi tanıyı dışlamak için güvenli olmayabilir (10).

2.1.5. Pulmoner Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi (PBTA)

PE tanısında multidetektör PBTA yaygın olarak kullanılmaktadır. Hızlı tanı koyma, trombozu pulmoner arterlerin segmental ve subsegmental düzeyine kadar görselleştirme ve akut dispne ve/veya göğüs ağrısı için alternatif tanımlar sağlama avantajına sahiptir. Genel olarak semptomatik hastalarda PBTA'nın duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %83 ve %96'dır (10).

PE riski orta ila yüksek olan hastalarda PBTA'nın pozitif prediktif değeri %92-96'dır. Bununla birlikte, klinik olasılık yüksek olduğunda PE'yi güvenilir bir şekilde dışlayamaz. Klinik PE olasılığı yüksek olan hastalarda negatif prediktif değer sadece %60'tır. Sonuçlar klinik şüphe ile uyumsuz olduğunda, alt ekstremitte derin ven trombüslerine yönelik doppler ultrasonografisi de dahil olmak üzere daha fazla değerlendirmeye ihtiyaç vardır (14).

Akut PE hastalarının bilgisayarlı tomografi görüntüleri Şekil 1-2-3-4' te gösterilmektedir.



Şekil 1: Akut PE tanılı hastanın PBTA'da ana pulmoner arterlerdeki yaygın embolik dolum defektleri



Şekil 2: Akut PE tanılı hastanın PBTA'da lobar dallardaki embolik dolum defektleri



Şekil 3: Akut PE tanılı hastanın PBTA'da segmental dallardaki embolik dolum defektleri



Şekil 4: Akut PE tanılı hastanın PBTA'da subsegmenter pulmoner arter dallarındaki embolik dolum defektleri

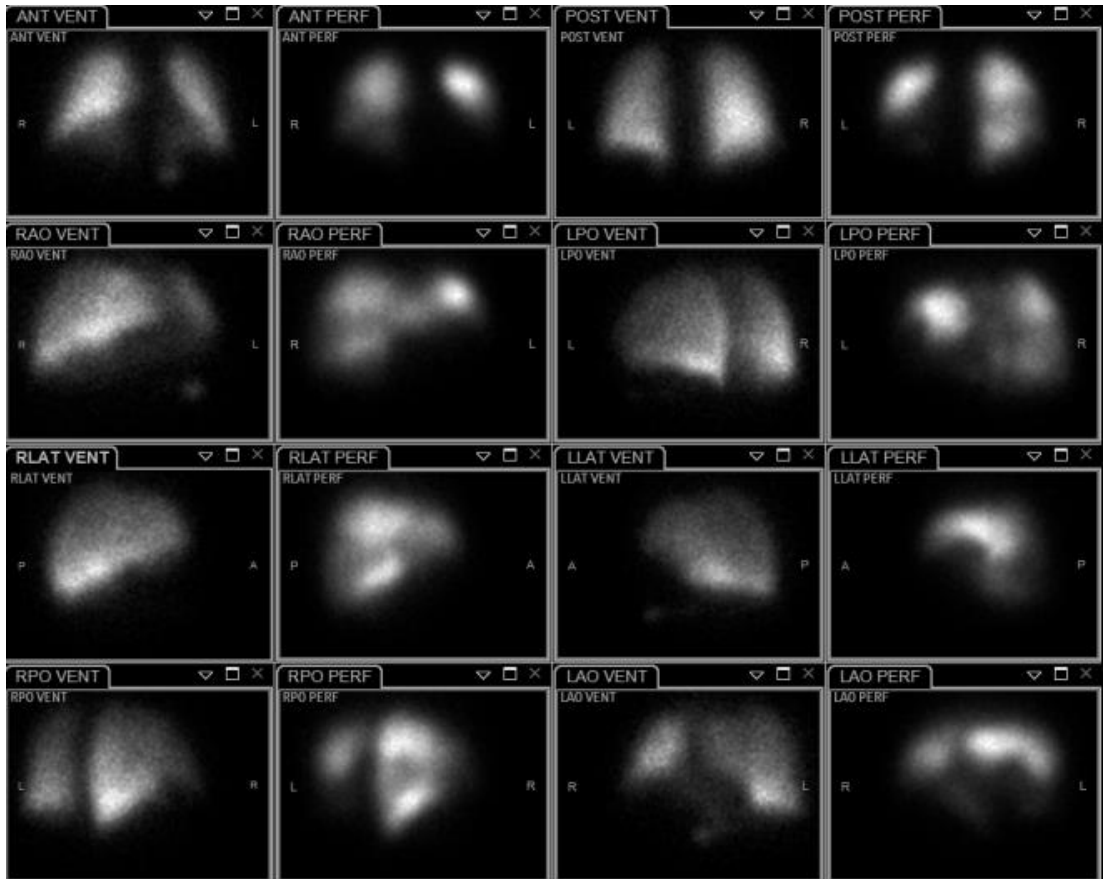
2.1.6. Akciğer Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi (V/Q Sintigrafisi)

V/Q sintigrafisi, klinik olasılığı yüksek olan hastalarda veya D-dimer testi pozitif olan hastalarda PBTA'ya alternatif bir görüntüleme yöntemini temsil eder (16).

Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT), tanısal performansı artırdığı ve sonuçsuz test sayısını azalttığı bildirilen yeni bir sintigrafik yöntemdir. Ancak tanı kriterlerinin standart hale getirilmesi gerekmektedir (16).

V/Q sintigrafisi akut PE tanısında yeri olduğu gibi akut PE geçiren ve en az üç aylık antikoagülasyon tedavisi sonrası kalıcı dispnesi olan hastaların tanısal çalışmalarında KTEPH'i dışlamak için de önemli bir erken adımdır (16).

Akut PE hastalarının V/Q sintigrafisi görüntüleri Şekil 5' te gösterilmektedir.



Şekil 5: Akut PE tanı hastanın Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisinde akut emboli ile uyumlu segmenter perfüzyon defektlerinin görünümüleri

2.1.7. Ekokardiyografi (EKO)

Özellikle yoğun bakım ve acil tıpta yatak başucunda yapılabilen transtorasik ekokardiyografi, acil PE şüphesi olan unstabil hastalar için hızlı risk değerlendirilmesi ve ayırıcı tanısal nedenler açısından önem taşımaktadır (15).

Ekokardiyografik olarak, akut PE'li hastalarda sağ kalp yapılarında dilatasyon, septal harekette bozulma, triküspit kapak yetersizliği (TY) ve sistolik pulmoner arteriyel basınçta (sPAB) artış ve azalmış triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi (TAPSE) bulguları gözlenebilir (15).

2.1.8. Tanı Algoritması

VTE tedavi edilmediğinde ölümcül olabilecek ciddi bir durumdur. Buna karşın antikoagülasyon tedavisi genellikle etkilidir, ancak %2'lik majör kanama riski taşır ve bunların %10'u ölümcüldür. Bu nedenle, PE tanısal kesinliğinin antikoagülasyon tedavisine başlamak veya durdurmak için yeterince yüksek olması gerekir (10).

Halihazırda invaziv olmayan güvenilir tek bir test olmadığı göz önüne alındığında, ileri görüntüleme testlerinin tahsis edilmesinden önce hemodinamik instabilitenin olmadığı durumlarda klinik olasılığın değerlendirilmesinden başlamak ana yöntemdir (10).

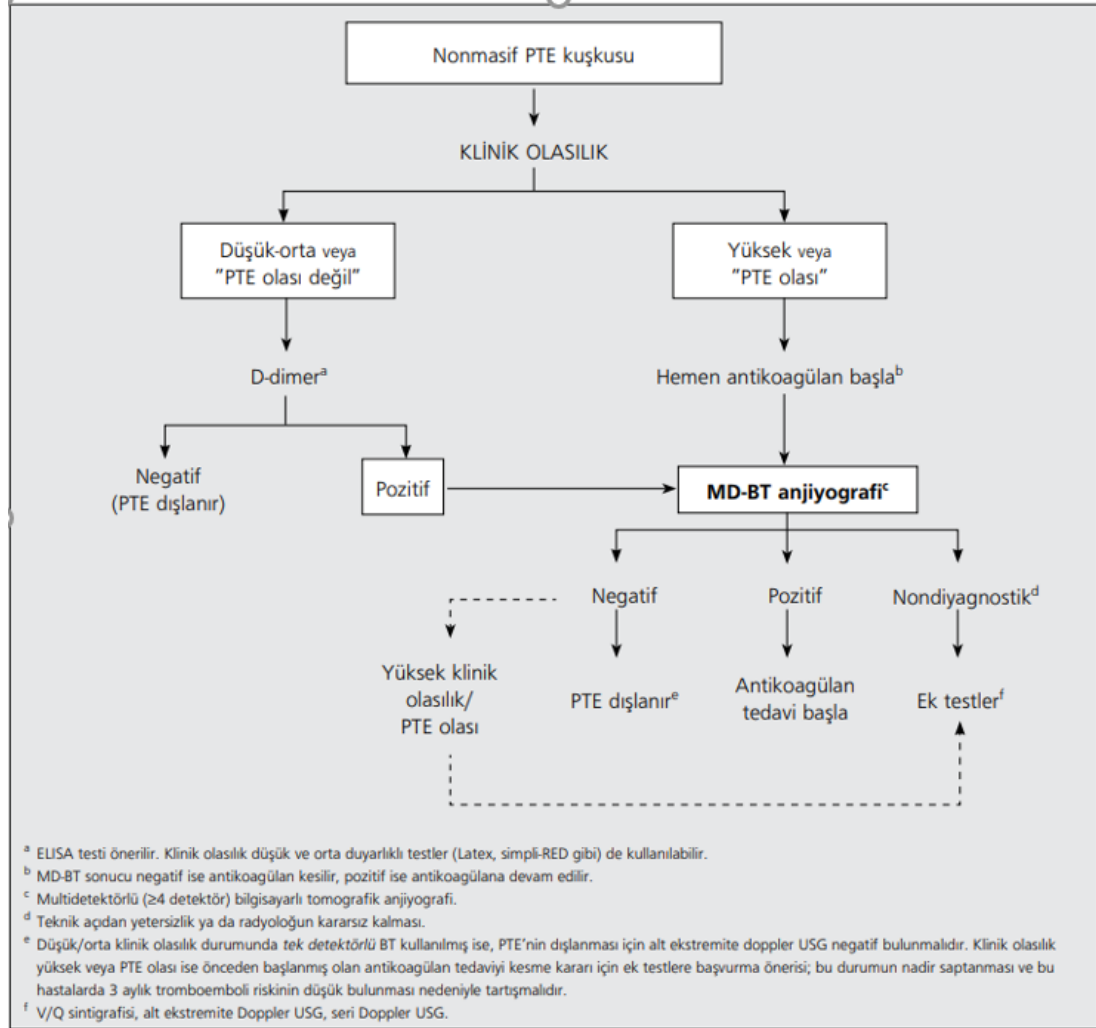
Akut PE'den şüphelenilen hemodinamik instabilitesi olan hastalarda ise EKO ile gösterilen sağ ventrikül disfonksiyonu, PE'yi aramak için PBTA yapılması gerektiğini gösterir (10).

Klinik olasılığı düşük olan hastalarda D-dimer testinin kullanımı, %40 oranında daha fazla görüntüleme testi yapılmadan PE'yi güvenli bir şekilde dışlar ve üç aylık tanısal başarısızlık oranı %0,5'tir. Klinik uygulamadaki rahatlığı göz önüne alındığında, basitleştirilmiş Wells skoru ve yaşa göre ayarlanmış D-dimer testinin kombinasyonu tercih edilir (53).

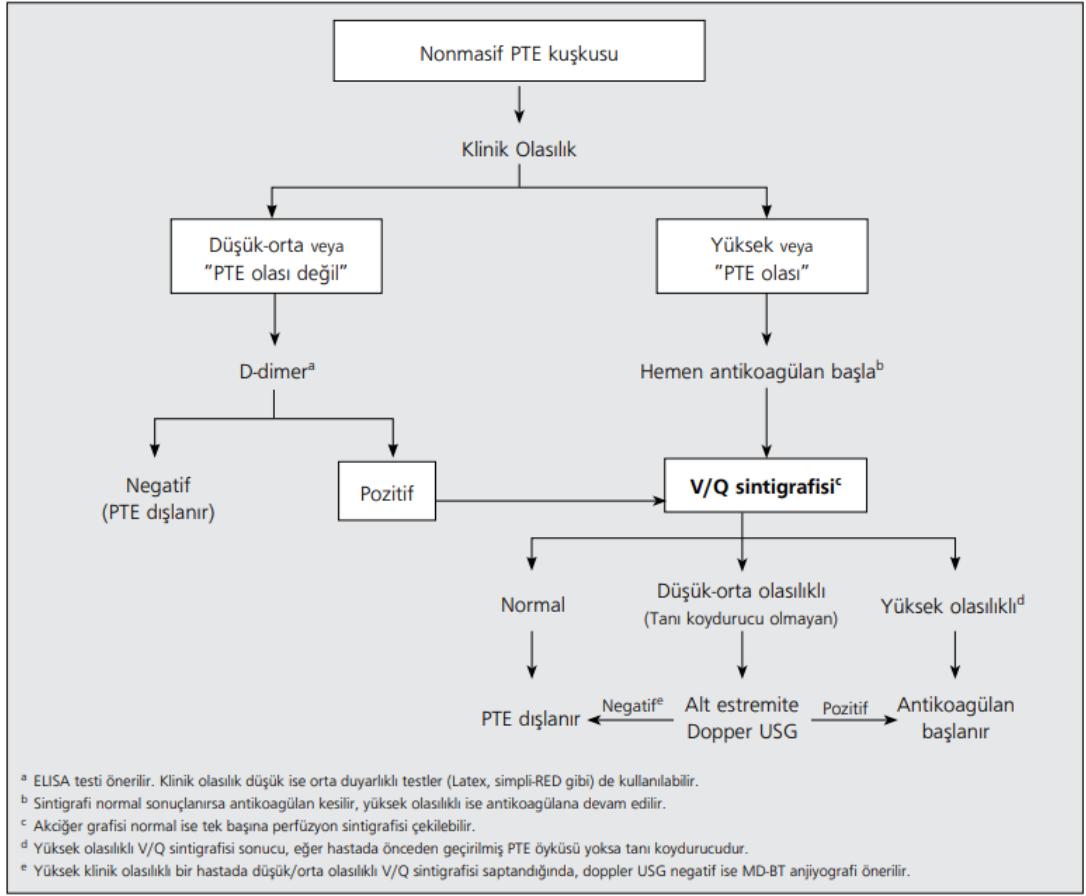
Klinik olasılıklara göre PE olasılığı daha yüksek olan veya D-dimer düzeyi yüksek olan diğer hastalarda, PBTA tercih edilir (10).

PBTA'nın kontrendike olduğu durumlarda veya radyasyonun zararlı etkilerine karşı duyarlı olan ve sintigrafi yapılabilen hastanelerde yönetilen hastalarda akciğer V/Q sintigrafisi ve DVT'ye yönelik doppler ultrason geçerli bir seçenektir (10).

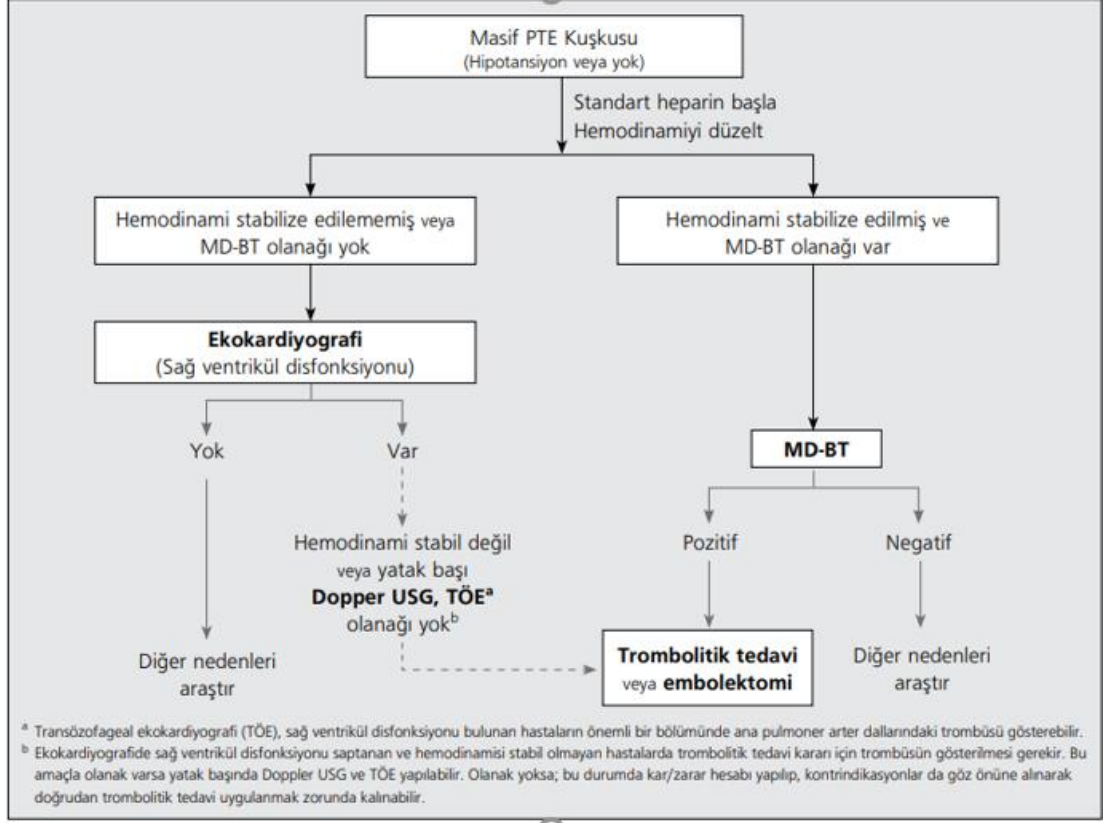
PE şüphesinde tanısal yaklaşım algoritmaları Şekil 6-7-8' de gösterilmiştir.



Şekil 6. PE kuşkusunda PBTA öncelikli tanısal yaklaşım (78).



Şekil 7. PE kuşkusunda V/Q sintigrafisi öncelikli tanısal yaklaşım (78).



Şekil 8. Masif PE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması (78).

2.1.8. Tedavi

Antikoagülasyon yıllardır PE tedavisinin birincil yaklaşımıdır ve tedavi edilmeyen akut PE %25'e varan mortalite oranı ile ilişkilidir (18).

Tedavinin amacı trombüs genişlemesini, embolizasyonu ve/veya yeni trombüs oluşumunu önleyerek mortaliteyi azaltmaktır (18). Yapılan tek randomize kontrollü klinik çalışmada, PE olan hastalarda antikoagülasyon mortaliteyi azaltmıştır ve sonraki kontrol grubu olmayan çalışmalar da bu bulguyu doğrulamıştır (19,20,21).

Yaşamı tehdit eden trombozu olanlar veya önemli trombüs yükü olan hastalarda, tedavinin akut aşamasında mekanik trombektomi ile birlikte sistemik veya kateterle yönlendirilmiş tromboliz düşünülebilir (17).

Akut PE'li hastalar üç ay ve daha uzun antikoagülasyona rağmen semptomatikse ileri tanı yöntemleri ile akut embolinin kronik dönemindeki en önemli komplikasyonu olan KTEPH açısından mutlaka değerlendirilmelidir (25).

2.2. KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON

KTEPH; masif, tekrarlayan organize trombüslerin ve/veya pulmoner mikrovasküler yatağın yeniden şekillenmesinin (remodeling), pulmoner arterlerin sürekli tıkanmasına ve kan akımını yavaşlatmasına neden olan bir hastalıktır (2).

KTEPH, kötüleşen hemodinamiğe sekonder fonksiyonel kapasitenin önemli ölçüde sınırlanmasına yol açması nedeniyle, potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durumdur ve yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (22).

KTEPH Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) PH sınıflandırmasının dördüncü grubuna girer (22).

2.2.1. KTEPH ve PE Arasındaki İlişki

KTEPH genellikle üç ay ve daha uzun antikoagülasyona rağmen çözülmemiş akut PE'nin nadir ve geç komplikasyonu olarak kabul edilir (25).

Büyük bir prospektif uluslararası KTEPH kayıt çalışması, dahil edilen hastaların %75'inin akut PE öyküsü olduğunu bildirmektedir (24).

KTEPH, akut PE'den birkaç ay veya yıl sonra, antikoagülasyonun devam etmesine rağmen yeni semptomların veya herhangi bir yeni akut olayın yokluğunda (sessiz olabilir) da gelişebilir (52).

2.2.2. Epidemiyoloji

KTEPH'in kronik tromboembolik hastalığın bir sekeli olduğu düşünülse de, sonuçta bu durumla teşhis edilen hastaların bir alt kümesinde bilinen bir VTE veya PE öyküsü yoktur (23). KTEPH pulmoner arterial hipertansiyona (PAH) benzer şekilde primer arteriopati ve endotelyal disfonksiyon sonucu akciğerde in situ tromboza bağlı olarak da gelişebilir ve bu hipotez KTEPH'li hastaların belirli bir grubunda (%25) akut PE öyküsü olmadığı gerçeğini açıklar niteliktedir (22).

Akut PE epizodunu takiben KTEPH insidansı ise oldukça değişkendir. Yapılan alışmalar sonucunda KTEPH'in, semptomatik bir PE olayından sonraki ilk 2 yıl içindeki kümülatif insidansının %0,1-9,1 arasında olduğu bildirilmiştir (2).

Yapılan çalışmalardaki oranların farklılığı ve insidansın bu şekilde geniş bir aralığa sahip olması, çalışılan popüasyonlardaki farklılıklar, KTEPH için tarama yöntemleri, takip süresi ve tanı konma şekillerinin farklı olmasına bağlı olduğu düşünölmektedir. Fakat tüm bu çalışmalara rağmen akut PE sonrası KTEPH insidansı hala belirsizliğini korumaktadır (23).

2.2.3. Patofizyoloji

KTEPH altta yatan patofizyolojik mekanizmaların henüz tam olarak aydınlatılmadığı, güçten düşüren bir hastalıktır. PE oluşumu, KTEPH'in gelişimi için önemli bir risk faktörüdür ve trombüsün çözümlenmemesi KTEPH'in ana nedeni olarak kabul edilir (27).

KTEPH ağırlıklı olarak proksimal pulmoner arterlerde (ana, lobar ve segmental) veya distal pulmoner arterlerde veya her ikisinde de kalıcı organize trombüs ve vasküler hasar içerebilir (3,104).

PE'li hastaların çoğunda embolinin belirgin bir şekilde çözümlenmesi, ardından kan akışının restorasyonu ve hemodinamik parametrelerin normalleşmesi meydana gelir. Bununla birlikte, hastaların küçük bir alt kümesinde, pulmoner damar duvarlarına artık organize bir pıhtı bağlı kalır. Hastaların sadece neden küçük bir azınlığının akut PE'den sonra taze trombüsleri çözemeyip KTEPH geliştirmesi henüz bir sır olmaya devam etmektedir (25).

Akut PE ve KTEPH'deki patolojik örnekler tamamen farklıdır. Akut PE'de taze pıhtılar kırmızıdır, pulmoner arter duvarından kolayca ayrılır ve esas olarak fibrin ağındaki eritrositlerden ve trombositlerden oluşur (25). KTEPH'te kronik pıhtılar sarıdır, pulmoner vasküler duvara oldukça yapışır ve kollajen, elastin, inflamatuvar hücreler, yeniden kanalizasyon damarları ve daha nadiren kalsifikasyon içerir. Bu rezidüel trombotik materyalin organizasyonu ve fibrozisi (PTBA'da "bantlar ve ağlar" olarak tanımlanır) kan akışını bozar ve sonuçta KTEPH gelişimine yol açar (25).

