

Bölüm 5: Pulmoner Vasküler Hastalıklar

Bölüm Editörü: Aysun Şengül

Hemostazis ve Venöz Trobüs Oluşum Mekanizmaları <i>Jülide Çeldir Emre</i>	D1-D5
Pulmoner Tromboemboli <i>Nagihan Durmuş Koçak, Ceyda Anar</i>	D6-D94
Nontrombotik Pulmoner Emboliler <i>Pınar Yıldız Gülhan</i>	D95-D109
Pulmoner Vaskülitler <i>Aysun Şengül</i>	D110-D140
Pulmoner Arteriyovenöz Malformasyonlar <i>Nalan Ogan</i>	D141-D151
Pulmoner Hipertansiyon <i>Serap Argun Barış, İlknur Başyiğit</i>	D152-D199

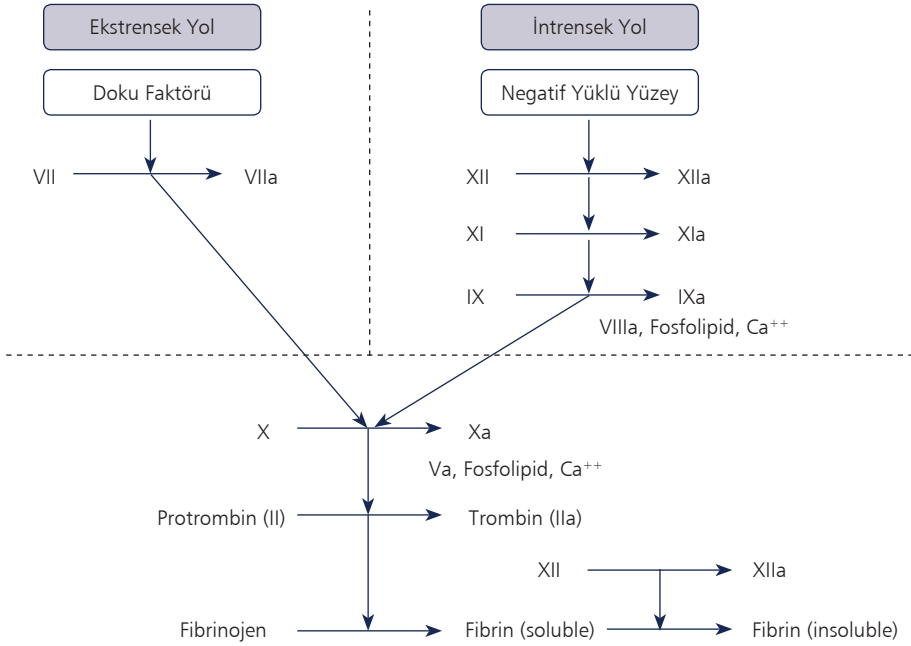
Hemostazis ve Venöz Trobüs Oluşum Mekanizmaları

Jülide Çeldir Emre

Hemostazın en basit tanımı, doku hasarının tamirini takiben, kanın pıhtılaşması ve sonrasında bu pıhtının eritilmesi yani kanamanın durdurulması işlemidir. Bunun yanında hemostaz karmaşık ve çok yönlü bir sistemdir. Hemostaz, yapı ve işleyiş bakımından birincil ve ikincil hemostaz olarak iki farklı şekilde ele alınır (1).

Birincil hemostaz, hasar yerlerinde trombosit tıkaçının oluştuğu olaya verilen isimdir. Hasarı izleyen saniyeler içerisinde gelişir. Esas olarak kapillerlerden, küçük arteriol ve venüllerden kan kaybının durdurulması bakımından önem taşır. Kan damarlarındaki olası bir yaralanma, koagülasyon sisteminde birtakım reaksiyonların oluşumuna ve sonuçta kan pıhtısı gelişimine neden olur. Böylelikle, yara yeri onarılır, ancak damar duvarının devamlılığını sağlamak amacıyla da daha önceden oluşan pıhtı fibrinolitik mekanizma tarafından çözülmeye başlar (1). Damar duvar yaralanmasından kısa bir süre sonra kanamayı durdurmak amacıyla o bölgede vazokonstriksiyon oluşur. Bu süreç içerisinde trombositler, von Willebrand faktörü (vWF) aracılığı ile damar subendotel tabakasındaki tip-IV kollajene yapışarak bir köprü oluştururlar ki bu olaya trombosit adezyonu adı verilir (1,2). Endotel hücreleri tarafından salınan bazı maddeler, daha sonra trombositlerin küme oluşturmaya neden olur ve bu olayda trombosit agregasyonu olarak bilinir (2). Tüm bu öncül olaylar sonucunda, hasarlanan damar duvarında trombosit tıkaçı oluşmasına birincil hemostaz adı verilmektedir. Bu olayın gerçekleşmesinde yukarıda da tartışıldığı üzere; damar duvarı, endotel hücreleri, vWF ve trombositler rol oynar (**Şekil 1**).

İkincil hemostaz, plazma pıhtılaşma sistemi reaksiyonlarını kapsar ve sonuçta fibrin oluşur. Bunun tamamlanması birkaç dakika alır. Oluşmuş olan fibrin lifleri bi-



Şekil 1: Pıhtılaşma kaskadı.

rincil hemostaz tıkaçının oluşmasını artırır. İkincil hemostaz daha büyük damarlarda önem taşır, hasarı izleyen saatler ya da günler sonra kan kaybının önlenmesini sağlar. Her ne kadar ayrı ayrı olarak bahsedilmiş olsa da aslında bu iki tip hemostaz bir-biri ile yakın bir şekilde ilişkidir. Birincil hemostaz tıkaçının oluşumu ile eş zamanda plazma pıhtılaşma proteinleri, ikincil hemostazı başlatmak üzere aktive olurlar. Fibrinojenin fibrine dönüşümü ile sonuçlanan pıhtılaşma kaskadı gerçekleşir. Fibrin polimerizasyonu ile oluşan pıhtı, F XIII aracılığı ile, çapraz bağlarla stabilize edilir (3-5). Pıhtılaşma faktörlerinin ardışık olarak aktive olmasını takiben fibrinojenin fibrine dönüşümü gerçekleşir ve fibrin polimerize olarak fibrin pıhtısı oluşturulur. Pıhtılaşma kaskadı bir faktörün bir sonrakini aktive etmesi ile ilerler. İşte bu süreçteki pıhtı oluşumuna da ikincil hemostaz adı verilmektedir.

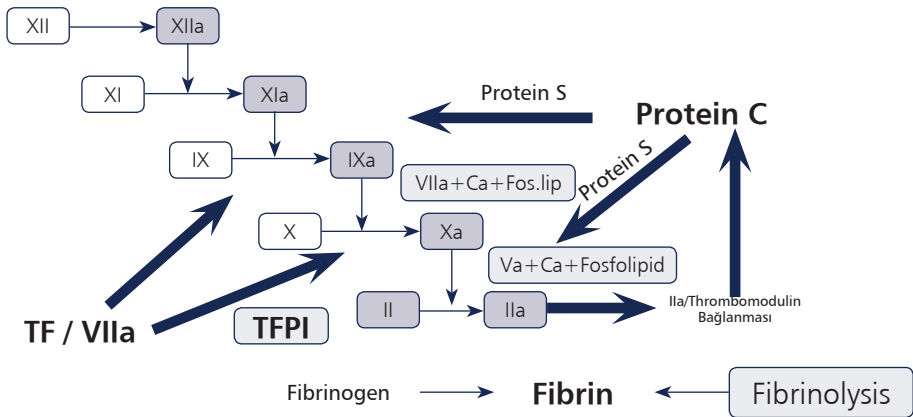
Bu olayın gerçekleşmesinde; plazma koagülasyon faktörlerine, fosfolipid yüzeye (trombositler) ve kalsiyuma gereksinim vardır. Fibrin pıhtısı, daha önce yaralanan damar duvarında oluşan zayıf trombosit tıkaçı (birincil hemostaz) üzerinde adeta bir harç etkisi göstererek onu sıvar ve güçlendirir; aynı zamanda, fibroblastların zedelenen damar duvarını tamir etmeleri için de bir iskele oluşturur.