Trombüs çözünürlüğündeki başarısızlığın altında çeşitli faktörlerin yattığından şüphelenilmiştir. Bu faktörlerden bazıları; KTEPH'e yatkın klinik durumlar (kanser, inflamasyon ve enfeksiyon,...), biyolojik ve genetik risk faktörleri, kan grupları, fibrinojen ve fibrinolitik anormallikler, trombosit fonksiyonu, bozulmuş anjiyogenez, trombosit endotel hücre yapışma molekülü-1 (PECAM-1) ve trombozdur (25).

2.2.3.1. KTEPH'e yatkın klinik durumlar

PE'nin çeşitli özellikleri, bireyleri zayıf trombüs çözünürlüğüne ve daha sonra KTEPH gelişimine yatkın hale getirdiği görülmektedir. Örneğin yaygın embolik dolum defektleri, KTEPH'e daha yüksek bir ilerleme riski taşıyor gibi görünmektedir ki bunun nedeninin litik sistemin pıhtıyla başa çıkma kapasitesinden yoksun olması veya büyük bir emboliye yeterince ulaşması ve çözmesinin engellenmiş olabileceği düşünülmektedir. KTEPH'e ilerleme riskini artıran diğer özellikler arasında tekrarlayan PE, idiyopatik PE ve yetersiz antikoagülasyon bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu faktörler çoğu hastada KTEPH gelişimini tek başına açıklayamaz ve diğer mekanizmalar da dahil edilmelidir (25).

Yapılan çalışmalarla ventrikülo-atriyal şantlar, enfekte kalp pili uçları, splenektomi, tiroid replasman tedavisi, osteomyelit, malignite öyküsü, 0 dışı kan grubu ve lupus antikoagülan/antifosfolipid antikorları varlığının, KTEPH riskini artırdığı saptanmıştır (26).

2.2.3.1.1. Kanser

Kanserli hastalarda fibrinolitik ve pıhtılaşma sistemlerinin aktivasyonu, akut faz reaksiyonları, iltihaplanma ve sitokin üretimi gibi çeşitli mekanizmalar ile tromboembolik olay riski artmaktadır (25).

2.2.3.1.2. İnflamasyon ve Enfeksiyon

KTEPH gelişiminde inflamatuvar bir bileşen olduğu, hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin olmasının yanı sıra pulmoner endarterektomi (PEA) sonrası CRP'de önemli bir azalma olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, PAH'lı hastalarda da seviyeler yükseldiği için yüksek CRP, KTEPH'e özgü değildir (25).

Daha yeni çalışmalarla, CRP'nin yanı sıra interlökin (IL)-10, monosit kemotaktik protein-1, makrofaj inflamatuvar protein-1 α ve matris metalloproteinaz (MMP)-9'un KTEPH'li hastalarda önemli ölçüde yükseldiğini doğrulanmıştır (3).

Kronik enfeksiyonun varlığı (örneğin *Staphylococcus aureus*) KTEPH'li hastalarda tanımlanmıştır, ancak önemi belirsizdir (25).

2.2.3.2. Biyolojik ve Genetik Risk Faktörleri

KTEPH'li hastaların hiperkoagülabiliteye sahip olabileceğinden şüphe edilmiştir. Bununla birlikte, klasik kalıtsal trombotik risk faktörleri olan protein C, protein S ve antitrombin III eksiklikleri ve faktör V ve II mutasyonlarının, KTEPH'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha sık olmadığı görülmüştür (3).

Çalışmalara bakıldığında KTEPH'de tanımlanan koagülasyon faktörleri arasından artış gösterenler; antifosfolipid antikorları, lupus antikoagülan (idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon ile karşılaştırıldığında daha yüksek frekans) ve pıhtılaşma faktörü VIII dir (3).

Genetik yatkınlık açısından yapılan moleküler profillemeye çalışmaları ile, normal kontrollerden farklı olarak KTEPH hastalarında pulmoner arter endotel hücrelerinde ifade edilen 1600'den fazla gen ortaya koyulmuş. Bu genlerin KTEPH gelişimi ile ilişkili olabileceği ve bununla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (3).

2.2.3.3. Fibrinojen ve Fibrinolitik Anormaller

Fibrinojen α zincirindeki polimorfizmler, KTEPH hastalarında fibrinoliz direnci ile bağlantılıdır ve hastalığın gelişimi ile beraber hastalığın ilerlemesinden de sorumlu olabilir (3,27).

Bu polimorfizmin daha yüksek bir fibrin agregasyonuna ve fibrinolyze daha az duyarlı olan daha sıkı paketlenmiş fibrin yapılarına yol açabileceği düşünülmektedir (27). Nitekim 2009 yılında Morris ve arkadaşları, KTEPH'li hastaların sıklıkla kanda

anormal fibrinojen molekülleri olan disfibrinojenemi belirtileri gösterdiğini açıklamışlardır (28).

Bununla birlikte, ek genetik yatkınlığın yanı sıra kalıcı bir PE'yi takiben pulmoner arterlerde doku tadilatının bir sonucu olarak meydana gelen genetik ve moleküler değişikliklerin de KTEPH'de önemli bir rol oynaması muhtemeldir (27).

2.2.3.4. Trombosit Fonksiyonu

KTEPH için bilinen risk faktörleri olarak tiroid hormon replasman tedavisi ve splenektomi bulunan KTEPH hastalarında daha yüksek trombosit döngüsüne sahip bir protrombotik durum gözlenmiştir (3, 25).

KTEPH'li hastalardan PEA ile çıkarılan doku örnekleriyle yaralanma bölgelerinde trombositler tarafından salınan trombosit faktörü 4 seviyelerinde artış bulunduğu gözlemlenmiştir. Bu gözlemler KTEPH patolojisinde trombosit disfonksiyonun bir rolü olduğunu düşündürmektedir (29).

2.2.3.5. Bozulmuş anjiogenez

Trombüs çözünürlüğünün bozulduğu hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi bozulmuş anjiogenez ve trombüsün rekanalizasyonu, KTEPH'in patofizyolojisinde yer alabilir (30).

2.2.3.6. Trombosit endotel hücre yapışma molekülü-1 ve tromboz

Trombosit endotel hücre yapışma molekülü (PECAM)-1 trombositler, endotel hücreleri ve diğer birçok hücre tipi üzerinde ifade edilen bir glikopeptid reseptörüdür. Lökosit transmigrasyonunda ve venöz trombüs çözünürlüğünün temel bileşenleri olan inflamatuvar uyaranlara yanıtlarda yer almaktadır (25).

İnsan derin ven trombozunu taklit eden bir fare modelinde, PECAM-1 eksikliğinin önemli ölçüde daha büyük trombüse ve yanlış yönlendirilmiş trombüs çözünürlüğüne yol açtığı görülmüş (31).

KTEPH'li hastalardan elde edilen beyaz ve kırmızı trombüsler, PECAM-1 ekspresyonunun, trombozlanmamış damarlara kıyasla azaldığını ve KTEPH patolojisinde PECAM-1 eksikliğini göstermektedir (30).

2.2.3.7. Kan grupları

KTEPH, A, B ve AB kan grupları (0 dışı kan grupları) olan hastalarda daha sık görülür (25).

2.2.4. KTEPH' te Küçük Damar Hastalığı

Proksimal (ana, lobar ve segmental) pulmoner arterlerin organize fibrotik pıhtılar tarafından tıkanması KTEPH'in gelişimi için ilk tetikleyicidir. Ancak tek pulmoner hipertansiyon mekanizması bu değildir (25).

Proksimal arterlerin mekanik obstrüksiyonuna ek olarak, bazı hastalarda az ya da çok şiddetli bir pulmoner mikrovaskülopati (küçük damar hastalığı) geliştiğine dair kanıtlar vardır; bu ilk olarak Moser ve Bloor tarafından yapılan otopsi ile elde edilen akciğer dokusunda tanımlanmıştır (32).

Küçük damar hastalığı; pulmoner arteriollerin muskularis tabakasının medial hipertrofisi, konsantrik laminal internal fibroelastoz ve pleksiform lezyonlar dahil olmak üzere pulmoner arterial hipertansiyonda görülen patolojileri taklit eder (23, 25).

Bu vasküler yeniden şekillenme, distal musküler pulmoner arterlerin (0,1–0,5 mm çapında) duvarını etkiler ve hatta çapı <0,1 mm olan arteriyollere ve venüllere bile ulaşabilir. Bu değişiklikler klasik olarak, yüksek basınç ve kayma stresine maruz kalan tıkalı olmayan pulmoner arterlerde pulmoner akışın yeniden dağılımı ile endotel disfonksiyonuna, pulmoner vasküler rezistansta (PVR) ilerleyici bir artışa ve nihayetinde semptomatik KTEPH'e yol açar (25).

2.2.5. KTEPH Risk Faktörleri

KTEPH, VTE'nin kronik bir komplikasyonu olarak kabul edilse de klasik tromboembolik risk faktörlerinden yoksundur (33).

Antitrombin eksikliği, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A (faktör II) mutasyonu VTE ile ilişkili iken, KTEPH hastaları bu trombotik risk faktörlerini yaygın olarak taşımaz (33).

KTEPH ve tekrarlayan VTE’de sadece lupus antikoagülan (KTEPH hastalarının % ≈10'u), antifosfolipid antikörleri (KTEPH hastalarının% ≈20'si) ve yüksek faktör VIII in (KTEPH hastalarının% ≈40'ı) artan ekspresyonlarda olduğu bilinmektedir (33, 34, 35).

Önceki splenektomi, enfekte ventrikülo-atriyal şantlar, enfekte venöz kateterler ve uçlar, tiroid replasman tedavisi, kanser ve kronik inflamatuvar durumlar da KTEPH için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (33).

Ek olarak EKO’da yüksek sPAB’ın, sağ ventrikül/sol ventrikül oranının artmış olmasının ve ilk PE sırasında yapılan V/Q sintigrafisinde büyük perfüzyon kusurlarının bulunmasının KTEPH için öngörücü olduğu gösterilmiştir (23).

KTEPH gelişimi için en sık saptanan risk faktörleri Tablo 3 ve Tablo 4’te özetlenmiştir (1, 36, 37, 38, 39,79).

Tablo 3: KTEPH’te risk faktörleri (1)

PE tanı zamanı	PE sonrası takipte
<ul style="list-style-type: none">•Masif veya tekrarlayan PE•İdiyopatik PE•Hipotiroidizm•Semptomların PE tanısından iki hafta önce başlaması•Diabetes mellitus tanısı olmaması•PBTA’da veya TTE’de sağ ventrikül disfonksiyonu•Trombolitik ve/veya embolektomi uygulanmamış olması•Sağ ventrikül/sol ventrikül çapı >1 (PTBA)•sPAB >60 mmHg (EKO)	<ul style="list-style-type: none">•Yeni veya kötüleşen dispne•Splenektomi•Hidrocefaliye bağlı ventrikülo-atrial şant açılması•Kronik inflamatuvar hastalıklar•0 dışı kan grupları•Sağ ventrikül hipertrofisi (EKG) ve pro-BNP artışı

Tablo 4: KTEPH’te risk faktörleri (79)

KTEPH için risk faktörleri	
Akut PE sırasında saptanan risk faktörleri	PE tanısı sırasında veya 3-6 aylık takipte saptanan eşlik eden hastalıklar ve durumlar
<ul style="list-style-type: none">• Geçirilmiş PE veya DVT atakları• PTBA’da geniş pulmoner arteriel trombüsler• EKO’da: Pulmoner hipertansiyon (PH)-Sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları, PBTA’da Sağ ventrikül /Sol ventrikül >1• PBTA’da: kronik tromboembolik hastalığı düşündüren bulgular	<ul style="list-style-type: none">• Ventrikülo-atrial şant• İnfekte kronik IV kateter veya kalp pili• Splenektomi hikayesi• Trombofili; özellikle antifosfolipid antikör sendromu ve yüksek Faktör VIII düzeyi• 0 kan grubu harici kan grupları• Tiroid hormonu ile tedavi edilen hipotiroidizm• Kanser hikayesi• Myeloproliferatif hastalıklar• İnflamatuvar barsak hastalıkları• Kronik osteomyelit

2.2.6. Klinik Sunum

KTEPH’te en sık görülen semptomlar efor dispnesi ve egzersiz toleransında azalmadır. Diğer seyrek görülen semptomlar ise öksürük, epizodik hemoptizi, atipik göğüs ağrısı ve çarpıntıdır (40).

Çoğu durumda, KTEPH tanısı sadece periferik ödem, egzersiz sırasında dispne, baş dönmesi veya senkron atakların ortaya çıktığı hastalığın ilerlemiş aşamalarında konur (22).

KTEPH’in erken evrelerinde hastanın fizik muayenesinde kayda değer bir bulgu ortaya çıkmayabilir. Pulmoner hipertansiyonun ilerlemesi ile triküspid regurjitasyon

üfürümü, pretibial ödem, juguler venöz distansiyon gibi sağ ventrikül yetmezliğinin diğer belirtileri ortaya çıkar (22).

2.2.7. Tanı

KTEPH'in erken tanısı, spesifik olmayan semptomlar ve hastalığın geç ortaya çıkması nedeniyle zordur.

Tanının doğrulanması için EKO, V/Q sintigrafisi ve PBTA gibi görüntüleme tekniklerinin bir kombinasyonu gerekir (22).

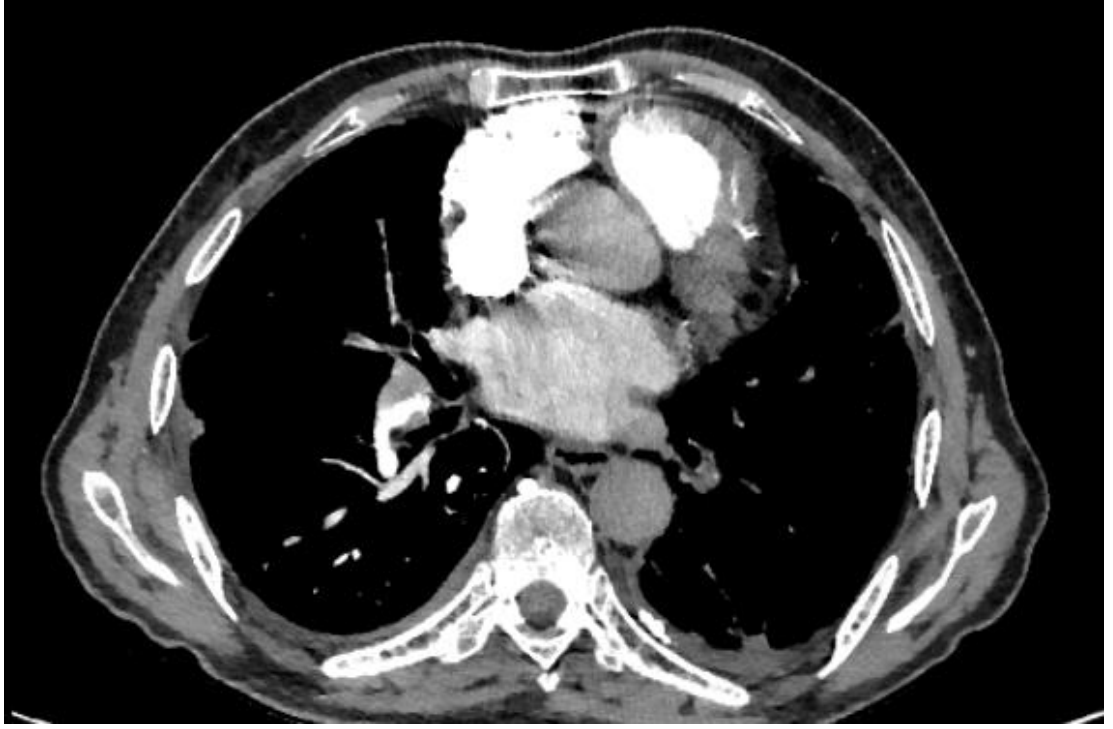
Bir hastanın ilk değerlendirmesi genellikle hastalığın erken evrelerinde normal olabilecek göğüs röntgenini içerir. Daha sonraki evrelerde göğüs röntgeni; pulmoner hipertansiyon, kalp boşluklarının genişlemesi ve pleuroparenkimal skarlaşma ile segmental oligemia belirtilerini gösterir (41).

EKO, PH tanısı için birincil tanı aracıdır, ancak akut ve kronik PE arasında ayrım yapamadığı için spesifik değildir (42).

PBTA'nın yüksek hassasiyet, özgüllük, geniş kullanılabilirlik ve performans kolaylığı özellikleri PBTA'yı akut PE için tercih edilen görüntüleme tekniği haline getirmişken, KTEPH'teki rolü daha az tanımlanmıştır (46).

PBTA bulguları arasında; doğrudan pulmoner arter belirtileri (tam tıkanıklık, kısmi tıkanıklık, eksantrik trombüs, kalsifiye trombüs, bantlar, ağlar, posttenotik dilatasyon), pulmoner hipertansiyonla ilgili bulgular (ana pulmoner arterlerin genişlemesi, aterosklerotik kalsifikasyon, kıvrımlı damarlar, sağ ventrikül genişlemesi ve hipertrofisi) sistemik kollateral damarlanma belirtileri (bronşiyal ve bronşiyal olmayan sistemik arterlerin genişlemesi) ve parenkimal işaretler (mozaik perfüzyon görünümü, fokal buzlu cam opasiteleri ve bronşiyal anomaliler) bulunur. Bu radyolojik bulgulardan bir veya daha fazlasının varlığı şüphe uyandırmakta ve KTEPH varlığının teşhisine olanak sağlamaktadır (49).

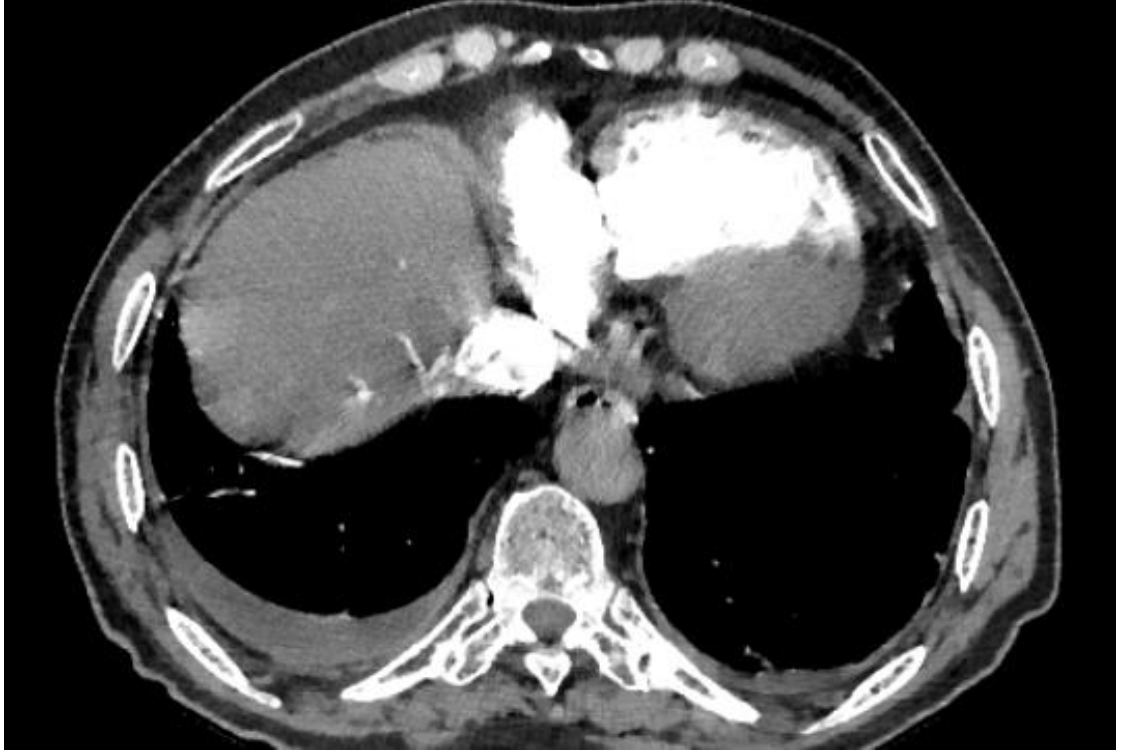
KTEPH olgularında bilgisayarlı tomografi görüntüleri Şekil 9-10-11-12-13'te gösterilmektedir.



Şekil 9: KTEPH tanılı hastada pulmoner arter duvarına yapışık organize trombüsler



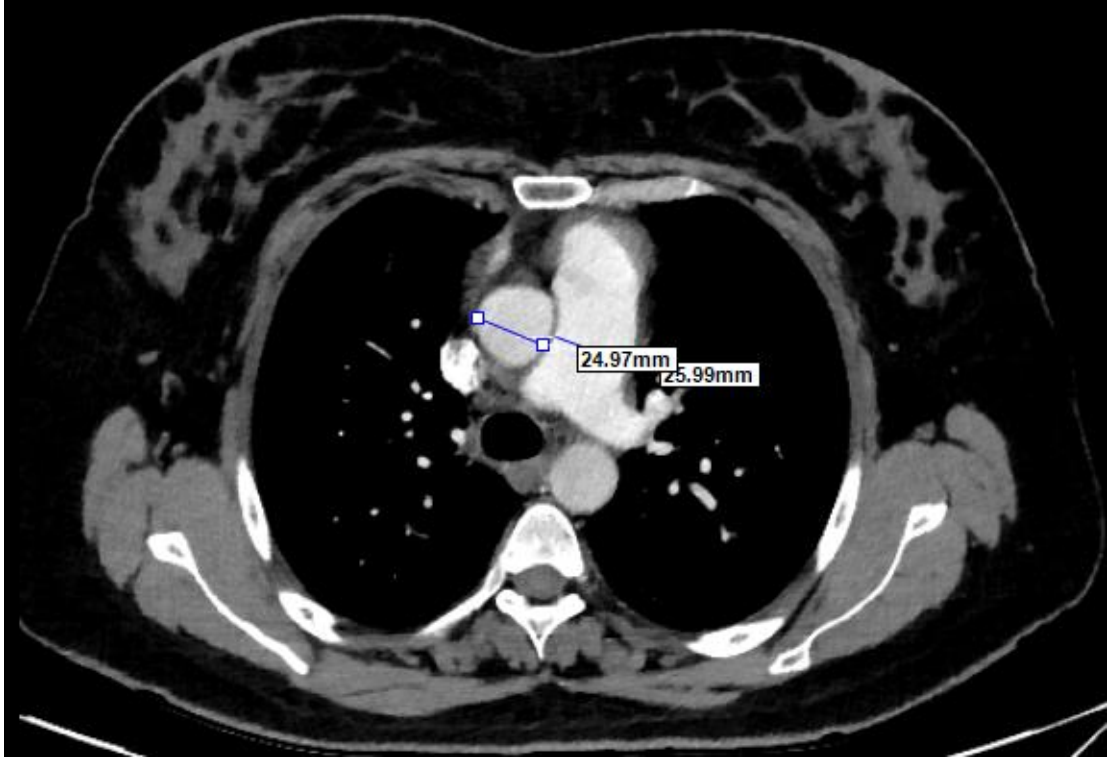
Şekil 10. KTEPH tanılı hastada pulmoner arteri oklüde eden organize trombüs



Şekil 11. KTEPH tanılı hastada sağ ventrikül dilatasyonu ve interventriküler septumda düzleşme



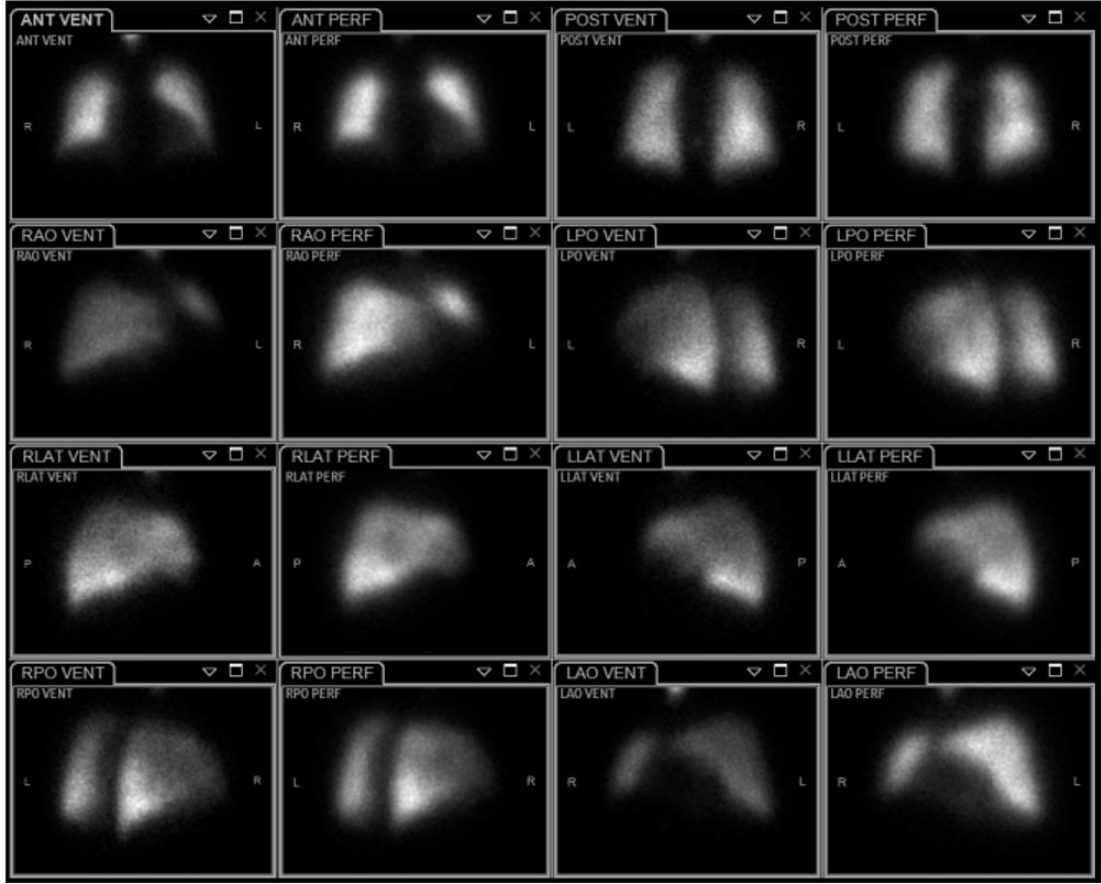
Şekil 12. KTEPH tanılı hastada interatrial ve interventriküler septumda sola deviasyon



Şekil 13. KTEPH tanılı hastada pulmoner arter çapı/aort çapı >1

V/Q sintigrafisi yüksek duyarlılığa (%90 ila %100) ve özgüllüğe (%94 ila %100) sahiptir ve KTEPH tanısı koymak için ilk uygulanacak tanı ve tarama aracıdır (2).

KTEPH olgularında V/Q sintigrafisi görüntüleri Şekil 14 'te gösterilmektedir.



Şekil 14. KTEPH tanılı hastanın V/Q sintigrafisinde segmenter ve subsegmenter perfüzyon defektleri

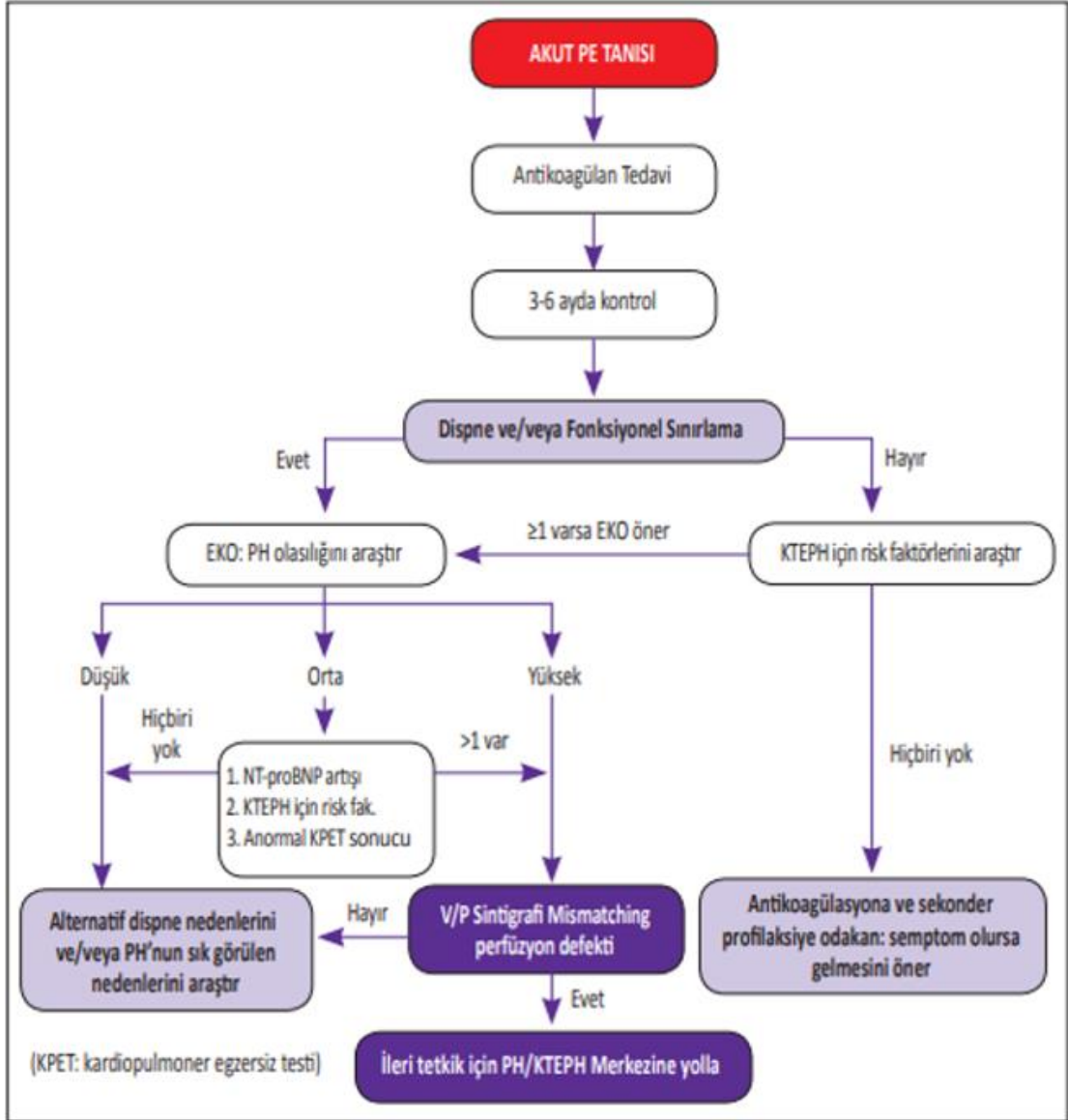
Konvansiyonel pulmoner anjiyografi ile sağ kalp kateterizasyonu KTEPH tanısında altın standarttır (22).

KTEPH için tanı kriterleri; sağ kalp kateterizasyonu ile 20 mmHg üzerinde ortalama pulmoner arteriyel basınç, 15 mmHg'nin altında pulmoner arteriyel kama basıncı, 3 Woods biriminden daha yüksek pulmoner vasküler direnç tespit edilmesi ve V/Q sintigrafisinde mismatched perfüzyon kusurlarını ve/veya PBTA'da kronik tromboembolizmin spesifik kanıtlarını içerir (43,46).

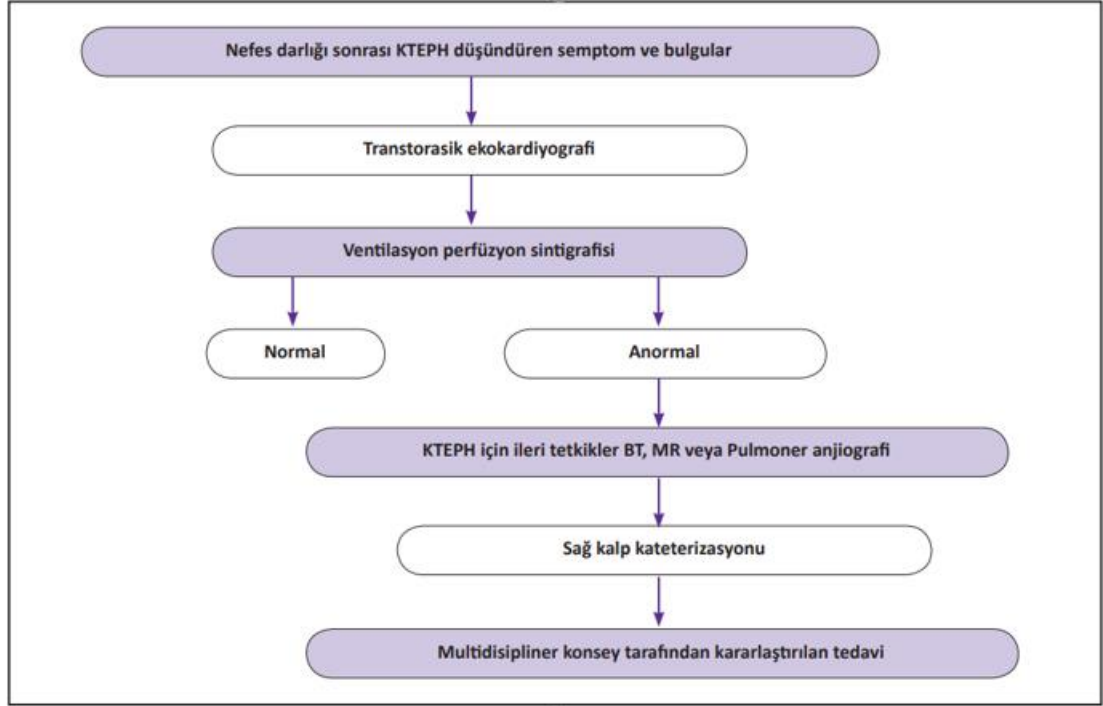
Dual enerjili bilgisayarlı tomografi, dinamik kontrastla geliştirilmiş manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve optik koherens tomografi (OCT) gibi yeni teknikler de değerli tanı araçlarıdır ve KTEPH'li hastaların değerlendirilmesine yardımcı olur. Farklı tanı araçlarının kombinasyonu ek bilgi sağlayabilir ve ayırıcı tanı, tedavi

stratejilerinin planlanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesine yardımcı olabilir (22).

KTEPH şüphesinde tanısal algoritma Şekil 15 'te gösterilmiştir.



Şekil 15. KTEPH tanı algoritması (79)



Şekil 16. KTEPH’te tanı yaklaşımı (79)

2.2.8. Tedavi

KTEPH iki kompartmanlı bir hastalık olarak kabul edilir. Proksimal obstrüksiyonlar PEA için uygundur ve bu tedavi uygun hastalar için tercih edilen tedavidir (46,105,106).

Yüksek deneyimli cerrahi merkezlerde perioperatif mortalite şu anda <5’tir ve hastaların çoğunda önemli fonksiyonel iyileşme ve hemodinamik parametrelerin neredeyse normalleştiği görülmektedir. Bu nedenle, tüm hastalar uzman bir merkezde PEA uygunluğu açısından değerlendirilmelidir (47,48).

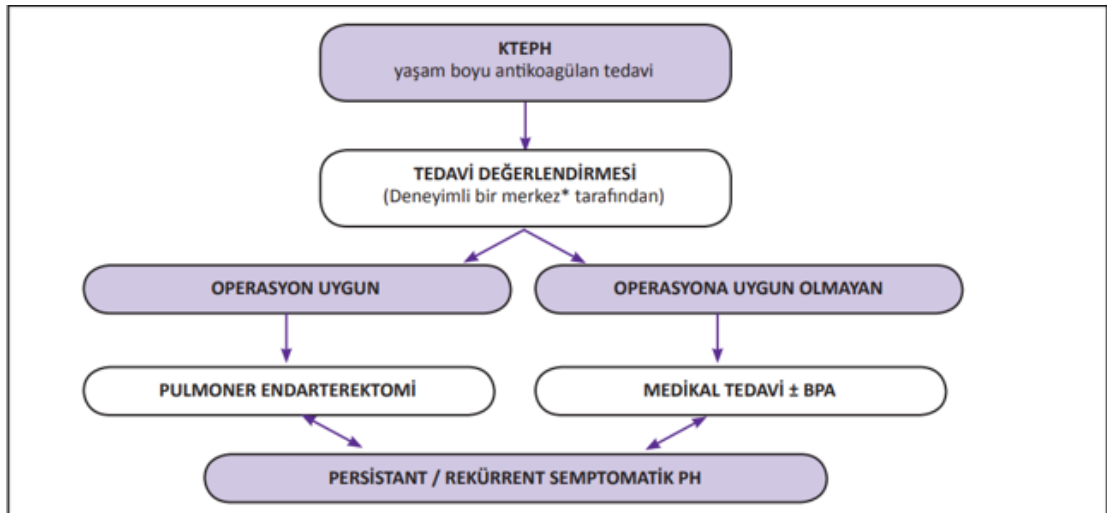
KTEPH’li tüm hastalar ameliyat için uygun değildir. Distal lezyonları olan hastaların PEA adayı olma olasılığı düşüktür. Son yıllarda girişimsel ve cerrahi tekniklerde kaydedilen ilerlemeye paralel olarak, ameliyat edilemeyen KTEPH’li hastalarda balonlu pulmoner anjioplasti (BPA) ve mikrovasküler hastalığı hedeflemek için tıbbi tedavi alanında da ilerlemeler kaydedilmektedir (45).

Medikal tedavi açısından; Nitrik oksit reseptörü üzerine etkili, çözünür guanilat siklaz stimulatorü olan ve oral olarak günde üç kez kullanılan Riociguat KTEPH’li

hastalarda denenmiştir (76). Bugüne kadar KTEPH'deki tıbbi tedavinin en geniş çalışması olan CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial-1) çalışması Riociguat kullanımı ile klinik açıdan anlamlı birincil sonlanım noktasına ulaşan ilk çalışma olmuştur. %27 oranında önceden PEA yapılan hastayı içeren CHEST-1 çalışmasında, 261 inopere KTEPH'li olgu 2:1 oranında prospektif riociguat ya da plasebo kullanımına randomize edilerek 16 hafta sonuna, 6 dakika yürüme mesafesi birincil sonlanım noktasında, tedavi grubunda 46 metre iyileşme gözlemlenmiştir. Ayrıca, PVR'de %31 oranında düşüş görülmüştür. Riociguatın Faz-2 çalışmasında ise hastaların %56'sında yan etki gerçekleşmiş ve %4'ünde ise bu yan etkiler ilaç kesilmesini gerektirmiştir. En sık görülen yan etkiler dispepsi, baş ağrısı ve hipotansiyon olarak raporlanmıştır (77). Riociguat PAH ve KTEPH tedavisi için FDA (ABD Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından onaylanmıştır. Riociguat, ülkemizde de KTEPH tedavisi için sosyal güvenlik kurumu (SGK) tarafından geri ödeme kapsamına alınmıştır.

Riociguat, ameliyat edilemeyen KTEPH'li yetişkinler veya cerrahi tedaviyi takiben kalıcı veya tekrarlayan KTEPH'i olanlar için onaylanmıştır ve kullanımı Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)/Avrupa Solunum Derneği (ERS) kılavuzlarında önerilmektedir (2, 45).

KTEPH tedavi yaklaşımı Şekil 17'de gösterilmektedir.



*Deneyimli Merkez: Klinisyen, cerrah, girişimsel işlemci, radyologdan oluşup yıllık >50 PEA, 100 Balonlu pulmoner anjiyoplasti (BPA) seansı yapan merkez

Şekil 17. KTEPH'te tedavi yaklaşımı (79)

2.2.9. Prognoz

PEA'nın ameliyat edilebilir hastalarda daha iyi sağkalım oranları için en iyi seçenek olduğu kanıtlanmıştır. 2017'de yapılan bir araştırmaya göre, PEA sonrası beş yıllık sağkalım oranı %70 ila 80 olarak bulunmuştur (50).

PEA'dan sonra hemodinamik bozulmanın ve sistolik pulmoner arter basıncının önemli ölçüde düzeldiği gösterilmiştir (51).

Trombüsün cerrahi olarak çıkarılmasından sonra KTEPH'in uzun vadeli prognozu çok iyidir (22).

KTEPH tedavi edilmezse şiddetli sağ kalp yetmezliğine, belirgin nefes darlığına, egzersiz toleransının azalmasına, senkopa ve nihayetinde ölüme yol açabilir. Tedavi edilmezse, ortalama sağkalım süresi 6,8 yıl ve üç yıllık ölüm oranı %90 kadar yüksek oranda olabilmektedir (44).

Son PE epizodu ile PEA arasındaki dönem, hastane içi mortalite için bir risk faktörü olarak kabul edilir ve bu da KTEPH'in zamanında teşhisinin olumlu bir sonuç için önemini ifade eder (22).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Genetik Anabilim Dalı'nın yazılı izinleri alınarak elde edilen verilerle, multidisipliner şekilde etik kurul onayı alınarak gerçekleştirildi.

Kliniğimizde 2018-2019 yıllarında akut PE tanısı koyulan 18 yaş üstündeki 256 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların akut PE tanısı, klinik skorlamalar sonrası yapılan EKO, PBTA ve/veya Akciğer V/Q Sintigrafisi ile koyuldu. Çalışmamıza aldığımız akut PE tanısı koyulan bu 256 hastanın tanı anı ve sonraki 2 yıllık süreci retrospektif olarak KTEPH gelişimi açısından değerlendirildi.

Çalışma hastalarının KTEPH tanısı için yapılan Sağ Kalp Kataterizasyonu (SKK) sonuçları ve üçüncü ve altıncı aylarda yapılan kontrol EKO, PBTA, V/Q Sintigrafi sonuçları incelendi. PBTA'da radyoloji tarafından raporlanmış olan kronik trombüs ile uyumlu görünümler değerlendirildi. V/Q sintigrafisinde nükleer tıp tarafından raporlanmış olan perfüzyon defektleri değerlendirildi. SKK raporlarında ortalama pulmoner arter basınçları değerlendirildi. EKO'da TY, triküspit kapak yetersizlik velositesi (TRV) ve sPAB kaydedildi.

Çalışmaya alınan tüm hastalar yaş, cinsiyet, kronik hastalıkları ve risk faktörleri açısından değerlendirildi. Hastaların biyokimya, hemogram, koagülasyon değerleri laboratuvar sonuçlarından elde edildi. Hastaların genetik mutasyon sonuçları ise Genetik Anabilim Dalı'nın arşiv kayıtlarından temin edildi

Çalışmamızda akut PE tanısı almış hastaların klinik, demografik, laboratuvar ve radyolojik verileri ile KTEPH sıklığı ve risk faktörleri analiz edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)-25 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı, yüzde; sürekli değişkenler için aritmetik ortalama, standart sapma değerleri ile verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Bağımlı

değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Kolmogorov-Smirnov analiz yöntemi ile test edilmiş olup, bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Parametrik test varsayımları sağlanmadığında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ölçümsel iki verinin birbiri ile ilişkisinin değerlendirilmesinde korelasyon analizleri kullanıldı. KTEPH ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi için çoklu lojistik regresyon analizi (backward) yapıldı. Tek değişkenli analizlerde KTEPH ile ilişkili bulunan değişkenler modele konuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p) $<0,05$ olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada 2018-2019 yılları arasındaki geriye dönük 2 yıllık dönemde 1822 hasta taranmış olup akut PE tanısı alan 291 hasta tespit edilmiş ve ilk üç ay içerisinde ölen 35 olgu değerlendirme dışı tutularak hayatta kalan 256 olgunun 2 yıllık takip bulguları değerlendirilmiştir. Çalışmamıza alınan akut PE tanılı bu 256 olgu klinik semptom, bulgular ve üçüncü ve altıncı ay EKO sonuçları ile değerlendirilmiştir. Klinik olarak uyumlu olup altıncı ay EKO'sunda sPAB yüksekliği bulunan V/Q sintigrafisi ve/veya PBTA'sı KTEPH ile uyumlu hastalar kardiyoloji ile konsülte edilerek SKK açısından değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelerin sonucunda 20 hastaya KTEPH tanısı koyulmuştur. Çalışmamızdaki 20 KTEPH tanılı olgunun 6 tanesi SKK ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının 20 mmHg üzerinde bulunması ile tanı almıştır. Diğer 14 olguya ise çeşitli sebeplerle SKK yapılamamış olup bu olguların klinik semptomları olması altıncı ay ekosunda sPAB \geq 50 mmHg bulunması ve bunun sonucunda yapılan V/Q sintigrafisi ile KTEPH ile uyumlu perfüzyon defekti bulunması ve/veya PBTA'da organize trombüsleri bulunması üzerine tanı koyulmuştur. Olgulardan akut PE sonrası takiplerinde klinik semptomları olan V/Q sintigrafisi ve/veya PBTA'sı kronik trombüs bulguları ile uyumlu bulunan fakat pulmoner hipertansiyonu bulunmayan hastalar ise kronik tromboembolik hastalık (KTEH) olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan 256 olgunun %7,8'i (n:20) i KTEPH, %2,3 ü (n:6) KTEH, %92,2'si (n:236) KTEPH olmayanlar olarak değerlendirildi. Tüm olguların 132'si (%51,6) kadın, 124'ü (%48,4) erkekti.

KTEPH grubunda ortalama yaş $62,5 \pm 18,7$ KTEPH olmayan grupta ortalama yaş $61,6 \pm 17,5$ olarak saptandı. KTEPH grubunda 9 (%45) kadın, 11 (%55) erkek, KTEPH olmayanlarda ise 123 (%52,1) kadın 113 (%47,9) erkek hasta vardı. KTEPH grubu ile KTEPH olmayan grupta ortalama yaşın benzer olduğu görüldü (p=0,655). KTEPH grubunda erkek olguların sayısı fazla iken KTEPH olmayanlarda kadın olguların sayısı fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,541).

KTEPH grubunda 5 (%25) hastanın diyabetes mellitus (DM) tanısı bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 45 (%19,2) hastanın DM tanısı olduğu saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,559).

KTEPH grubunda 8 (%40) hastanın hipertansiyon (HT) tanısı bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 78 (%33,3) hastanın HT tanısı olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,545$).

KTEPH grubunda 4 (%20) hastanın koroner arter hastalığı (KAH) tanısı bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 31 (%13,2) hastanın KAH tanısı olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,494$).

KTEPH grubunda 1 (%5) hastanın solid organ tümörü tanısı bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 56 (%23,9) hastanın solid organ tümörü tanısı olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,053$).

KTEPH grubunda hematolojik malignite tanısı bulunan hasta olmamakta iken KTEPH olmayan grupta 7 (%3) hastanın hematolojik malignite tanısı olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,000$).