Oluşan fibrin, daha sonra bir grup enzimatik reaksiyonlar sonucu parçalanır ki buna da fibrinoliz adı verilir. Fibrinoliz, daha fazla pıhtı oluşumunu önlediği gibi

hemostaz için gerekli olmayan pıhtıları da ortadan kaldırır. İnaktif bir enzim olan plazminojen, fibrin oluşur oluşmaz onu bağlar. Endotel hücreleri üzerinde oluşan bu fibrin, yine endotel hücreleri tarafından doku plazminojen aktivatörü (tPA)'nın salınımına neden olarak adeta kendi parçalanmasını tetikler (10). Daha sonra, tPA fibrine bağlanarak plazminojeni edimsel şekli olan plazmine dönüştürür. Plazmin, fibrin moleküllerini çapraz bağlı d-dimerler ortaya çıkana kadar küçük parçalara bölmeye devam eder. D-dimerler, fibrinolizin olduğunu gösteren en duyarlı ve en özgün ürünlerdir (5,6). Fibrine bağlı olmayan plazminojen, tPA tarafından aktive edilemez ve bu nedenle de tPA'nın fibrine özgün olduğu düşünülmektedir. tPA'nın bu etkisi, aktive olmuş trombosit ve endotelden salınan plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI) tarafından inhibe edilir. Fibrin yüzeyinden ayrılan plazmin ise alfa-2 antiplazmin (G2-AP) tarafından nötralize edilmektedir (5).

Sonuçta hemostatik sistem, şu beş önemli sistemle bağlantılı olarak, stimüle edici ya da inhibe edici yolların mozaikinden oluşan bir bütündür: Kan damarları, trombositler, pıhtılaşma faktörleri, pıhtılaşma inhibitörleri ve fibrinoliz.

Hemostazın tamamlanması, fibrinojenin trombin enziminin etkisiyle fibrine dönüşmesi ve fibrinin de faktör (F) XIII etkisiyle katı (insolübl) hale gelmesi ile olur. Burada anahtar nokta, trombinin oluşması olayıdır. Bu seviyeye kadar normalde inaktif olan pıhtılaşma faktörlerinin, sırayla, aktifleşen bir diğer pıhtılaşma faktörü tarafından aktif hale geçmesi gereklidir. Hemostaz bileşenleri mükemmel bir denge içindedir. Her basamak zıt yönde veya inhibe edici diğer bir sistem ile dengelenmektedir. Hemostaz mekanizmasında iç (intrensek) ve dış (ekstrensek, temas aktivasyonu) yol aktive olur ve basamaklar sırasıyla gerçekleşir (7,8).



Şekil 2: Fibrinolitik sistem.

Zedelenen doku veya damar bölgesinden doku faktörü (DF) açığa çıkar. Bir lipoprotein yapısında olan DF hemen hemen tüm hücrelerin zarında bulunur. Ayrıca inflamatuvar durumlarda monositler ve endotel hücrelerince de ortaya konabilir. DF normalde dolaşımında bulunan F VII ile bir bileşik oluşturur. Bu bileşiğin aktive olmuş trombositlerin yüzeyine ulaşması etkin pıhtılaşmanın başlaması için gereklidir. DF ve F VIIa enzimatik olarak F X'u aktive eder (Xa). Ancak bu DF- F VIIa bileşiği ve F Xa, endotel hücrelerinden yapılan özgül bir inhibitör olan "doku faktörü yolu inhibitörü (DFYI)" tarafından inaktive edilir. Bu durumda, DF-F VIIa bileşiğinin esas etkisi F Xa'nın aktivasyonu (F IXa) ile olmaktadır. F IXa, F VIIIa, kalsiyum ve fosfolipid ile birlikte F X'u aktive eder (F Xa). Bu F Xa, DFYI ve antitrombin tarafından süratle inhibe edilir. Ancak hücre yüzeyinde kalan az miktarda F Xa bu inhibisyonundan korunur, aktive F V (F Va), fosfolipid ve kalsiyum varlığında protrombini trombine çevirir.