KTEPH grubunda 1 (%5) hastanın kronik inflamatuvar tablosu (osteomyelit, enfekte ventriküloatrial şant, splenektomi, tiroid replasman tedavisi) bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 7 (%3) hastada kronik inflamatuvar tablo olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,486$).

KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun temel özellikleri ve eşlik eden hastalıkları Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun temel özellikleri ve eşlik eden hastalıkları

	KTEPH (n:20) n(%)	KTEPH olmayanlar (n:236) n(%)	p değeri
Yaş (Ort±SD)	62,5 ± 18,7	61,6 ± 17,5	0,655
Cinsiyet			
Kadın	9(45)	123(52,1)	0,541
Erkek	11(55)	113(47,9)	
Diyabetes Mellitus	5(25)	45(19,2)	0,559
Hipertansiyon	8(40)	78(33,3)	0,545
Koroner Arter Hastalığı	4(20)	31(13,2)	0,494
Solid Organ Tümörü	1(5)	56(23,9)	0,053
Hematolojik Malignite	0(0)	7(3)	1,000
Kronik İnflamatuvar Durum	12(2)	3(2)	0,486

KTEPH grubunda 4 (%21,1) hastanın sigara öyküsü bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 86 (%38,2) hastanın sigara öyküsü olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,136).

KTEPH grubunda 1 (%5) hastanın travma öyküsü bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 5 (%2,2) hastanın travma öyküsü olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,397).

KTEPH grubunda 1 (%5,6) hastanın operasyon öyküsü bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 32 (%14) hastanın operasyon öyküsü olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,481).

KTEPH grubunda 8 (%42,1) hastanın immobilizasyon öyküsü bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 74 (%34,7) hastanın immobilizasyon öyküsü olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,520).

KTEPH grubunda hormon replasman tedavisi alan hasta bulunmamakta iken

KTEPH olmayan grupta 5 (%2,1) hastanın hormon replasman tedavisi aldığı görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,000$).

KTEPH grubunda 8 (%57,1) hastada DVT bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 71 (%60,2) hastada DVT bulunduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,827$).

KTEPH grubunda 1 (%5) hasta gebe iken KTEPH olmayan grupta 2 (%0,8) hastanın gebe olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,217$).

KTEPH grubunda 1 (%5,3) hastanın geçirilmiş PE öyküsü (tekrarlayan PE) bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 18 (%7,8) hastanın geçirilmiş PE öyküsü olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,000$).

KTEPH grubunda 8 (%42,1) hastanın idiyopatik PE bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 69 (%32,2) hastanın idiyopatik PE olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,381$).

KTEPH grubunda COVID-19 pozitif olgu saptanmamış iken KTEPH olmayan grupta 7 (%77,8) hastanın COVID-19 pozitif olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,300$).

KTEPH grubunda 6 (%75) hasta 0 dışı kan grubuna sahip iken KTEPH olmayan grupta 87 (%73,1) hastanın 0 dışı kan grubunda olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,000$).

KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun diğer temel özellikleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun diğer temel özellikleri

	KTEPH (n:20) n(%)	KTEPH olmayanlar (n:236) n(%)	p değeri
Sigara	4 (21,1)	86 (38,2)	0,136
Travma	1 (5)	5 (2,2)	0,397
Operasyon	1 (5,6)	32 (14)	0,481
İmmobilizasyon	8 (42,1)	74 (34,7)	0,520
Hormon Replasman Tedavisi	0 (0)	5 (2,1)	1,000
DVT	8 (57,1)	71 (60,2)	0,827
Gebelik	1 (5)	2 (0,8)	0,217
Tekrarlayan Emboli	1 (5,3)	18 (7,8)	1,000
İdiyopatik Emboli	8 (42,1)	69 (32,2)	0,381
COVID-19	0 (0)	7 (77,8)	0,300
0 Dışı Kan Grubu	6 (75)	87 (73,1)	1,000

KTEPH grubunda ortalama C-Reaktif Protein (CRP) $30,5 \pm 20,3$ mg/l iken KTEPH olmayan grupta ortalama C-Reaktif Protein (CRP) $68,3 \pm 74,6$ mg/l saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,103$).

KTEPH grubunda ortalama WBC $11,1 \pm 4,3$ K/UI iken KTEPH olmayan grupta ortalama WBC $11,8 \pm 10,2$ K/UI saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,813$).

KTEPH grubunda ortalama D-Dimer $3783,7 \pm 4407,1$ ng/ml iken KTEPH olmayan grupta ortalama D-Dimer $4677,6 \pm 8461$ ng/ml saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,896$).

KTEPH grubunda ortalama Troponin-T $81,9 \pm 86,7$ ng/l iken KTEPH olmayan grupta ortalama Troponin-T $56,1 \pm 83,6$ ng/l saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,188$).

KTEPH grubunda ortalama Pro-Brain Natriüretic Peptide (NT PRO-BNP) 1366,9 ± 2799,7 ng/l iken KTEPH olmayan grupta ortalama NT PRO-BNP 3834,5 ± 6301,3 ng/l saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,173).

KTEPH grubunda ortalama Fibrinojen 398,3 ± 148,1 mg/dl iken KTEPH olmayan grupta ortalama Fibrinojen 407 ± 179,5 mg/dl saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,919).

KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

	KTEPH (n:20) (Ort±SD)	KTEPH olmayanlar (n:236) (Ort±SD)	p değeri
CRP	30,5 ± 20,3	68,3 ± 74,6	0,103
WBC	11,1 ± 4,3 K/UI	11,8 ± 10,2	0,813
D-Dimer	3783,7 ± 4407,1	4677,6± 8461	0,896
Troponin-T	81,9 ± 86,7	56,1 ± 83,6	0,188
NT PRO-BNP	15,1±49,7	30,2±66,5	0,458
Fibrinojen	398,3 ± 148,1	407 ± 179,5	0,919

KTEPH grubunda 2 (%28,6) hastanın antifosfolipid antikor pozitifliği bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 4 (%8,3) hastanın antifosfolipid antikor pozitifliği olduğu görüldü. Antifosfolipid antikor pozitifliği bulunanların oranı KTEPH grubunda KTEPH olmayanlar grubuna göre daha yüksek saptanmıştı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştı (p=0,163).

KTEPH grubunda 1 (%14,3) hastanın lupus antikoagülan pozitifliği bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 2 (%5,9) hastanın lupus antikoagülan pozitifliği olduğu görüldü. Lupus antikoagülan pozitif bulunanların oranı KTEPH grubunda KTEPH olmayanlar grubuna göre daha yüksek saptanmıştı, ancak gruplar arasında istatistiksel

anlamli farklilik saptanmadı (p=0,439).

KTEPH grubunda 1 (%25) hastada homosistein değerinde artma var iken KTEPH olmayan grupta 16 (%44,4) hastada homosistein değerinde artış olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamli farklilik saptanmadı (p=0,624).

KTEPH grubunda 2 (%40) hastanın Antitrombin 3 aktivitesinde azalma bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 7 (%15,2) hastanın Antitrombin 3 aktivitesinde azalma olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamli farklilik saptanmadı (p=0,209).

KTEPH grubunda 2 (%40) hastanın Protein C eksikliği bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 14 (%28,6) hastanın Protein C eksikliği olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamli farklilik saptanmadı (p=0,627).

KTEPH grubunda 1 (%20) hastanın Protein S eksikliği bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 15 (%30,6) hastanın Protein S eksikliği olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamli farklilik saptanmadı (p=1,000).

KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun labarotuvlar bulgularının değerlendirilmesi (pıhtılaşmayı aktive eden faktörler açısından) Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun labarotuvlar bulgularının değerlendirilmesi (pıhtılaşmayı aktive eden faktörler açısından)

	KTEPH (n:20) n(%)	KTEPH olmayanlar (n:236) n(%)	p değeri
Antifosfolipid antikor pozitifliği	2 (28,6)	4 (8,3)	0,163
Lupus Antikoagülan Pozitifliği	1 (14,3)	2 (5,9)	0,439
Homosisteinde Artma	1 (25)	16 (44,4)	0,624
Antitrombin 3 Aktivitesinde Azalma	2 (40)	7 (15,2)	0,209
Protein C Eksikliği	2 (40)	14 (28,6)	0,627
Protein S Eksikliği	1 (20)	15 (30,6)	1,000

KTEPH grubunda Faktör VIII düzeyi ölçülen hasta yok iken KTEPH olmayan grupta 4 hastada Faktör VIII düzeyi ölçüldüğü ve bunların hepsinde 4 (%100) Faktör VIII düzeyinin normal olduğu görüldü. KTEPH grubundaki hastaların hiçbirinde Faktör VIII ölçümü yapılmadığı için gruplar arası karşılaştırma yapılamadı.

KTEPH grubunda 5 (%55,6) hastada MTHFR A1298C mutasyonu bulunmazken, heterozigot MTHFR A1298C mutasyonu 3 (%33,3) hastada, homozigot MTHFR A1298C mutasyonu 1 (%11,1) hastada bulunmaktadır. KTEPH olmayan grupta 37 (%40,2) hastada MTHFR A1298C mutasyonu bulunmazken, heterozigot MTHFR A1298C mutasyonu 42 (%45,7) hastada, homozigot MTHFR A1298C mutasyonu 13 (%14,1) hastada bulunmaktaydı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,675$).

KTEPH grubunda 4 (%44,4) hastada MTHFR C677T mutasyonu bulunmazken, heterozigot MTHFR C677T mutasyonu 5 (%55,6) hastada, homozigot MTHFR C677T mutasyonu olan hasta bulunmamaktaydı. KTEPH olmayan grupta 53 (%57,6) hastada MTHFR C677T mutasyonu bulunmazken, heterozigot MTHFR C677T mutasyonu 28 (%30,4) hastada, homozigot MTHFR C677T mutasyonu 11 (%12) hastada bulunmaktadır. Heterozigot MTHFR C677T mutasyonu KTEPH grubunda KTEPH olmayanlar grubuna göre daha yüksek saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,161$).

KTEPH grubunda PAI-1 4G/5G mutasyonu olmayan hasta bulunmamakta iken, heterozigot PAI-1 4G/5G mutasyonu 4 (%44,4) hastada, homozigot PAI-1 4G/5G mutasyonu 5 (%55,6) hastada bulunmaktaydı. KTEPH olmayan grupta 6 (%6,5) hastada PAI-1 4G/5G mutasyonu bulunmazken, heterozigot PAI-1 4G/5G mutasyonu 42 (%45,7) hastada, homozigot PAI-1 4G/5G mutasyonu 44 (%47,8) hastada bulunmaktadır. Homozigot PAI-1 4G/5G mutasyonu KTEPH grubunda KTEPH olmayanlar grubuna göre daha yüksek saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,543$).

KTEPH grubunda 9 (%100) hastada Beta Fibrinojen-455 G>A mutasyonu bulunmazken, heterozigot Beta Fibrinojen-455 G>A mutasyonu ve homozigot Beta Fibrinojen-455 G>A mutasyonu olan hasta bulunmaktaydı. KTEPH olmayan

grupta 90 (%97,8) hastada Beta Fibrinojen-455 G>A mutasyonu bulunmazken, heterozigot Beta Fibrinojen-455 G>A mutasyonu 1 (%1,1) hastada, homozigot Beta Fibrinojen-455 G>A mutasyonu 1 (%1,1) hastada bulunmaktaydı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,828).

KTEPH grubunda 7 (%77,8) hastada Faktör XIII V34L mutasyonu bulunmazken, heterozigot Faktör XIII V34L mutasyonu 2 (%22,2) hastada bulunmakta iken, homozigot Faktör XIII V34L mutasyonu olan hasta bulunmamaktaydı. KTEPH olmayan grupta 65 (%70,7) hastada Faktör XIII V34L mutasyonu bulunmazken, heterozigot Faktör XIII V34L mutasyonu 27 (%29,3) hastada bulunmakta iken, homozigot Faktör XIII V34L mutasyonu olan hasta bulunmaktadır. Homozigot Faktör XIII V34L mutasyonu bulunan hasta her iki grupta da saptanmadığı için homozigot Faktör XIII V34L mutasyonu açısından kıyaslama yapılamamış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,000).

KTEPH grubunda 8 (%88,9) hastada Protrombin (Faktör II) G20210A mutasyonu bulunmazken, heterozigot Protrombin (Faktör II) G20210A mutasyonu 1 (%11,1) hastada bulunurken, homozigot Protrombin (Faktör II) G20210A mutasyonu olan hasta bulunmamaktaydı. KTEPH olmayan grupta 86 (%93,5) hastada Protrombin (Faktör II) G20210A mutasyonu bulunmazken, heterozigot Protrombin (Faktör II) G20210A mutasyonu 4 (%4,3) hastada, homozigot Protrombin (Faktör II) G20210A mutasyonu 2 (%2,2) hastada bulunmaktaydı. Heterozigot Protrombin (Faktör II) G20210A mutasyonu KTEPH grubunda KTEPH olmayanlar grubuna göre daha yüksek saptandı ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,616).

KTEPH grubunda 8 (%89,1) hastada GPIIIa L33P (HPA-1) mutasyonu bulunmazken, heterozigot GPIIIa L33P (HPA-1) mutasyonu 1 (%11,1) hastada bulunurken, homozigot GPIIIa L33P (HPA-1) mutasyonu olan hasta bulunmamaktaydı. KTEPH olmayan grupta 84 (%91,3) hastada GPIIIa L33P (HPA-1) mutasyonu bulunmazken, heterozigot GPIIIa L33P (HPA-1) mutasyonu 8 (%8,7) hastada bulunurken, homozigot GPIIIa L33P (HPA-1) mutasyonu olan hasta bulunmamaktaydı. Homozigot GPIIIa L33P (HPA-1) mutasyonu bulunan hasta her iki grupta da saptanmadığı için homozigot GPIIIa L33P (HPA-1) mutasyonu açısından

kıyaslama yapılamamış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,584).

KTEPH grubunda 7 (%77,8) hastada Faktör V Leiden (G1691A) mutasyonu bulunmazken, heterozigot Faktör V Leiden (G1691A) mutasyonu 2 (%22,2) hastada bulunurken, homozigot Faktör V Leiden (G1691A) mutasyonu olan hasta bulunmamaktaydı. KTEPH olmayan grupta 71 (%77,2) hastada Faktör V Leiden (G1691A) mutasyonu bulunmazken, heterozigot Faktör V Leiden (G1691A) mutasyonu 20 (%21,2) hastada, homozigot Faktör V Leiden (G1691A) mutasyonu 1 (%1,1) hastada bulunmaktaydı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,910).

KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun genetik mutasyon sonuçlarının değerlendirilmesi Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun genetik mutasyon sonuçlarının değerlendirilmesi

	KTEPH (n:20) n(%)	KTEPH olmayanlar (n:236) n(%)	p değeri
MTHFR A1298C mutasyonu			
Yok	5 (55,6)	37 (40,2)	0,675
Heterozigot	3 (33,3)	42 (45,7)	
Homozigot	1 (11,1)	13 (14,1)	
MTHFR C677T mutasyonu			
Yok	4 (44,4)	53 (57,6)	0,161
Heterozigot	5 (55,6)	28 (30,4)	
Homozigot	0 (0)	11 (12)	
PAI-1 4G/5G mutasyonu			
Yok	0 (0)	6 (6,5)	0,543
Heterozigot	4 (44,4)	42 (45,7)	
Homozigot	5 (55,6)	44 (47,8)	
Beta Fibrinojen-455 G>A mutasyonu			
Yok	9 (100)	90 (97,8)	0,825
Heterozigot	0 (0)	1 (1,1)	
Homozigot	0 (0)	1 (1,1)	
Faktör XIII V34L mutasyonu			
Yok	7 (77,8)	65 (70,7)	1,000
Heterozigot	2 (22,2)	27 (29,3)	
Homozigot	0 (0)	0 (0)	
Protrombin (Faktör II) G20210A mutasyonu			
Yok	8 (88,9)	86 (93,5)	0,616
Heterozigot	1 (11,1)	4 (4,3)	
Homozigot	0 (0)	2 (2,2)	
GPIIIa L33P (HPA-1) mutasyonu			
Yok	8 (89,1)	84 (91,3)	0,584
Heterozigot	1 (11,1)	8 (8,7)	
Homozigot	0 (0)	0 (0)	
Faktör V Leiden (G1691A) mutasyonu			
Yok	7 (77,8)	71 (77,2)	0,910
Heterozigot	2 (22,2)	20 (21,2)	
Homozigot	0 (0)	1 (1,1)	

KTEPH grubunda akut PE tanısı anında 3 (%15,8) hasta nonmasif PE tablosunda iken 7 (%36,8) hastanın submasif PE, 9 (%47,4) hastanın masif PE tablosunda olduğu görüldü. KTEPH olmayan grupta akut PE tanısı anında 79 (%36,7) hasta nonmasif PE tablosunda iken 54 (%25,1) hastanın submasif PE, 82 (%38,1) hastanın masif PE tablosunda olduğu görüldü. KTEPH hastalarında KTEPH olmayan hastalara göre akut PE tanısı anında submasif ve masif PE kliniği daha yüksek saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,143).

KTEPH grubunda akut PE tanısı anında 14 (%77,8) hastanın PBTA veya EKO'da sağ ventrikül dilatasyonu bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 101 (%52,9) hastanın sağ ventrikül dilatasyonu olduğu görüldü. Akut PE tanısı anında yapılan PBTA veya EKO'da sağ ventrikül dilatasyonunun bulunması, KTEPH hastalarında KTEPH olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,042).

KTEPH grubunda akut PE tanısı anında 10 (%58,8) hastanın Sağ ventrikül/sol ventrikül çapı > 1 (PBTA veya EKO) iken KTEPH olmayan grupta 69 (%37,5) hastanın Sağ ventrikül/sol ventrikül çapı > 1 (PBTA veya EKO) olduğu görüldü. EKO veya PBTA'larda sağ ventrikül/sol ventrikül çapı >1 olan olgular KTEPH grubunda KTEPH olmayanlar grubuna göre daha yüksek saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,085).

KTEPH grubunda akut PE tanısı anında 15 (%100,0) hastanın TY si (EKO'da) bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 138 (%89,6) hastada TY bulunduğu görüldü. Yapılan EKO'larda TY bulunanların oranı KTEPH grubunda KTEPH olmayanlar grubuna göre daha yüksek saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,366).

KTEPH grubunda akut PE tanısı anında 6 (%42,9) hastanın sPAB >50 mmHg (EKO) iken KTEPH olmayan grupta 35 (%30,4) hastanın sPAB >50 mmHg (EKO) olduğu görüldü. EKO'da sPAB >50 mmHg bulunma oranı KTEPH grubunda KTEPH olmayanlar grubuna göre daha yüksek saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,371).

KTEPH grubunda akut PE tanısı anında 2 (%100,0) hastanın V/Q sintigrafisinde

büyük perfüzyon defekti var iken KTEPH olmayan grupta 14 (%70) hastada büyük perfüzyon defekti bulunduğu görüldü. Yapılan V/Q sintigrafilerinde büyük perfüzyon defekti bulunanların oranı KTEPH grubunda KTEPH olmayanlar grubuna göre daha yüksek saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,000).

KTEPH grubunda akut PE tanısı anında 6 (%33,3) hastanın PBTA'sında enfarktüs bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 53 (%28,3) hastanın PBTA'sında enfarktüs bulunduğu görüldü. Yapılan PBTA'larda enfarktüs bulunma oranı KTEPH grubunda KTEPH olmayanlar grubuna göre daha yüksek saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,655).

KTEPH grubunda akut PE tanısı anında PBTA'sında subsegmenter pulmoner arterlerde dolum defekti olan hasta bulunmazken, 2 (%12,5) hastanın segmenter pulmoner arterlerde dolum defekti, 4 (%25) hastanın lobar pulmoner arterlerde dolum defekti, 10 (%62,5) hastanın ana pulmoner arterlerde dolum defekti bulunduğu görüldü. KTEPH olmayan grupta akut PE tanısı anında 2 (%1) hastanın subsegmenter pulmoner arterlerde dolum defeki bulunmakta iken, 55 (%27) hastanın segmenter pulmoner arterlerde dolum defekti, 42 (%20,6) hastanın lobar pulmoner arterlerde dolum defekti, 105 (%51,5) hastanın ana pulmoner arterde dolum defekti bulunduğu görüldü. KTEPH hastalarında akut PE tanısı anında lobar ve ana pulmoner arterlerde dolum defekti bulunma oranı KTEPH olmayan hastalara göre daha yüksek saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,528).

KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun akut PE tanısı anındaki klinik, EKO ve görüntüleme (PBTA ve V/Q sintigrafi) bulgularının değerlendirilmesi Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun akut PE tanısı anındaki klinik, EKO ve görüntüleme (PBTA ve V/Q sintigrafi) bulgularının değerlendirilmesi

	KTEPH (n:20) n(%)	KTEPH olmayanlar (n:236) n(%)	p değeri
Emboli şiddeti			
Nonmasif	3 (15,8)	79 (36,7)	0,143
Submasif	7 (36,8)	54 (25,1)	
Masif	9 (47,4)	82 (38,1)	
PBTA veya EKO' da sağ ventrikül dilatasyonu	14 (77,8)	101 (52,9)	0,042
Sağ ventrikül/sol ventrikül çapı > 1 (PBTA veya EKO)	10 (58,8)	69 (37,5)	0,085
Triküspit kapak yetmezliği (EKO)	15 (100,0)	138 (89,6)	0,366
sPAB >50 mmHg (EKO)	6 (42,9)	35 (30,4)	0,371
Büyük perfüzyon defekti (V/Q Sintigrafisi)	2 (100,0)	14 (70)	1,000
Enfarktüs (PBTA)	6 (33,3)	53 (28,3)	0,655
Embolik dolum defektlerinin lokalizasyonu	0 (0)	2 (1)	0,528
Subsegmenter pulmoner arter (PBTA)	2 (12,5)	55 (27)	
Segmenter pulmoner arter (PBTA)	4 (25)	42 (20,6)	
Lober pulmoner arter (PBTA)	10 (62,5)	105 (51,5)	
Ana pulmoner arter (PBTA)			

KTEPH grubunda üçüncü ay yapılan kontrol EKO'sunda 6 (%50,0) hastanın sPAB >50 mmHg iken KTEPH olmayan grupta 4 (%8,5) hastanın sPAB >50 mmHg olarak bulundu. Üçüncü ay yapılan kontrol EKO'da sPAB yüksekliği (>50 mmHg) bulunması, KTEPH hastalarında KTEPH olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,003).

KTEPH grubunda üçüncü ay yapılan kontrol EKO'sunda 12 (%100,0) hastanın

TY si bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 36 (%75) hastanın TY bulunduğu görüldü. Üçüncü ay yapılan kontrol EKO'da TY bulunması, KTEPH hastalarında KTEPH olmayan hastalara göre daha yüksek oranda bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,101$).

KTEPH grubunda üçüncü ay yapılan kontrol EKO'sunda 2 (%20,0) hastanın TRV si $<2,8$ iken, 5 (%50) hastanın TRV si 2,8-3,4 aralığında, 3 (%30) hastanın TRV si $>3,4$ bulundu. KTEPH olmayan grupta 22 (%84,6) hastanın TRV si $<2,8$ bulunmakta ve 4 (%15,4) hastanın TRV si 2,8-3,4 aralığında bulunmakta iken, TRV si $>3,4$ olan hasta bulunmamaktaydı. Üçüncü ayda yapılan kontrol EKO'da TRV değerinin yüksek bulunması, KTEPH hastalarında KTEPH olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,000$).

KTEPH grubunda üçüncü ay yapılan kontrol V/Q sintigrafisinde 4 (%100,0) hastanın büyük perfüzyon defekti bulunmakta iken, KTEPH olmayan grupta 2 (%16,2) hastanın büyük perfüzyon defekti bulundu. Üçüncü ay yapılan V/Q sintigrafisinde büyük perfüzyon defekti bulunması, KTEPH hastalarında KTEPH olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,008$).

KTEPH grubunda üçüncü ay yapılan kontrol PBTA'sında 3 (%75,0) hastanın organize trombüsü bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 2 (%10) hastanın organize trombüsü bulundu. Üçüncü ay yapılan PBTA'da organize trombüs bulunması, KTEPH hastalarında KTEPH olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,026$).

KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun üçüncü ay takiplerindeki EKO ve görüntüleme (PBTA ve V/Q sintigrafi) bulgularının değerlendirilmesi Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun üçüncü ay takiplerindeki EKO ve görüntüleme (PBTA ve V/Q sintigrafisi) bulgularının değerlendirilmesi

	KTEPH (n:20) n(%)	KTEPH olmayanlar (n:236) n(%)	p değeri
sPAB (>50 mmHg) (üçüncü ay EKO)	6 (50,0)	4 (8,5)	0,003
TY (üçüncü ay EKO)	12 (100,0)	36 (75)	0,101
TRV (üçüncü ay EKO) <2,8 2,8-3,4 >3,4	2 (20,0) 5 (50) 3 (30)	22 (84,6) 4 (15,4) 0 (0)	0,000
Büyük perfüzyon defekti (üçüncü ay V/Q Sintigrafisi)	4 (100,0)	2 (16,2)	0,008
Organize trombüs (üçüncü ay PBTA)	3 (75,0)	2 (10)	0,026

KTEPH grubunda altıncı ayda yapılan kontrol klinik değerlendirmesinde 13 (%65,0) hastanın efor dispnesi bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 11 (%7,5) hastanın efor dispnesi bulundu. Altıncı ay yapılan klinik değerlendirmelerde efor dispnesi bulunması, KTEPH hastalarında KTEPH olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,000).

KTEPH grubunda altıncı ayda yapılan 6 dakika yürüme testinde 6 (%66,7) hastanın yürüme mesafesinde azalma (<380 m) mevcutken, KTEPH olmayan grupta 3 (%30,0) hastanın yürüme mesafesinde azalma bulundu. Altıncı ay yapılan 6 dakika yürüme testinde yürüme mesafesinde azalma (<380 m) olması, KTEPH hastalarında KTEPH olmayan hastalara göre daha yüksek oranda bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,110).

KTEPH grubunda altıncı ayda yapılan kontrol EKO'sunda 7 (%50,0) hastanın

sPAB >50 mmHg iken KTEPH olmayan grupta 2 (%2,5) hastanın sPAB >50 mmHg olarak bulundu. Altıncı ayda yapılan kontrol EKO'da sPAB yüksekliği (>50 mmHg) bulunması, KTEPH hastalarında KTEPH olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,000)

KTEPH grubunda altıncı ayda yapılan kontrol EKO'sunda 14 (%100,0) hastanın TY bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 57 (%74) hastanın TY bulunduğu görüldü. Altıncı ay yapılan kontrol EKO'da TY bulunması KTEPH hastalarında KTEPH olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,034).

KTEPH grubunda altıncı ayda yapılan kontrol EKO'sunda 1 (%7,7) hastanın TRV <2,8 iken 6 (%46,2) hastanın TRV si 2,8-3,4 aralığında, 6 (%46,2) hastanın TRV si >3,4 bulundu. KTEPH olmayan grupta 37 (%82,2) hastanın TRV <2,8 iken 7 (%15,6) hastanın TRV si 2,8-3,4 aralığında, 1 (%2,2) hastanın TRV si >3,4 bulundu. Altıncı ayda yapılan kontrol EKO'da TRV değerinin yüksek bulunması, KTEPH hastalarında KTEPH olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,000).

KTEPH grubunda altıncı ay yapılan kontrol V/Q sintigrafisinde 11 (%100,0) hastanın büyük perfüzyon defekti bulunmakta iken, KTEPH olmayan grupta 9 (%36,0) hastanın büyük perfüzyon defekti bulundu. Altıncı ay yapılan V/Q sintigrafisinde büyük perfüzyon defekti bulunması, KTEPH hastalarında KTEPH olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,001).

KTEPH grubunda altıncı ay yapılan kontrol PBTA'sında 8 (%61,6) hastanın organize trombüsü bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta 5 (%7,9) hastanın organize trombüsü bulundu. Altıncı ay yapılan PBTA'da organize trombüs bulunması, KTEPH hastalarında KTEPH olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,000).

KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun altıncı ay takiplerindeki klinik semptomlar, 6 dakika yürüme testi, EKO ve görüntüleme (PBTA ve V/Q sintigrafisi) bulgularının değerlendirilmesi Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun altıncı ay takiplerindeki klinik semptomlar 6 dakika yürüme testi ve EKO bulgularının değerlendirilmesi

	KTEPH (n:20) n(%)	KTEPH olmayanlar (n:236) n(%)	p değeri
Efor dispnesi	13 (65,0)	11 (7,5)	0,000
6 dakika yürüme testi (<380 m)	6 (66,7)	3 (30,0)	0,101
sPAB (>50 mmHg) (altıncı ay EKO)	7 (50,0)	2 (2,5)	0,000
TY (altıncı ay EKO)	14 (100,0)	57 (74)	0,034
TRV (altıncı ay EKO)			
<2,8	1 (7,7)	37 (82,2)	0,000
2,8-3,4	6 (46,2)	7 (15,6)	
>3,4	6 (46,2)	1 (2,2)	
Büyük perfüzyon defekti (altıncı ay V/Q Sintigrafisi)	11 (100)	9 (36,0)	0,001
Organize trombüs (altıncı ay PBT)	8 (61,6)	5 (7,9)	0,000

Akut PE tanısı anında trombolitik tedavi verilen grupta 2 (%6,5) hastada KTEPH geliştiği görülmekte iken, trombolitik tedavi verilmeyen grupta 11 (%6,7) hastada KTEPH geliştiği görüldü. Trombolitik tedavi verilen ve trombolitik verilmeyen gruplar arasında KTEPH gelişmesi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,794).

Akut PE sonrasındaki üç aylık antikoagülasyon tedavi döneminde antikoagülan olarak Varfarin Sodyum verilen grupta 8 (%9,6) hastada KTEPH geliştiği görülmekte iken, Varfarin Sodyum verilmeyip diğer antikoagülanlardan verilen grupta 12 (%7,1) hastada KTEPH geliştiği görüldü. Varfarin Sodyum verilen ve diğer antikoagülanlardan verilen gruplar arasında KTEPH gelişmesi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,484).

Akut PE sonrasındaki üç aylık antikoagülasyon tedavi döneminde antikoagülan

olarak Enoksaparin Sodyum verilen grupta 4 (%4,3) hastada KTEPH geliştiği görülmekte iken, Enoksaparin Sodyum verilmeyip diğer antikoagülanlardan verilen grupta 16 (%10,1) hastada KTEPH geliştiği görüldü. KTEPH görülme oranı Enoksaparin Sodyum tedavisi verilen grupta diğer antikoagülanlardan verilen gruba göre daha düşük oranda bulunmakla birlikte istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,098$).

Akut PE sonrasındaki üç aylık antikoagülasyon tedavi döneminde antikoagülan olarak Bemiparin Sodyum verilen grupta 4 (%7,4) hastada KTEPH geliştiği görülmekte iken, Bemiparin Sodyum verilmeyip diğer antikoagülanlardan verilen grupta 16 (%8,0) hastada KTEPH geliştiği görüldü. Bemiparin Sodyum verilen ve diğer antikoagülanlardan verilen gruplar arasında KTEPH gelişmesi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,000$).

Akut PE sonrasındaki üç aylık antikoagülasyon tedavi döneminde antikoagülan olarak Tinzaparin Sodyum verilen grupta 3 (%16,7) hastada KTEPH geliştiği görülmekte iken, Tinzaparin Sodyum verilmeyip diğer antikoagülanlardan verilen grupta 17 (%7,2) hastada KTEPH geliştiği görüldü. Tinzaparin Sodyum verilen ve diğer antikoagülanlardan verilen gruplar arasında KTEPH gelişmesi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,160$).

Akut PE sonrasındaki üç aylık antikoagülasyon tedavi döneminde antikoagülan olarak Rivaroksaban verilen grupta 4 (%13,8) hastada KTEPH geliştiği görülmekte iken, Rivaroksaban verilmeyip diğer antikoagülanlardan verilen grupta 16 (%7,1) hastada KTEPH geliştiği görüldü. Rivaroksaban verilen ve diğer antikoagülanlardan verilen gruplar arasında KTEPH gelişmesi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,262$).

Akut PE sonrasındaki üç aylık antikoagülasyon tedavi döneminde antikoagülan olarak Apixaban verilen grupta 4 (%40,0) hastada KTEPH geliştiği görülmekte iken, Apixaban verilmeyip diğer antikoagülanlardan verilen grupta 16 (%6,6) hastada KTEPH geliştiği görüldü. KTEPH görülme oranı Apixaban verilen grupta diğer antikoagülanlardan verilen gruba göre daha yüksek oranda bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,004$).

Akut PE sonrasındaki üç aylık antikoagülasyon tedavi döneminde antikoagülan olarak Dabigatran verilen grupta KTEPH geliştiği görülmemekte iken, Dabigatran verilmeyip diğer antikoagülanlardan verilen grupta 20 (%8,1) hastada KTEPH geliştiği görüldü. Dabigatran verilen ve diğer antikoagülanlardan verilen gruplar arasında KTEPH gelişmesi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,000).

Akut PE sonrasındaki üç aylık antikoagülasyon tedavi döneminde antikoagülan olarak Edoksaban verilen grupta KTEPH geliştiği görülmemekte iken, Edoksaban verilmeyip diğer antikoagülanlardan verilen grupta 20 (%8,0) hastada KTEPH geliştiği görüldü. Edoksaban verilen ve diğer antikoagülanlardan verilen gruplar arasında KTEPH gelişmesi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,000).

Akut PE sonrasında vena kava inferior filtresi takılan grupta KTEPH geliştiği görülmemekte iken, vena kava inferior filtresi takılmayan grupta 20 (%7,9) hastada KTEPH geliştiği görüldü. Gruplar arasında KTEPH gelişmesi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,000).

Akut PE tanısı anında embolektomi yapılan grupta KTEPH geliştiği görülmemekte iken, embolektomi yapılmayan grupta 20 (%7,8) hastada KTEPH geliştiği görüldü. Gruplar arasında KTEPH gelişmesi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,000).

Akut PE sonrasındaki üç aylık antikoagülasyon tedavi dönemini tamamlayan grupta 17 (%11) hastada KTEPH geliştiği görülmekte iken, üç aylık antikoagülasyon tedaviyi tamamlamayan grupta 2 (%20) hastada KTEPH geliştiği görüldü. KTEPH görülme oranı üç aylık antikoagülan tedavisini tamamlayan grupta tedaviyi tamamlamayan gruba göre daha düşük oranda bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,326).

KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun akut pulmoner emboli tanısı anında ve sonraki dönemdeki tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi Tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 13. KTEPH hastaları ve KTEPH olmayan hastalar grubunun akut pulmoner emboli tanısı anında ve sonraki dönemdeki tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi

	KTEPH	p değeri
Trombolitik tedavi alanlar (n:31) n (%)	2 (6,5)	
Trombolitik tedavi verilmeyenler (n:161) n (%)	11 (6,7)	0,794
Varfarin Sodyum alanlar (n:83) n (%)	8 (9,6)	
Varfarin Sodyum dışı diğer antikoagülan tedavi yöntemlerinden alanlar (n:169) n (%)	12 (7,1)	0,484
Enoksaparin Sodyum alanlar (n:94) n (%)	4 (4,3)	
Enoksaparin Sodyum dışı diğer antikoagülan tedavi yöntemlerinden alanlar (n:159) n (%)	16 (10,1)	0,098
Bemiparin Sodyum alanlar (n:54) n (%)	4 (7,4)	
Bemiparin Sodyum dışı diğer antikoagülan tedavi yöntemlerinden alanlar (n:199) n (%)	16 (8,0)	1,000
Tinzaparin Sodyum alanlar (n:18) n (%)	3 (16,7)	
Tinzaparin Sodyum dışı diğer antikoagülan tedavi yöntemlerinden alanlar (n:235) n (%)	17 (7,2)	0,160
Rivaroksaban alanlar (n:29) n (%)	4 (13,78)	
Rivaroksaban dışı diğer antikoagülan tedavi yöntemlerinden alanlar (n:224) n (%)	16 (7,1)	0,262
Apiksaban alanlar (n:10) n (%)	4 (40,0)	
Apiksaban dışı diğer antikoagülan tedavi yöntemlerinden alanlar (n:243) n (%)	16 (6,6)	0,040
Dabigatran alanlar (n:5) n (%)	0 (0)	
Dabigatran dışı diğer antikoagülan tedavi yöntemlerinden alanlar (n:248) n (%)	20 (8,1)	1,000
Edoksaban alanlar (n:1) n (%)	0 (0)	
Edoksaban dışı diğer antikoagülan tedavi yöntemlerinden alanlar (n:250) n (%)	20 (8,0)	1,000
Vena kava inferior filtresi takılanlar (n:2) n (%)	0 (0)	
Vena kava inferior filtresi olmayanlar (n:254) n (%)	20 (7,9)	1,000
Embolektomi (n:2) n (%)	0 (0)	
Embolektomi olmayanlar (n:254) n (%)	20 (7,8)	1,000
Üç aylık antikoagülan tedaviyi tamamlayanlar (n:154) n (%)	17 (11)	
Üç aylık antikoagülan tedaviyi tamamlamayanlar (n:10) n (%)	2 (20)	0,326

5. TARTIŞMA

Akut PE yıllık insidansı milyon yetişkin başına 750 ila 2700 arasında değişmektedir (56). Akut PE'den sonra, tam PE çözünürlüğü ilk ay tedaviden sonra yaklaşık %40'ında ve altı ay sonra yaklaşık %80'inde görülür (61,62). Bununla birlikte, trombus kalıcı ve organize olabilir ve daha sonra hastaların küçük bir kısmında KTEPH olarak bilinen hayatı tehdit eden komplikasyona yol açabilir (10). PE için üç aydan uzun süreli etkili antikoagülasyon alan hastaların yaklaşık %50'sinde fonksiyonel bozulma, kronik dispne ve/veya yaşam kalitesinin bozulduğu bildirilmektedir (63). Ancak her zaman kronik dispne, egzersiz kapasitesindeki düşme ile sağ ventrikül disfonksiyonu veya kronik pulmoner arter tıkanıklığı arasında bir ilişki yoktur (64,65). KTEPH'in karakteristik semptomları ve perfüzyon defektleri olan ancak istirahatte normal pulmoner arter basıncı olan diğer hastalar KTEH olarak değerlendirilir (10). Öte yandan KTEPH ise, ilerleyici dispne, kronik akciğer damar tıkanıklığını gösteren görüntülemenin yanında sağ kalp yetmezliğini düşündüren kanıtlarla, normal veya düşük kama basıncına sahip yüksek pulmoner arter basıncı ile karakterizedir (65).

KTEPH her iki cinste, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen, ESC/ERS klavuzlarında grup 4 PH olarak sınıflandırılan nadir görülen ilerleyici bir pulmoner vasküler hastalıktır (2,45).

KTEPH'in epidemiyolojisi büyük ölçüde bilinmemektedir. KTEPH hastalarının sadece %75 inde PE öyküsü vardır. KTEPH'in toplum genelindeki toplam insidansı %0,57, idiyopatik PE geçiren hastalarda ise %1,5 tir (1). Semptomatik PE atağından sonraki ilk iki yılda KTEPH insidansı ise %0,1-9,1 aralığında bildirilmiştir (1,2,55).

Bizim çalışmamızda 2 yıllık süre içerisinde tüm akut PE tanısı alan 291 olgunun %6,8'i (n:20) KTEPH, %2,06'sı (n:6) KTEH, %93,2'si (n:271) KTEPH olmayanlar olarak değerlendirildi. Tanı alan emboli hastalarından 35 hasta ölmüş olup hayatta kalan (tanıdan sonraki ilk üç ay hayatta kalan PE hastaları) pulmoner embolili 256 olgu değerlendirildiğinde ise KTEPH insidansı %7,8 (n:20) olarak bulundu. Mevcut literatüre kıyasla çalışmamız, akut PE olan hastalarda KTEPH insidansını retrospektif

olarak değerlendiren çalışmalardan biri olup alışmamızda KTEPH insidansını daha önce yayınlanan benzer çalışmaların aralığında (%0,4–9,1) bir insidansta bulduk.

Çeşitli çalışmalarla akut PE sonrası KTEPH insidansı verilmektedir. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı on beş çalışmanın dahil edildiği meta analizde; 6 ila 94,3 ay arasında ortanca takip ile akut PE sonrası KTEPH'in genel insidansı %3,13 (%95 GA: %2,11–4,63) bulunmuştur (58) ve çalışmalardaki oranların da %0,4 ila %9,1 arasında değiştiği grlmştr (58). Akut pulmoner emboli hastalarında KTEPH insidansını değerlendiren en büyük ikinci çok merkezli kohort olan Coquoz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut pulmoner embolisi olan 508 hastada 2 yıl içinde %0,79'luk bir KTEPH kümülatif insidansı bulunmuştur (59).

Parkı ve arkadaşlarının çalışmasında 381 akut PE'li hasta alınmış, 314 günlük bir ortancada KTEPH tanısında takip ekokardiyografisi ve PBTA kullanılmış ve hastaların %6,1 inde KTEPH geliştiği bildirilmektedir (54). Hsu ve arkadaşlarının Cheng Kung niversitesi'nde retrospektif olarak 200 akut PE'li hasta ile yapmış olduğu çalışmada KTEPH insidansı %4 olarak belirtilmektedir (101).

Martinez ve arkadaşlarının İngiltere'de popülasyon temelli akut PE ve DVT tanılı 23329 (11307'si Akut PE tanılı) hastanın alındığı kohort çalışmasında; KTEPH'nin toplam kümülatif 10 yıllık insidansı ilk PE'den sonra %3,3 iken herhangi bir VTE'yi takiben %2,2 ve ilk DVT'yi takiben %1,3 idi (60). Puengpat ve arkadaşlarının Thammasat niversitesi hastanesinde yaptığı 5 yıllık süreçte çalışmaya alınan 286 akut PE tanılı hastada PE sonrası KTEPH görülme sıklığı %5,1 idi (236 hastadan 12'si) (4).

Kayaalp ve arkadaşlarının yapmış olduğu akut PE'li 99 hastanın alındığı 2 yıllık takip çalışmasında ise %5,5 hastada KTEPH geliştiği grlmştr (112).

Ende-Verhaar ve arkadaşlarının yapmış olduğu, KTEPH oluşumu için özel olarak takip edilen 4047 PE hastasını içeren 16 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde üç alt gruptaki insidanslar; tüm gelenler için insidanslar %0,56 idi, hayatta kalanlar (tanıdan sonraki ilk 3 ila 6 ay hayatta kalan PE hastaları) için %3,2 majör komorbiditesi olmayanlar içinse %2,8 idi (57). Bu meta analizde ayrıca KTEPH tanısını SKK dışı testlerle değerlendiren çalışmalarda, özellikle tanı için sadece

ekokardiyografik değerlendirme kullanan çalışmalarda KTEPH insidansının (%6,3) fazla olarak tespit edildiği göstermiştir.

2 yıllık bir takip süresinden sonra çalışmamızda tüm gelenlerde KTEPH insidansı %6,8 olarak bulunmuştur. Bu sayı, bu dönemde PE tanısı konduktan sonra seçilmemiş hastalarda KTEPH gelişimini temsil eder ve seçim kriterleri uygulanmadığı için KTEPH'in popülasyon düzeyinde görülme sıklığını en iyi şekilde yansıttığı düşünülmektedir. Hayatta kalan hastalardaki %7,8 görülme sıklığı ise klinik uygulama için daha uygun olabilir, çünkü bunlar günlük polikliniğine başvuran hastalardır. Bununla birlikte, bu sayıyı birkaç faktör etkilemiş olabilir. Tüm gelenlerdeki %6,8'lik insidansın hayatta kalanlardaki insidansa göre az olmasının sebebi, KTEPH için objektif testlere tabi tutulamadan ölen hastaların neden olduğu bir azalma olabilir. Tersine, bu sayı akut PE tanısı alan hastaların yanlış teşhis edilmiş ve zaten temelde KTEPH'i olması olasılığından kaynaklanan bir aşırı tahmin olabilir. Artan kanıtlar, KTEPH'i mevcut olan hastalara genellikle akut PE olarak yanlış tanı koyulabildiği hipotezini desteklemektedir (66,67).

Guérin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PE tanısından kısa bir süre sonra KTEPH olarak değerlendirilen hastaların ilk PBTA'larının retrospektif bir değerlendirmesi ile bu sorun ele alınmış ve KTEPH tanısı alan yedi hastadan beşinin ilk akut PE tanısı anında KTEPH belirtilerine sahip olduğu ortaya çıkmıştır (67). Bizim çalışmamızda da KTEPH tanılı 4 hastanın, akut pulmoner emboli tanısı anında çekilen BTPA'larında kronik tromboembolik bulguları olduğu görülmüştür. Yani çalışmamızda bulunan KTEPH tanısı alan hastaların %20'sinin başlangıçta kronik tromboembolik bulguları olması nedeniyle bu hastalarda akut PE tanısı anında zaten KTEPH'in bulunduğu ve bu hastaların hatalı olarak akut PE olarak değerlendirildiği düşünülebilir. Bu, tanı konmamış önceden var olan KTEPH olasılığını yansıtır; bu nedenle, keşfedilen KTEPH oranı gerçekten gerçek KTEPH insidansından daha düşük olabilir.