Hasara uğrayan damar bölgesinde yukarıda anlatılmış olan trombosit yapışması ve aktivasyonu oluşur. Henüz solübl (çözelti halinde) olan bu fibrin molekülü, F XIIIa'nın etkisiyle çapraz bağlarla birbirine bağlanır ve solübl olmayan (katı) fibrin haline dönüşür. Serbest trombin, antitrombin tarafından hızla nötralize edilir (**Şekil 1**).

Trombinin sadece fibrinojene değil, birçok faktöre ve yola da aktive edici etkisi vardır. Bu sayede trombin pıhtılaşma faktörlerini ve trombositleri aktive ettiği gibi, antikoagülan sistemini oluşturan trombomodulin ve protein C sistemini ve fibrinolitik sistemi de aktive eder (**Şekil 2**). Nihayet hemostazın son ürünü olan ve trombositlerle fibrinden (ve bazen arada sıkışmış eritrositlerden) oluşan pıhtının uygun zamanda erimesi plazmin tarafından sağlanır (9-11).

Normal hemostazın yukarıda sayılan temel öğelerinden bir ya da birkaçının eksikliğinde (antitrombin eksikliği, protein C'ye direnç durumları, vb) ya da fazlalığında (trombositoz, pıhtılaşma faktörlerinde artma, vb); endotel bütünlüğünün bozulmasına yol açan durumlarda (travma, diyabet, arterioskleroz, hiperhomosisteinemi, vb); kanda mevcut bir anormallikte (antifosfolipid sendromu, sepsis, inflamasyon, ilaçlar, lösemi, bazı kanserler, vb) hemostaz patolojik seyrederek ve süreç, istenmeyen bir tromboz şeklinde sonlanabilir (12-14). Normal insanlarda hemostazın gelişimi ve seyri tek bir faktöre bağlı değildir. Bu gelişim prokoagülanlar, antikoagülanlar ve diğer risk faktörlerinin etkisi arasındaki dengeye bağlıdır.

KAYNAKLAR

1. Nurden A, Nurden P. Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. *J Thromb Haemost*. 2011; Suppl 1:76-91.
2. Hoffman M, Monroe DM. A cell based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:958-65.

3. Kasthuri RS, Glover SL, Boles J, Mackman N. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor as key regulators of global hemostasis. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36:764–67.
4. Walsh PN. Platelet coagulation-protein interactions. *Semin Thromb Hemost.* 2004;30:461-71.
5. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1894–904
6. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009;113: 2878-87.
7. Mutch NJ, Thomas L, Moore NR, Lisiak KM, Booth NA. TAFI, PAI-1 and alpha-antiplasmin: complementary roles in regulating lysis of thrombi and plasma clots. *J Thromb Haemost* 2007;5: 8127.
8. Wiiger MT, Prydz H. The changing faces of tissue factor biology. A personal tribute to the understanding of the “extrinsic coagulation activation”. *Thromb Haemost* 2011;98: 38-42.
9. Lord ST. Molecular mechanisms affecting fibrin structure and stability (Review). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:494-9.
10. Muszbek L, Ariëns RA, Ichinose A. Factor XIII: recommended terms and abbreviations. *J Thromb Haemost* 2011;5: 181-3.
11. Orfeo T, Butenas S, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. The tissue factor requirement in blood coagulation. *J Biol Chem.* 2005;280:42887-96.
12. Margaglione M, Grandone E. Population genetics of venous thromboembolism. A narrative review. *Thromb Haemost* 2011; 105: 221–31
13. Tichelaar YI, Kluin-Nelemans HJ, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. *Thromb Haemost* 2012; 107: 827–37.
14. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: A meta-analysis. *Circulation* 2008; 117: 93–102.