Tüm bunların yanında önceden var olan KTEPH'te akut PE, KTEPH veya subakut PE ayrımını yapmak klinik uygulamada çok zordur, çünkü PH akut PE'de de yaygın bir bulgudur ve çoğu hasta için önceki pulmoner hemodinamik durum hakkındaki bilgi eksiktir (67). Şimdiye kadar sistematik bir araştırma yapılmamış olsa

da belki PBTA taramalarının kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi, aktif olarak akut PE'nin değil de KTEPH'in bulguları olan ağların, bantların, vasküler darlıkların, rekanalize trombüsün ve sağ ventrikül hipertrofinin aranması ve tedavinin başlatılmasından sonraki haftalarda hemodinamik iyileşmenin ardışık ekokardiyografi ile izlenmesi klinisyenin ayırım yapmasına yardımcı olabilir (67). Gerçekten de Guerin ve arkadaşlarının yaptığı PE'li 146 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında gösterildiği gibi, KTEPH sıklıkla akut PE olarak yanlış sınıflandırılabilir. Bu çalışmada %4,8'lik bir insidansla yedi hastaya KTEPH teşhisi konmuştur. Yazarlar, bu yedi hastanın klinik sunumunu inceleyerek, çoğunda KTEPH'in mevcut olabileceğine dair iki önemli ipucu belirtmektedir. Birincisi, beş hastada tanı anında ekokardiyografi ile tahmin edilen tahmini pulmoner arter basıncının, PE nin akut hemodinamik etkisinden beklenenden çok daha yüksek olup 70 mmHg veya daha yüksek olarak ölçülmesidir. İkincisi, yazarların PBTA görüntülerini incelerken, yedi hastanın tümünde en az iki radyolojik kronik pulmoner tromboemboli belirtisi bulmalarıdır (67). Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Aşırı tahmin edilmenin bir diğer nedeni de çalışmamızın SKK yapılan hastaların yanı sıra çeşitli nedenlerle SKK yapılamayan fakat EKO, PBTA ve V/Q sintigrafi sonuçları ile KTEPH olarak değerlendirilen hastaları da kapsamından kaynaklanabilir. SKK yapamayan hastalarda klinik özelliklerle birlikte EKO ve V/Q sintigrafisi/PBTA içeren paketli testlerin kullanılmasının KTEPH'i doğru teşhis edebileceği henüz net olarak bilinmemektedir. Klok ve arkadaşlarının gözden geçirme çalışması, KTEPH'in nihai tanısı için SKK'nın uygulanmasının önemini göstermiştir, çünkü bu tanıyı sadece EKO parametrelere dayanarak koyan çalışmalarda brüt aşırı tanıyı gösteren 3 kat daha yüksek bir KTEPH insidansı (%9,1; %95 GA:4,1–14) bildirmiştir (6). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın alt grup analiz sonuçlarında ise, SKK kullanan hastalar ile SKK ile birlikte yapılan testler arasında bir fark olmadığını göstermektedir (58). Yang ve arkadaşlarının çalışmasında SKK için yazılı onam alınmadığı takdirde V/Q sintigrafisi ve PBTA'dan destekleyici sonuçların eklenmesiyle KTEPH'in tanı kriterleri istirahatte sPAB>50 mmHg (EKO) olarak belirlenmiş ve 614 akut embolili hastadan 3 yıllık takipte 10 hastaya yani literatüre göre artmış olmayan beklenen aralıkta %1,7'lik bir insidansla KTEPH teşhisi koyulmuştur (%95 GA:%0.7-2,7)(72). Barco ve arkadaşlarının yapmış olduğu akut PE

hastalarının altıncı ayda EKO ile tarandığı posthoc analizde ise 219 akut PE'li hasta 37 ay takip edilmiş ve altıncı ayda yapılan EKO bulgularından yola çıkılarak hastaların 29' una (%13,2) KTEPH tanısı koyulmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, akut PE'den sonra erken (altıncı ay) yapılan sağ ventrikül (RV) disfonksiyonunu gösteren anormal bir takip ekokardiyogramının ve kalıcı veya ilerleyici semptomların KTEPH riskinin artmasını öngörebileceğini düşündürmektedir (103). Çalışmamız tanı için sadece SKK ile tanı konulan 6 hastayı KTEPH olarak değerlendirseydi çalışmamızdaki KTEPH insidansı tüm gelenlerde %2,06, hayatta kalanlarda ise %2,3 olarak literatüre daha yakın sonuçlar verebilecekti fakat şüpheli her hastada SKK'nın kullanılmasının zor olduğu düşünüldüğünde, SKK yapılamayan hastalarda klinik özellikleri ile birlikte EKO ve V/Q sintigrafisi/PBTA testlerinin yapılmasının yararlı olduğu görülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda hem SKK ile tanı konulan KTEPH hastaları hem de SKK yapılamayan ama ekokardiyografi, V/Q sintigrafisi ve PBTA'dan destekleyici sonuçları olması üzerine tanı konulan hastalar KTEPH olarak değerlendirilmiştir. Tüm bunların yanında PH'nin kalp üzerindeki yapısal ve fonksiyonel etkilerini saptamak için kullanılan çeşitli modaliteler arasında EKO non-invaziv ve basit bir tarama aracıdır, ancak özellikle daha az şiddetli hastalığı olan hastalarda EKO ile PH tanısında, altın standart olan SKK'ya göre yanlış pozitif veya yanlış negatif tahminler daha sık görülmektedir (102). Bu nedenle, ESC kılavuzları takip sırasında akut PE için EKO'nun rutin uygulamasını desteklememektedir (2). Tersine, KTEPH için eşlik eden yüksek riskleri olan PE'li hastaları erken tanımlamak daha uygun maliyetlidir (101). Bütün bunlar değerlendirildiğinde, bu destekleyici bulguların yorumlanmasında dikkatli olunması gereklidir ve daha iyi tıbbi kullanım için paketlenmiş testlerin standartlaştırılması konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Önemli bir nokta da KTEPH'in mevcut klinik uygulamalarla az teşhis edildiği genel kabuldür. Bu nedenle kliniğimiz 3. Basamak bir merkez olup kliniğimizde akut PE tanısı alan tüm hastalar üçüncü ve altıncı aylarında rutin EKO ile değerlendirilmekte ve EKO'da PH bulgusu olan hastalara KTEPH açısından ileri tetkikler yapılmaktadır. Çalışmamızda insidansın yüksek bulunmasının diğer bir nedeni de bu olabilir, ancak ilginçtir ki, kliniğimizde yapıldığı gibi tüm PE tanılı hastalara tarama testleri uygulayan merkezleri alan çalışmalarda akut PE sonrası bildirilen KTEPH insidansı, çalışma süresi boyunca sadece KTEPH ile ilişkili belirti

veya semptomları bildiren hastaları tarayanlara göre daha yüksek değildi. Bu da KTEPH'in aylarca asemptomatik kalabilmesine rağmen, hastaların tamamının veya hemen hemen tamamının hastalığın seyrinin bir noktasında semptomatik hale geleceğini gösterebilir. Özellikle tüm hastaları tarayan ve KTEPH tanısı alan hastaların semptomları olup olmadığını tanımlayan çalışmalar, tüm KTEPH hastalarının tanı anında hafif ile şiddetli semptomlara sahip olduğunu bildirmiştir ve hepsi PE tanısından itibaren 2 yıl içinde teşhis edilmiştir (52,68,69,70). Bu gözleme dayanarak, KTEPH için belirli tanı testlerinin, ESC kılavuzunun önerdiği gibi, yalnızca semptomlar ortaya çıktığında başlatılması gerektiği iddia edilebilir (2). Öte yandan, kliniğimizde yapıldığı gibi tüm hastaları tarayan merkezlerde yapılan çalışmalarda tanı koyma süresi oldukça kısalmış olabilir. Bu, hastaları semptomlardan bağımsız olarak tarama stratejisini destekleyecektir. Ne yazık ki, bununla ilgili veriler net değildir. Mevcut analizlere dayanarak, KTEPH taramasının en iyi şekilde yapılıp yapılmaması gerektiği konusunda kesin bir sonuç elde edilememektedir. Bu amaçla özel olarak tasarlanmış, yakın zamanda yayınlanan bir klinik karar kuralının ardışık uygulanması ve basit "KTEPH dışlama" kriterlerinden oluşan bir algoritma, uluslararası birçok merkezli prospektif sonuç çalışmasında değerlendirilmiştir. Boon ve arkadaşlarının bu çalışmasında pulmoner hipertansiyonun ekokardiyografik değerlendirmesinin endike olup olmadığını belirlemek için 424 akut PE tanılı hasta akut PE'den üç ay sonra başlayan bir tarama algoritmasına göre yönetildi. Algoritmaya dayanarak, KTEPH 343 (%81) hastada yok kabul edildi ve 81 hasta (%19) EKO için sevk edildi. 2 yıllık takip sırasında, EKO'nun algoritma tarafından gereksiz görüldüğü bir hastaya %0,29 algoritma hata oranını yansıtan KTEPH tanısı kondu (%95 GA: %0-%1,6). Genel KTEPH insidansı %3,1 (13/424) idi ve akut PE zamanından sonraki 4 ay içinde 10 hastaya tanı kondu (71). Bu çalışma sonuçları bu konuyla ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir.

KTEPH'in gerçek prevalansı ve yıllık insidansı tam olarak bilinmese de bazı veriler bu durumun yıl başına yaklaşık milyonda 5 kişide görülebileceğini ortaya koymaktadır (2). Literatür incelendiğinde önceki çalışmalardan görüldüğü üzere KTEPH'in diğer popülasyonlarda görülme sıklığı 1 ile 91 /milyon arasında değişmektedir (1-2). Genel popülasyon insidansının bilinmesi akut PE sonrası bulunan KTEPH insidansının doğruluğu hakkında bizlere bilgi verebilmektedir. Ülkemizde

KTEPH'in genel popülasyon insidansı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Görülme sıklığının azlığı nedeniyle bu hastalık yetim bir hastalık haline gelmektedir. Kramm ve arkadaşlarının Almanya'da yaptığı çalışmada 2016 yılında 392 hastaya yeni KTEPH tanısı konmuştur, bu da Almanya'da milyon yetişkin başına 5,7 KTEPH insidansı ile sonuçlandı. Eğer Ende-Verhaar ve arkadaşları tarafından yapılan 16 çalışmanın alındığı metaanalizde bildirildiği gibi akut pulmoner emboliden kurtulanların %3'ünde KTEPH gelişseydi her yıl yaklaşık 56000 akut emboli hastasından KTEPH tanısı alan yılda en az 1400 hasta tespit edilmeliydi. Bu açıdan bakıldığında da KTEPH insidansının gerçekte olduğundan yüksek bulunma olasılığı söz konusudur (55,57).

Yapılan çalışmalarla genellikle akut pulmoner emboli sonrası ilk 2 yıl içinde KTEPH teşhisinin koyulduğu bildirilmiştir. Korkmaz ve arkadaşlarının ortalama 16 ay (6-50 ay) takip edilen 325 akut PE'li hastanın alındığı çalışmasında %4,6 oranında hastaya KTEPH tanısı koyulmuş ve bu hastaların yaklaşık %80'inde KTEPH'in ilk 12 ay içinde geliştiği ve 2 yıldan sonra ise KTEPH tanısı alan hasta olmadığı bildirilmektedir. Hastaların %48'inde PE'nin ilk bölümünden sonraki üçüncü ayda, %27,4'ünde altıncı ayda ve %18,2'sinde onikinci ayda kronik trombus bulunduğu saptanmıştır (73). Poli ve arkadaşlarının yaptığı 287 hastayı içeren çalışmada hastaların çoğu akut PE'den sonraki 2 yıl içinde teşhis edildi (69). Akut PE'nin ortaya çıkmasından 4 yıl sonra KTEPH gelişen az sayıda sadece birkaç hasta daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (69,74,75). Çalışmamızda da akut PE sonrası hastalara 2 yıl süre içinde KTEPH tanısı koyulmuştur. Bu sonuçlar, KTEPH'in erken tanısı için PE'li hastaların yakın izlenmesinin önemini vurgulamaktadır ve bu nedenle açık bir öneri olmamasına rağmen yüksek ve orta riskli akut PE hastalarında akut PE sonrası ekokardiyografik tarama akut olaydan 2 yıl sonrasına kadar düşünülebilir.

Kliniğimizde SKK yapılamayan hastalarda KTEPH tanısı için EKO, PBTA ve V/Q görüntülemelerin neden altıncı ayda yapılmasının tercih edilme nedeni yapılan çoğu çalışma ve Marconi ile arkadaşlarının çalışmasında da gösterildiği gibi pulmoner kan akımının restorasyonunun, akut PE olayı anından 6 ay sonrasına kadar zamanla ilerleyici olduğunun ve bu süreden sonra daha fazla iyileşme beklenmeyeceğinin gösterilmesidir (108). Pulmoner kan akışının tamamen iyileşmesinin, 1 haftalık

tedaviden sonra hastaların sadece %13'ünde (sonuçta iyileşenlerin %17'sinde), 1 aydan sonra hastaların yaklaşık %50'sinde (sonuçta iyileşenlerin %84'ü) ve 6 ve 12 aydan sonra hastaların %60'ında meydana geldiği belirtilmektedir (108). Bu nedenle, altıncı aydaki kontrol zorunlu görünmektedir, çünkü bu sürede hastaların pulmoner kan akışının stabil restorasyonunu sağlamış olmaları beklenebilir. Daha erken zamanlarda, perfüzyonun tam olarak geri döneceği tüm hastalar belirlenememekte, bir yıl kadar sonra ise tanı için gecikme söz konusu olmakla birlikte altıncı aydaki perfüzyon durumundan farklı ek bilgi sağlamaz. Yine Pesavento ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da geç olumsuz olay sonuçlarını tahmin etmek ve rezidüel obstrüksiyon varlığını araştırmak için 6 aylık bir takip uygun seçenek olarak belirtilmektedir (109).

Çeşitli çalışmalarda KTEPH ile yaş ilişkisi incelenmiş ve hastaların ortalama tanı yaşının altıncı dekatta olduğu gösterilmiştir (2,23). Kramm ve arkadaşlarının Almanya'da yaptığı çalışmada 392 yeni KTEPH tanısı koyulan hastanın ortalama yaşı 63,5 yıl olarak bulunmuştur (55). Puengpapat ve arkadaşlarının Thammasat üniversitesi hastanesinde yaptığı çalışmada PE tanısı alan 286 hastadan 20 hastaya KTEPH tanısı koyulmuş ve bu hastaların ortalama tanı yaşı $63,4 \pm 16,9$ yıl olarak tespit edilmiş (4). Zhang ve arkadaşlarının on beş çalışmanın dahil edildiği metaanaliz çalışmasında ortalama yaşın 56 ile 65 arasında değiştiği görülmektedir (58). Martinez ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptığı popülasyon temelli bir kohort çalışmasında ise 70 yaş üzerinin 50 yaş altı ile kıyaslandığında ileri yaşın KTEPH ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (OR 2.04 [1,23-3,38]- [1,06-1,94]) (60). Bartenstein ve arkadaşlarının 143 KTEPH tanılı hastayı içeren çalışmada da tanı anındaki medyan yaşın 67 (57;73) yıldır (107). Bizim çalışmamız da tanı yaşı bakımından literatür ile uyumlu olarak sonuçlanmış olup, KTEPH tanısı koyulan hastaların tanı anındaki ortalama yaşı $62,5 \pm 18,7$ idi. KTEPH grubunda ortalama yaş $62,5 \pm 18,7$ iken KTEPH olmayan grupta ortalama yaş $61,6 \pm 17,5$ olarak saptanmış olup KTEPH grubu ve KTEPH olmayan grupta yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Çeşitli çalışmalarda KTEPH ile cinsiyet ilişkisi incelenmiş ve her iki cinsi eşit derecede etkilediği görülmüştür (2). Kramm ve arkadaşlarının Almanya'da yaptığı çalışmada 392 yeni KTEPH tanısı koyulan hastalarda kadınların sayısı %50,8

erkeklerin sayısının %49,2 oranı ile eşit oranda olduğu belirtilmektedir (55). Martinez ve arkadaşlarının İngiltere’de yaptığı popülasyon temelli bir kohort çalışmasında 283 KTEPH hastasının %45,9 u erkek iken %54,1 i kadın olarak saptanmış olup kadınlarda sınırdan artmış risk olarak değerlendirilmiştir (OR 1,44 [1,06-1,94]) (60). Bizim çalışmamızda cinsiyet faktörünün KTEPH üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde KTEPH grubunda 9 hasta (%45) kadın, 11 hasta (%55) erkek, KTEPH olmayanlarda ise 123 hasta (%52,1) kadın 113 hasta (%47,9) erkekti. KTEPH grubu ile KTEPH olmayan grupta cinsiyet faktörü oranlarının literatürle uyumlu olarak benzer olduğu ve istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü.

KTEPH’ e yatkınlık yaratan bazı klinik durumlar çalışmalarda ortaya konmaktadır. Bu klinik durumlar; splenektomi, kronik osteomyelit, hidrosefaliye bağlı ventriküloatriyal şant bulunması, hipotiroidi-tiroid replasman tedavisi, enfekte kalp pili, inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunması olarak belirtilmektedir (1,3,6,22,25,79). Bonderman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ventriküloatriyal şantı bulunan KTEPH’li hastaların endarterektomi materyallerinde kronik enfeksiyon olduğunu gösteren *Staphylococcus aureus* DNA’sı tespit edilmiştir (83). Martinez ve arkadaşlarının İngiltere’de yaptığı popülasyon temelli bir kohort çalışmasında çalışılan komorbiditelerden splenektominin KTEPH riskini artırdığı gösterilmişken diğer inflamatuvar durumlar KTEPH ile ilişkili bulunmamıştır (OR 3,17 [2,13-4,73]) (60). Tiroid replasman tedavisi ile hipotiroidizmin, von Willebrand Faktör (vWF) ve Faktör VIII’in plazma konsantrasyonunu artırarak KTEPH için bir risk faktörü yarattığı bilinmektedir. Krieg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 228 KTEPH tanılı hastanın %43’ünde hipotiroidizm saptanmış ve bu hipotiroid fonksiyonu olan hastalarda hasta tarafından belirtilen semptomlar (WHO FC IV ile) ve 6 dakika yürüme testinde daha düşük mesafe (306 OR [248-325]) ile daha şiddetli KTEPH görüldüğü tespit edilmiştir (%42,9 a karşı %7,4: p<0,001). Yine bu çalışmada 228 hastanın %10’unda splenektomi, %2,2’sinde kalp pili/ICD, %24’ünde de romatizmal hastalık veya inflamatuvar barsak hastalığı saptanırken şant öyküsü hiçbir hastada bulunmamıştır (80). İlginç bir şekilde akut PE’li 772 hastanın takip edildiği Klok ve arkadaşlarının çalışmasında hipotiroidizm KTEPH ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir (OR 4.3; %95 GA:1.4-13) (81). Puengpapat ve arkadaşlarının Thammasat Üniversitesi hastanesinde yaptığı çalışmada tiroid replasman tedavisi alan hasta %5 oranında

bulunurken splenektomi ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) gibi faktörler bu hastalarda saptanmamıştır (4). Bizim çalışmamızda ise literatüre uyumsuz olarak kronik inflamatuvar durumlar açısından KTEPH grubu ve KTEPH olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı . Bunun nedeninin çalışma grubumuzda bulunan KTEPH’li hasta sayısının yetersiz olmasından ve hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesinden kaynaklı anamnezlerdeki eksikliklerden olabileceği ve çalışmamızda tüm popülasyondaki KTEPH hastalarını değil de özellikle akut PE sonrası KTEPH gelişen hastaları değerlendirmemizden de kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda eşlik eden komorbiditelerden DM, HT, KAH açısından değerlendirildiğinde KTEPH grubu ve KTEPH olmayan grupta genel olarak literatürle uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Eşlik eden komorbiditeler açısından bakıldığında Türk Toraks Derneği PE klavuzunda DM hastalığının olmamasının KTEPH için risk faktörü olarak değerlendirilmiş olduğu görülmektedir (1) Yapılan bazı çalışmalarda ise bilinen DM tanısının olması KTEPH ile ilişkili olarak bulunmuştur (58,81). Akut PE’li 772 hastanın takip edildiği Klok ve arkadaşlarının çalışmasında DM, KTEPH ile ilişkili bulunmuştur (81). Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyacın olduğu görülmektedir.

Eşlik eden ve/veya alta yatan komorbiditelerden malignite değerlendirildiğinde ise, maligniteli hastalarda fibrinolitik ve pıhtılaşma sistemlerinin aktivasyonu, akut faz reaksiyonları, inflamasyon ve sitokin üretimi dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalardan kaynaklanan tromboembolik olay riskinde artış olduğu bilinmektedir (82). Bonderman ve arkadaşlarının KTEPH’li (n:433) ve nontrombotik PH’lu (n:254) 687 hastayı içeren Avrupa veri tabanından elde edilen çalışmasında malignite öyküsü ile KTEPH arasındaki ilişki desteklenmektedir (OR 3.76; GA:1.47-10.43, p=0.0059) (37). Puengpapat ve arkadaşlarının Thammasat Üniversitesi hastanesinde 286 akut PE’li hastanın dahil edilerek yapıldığı çalışmada KTEPH tanısını koyulan 20 hastanın %15 inde malignite öyküsü bulunmuş ve bunun çalışmada en sık görülen dördüncü risk faktörü olduğu belirtilmiştir (4). Parkı ve arkadaşlarının Kore’de yapmış olduğu çalışmada ise 246 akut PE’li hastanın 15’inde KTEPH geliştiği görülmüş ve malignitenin KTEPH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında

farklılık göstermediği görülmüştür ($p=0,074$) (54). Hsu ve arkadaşlarının Cheng Kung Üniversitesinde retrospektif olarak 200 PE'li hastada yaptığı çalışmada malignite, kronik kalp ve akciğer hastalıklarının KTEPH ile ilişkisi olmadığı görülmüştür (101). Bizim çalışmamızda KTEPH'li hastalarda %5 oranında solid organ tümörü görülmekte iken hematolojik malignensi veya miyeloproliferatif hastalığa sahip olan KTEPH'li hasta bulunmamaktaydı ve malignitenin KTEPH ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,053$, $p=1,000$). Bunun nedeninin çalışma grubumuzda bulunan KTEPH'li hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Literatürde sigara öyküsü, operasyon veya travma öyküsü, immobilizasyon, DVT öyküsü, hormon replasman tedavisinin KTEPH üzerine etkisi ile ilgili yeterli düzeyde çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamıza benzeyen bir çalışma olan Parkı ve arkadaşlarının Kore'de yapmış olduğu çalışmada 246 akut PE'li hastanın 15'inde KTEPH geliştiği görülmüş ve bu hastaların operasyon, hormonal tedavi gebelik ve travma öyküsü gibi faktörlerinin KTEPH olan ve olmayan gruplar arasında farklılık göstermediği belirtilmiştir (54). Yine bu çalışmada akut PE'ye eşlik eden DVT varlığı ile KTEPH ilişkisi araştırılmış fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,19$) (54). Çalışmamızda bu faktörler açısından hastalar değerlendirildiğinde ve literatürle uyumlu olarak bu faktörlerin KTEPH riski üzerine anlamlı bir etkisi görülmemiş ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmadı.

Yine literatürde gebeliğin KTEPH üzerine etkisiyle ilgili çok fazla çalışma olmaması nedeniyle hastalar gebelik açısından değerlendirildi, fakat çalışmamıza alınan olgulardaki gebe sayısının yeterli olmaması nedeniyle değerlendirme kısıtlı kalıp istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı .

Çalışmamızın yapıldığı dönem aralığına COVID-19 pandemisinin de dahil olması nedeniyle COVID-19'un KTEPH gelişimindeki etkisini değerlendirebilmek için 11 Mart 2020 tarihinden itibaren akut PE tanılı hastalardan Polimeraz Zincir Reaksiyonu testi (PCR) alınan hastalar verilere kaydedilerek PCR bakılan bu hastalarda COVID-19 pozitifliği olmasının KTEPH gelişimi üzerine etkisi olmadığı görülmüş ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

KTEPH'e ilerleme riskini artırıyor gibi görünen diğer risk faktörleri arasında, tekrarlayan PE ve idiyopatik PE yer almaktadır (1,22,25,78). KTEPH için günümüzde kabul edilen tromboembolik hipotez göz önüne alındığında, daha önce bir tromboembolik olaya sahip olmanın bu durumun gelişimi için risk faktörü olması şaşırtıcı olmamaktadır (23). Tekrarlayan/önceki PE'nin yaygın olarak pulmoner hipertansiyon varlığına neden olabilen rezolüsyonun uzun süreli tamamlanmaması ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır, bu nedenle tekrarlayan embolinin önlenmesi büyük olasılıkla KTEPH'in önlenmesine yardımcı olacaktır. Yeterli antikoagülan tedavi tekrarlayan pulmoner emboliyi önemli ölçüde azaltmaktadır (58). İdiyopatik PE'nin bir risk faktörü olmasının nedeninin ise idiyopatik PE'li hastalarda altta yatan hastalığın bilinmemesi nedeniyle tedavi edilememesi ve bunun sonucunda trombüs oluşumunun devam etmesi olduğu düşünülmektedir (58).

Ende-Verhaar ve arkadaşlarının 16 makalenin meta analizini içeren çalışmasında provake edilmiş ve provake edilmemiş (idiyopatik) PE'si olan hastalar için ayrı insidanslar verilmiş ve bütün bu çalışmalarda idiyopatik PE geçirenlerde daha yüksek KTEPH sıklığı saptanmıştır (OR 4,1; GA:2,1-8,2 P=0,000) (57). Yine bu meta analizde ilk PE ile tekrarlayan PE'nin karşılaştırıldığı 7 makale incelendiğinde idiyopatik PE'de olduğu gibi tekrarlayan PE'de de ilk PE atağı sonrasında göre daha yüksek oranda KTEPH görülmektedir (OR 3,2; GA:1,7-9,1 P=0,000) (57). Klok ve arkadaşlarının yaptığı seçilmemiş geniş bir hasta serisinde akut PE sonrası %0,57'lik bir KTEPH insidansı bulunmuşken, idiyopatik PE'lilerde %1,5'lik bir insidans gözlemlenmiştir (52). Becattini ve arkadaşlarının çalışmasında ise tüm hastalarda semptomatik KTEPH insidansı %0,8 bulunmuş iken, idiyopatik PE'li hastalarda semptomatik KTEPH insidansı %1,5 olarak bildirilmiştir (75). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı 15 çalışmanın dahil edildiği bir başka meta analiz çalışmasında da tekrarlayan PE'nin dört çalışmada, idiyopatik PE'nin ise iki çalışmada önemli risk faktörleri arasında tanımlandığı görülmüştür (58). Çalışmamızda ise KTEPH hastalarındaki idiyopatik PE oranı %42,1 iken KTEPH olmayan hastalarda bu oran %32,2 bulundu. KTEPH hastalarında idiyopatik PE görülme olasılığı literatürle uyumlu olarak KTEPH olmayanlara göre daha yüksek oranda olduğu görüldü, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda KTEPH hastalarındaki tekrarlayan PE öyküsü %5,3 iken KTEPH olmayan hastalarda bu oran %7,8 bulundu

ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Literatürle uyumsuz olan bu verilerin hasta sayısındaki kısıtlılıklara bağlı olabileceği düşünüldü.

vWF ve pıhtılaşma Faktörü VIII'in yüksek plazma konsantrasyonları artmış tromboz ve KTEPH riski ile ilişkilidir (3,23,34,84). Kırmızı kan hücrelerinin yüzeyinde A ve B antijenlerinin varlığı (dolayısıyla A, B ve AB kan grupları) yaklaşık %25 oranda dolaşımında daha yüksek vWF ve Faktör VIII seviyelerine neden olur ve bu nedenle bu 0 dışı kan grupları bulunan hastalarda KTEPH'in artmış riski söz konusudur (80). Bonderman ve arkadaşlarının pulmoner arterial hipertansiyonlu (PAH) 254 hasta ile 433 KTEPH hastasını karşılaştıran retrospektif çalışmasında, 0 dışı kan grubu KTEPH ile ilişkilendirilmiştir (OR 2,0; %95:GA 1,1-3,9) (37). Krieg ve arkadaşlarının 228 KTEPH tanılı hastanın incelendiği çalışmasında KTEPH'li hastaların %80,7 sinde 0 dışı kan grubu mevcuttu ve daha önce bildirilenlerden daha yüksek prevalansa sahipti (80). Çalışmamızda hastalar Faktör VIII düzeyleri açısından değerlendirilmek istense de retrospektif olarak bakıldığında KTEPH grubunda Faktör VIII düzeyi ölçülen hasta yok iken KTEPH olmayan grupta 4 hastada Faktör VIII düzeyi ölçüldüğü ve bunların hepsinde (%100) Faktör VIII düzeyinin normal olduğu görüldü. KTEPH grubundaki hastaların hiçbirinde Faktör VIII ölçümü yapılmadığı için gruplar arası karşılaştırma yapılamadı. Bu durumdan hareketle PE hastalarında 0 dışı kan gruplarının değerlendirilmesinin yapılması bizi Faktör VIII düzeyi açısından da bilgilendireceğine dikkat çekilebilir. Çalışmamızda KTEPH grubunda 0 dışı kan grubu oranı %75 iken KTEPH olmayan grupta %73,1 olarak bulundu ve literatürle uyumsuz olarak istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

KTEPH hastalarında C-Reaktif Protein (CRP) ve bazı sitokin düzeylerinin yükseldiğinin gösterildiği göz önüne alındığında, inflamasyonun kendisinin normal pıhtı yıkım sürecini etkileyebileceğini düşündürmekte ve bu nedenlerden ötürü KTEPH patogenezinde inflamatuvar bir bileşenin olabileceğinden şüphelenilmektedir (23). Zabini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP, Interlökin (IL)-6, IL-8, Interferon γ kaynaklı protein (IP)-10, Interferon- γ ve Makrofaj Inflamatuvar Protein (MIP)-1 α tarafından indüklenen monokin düzeylerinin yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrollere kıyasla KTEPH'li hastalarda daha yüksek seviyelerde bulunduğu gösterilmiştir (86). Quarck ve arkadaşlarının yapmış

olduğu bir başka retrospektif çalışmada KTEPH’li hastalarda inflamatuvar belirteç olan CRP’nin anlamlı derecede yükseldiği bildirilmiştir (85). Çalışmamızda da inflamatuvar bileşenler açısından retrospektif olarak CRP ve WBC değerleri incelendi. KTEPH grubunda ortalama CRP $30,5 \pm 20,3$ mg/l iken KTEPH olmayan grupta ortalama CRP $68,3 \pm 74,6$ mg/l saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. WBC açısından ise, KTEPH grubunda ortalama WBC $11,1 \pm 4,3$ K/UI iken KTEPH olmayan grupta ortalama WBC $11,8 \pm 10,2$ K/UI saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Literatürde CRP ve inflamatuvar sitokinlerle ilgili çalışmalar olduğu görölmüş fakat akut PE kliniğinde önemi olan D-dimer, Troponin-T ve NT-proBNP düzeylerinin KTEPH üzerine etkisinin pek fazla incelenmediği görölmüştür. Çalışmamıza benzeyen bir çalışma olan Parkı ve arkadaşlarının Kore’de yapmış olduğu çalışmada 246 akut PE’li hastanın 15’inde KTEPH geliştiği görölmüş ve bu hastaların temel özellikleri incelendiğinde KTEPH olmayan hastaların daha yüksek D-dimer seviyelerine sahip olduğu görölmüştür (54). Çalışmamızda ise D-dimer, Troponin-T ve NT-proBNP değerleri kıyaslandığında bunların KTEPH riski üzerine anlamlı bir etkisi görölmedi ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmadı.

Bugüne kadar, KTEPH’te gen ekspresyonunda meydana gelen değişiklikler hakkında çok az şey bilinmektedir. KTEPH ile ilişkili genlerin tanımlanması, KTEPH’in patogenezi hakkında fikir verebilir ve tanı ve tedaviye yardımcı olabilir. Song Gu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normal kontrollerden farklı olarak KTEPH hastalarından alınan pulmoner endotel hücrelerinde 1600 üzerinde gen tanımlanmıştır (94). Geleneksel olarak KTEPH’te bilinen herhangi bir ailesel veya genetik bağlantı bulunmamakla birlikte bazı yeni çalışmalarda genetik bir yatkınlığın mevcut olabileceği öne sürölmüştür. Desmarais ve arkadaşlarının çalışmasında ailesel KTEPH vakası bildirilmiştir (95). Feng ve arkadaşlarının çalışmasında ise KTEPH’li hastalarda BMPR2 mutasyonu bulunmuştur (96). Bu konunun aydınlatılması için çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle gen analizi yapılamadığı için bu konuda literatüre katkı sağlanamamıştır.

KTEPH patogenezinde fibrinojen ve fibrinolitik anormallikler de yer almaktadır. KTEPH’li hastalarda, kandaki fibrinojen A-Thr312Ala gibi anormal fibrinojen

moleküllerinin yüksek prevalansa sahip olduğu görünmektedir (27,28,90,91). Bu mutasyon, α zincirlerinin çapraz bağlanmasının artması da dahil olmak üzere pıhtılarda modifiye edilmiş bir fibrin yapısına yol açar (92). KTEPH'li hastalarda bugüne kadar saptanan her fibrin anormalliğinin ortak özelliği, fizyolojik trombolize direnebilmeleri ve böylece trombüs rezolüsyonunu etkilemeleridir (87,88). Morris ve arkadaşlarının yaptığı KTEPH ve sağlıklı kontrollerin fibrinlerini karşılaştıran bir çalışmada, hastalardan gelen fibrinin, kontrollere kıyasla plazmin aracılı lizise karşı daha dirençli olduğu bulunmuştur ($p<0,005$) (89). Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle fibrinojenin moleküler yapısındaki anormallikler değerlendirilememiştir, ancak retrospektif olarak kantitatif fibrinojen değerleri kıyaslandığında laboratuvar fibrinojen sonuçlarının KTEPH riski üzerine anlamlı bir etkisi görülmedi ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmadı.

KTEPH patogeneğinde trombüs çözünürlüğü olmayan hastaların biyolojik anormallikler nedeniyle hiperpıhtılaşıma durumuna sahip olabileceğinden şüphelenilmiştir (25). İlginç bir şekilde KTEPH aslında PE'nin bir komplikasyonu olarak kabul edilse de, klasik kalıtsal tromboembolik risk faktörlerinin tamamının KTEPH için risk teşkil etmediği görülmektedir (25,33). Literatürdeki çalışmalarda Antitrombin III eksikliği, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Faktör V Leiden, Protrombin (Faktör II) G20210A ve diğer trombofiliye yatkınlık yaratan genetik mutasyonlar PE ile ilişkili bulunurken, KTEPH hastalarının bu risk faktörlerini yaygın olarak taşımadıkları görülmektedir (23,33). KTEPH hastalarında trombofiliye eğilim yapan nedenlerden yalnızca Lupus antikoagülanının, Antifosfolipid antikorlarının ve Faktör VIII düzeylerinin artan ekspresyonda olduğu görülmüştür (23,33,79). Wolf ve arkadaşlarının 116 KTEPH, 83 PAH tanıli hastanın alındığı çalışmasında Antitrombin III, Protein C ve Protein S aktiviteleri, Homosistein, Faktör V ve Faktör II seviyeleri incelendiğinde, bu kalıtsal trombotik risk faktörlerinin prevalansının PAH veya KTEPH'li hastalarda artmadığı, buna karşılık PAH'da (%10) ve özellikle KTEPH'te (%20) Antifosfolipid antikorların görülme sıklığının arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, PAH'da Antifosfolipid antikorlar sadece düşük titrede mevcutken, KTEPH'te Antifosfolipid antikorları olan hastaların yarısında antikorların yüksek titrelerde olduğu tespit edilmiştir (93). Kramm ve arkadaşlarının Almanya'da yaptığı çalışmada 392 KTEPH hastası risk faktörleri açısından değerlendirilmiş olup hastaların

%4,6'sında Antifosfolipid antikor pozitifliği görüldü (55). Cheng ve arkadaşlarının yayınladığı KTEPH'li hastalarda Antifosfolipid antikorlarının prevalansını değerlendiren 8 makalenin gözden geçirildiği meta analizde, KTEPH'li hastalarda Antifosfolipid antikor pozitifliği genel popülasyona ve PE'li hasta popülasyonuna kıyasla daha yüksek bir prevalansa sahiptir (%11,8; %95 GA:10.09-13.8) (110). Yine bu meta analizde 3 makaleden Faktör V ve Protrombin mutasyonu ile ilgili veri elde edilmiş ve KTEPH'li hastalarda akut PE hastalarına ve genel popülasyona göre Faktör V Leiden mutasyonu ve Protrombin mutasyon oranı daha düşük bulunmuştur (101). Wong ve arkadaşlarının yaptığı 45'i KTEPH, 200'ü KTEPH olmayan PH'lu 245 hastanın kalıtsal ve edinsel trombotik risk faktörleri açısından retrospektif olarak analiz edildiği çalışmada ise, KTEPH'li hastalarda %29 oranında Faktör V Leiden mutasyonu görülürken KTEPH'li olmayan hastalarda %7,8 oranında görülmüş olup Faktör V Leiden mutasyonu bu çalışmada diğer çalışmaların aksine KTEPH'li hastalarda diğer gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.001) (111). Yine bu çalışmada diğer çalışmaların aksine, Antifosfolipid antikorlarının KTEPH'li hastalarda diğer gruba göre artış göstermediği görülmüştür (111). Krieg ve arkadaşlarının 228 KTEPH tanılı hastayı değerlendirildiği çalışmada %6,6 oranında Antifosfolipid antikor pozitifliği, %6,6 oranında Faktör V Leiden mutasyonu, %1,8 oranda Protrombin mutasyonu, %3,9 oranda Protein C veya Protein S eksikliği görülmüştür (80).

Bizim çalışmamızda ise KTEPH grubunda %28,6 Antifosfolipid antikor pozitifliği bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta %8,3 Antifosfolipid antikor pozitifliği görüldü. Antifosfolipid antikor pozitifliği bulunanların oranı KTEPH grubunda KTEPH olmayanlar grubuna göre literatürle uyumlu olarak daha yüksek saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. KTEPH grubunda %14,3 oranında Lupus antikoagülan pozitifliği bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta %5,9 oranında Lupus antikoagülan pozitifliği olduğu görüldü. Lupus antikoagülan pozitif bulunanların oranı KTEPH grubunda KTEPH olmayanlar grubuna göre literatürle uyumlu olarak daha yüksek saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda kalıtsal trombofili nedenlerine bakıldığında KTEPH grubunda

%40 hastanın Antitrombin III aktivitesinde azalma bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta %15,2 hastanın Antitrombin III aktivitesinde azalma olduğu görüldü ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. KTEPH grubunda %40 hastanın Protein C eksikliği bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta %28,6 hastanın Protein C eksikliği olduğu görüldü ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. KTEPH grubunda %20 hastanın Protein S eksikliği bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta %30,6 hastanın Protein S eksikliği olduğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. KTEPH grubunda %25 oranında homosistein değerinde artma var iken KTEPH olmayan grupta %44,4 hastada homosistein değerinde artış olduğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Kalıtsal trombofilinin diğer nedenlerinden olan genetik mutasyonlar değerlendirildiğinde, çalışmamızda KTEPH grubunda %22,8 oranında heterozigot veya homozigot Faktör V Leiden (G1691A) mutasyonu mevcut iken KTEPH olmayan grupta %22,2 oranında Faktör V Leiden (G1691A) mutasyonu tespit edildi ve literatürle uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Faktör II Protrombin gen mutasyonu için bakıldığında KTEPH grubunda %6,5 hastada heterozigot veya homozigot Protrombin (Faktör II) G20210A mutasyonu bulunurken KTEPH olmayan grupta %11,1 hastada Protrombin (Faktör II) G20210A mutasyonu bulundu ve literatürle yine uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

Merkezimizde genetik trombofili açısından Faktör V ve Faktör II mutasyonlarına ek olarak MTHFR A1298C, MTHFR C677T, PAI-1 4G/5G, Beta Fibrinojen-455 G>A, Faktör XIII V34L ve GPIIIa L33P (HPA-1) mutasyonları taranmakta olup hastalarımız bu mutasyonlar açısından da değerlendirildi, fakat bu mutasyonların da KTEPH ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Trombofili açısından literatür ve çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında bazı çalışmalarda Faktör V Leiden mutasyonu KTEPH ile ilişkili bulunurken genel olarak Faktör V Leiden ve Protrombin mutasyonları ve diğer genetik mutasyonlarının KTEPH ile ilişkisiz bulunduğu, Antifosfolipid antikorlarının ve Lupus antikoagülanının ise KTEPH ile ilişkili olduğu görüldü. Bu nedenle Antifosfolipid antikorlarının ve Lupus antikoagülanının KTEPH'e yatkınlık yaratabileceğini ve

özellikle de idiyopatik ve genç PE'li hastalarda antifosfolipid antikorlarının test edilme ihtiyacının bulunduğunu düşünmekteyiz.

Akut PE tanısı anında PBTA'da büyük trombüslerin olması durumunda trombolizis sisteminin, büyük bir emboliye ulaşması ve yeterince çözmesi açısından yetersiz kalabildiği düşünülmektedir. Bu nedenle PBTA'da ana dallarda büyük trombüs görünümüleri, V/Q sintigrafisinde büyük perfüzyon defektlerinin ve EKO'da pulmoner arter basıncının yükselmesinin (özellikle sPAB>50 mmHg olması) KTEPH ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (1,3,25). Ribero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut pe tanısı sırasında >50 mmHg'lik Spab, 1 yıl sonra kalıcı ph ile ilişkili bulunmuştur (97). Çalışmamıza benzeyen bir çalışma olan Parkı ve arkadaşlarının Kore'de yapmış olduğu çalışmada 246 akut PE'li hastanın 15'inde KTEPH geliştiği görülmüş ve bu KTEPH gelişen hastalarda KTEPH olmayan hastalara göre anlamlı olarak ekokardiyografik parametrelerle sağ ventrikül disfonksiyonu gösterilmiştir (sağ ventrikül dilatasyonu p=0,002, sağ ventrikül hipertrofisi p<0,001, septumda D bulgusu p<0,001 ve sPAB artışı p<0,001) (54). Yine aynı çalışmada trombüsten etkilenen pulmoner arterler; ana pulmoner arter, lobar pulmoner arter, segmental pulmoner arter ve subsegmental pulmoner arter olarak gruplandırılmış ve trombüs bölgesinin KTEPH üzerine etkisinin anlamlı bulunmadığı görülmüştür (p=0,306) (54). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı 15 çalışmanın dahil edildiği meta analizde başlangıç sPAB değerinin yüksek olması, sağ ventrikül çapı ve sağ ventrikül /sol ventrikül çapı >1 olması iki çalışmada önemli risk faktörü olarak tanımlanmıştır (58). Hsu ve arkadaşlarının yaptığı 200 akut PE hastasının değerlendirildiği çalışmada akut PE anında yapılan ekokardiyografik risk faktörleri arasında KTEPH'li hastalarda KTEPH olmayan hastalara kıyasla sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikül hipertrofisi ve artmış sPAB insidansları anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve ayrıca takip ekokardiyografilerinde bu parametrelerin yüksek olarak saptanmaya devam ettiği görülmüştür (101).

Bizim çalışmamızda hastaların akut PE anındaki bulguları değerlendirildiğinde; KTEPH grubunda akut PE tanısı anında %47,4 oranında masif PE tablosu görülürken, KTEPH olmayan grupta %38,1 hastanın masif PE tablosunda olduğu görüldü. KTEPH hastalarında KTEPH olmayan hastalara göre akut PE tanısı anında masif PE kliniği

daha yüksek saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

KTEPH grubunda akut PE tanısı anında %77,8 oranında PBTA ve/veya EKO'da sağ ventrikül dilatasyonu bulunmakta iken KTEPH olmayan grupta %52,9 hastanın sağ ventrikül dilatasyonu olduğu görüldü. Akut PE tanısı anında yapılan PBTA ve/veya EKO'da sağ ventrikül dilatasyonunun bulunması, KTEPH hastalarında KTEPH olmayan hastalara göre literatürle uyumlu olarak yüksek oranda bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

KTEPH grubunda akut PE tanısı anında sağ ventrikül/sol ventrikül çapı > 1 (PBTA ve/veya EKO) olan olgular %58,8 oranında iken, KTEPH olmayan grupta %37,5 olduğu görüldü. Yapılan EKO ve/veya PBTA'larda sağ ventrikül/sol ventrikül çapı > 1 olan olgular KTEPH grubunda KTEPH olmayanlar grubuna göre daha yüksek saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

KTEPH grubunda akut PE tanısı anında tüm hastaların %100,0 oranında TY (EKO) bulunmakta iken, KTEPH olmayan grupta %89,6 oranında TY bulunduğu görüldü. Yapılan EKO'larda TY bulunanların oranı KTEPH grubunda KTEPH olmayanlar grubuna göre daha yüksek saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

KTEPH grubunda akut PE tanısı anında sPAB >50 mmHg (EKO) olan olgu oranı %42,9 iken, KTEPH olmayan grupta %30,4 bulundu. Yapılan EKO'larda sPAB >50 mmHg bulunma oranı KTEPH grubunda KTEPH olmayanlar grubuna göre daha yüksek saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

KTEPH grubunda akut PE tanısı anında tüm hastaların %100,0 oranında hastanın V/Q sintigrafisinde büyük perfüzyon defekti var iken, KTEPH olmayan grupta %70 hastada büyük perfüzyon defekti bulunduğu görüldü. Yapılan V/Q sintigrafilerinde büyük perfüzyon defekti bulunanların oranı KTEPH grubunda KTEPH olmayanlar grubuna göre daha yüksek saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Akut PE tanısı anında hastalar PBTA'da trombus yerleşim yerlerine göre değerlendirildiğinde ise literatürle uyumlu olarak trombus yerleşim yerinin KTEPH ile ilişkisi çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Literatür tarandığında akut PE tanısı anında PBTA bulgularından olan enfarktüs gelişiminin KTEPH ile ilişkisini gösteren çalışma bulunamamış olup çalışmamızda bu açıdan da hastalar değerlendirmiş olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Kliniğimizde başta da anlatıldığı üzere akut PE tanılı hastaların semptomatik olmasa dahi KTEPH'e gidiş açısından üçüncü ve altıncı aylarda EKO ve PBTA veya V/Q sintigrafi ile kontrol edilmektedir. Çalışmamızın üçüncü ay kontrol bulgularına bakıldığında üçüncü ayda da altıncı ay bulgularında olduğu gibi KTEPH tanısı koyulan hastalarda ekokardiyografi ile sPAB yüksekliği (>50 mmHg) KTEPH tanılı hastalarda daha yüksek oranda mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yine TRV değerleri kıyaslandığında KTEPH tanılı hastalarda üçüncü ay TRV değerleri KTEPH olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Görüntüleme olarak bakıldığında ise yine PBTA'da organize trombus görünümünün bulunması ve V/Q sintigrafisinde perfüzyon defektleri KTEPH'li hastalarda KTEPH olmayan hastalara göre daha yüksek oranda görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu değerlerden de anlaşıldığı üzere, KTEPH tanılı hastaların çoğunda üçüncü ayda yapılan kontrol EKO, PBTA ve V/Q sintigrafi bulguları KTEPH açısından uyarıcı olmaktadır ve belki de bu nedenle genel bir yaklaşım olan altıncı ayda yapılan veya hasta semptomatik olduğu anda yapılan kontrol ekokardiyografilerin ve görüntüleme yöntemlerinin, üç aylık etkin antikoagülan tedavinin bitiminde planlanması erken tanı açısından bizlere daha çok fayda sağlayabilecektir.

Günümüzde VKA (vitamin K antagonisti), DMAH (düşük molekül ağırlıklı heparin) ve DOAK'lar (direkt etkili oral antikoagülan) PE için etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış ajanlardır. VKA ile tedavi edilen hastalar sık sık izlenmelerine karşın ortalama olarak tedavi süresinin %20'sinde terapötik aralığın altında olduğu tahmin edilmekte ve bunun kronik VTE ile ilişkili komplikasyonların gelişimine olanak sağlayabileceği düşünülmektedir (33). Fakat tedavi yöntemlerinin

KTEPH üzerindeki etkisi açısından literatür değerlendirildiğinde, tedavi yöntemleri ile ilgili yapılan çalışmaların oldukça yetersiz olduğu ve bu çalışmaların net sonuçlar ortaya koyamadıkları görülmektedir.