Pulmoner Tromboemboli

Nagihan Durmuş Koçak
Ceyda Anar

Akut pulmoner emboli (PE), Avrupa'da akut miyokard infarktüsü ve inmeden sonra üçüncü en sık görülen akut kardiyovasküler sendrom olup venöz tromboembolizmin (VTE) klinik bir manifestasyonudur (1). Derin ven trombozu (DVT) ile beraber olan veya olmayan PE insidansı 100.000'de 29–78 aralığında bildirilmektedir (2,3). Amerika Birleşik Devletleri'nde hastane ölümlerinin %5–10'undan sorumlu olduğu bulunmuştur (4). Başlangıçtaki hemodinamik instabilite ve klinik şiddetine göre, akut PE'li hastaların %30'undan fazlasında ölüm riski söz konusudur. Tedavi edilenlerde mortalite %2–8'e kadar düşer. Ayrıca, indeks olay sonrası hayatta kalanların %30'unda, aylar veya yıllar içinde VTE rekürrensi ya da bazı kronik kısıtlayıcı semptomlar gelişebilmektedir. Gelişmiş tanısal testler ve tedavi modalitelerine rağmen, tanıda akla gelmemesi veya yanlış tanı konulması sonucu PE nedeniyle gelişen ölümlerin çoğunda sebep otopsi ile anlaşılmaktadır (5–7). Bu gerçekler, akut PE ve sekellerinin etkin yönetim stratejilerinin önemini göstermektedir (1,8–10).

Çoğu PE, alt ekstremité DVT'den kaynaklanır. Orijin aldığı yerden hareket eden trombüs önce kalbin sağ tarafına, ardından pulmoner vasküler yatağa geçer. Proksimal yerleşimli DVT'de PE daha sık görülürken; popliteal fossaya kadar uzanan distal yerleşimli trombüslerde daha seyrek olup, spontan çözülme eğilimindedir. Ayrıca, üst ekstremité venleri veya aortik dallardan kaynaklı PE'ler de görülebilir, ancak nadirdir (11).

Risk Faktörleri

Virchow tarafından 1856 yılında tanımlanan damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler, damar endotel hasarı, hiperkoagulabilite ve stazdır (Virchow triadi). VTE olgu-

larının %75'inde, bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır.

PE, tanımlanabilir zemin hazırlayan herhangi bir etken olmaksızın da ortaya çıkabilir; ancak bu etkenlerden biri ya da daha fazlası genellikle belirlenebilir. Günümüzde VTE'nin, hasta ile ilişkili ve genelde kalıcı olan risk faktörleri ile beraber, yeni gelişen durumla ilişkili olan, emboli için predispozisyon yaratan ve genelde geçici olan faktörlerin etkileşimi sonucu olduğu düşünülmektedir. Eğer tanıdan 6 hafta-3 ay öncesine uzanan geçici bir faktör (cerrahi travma, gebelik, immobilizasyon gibi) söz konusuysa "provoke olmuş", bu tip bir durum söz konusu değil ise "provoke olmamış" olarak adlandırılır. PE gelişimine meyil yaratan kalıcı faktörlerin varlığı, ilk PE epizodu sonrası antikoagülan tedavinin süresini belirlemede etkin rol oynar (11-14).

Hastayla ilgili zemin hazırlayan etkenler arasında; yaş, daha önce geçirilmiş VTE öyküsü, aktif kanser, ekstremitte perezisi ile birlikte nörolojik hastalık, kalp hastalığı ya da akut solunum yetersizliği gibi uzun süre yatmayı gerektiren hastalıklar ve konjenital ya da edinsel trombofili, hormon yerine koyma tedavisi ve oral kontraseptif kullanımı yer almaktadır. VTE insidansı yaşla birlikte üssel olarak artar.

Major travma, cerrahi, alt ekstremitte fraktürleri, diz replasmanı ve spinal kord hasarı VTE için güçlü provoke edici faktörlerdir. Kanser, iyi tanımlanmış bir risk faktörü olup hematolojik maligniteler, akciğer kanseri, gastrointestinal kanserler, pankreas ve beyin tümörleri yüksek risk taşır. Bunun yanında kanser varlığı, VTE akut atağı sonrası tüm nedenlere bağlı mortalite için de güçlü bir risk faktörüdür (15-17).

Doğurganlık çağındaki kadınlarda oral kontrasepsiyon en sık predispozan faktördür. Gebelik sırasında VTE görüldüğü takdirde, anne ölümünün major nedenidir. Gebeliğin üçüncü trimesterinde ve postpartum dönemin ilk 6 haftasında risk en yüksektir. Doğumdan 3 ay sonra, gebe olmayan kadınlara göre 60 kat yüksek risk söz konusudur. İn vitro fertilizasyon da ileride gebelik ile ilişkili VTE riskini artırır (12,18). Hormon replasman tedavisi alan postmenapozal kadınlarda ise kullanılan ilacın formülasyonua göre değişen derecelerde risk vardır (19).

Hospitalizasyon nedeni olarak enfeksiyon, VTE için yaygın bir tetikleyici olarak bulunmuştur (15,20). Kan transfüzyonu yapılması ve eritropoezi stimüle edici ajanların kullanılması VTE gelişimi için artmış risk ile ilişkilidir (15,20-22).

VTE, süregelen kardiyovasküler hastalıkların bir parçası olarak da görülebilir. Obesite, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diyabetes mellitus, arteryel hastalıklar için de risk faktörüdür (23-25). Miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği PE riskini arttırdığı gibi; tersine VTE varlığında da miyokard infarktüsü ve inme için artmış risk söz konusudur (26,27).

PE'li hastaların %30'unda provoke edici faktör saptanamayabilir (28). Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda gizli kanser ve trombofil olası daha yüksektir. Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan VTE atakları olanlarda, ailesinde VTE öyküsü saptananlarda, olağan dışı bölgelerde (üst ekstremiteler, batin içi venler) tromboz gelişenlerde, varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda, neonatal tromboz öyküsü olanlarda, trombofilinin özellikle araştırılması gerekir (29,30). Bu amaçla, aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden mutasyonu), Protrombin G20210A mutasyonu, Protein C ve Protein S eksikliği, Antitrombin III eksikliği, hiperhomosisteinemi, Faktör VIII artışı, Faktör VII eksikliği, konjenital disfibrinojenemi, Faktör IX artışı ve plazminojen eksikliği tetkik edilebilir.