Konstantinides ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada trombolitik tedavi verilen 359 hasta ve plasebo verilen 350 hasta kıyaslandığında rezidüel dispne, ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonunda azalma veya KTEPH gelişme oranında azalma görülmemiş olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.79$) (100). Barco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek başına antikoagülasyona kıyasla tenekteplaz verilen hastalar arasında KTEPH oluşumu açısından fark saptanmadığı görülmektedir ($p=0,067$) (103). Tedavi yöntemleri açısından bizim çalışmamıza bakıldığında trombolitik verilmeyenlerde KTEPH gelişme oranı %11 iken, trombolitik verilenlerde KTEPH oranı %2 bulunmuş olup trombolitik verilmeyenlerde trombolitik verilenlere kıyasla daha yüksek oranda KTEPH geliştiği görüldü, fakat istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Antikoagülan tedaviler açısından bakıldığında ise VKA verilen ve VKA dışı antikoagülan alanlarda KTEPH gelişimi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. DMAH grubu antikoagülanlar değerlendirildiğinde enoksaparin sodyum, bemiparin sodyum ve tinzaparin sodyumun KTEPH gelişimi üzerine belirli bir etkisinin olmadığı ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadığı görüldü. DOAK grubunun KTEPH üzerindeki etkisine bakıldığında ise rivaroksaban, dabigatran, edoksaban alanlarda KTEPH gelişimi için istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış olup ilginç olarak diğer bir DOAK olan apixaban alanlarda KTEPH oranı %40 iken, apixaban dışı antikoagülan alanlarda KTEPH oranı daha düşük oranda %16 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Vena kava inferior filtresi ve embolektomi yapılanlar ise sayı olarak yetersiz olması nedeniyle bu açıdan sağlıklı bir değerlendirme yapılamadı ve fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Tedavi etkinliği açısından sonuçlar değerlendirildiğinde önceki çalışmalardan farklı bir sonuç olarak apixaban ile antikoagülasyonun KTEPH gelişiminde rol oynayabileceği sonucuna varıldı, fakat literatür tarandığında apixaban ve diğer antikoagülan tedavilerin KTEPH riski üzerine etkisini inceleyen herhangi bir çalışma bulunamadı. Apixaban ile ilgili yapılan etkinlik çalışmaları değerlendirildiğinde ise Ofek ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada apixaban ve rivaroksaban

karşılaştırılmış ve INR'yi yükseltme açısından benzer etkinlikte oldukları görülmüş ($p < 0,001$) (99). Akut PE'de antikoagülanların bu örnekte olduğu gibi etkinliğini karşılaştıran çalışmalar mevcut olmasına rağmen KTEPH'e gidiş açısından antikoagülan etkinlikleri ve KTEPH riskinde artışa neden olup olmadıkları konusunda çalışma eksikliği bulunmakta olup, çalışmamızda apiksaban verilenlerde apixaban dışı tedavi alanlara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek KTEPH oranı bulunması yapılacak çalışmalara ne kadar çok ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

KTEPH'e ilerleme riskini artırdığı görülen diğer özellikler arasında yetersiz antikoagülasyon sayılabilir (25,88,98). Çalışmamızda ise üç aylık antikoagülan tedaviyi tamamlayanlar ile tamamlamayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamız yetersiz antikoagülan kullanımını açısından literatürle uyumsuz olarak sonuçlanmış olup bunun nedeninin hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesinden kaynaklı tedavi yeterliliği ile ilgili anamnezlerdeki eksiklikler olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak, Akut PE hastalarında KTEPH insidansı %0,1-9,1 gibi nadir bir oranda olsa da küratif tedavi seçeneği olması ve tedavi edilmediğinde prognozunun kötü olması nedeniyle erken tanınmasının mortalite ve morbiditeye önemli katkısı olacağı bilinmektedir. Akut PE tanısı olan, tanı anında ve takip ekokardiyografilerinde sağ ventrikül disfonksiyon bulgularını gösteren hastaların KTEPH açısından mutlaka taranması gerekmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda 2018-2019 yılları arasındaki 1822 hasta taranmış olup akut PE tanısı alan 256 olgu değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan 256 olgudan SKK ile grup 4 PH kriterlerini karşılayarak KTEPH tanısı koyulan ve çeşitli nedenle SKK yapılamayanlarda EKO ve görüntüleme yöntemleri ile (PBTA, V/Q sintigrafisi) KTEPH tanısı koyulan toplam 20 hasta KTEPH olarak gruplandırıldı. Diğer 236 hasta KTEPH olmayanlar olarak gruplandırıldı. Akut PE geçiren hastalarda KTEPH sıklığı %7,8 olarak literatürde belirtilen insidans aralığında olup üst sınıra yakındı.

Akut PE'li hastalarda KTEPH'e neden olan faktörler araştırıldı. Literatürde KTEPH risk faktörleri arasında değerlendirilen splenektomi, kronik osteomyelit, hidrosefaliye bağlı ventriküloatrial şant bulunması, hipotiroidiye bağlı tiroid replasman tedavisi, enfekte kalp pili, inflamatuvar bağırsak hastalığı, 0 dışı kan grupları, tekrarlayan ve idiyopatik emboli öyküsü çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Literatürle uyumlu olarak trombofiliye yatkınlık yapan genetik mutasyonların KTEPH gelişimi üzerinde etkisinin olmadığı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı görüldü.

Çalışmalarda KTEPH açısından risk teşkil eden trombofiliye yatkınlık yapan durumlardan olan Antifosfolipid antikorlarının ve Lupus antikoagülanının istatistiksel anlamlı farklılık saptanmasa da KTEPH grubunda beklendiği üzere daha sık olduğu görüldü.

Akut PE'ye yönelik verilen antikoagülanların KTEPH üzerine etkisi ile ilgili yapılmış çalışma olmasa da apixaban verilen grupta diğer antikoagülan verilen gruplara göre daha yüksek oranda KTEPH geliştiği görüldü ancak bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekir.

KTEPH tanısı olan grupta akut PE tanısı anında EKO'da sağ ventrikül disfonksiyonunun bulgularından sağ ventrikül dilatasyonun diğer çalışmalar ile uyumlu olarak KTEPH olmayan gruba göre daha sık olduğu görüldü. Akut PE anındaki diğer ekokardiyografi bulgularından sağ ventrikül/sol ventrikül çap

oranının >1 olması ve sPAB yüksekliğinin (>50 mmHg) bulunmasının da istatistiksel anlamlı olmamakla beraber KTEPH grubunda beklendiği üzere daha sık olduğu görüldü. Hastaların üçüncü ay ve altıncı ay takip ekokardiyografi sonuçları değerlendirildiğinde sPAB >50 mmHg ve TRV yüksekliği bulunan hasta oranı KTEPH grubunda KTEPH olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak; Akut PE hastalarında KTEPH gelişmesi nadir görülen bir durum olsa da küratif tedavi seçeneği bulunan tek PH nedeni olması, tanı ve tedavinin gecikmesi halinde prognozu oldukça kötü seyredebilen bir hastalık olması nedeniyle erken tanı ve tedavi için KTEPH risk faktörlerinin iyi anlaşılıp tespit edilmesine ihtiyaç vardır. Çalışmamızda akut PE tanısı anında ve takiplerinde yapılan ekokardiyografilerinde sağ kalp disfonksiyonu bulgularının olmasının KTEPH için önemli bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Akut PE tanısı anında ekokardiyografik inceleme yapılmasının, ileriye yönelik KTEPH riskinin değerlendirilmesinde büyük önem taşımakta olduğunu göstermektedir. Akut PE hastalarının takiplerinde de klinik olarak şüphe uyandıran hastaların mutlaka ekokardiyografik tarama yapılarak KTEPH açısından araştırılmasının gerekmekte olduğu da gösterilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Arseven O, Bingöl Z, Öngen H.G, Uzun O, Okumuş G.N, Çöplü L, ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi 2021;100.
2. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC).
3. Opitz I, Ulrich S. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Swiss Med Wkly. 2018;148:14702.
4. Puengpapat S, Pirompnich P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Thammasat University Hospital. Lung India 2018;35(5):373-378.
5. Klok F.A, Couturaud F, Delcroix M, Humbert M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Eur Respir J. 2020;55(6):2000189.
6. Klok F.A, Delcroix M, Bogaard H.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism. Journal of thrombosis and haemostasis 2018;16(6):1040-1051.
7. Palm V, Rengier F, Rajiah P, Heussel C.P, Partovi S. Acute Pulmonary Embolism: Imaging Techniques, Findings, Endovascular Treatment and Differential Diagnoses. Rofo 2020;192(01):38-49.
8. M. Righini M, Ebadi H.R, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. Journal of thrombosis and haemostasis 2017;15(7) :1251-1261.
9. Moore A.J.E, Jason Wachsmann J, Chamarthy M.R, Panjikaran L, Tanabe Y, Rajiah P. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. Cardiovasc Diagn Ther. 2018;8(3):225-243.

10. Wang K.L, Kao Y.T, Chang W.T, Chang H.Y, Huang W.C, Hsu P.C, et al. Management of Venous Thromboembolisms: Part II. The Consensus for Pulmonary Embolism and Updates. *Acta Cardiol Sin.* 2020;36(6):562-582.
11. Howard L. Acute pulmonary embolism. *Clin Med (Lond).* 2019;19(3):243-247.
12. Doherty S. Pulmonary embolism: An update. *The Royal Australian College of General Practitioners* 2017;46(11):816-820.
13. Phillippe H.M, PharmD, BCPS, BCGP. Overview of Venous Thromboembolism. *The American Journal Of Managed Care* 2017;23:376-382.
14. Wilbur J, Shian B. Diagnosis of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Am Fam Physician* 2012;86(10):913-919.
15. Hecker A, Sommer N, A. Hecker A, D. Bandorski D, Weigand M.A, Krombach G.A, et al. Pulmonary embolism. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2016;111:163–178.
16. Konstantinides S.V, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(8):976-990.
17. Streiff M.B, Agnelli G, Connors J.M, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):32-67.
18. Leentjens J, Peters M, Esselink A.C, Smulders Y, Kramers C. Initial anticoagulation in patients with pulmonary embolism: thrombolysis, unfractionated heparin, LMWH, fondaparinux, or DOACs? *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(11):2356-2366.
19. Kernohan R.J, Todd C. Heparin therapy in thromboembolic disease. *Lancet* 1966;1(7438):621-3.
20. Kanis J.A. Pulmoner tromboembolizm tedavisinde heparin. *Thromb Diath Haemorrh.* 1974;32(2-3):519-27.

21. Alpert J.S, Smith R, Carlson J, Ockene I.S, Dexter L, Dalen J.E. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976;236(13):1477-80.
22. Sabbula B.R, Jagadish Akella J. *Chronic Thrombo-Embolic Pulmonary Hypertension (CTEPH)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2019.
23. Medrek S, Safdar Z. Epidemiology and Pathophysiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Risk Factors and Mechanisms. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2016;12(4):195-198.
24. Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry *Circulation* 2011;124(18):1973-81.
25. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017;26(143):160112.
26. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers H.J, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33(2):325-31.
27. Opitz I, Kirschner M.B. Molecular Research in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Int. J. Mol. Sci.* 2019(3):784.
28. Morris T.A, Marsh J.J, Chiles P.G, Magaña M.M, Liang N.C, Soler X, et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood* 2009;114(9):1929-36.
29. Zabini D, Nagaraj C, Stacher E, Lang I.M, Nierlich P, Klepetko W, et al. Angiostatic Factors in the Pulmonary Endarterectomy Material from Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients Cause Endothelial Dysfunction. *Plos One* 2012;7(8):e43793.
30. Alias S, Redwan B, Panzenboeck A, Winter M.P, Schubert U, Voswinckel R, et al. Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential

pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(4):810-819.

31. Kellermair J, Redwan B, Alias S. Deficiency of platelet endothelial cell adhesion molecule 1 misleads the resolution of venous thrombi. *Blood* 2013;122:3376-3384.
32. Moser K.M, Bloor C.M. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993;103(3):685-92.
33. Winter M.P, Schernthaner G.H, Lang I.M. Chronic complications of venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2017;15(8):1531-1540.
34. Bonderman D, Turecek P.L, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003;90(3):372-6.
35. Kyrle P.A, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Leke M, Schneider B, et al. High Plasma Levels of Factor VIII and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343:457-462.
36. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;115(16):2153-8.
37. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers H.J, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33(2):325-31.
38. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle P.A, Schönauer V, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005;93(3):512-6.
39. Natali D, Jais X, Abraham M, Savale L, O'Callaghan D, Montani D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension associated within dwelling

- Port-A-Cath® central venous access systems. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:A2409.
40. Gopalan D, Blanchard D, Auger W.R. Diagnostic Evaluation of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(3):222-39.
 41. Hoeck W, Lysterly W, Chen D. Radiographic findings in pulmonary hypertension from unresolved embolism. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;144(4):681-6.
 42. Ghio S, Raineri C, Scelsi L, Recusani F, D'armini A.M, Piovella F, et al. Usefulness and limits of transthoracic echocardiography in the evaluation of patients with primary and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(11):1374-80.
 43. Expert Panel on Thoracic Imaging: Sirajuddin A, Donnelly E.F, Crabtree T.P, Henry T.S, Iannettoni M.D, Johnson G.B, et al. ACR Appropriateness Criteria Suspected Pulmonary Hypertension. *J Coll Radiol.* 2017;14(5S):350-361.
 44. Hartopo A.B, Dinarti L.K, Wahab A.S. The Challenge in Diagnosis and Current Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Acta Med Indones.* 2017;49(2):183-191.
 45. Madani M, Ogo T, Simonneau G. The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146):170105.
 46. Pepke-Zaba J, Ghofrani H.A, Hoeper M.M. Medical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160107.
 47. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini A.M, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review* 2017;26:160111

48. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins D.P, Berman M, Treacy C.M, Cannon J.E, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *European Respiratory Journal* 2014;44:1635-1645.
49. Castañer E, Gallardo X, Ballesteros E, Andreu M, Pallardó Y, Josep Maria Mata J.M, et al. CT diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism *Radiographics*. 2009;29(1):31-50.
50. Korsholm K, Andersen A, Mellemkjær S, Nielsen D.V, Klaaborg K.E, Ilkjær L.B, et al. Results from more than 20 years of surgical pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Denmark. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(4):704-709.
51. Segel M.J, Kogan A, Preissman S, Agmon-Levin N, Lubetsky A, Fefer P, et al. Pulmonary Endarterectomy Surgery for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Small-Volume National Referral Center Experience. *Isr Med Assoc J*. 2019;21(8):528-531.
52. Klok F.A, Kralingen K.W, Dijk A.P.J, Heyning F.H, Vliegen H.W, Huisman M.V, et al. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010;95:6.
53. Van Es N, Kraaijpoel N, Klok F.A, Huisman M.V, Den Exter P.L, Mos I.C.M, et al. The original and simplified Wells rules and age-adjusted D-dimer testing to rule out pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2017;15(4):678-684.
54. Sup Park J, Ahn J, Choi J.H, Lee H.W, Hyok Oh J, Lee H.C, et al. The predictive value of echocardiography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism in Korea. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2016;32(1):85-94.
55. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, Schäfers H.J, Guth S, Wiedenroth C.B, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(7):548-553.

56. White R,H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;17(107):I4-8.
57. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature *Eur Respir J.* 2017;49:1601792
58. Zhang M, Wang N, Zhai Z, Zhang M, Zhou R, Liu Y, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Thorac Dis.* 2018;10(8):4751-4763.
59. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, Popov V, Azzola A, Fellrath J.M, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2018;51(4):1702505.
60. Martinez C, Wallenhorst C, Teal S , Cohen A.T, Peacock A.J. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension following venous thromboembolism, a population-based cohort study in England. *Pulm Circ.* 2018;8(3).
61. van Es J, Douma RA, Kamphuisen PW, Gerdes VE, Verhamme P, Wells PS, et al. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost.* 2013;11(4):679-85.
62. den Exter PL, van Es J, Kroft LJ, Erkens PM, Douma RA, Mos IC, et al. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2015;114(1):26-34.
63. Klok F.A, van der Hulle T, den Exter P.L, Lankeit M, Huisman M.V, Konstantinides S. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev.* 2014;28(6):221-6.

64. Kahn S.R, Hirsch A.M, Akaberi A, Hernandez P, Anderson D.R, Wells P.S, et al. Functional and Exercise Limitations After a First Episode of Pulmonary Embolism: Results of the ELOPE Prospective Cohort Study. *Chest*. 2017;151(5):1058-1068.
65. Albaghdadi M.S, Dudzinski D.M, Giordano N, Kabrhel C, Ghoshhajra B, Jaff M.R, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients Following Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *J Am Heart Assoc*. 2018;3:7(5).
66. Lang I.M, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013;41:462-468.
67. Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel M.P, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism *Thromb Haemost*. 2014;112(3):598-605.
68. 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(12):628-33.
69. Poli D, Grifoni E, Antonucci E, Arcangeli C, Prisco D, Abbate R, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2010;30(3):294-9.
70. Berghaus T.M, Barac M, von Scheidt W, et al. Echocardiographic evaluation for pulmonary hypertension after recurrent pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011;128: e144–e147.
71. J A M Boon G, Ende-Verhaar Y.M, Bavalia R, Bouazzaoui L.H, Delcroix M, Dzikowska-Diduch O, et al. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study *Thorax*. 2021;76(10):1002-1009.

72. Yang S, Yang Y, Zhai Z, Kuang T, Gong J, Zhang S, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *J Thorac Dis.* 2015;7(11):1927-38.
73. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, Kazaz Z, Bulbul Y. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012;18(3):281-8.
74. Fedullo P.F, Auger W.R, Kerr K.M, Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001;15:345(20):1465-72.
75. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani M.R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006;130(1):172-5.
76. Ghofrani H.A, D'Armini A.M, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z.C, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:319-29.
77. Ghofrani H.A, Hoeper M.M, Halank M, Meyer F.J, Staehler G, Behr J, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J.* 2010;36:792-9.
78. Arseven O, Okumuş N.G, Öngen G, Müsellim B, Ekim N, Oğuzülgen İ.K. ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2015;17-19.
79. Okumuş G, Önen Z.P, Börekçi Ş, Başyigit İ, Bingöl Z, Hanta İ, ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2020;39.
80. Krieg V.J, Hobohm L, Liebetrau C, Guth S, Kölmel S, Troidl C, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension – Importance of thyroid disease and function. *Volume 185* 2020;20-26.

81. Klok F.A, DzikowskaDiduch O, Kostrubiec M, Vliegen H.W, Pruszczyk P, Hasenfuss G, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism *J. Thromb. Haemost.* 2016;14 (1):121-128.
82. Karimi M, Cohan N. Cancer-associated thrombosis. *Open Cardiovasc Med J.* 2010;4:78–82.
83. Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B, Bergmeister H, Renner MK, Panzenböck H, et al. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(4):678–684.
84. Franchini M, Mannucci P,M. ABO blood group and thrombotic vascular disease. *Thromb Haemost.* 2014;112(6):1103-9.
85. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(14):1211–8.
86. Zabini D, Heinemann A, Foris V, Nagaraj C, Nierlich P, Bálint Z, et al. Comprehensive analysis of inflammatory markers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J.* 2014;44(4):951–62.
87. Marsh JJ, Chiles PG, Liang NC, Morris TA. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-associated dysfibrinogenemias exhibit disorganized fibrin structure. *Thromb Res.* 2013;132(6):729–34.
88. Lang I.M, Dorfmueller P, Noordegraaf A.V. The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(3):215-21.
89. Morris T.A, Marsh J.J, Chiles P.G, Auger W.R, Fedullo P.F, Woods Jr V.L. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary

hypertension is resistant to lysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(11):1270-1275.

90. Le Gal G, Delahousse B, Lacut K, Malaviolle V, Regina S, Blouch M.T, et al. Fibrinogen Aalpha-Thr312Ala and factor XIII-A Val34Leu polymorphisms in idiopathic venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2007;121(3):333-8.
91. Suntharalingam J, Goldsmith K, van Marion V, Long L, Treacy C.M, Dudbridge F, et al. Fibrinogen Aalpha Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2008;31(4):736-741.
92. Toshner M, Pepke-Zaba J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: time for research in pathophysiology to catch up with developments in treatment. *F1000Prime Rep.* 2014;6:38.
93. 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.
94. Gu S, Su P, Yan J, Zhang X, An X, Gao J, et al. Comparison of gene expression profiles and related pathways in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Mol Med.* 2014;33(2):277–300.
95. Desmarais J, Elliott C.G. Familial Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest.* 2016;149(4):99–101.
96. Feng YX, Liu D, Sun ML, Jiang X, Sun N, Mao Y.M, et al. BMPR2 germline mutation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lung.* 2014;192(4):625–7.
97. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999;99(10):1325-30.

98. Pengo V, Lensleme A.W, Prins M.H, Marchiori A, Davidson B.L, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350:2257–2264.
99. Ofek F, Chaim S.M, Kronenfeld N, Ziv-Baran T, Berkovitch M. International Normalized Ratio Is Significantly Elevated With Rivaroxaban and Apixaban Drug Therapies: A Retrospective Study. *Clin Ther.* 2017;39(5):1003-1010.
100. Konstantinides S.V, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertoletti L, Beyer-Westendorf J, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(12):1536-1544.
101. Hsu C.H, Lin C.C, Li W.T, Chang H.Y, Chang W.T. Right ventricular dysfunction is associated with the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension but not with mortality post-acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(48):17953.
102. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, D'Andrea A, Vanderpool R, Correria A, et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013;168:4058–62.
103. Barco S, Russo M, Vicaut E, Becattini C, Bertoletti L, Beyer-Westendorf J, et al. Incomplete echocardiographic recovery at 6 months predicts long-term sequelae after intermediate-risk pulmonary embolism. A post-hoc analysis of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(7):772–778.
104. Doğan H, Roos A.D, Geleijins J, Huisman M.V, Kroft L.J.M. The role of computed tomography in the diagnosis of acute and chronic pulmonary embolism. *Diagn Interv Radiol.* 2015;21(4):307-16.
105. Mehta S, Vachiéry J.L. Pulmonary hypertension: the importance of correctly diagnosing the cause. *European Respiratory Review* 2016;25:372-380.

106. Humbert M, Farber H.F, Ghofrani H.A, Benza R.L, Busse D, Meier C, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2019;53:1802004.
107. Bartenstein P, Saxer S, Appenzeller P, Lichtblau M, Schwarz E.I, Ulrich S. Risk Factor Profiles Achieved with Medical Therapy in Prevalent Patients with Pulmonary Arterial and Distal Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Respiration* 2018;96(2):127-137.
108. Marconi L, Palla A, Cestelli L Marco Lazzeretti M, Carrozzi L Pistolesi M, et al. Should Perfusion Scintigraphy Be Performed to Follow Patients with Acute Pulmonary Embolism? If So, When? *J Nucl Med.* 2019;60(8):1134-1139.
109. Pesavento R, Filippi L, Palla A, Visonà A, Bova C, Marzolo M, et al. The impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2017;49:1601980.
110. Cheng C, Zhang Y, Denas G, Du Y, Jing Z, Pengo V. Prevalence of antiphospholipid (aPL) antibodies among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Published* 2019;14:521–527.
111. Wong C.L, Szydło R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;3:201-6.
112. Kayaalp İ, Varol Y Çimen P, Üçsular F.D, Katgı N, Unlü M ve ark. The incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension secondary to acute pulmonary thromboembolism. *Tuberk Toraks.* 2014;62(3):199-206.