Patofizyoloji

Akut PE hem dolaşım hem de gaz değişiminde bozulmaya neden olur. Ciddi PE'de aşırı basınç yükü nedeniyle gelişen sağ ventrikül (SV) yetmezliği, mortalitenin birincil nedenidir. Pulmoner arter yatağı kesitsel alanının %30–50'den fazlasının tromboemboli nedeniyle tıkanması, pulmoner arter basıncını artırır. PE sonrası tromboksan A2 ve serotonin salınımının aracı olduğu vazokonstriksiyon, pulmoner vasküler direnç artışına katkıda bulunur. Anatomik obstrüksiyon ve vazokonstriksiyon pulmoner vasküler dirençte artmaya ve arteriyel kompliyansda bölgesel azalmaya neden olur (31–33). Pulmoner vasküler basınçta ani artış nedeniyle gelişen SV dilatasyonu, Frank-Starling mekanizması üzerinden SV miyokardının kasılma özelliklerini etkiler. SV basınç artışı ve volüm yükü duvar gerilimini artırır. Nörohumoral aktivasyon inotropik ve kronotropik stimülasyona sebep olurken, SV kasılma zamanı uzar. Sistemik vazokonstriksiyon ile beraber bu kompensatuar mekanizmalar pulmoner arter basıncını artırır ve tıkalı pulmoner vasküler yataktaki kan akımı da artar. Böylece geçici olarak sistemik kan basıncı stabilize edilir. Ancak bu adaptasyon ana pulmoner arter basıncı 40mmHg üzerine çıkana kadar geçerlidir (13,34). Erken diyastolde SV kontraksiyon zamanının uzaması sonucu, interventriküler septum sola yer değiştirir. Sol ventrikül dolumunun azalması, kardiyak outputta azalmaya neden olarak, sistemik hipotansiyon ve hemodinamik instabilite gelişimine katkıda bulunur (35,36). PE'de gelişen aşırı nörohumoral aktivasyon, anormal SV duvar gerilimine ve dolaşımsal şoka neden olur. Akut PE nedeniyle 48 saat içinde ölen hastaların SV miyokardında bulunan masif infiltratlar, PE'nin indüklediği "miyokardit" sonucu salınan yüksek epinefrin düzeyleri ile açıklanabilir. Kimi vakalarda PE erken rekürrensi alternatif bir açıklama olsa da; bu inflamatuvar cevap, bazen akut olaydan 24–48 saat sonra görülen sekonder hemodinamik destabilizasyonu da açıklayabilir. Sonuçta miyokardiyal hasarın dolaşımda artmış biyobelirteçleri ile olumsuz erken sonuçlar arasındaki ilişki, PE akut fazındaki SV iskemisinin patofizyolojik önemini göstermek-

tedir. PE sonrası yaygın SV infarktı olmasa bile; oksijen ihtiyacı ve temini arasındaki uyumsuzluk nedeniyle embolinin, kardiyomiyositlerin hasarına, devamında da kontraktıl kuvvetlerin azalmasına sebep olması olasıdır (37–39).

PE'de solunum yetmezliği çoğunlukla hemodinamik bozukluğun bir sonucudur. Düşük kardiyak output miks venöz kanda desatürasyona neden olur. Ayrıca, tıkalı damarlardaki azalmış akım ile beraberinde tıkalı olmayan damarlardaki artmış kan akımı zonları, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna ve hipoksemiye katkıda bulunur. Hastaların yaklaşık üçte-birinde tesbit edilen ve sağ-sol atrium arasında şanta yol açan patent foramen ovale, basınç gradiyentinin tersine dönmesi nedeniyle şiddetli hipoksemiye, artmış paradoks emboli ve inme riskine sebep olabilir (40,41). Hemodinamiyi bozmamakla birlikte küçük distal emboliler infarkta yol açabilir ancak, altta yatan kardiyopulmoner hastalık olmadıkça gaz değişimine etkisi hafiftir.

Pulmoner Tromboemboli Tanısı

Klinik Şüphesi ve Klinik Karar Verme Kuralları

Akut PE'de tanı, klinisyenin hastalıktan şüphelenmesi ve bu şüphesi doğrultusunda uygun tanılal testlerin yapılması ile konur. PE belirtisi ve bulgularının tanınması en önemli başlangıç adımıdır (42). Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki; tanıda gecikme mortalite ve morbiditede artış ile ilişkilidir (43–45). PE belirtisi ve bulguları geniş bir spektrum içinde yer alır. Klinik olarak tesadüfen saptanabileceği gibi, ani ölümlerle de kendini gösterebilir. Bu yüzden klinisyen hastalığın şiddetini doğru olarak belirleyebilmeli ve hastaya göre uygun tedaviyi başlatabilmelidir (11).

Semptom ve Bulgular

Klinik belirtisi ve bulgular nonspesifik olduğundan hızlı tanı koymak her zaman mümkün olmayabilir. Klinik olarak PE şüphesi olan her hastada ileri objektif testler yapılmalıdır. Çoğu hastada, dispne, göğüs ağrısı, presenkop/senkop veya hemoptizi varlığında PE'den şüphelenilir. Nadir görülmekle birlikte; santral yerleşimli PE'yi ve/veya ciddi azalmış hemodinamik rezervi işaret ettiğinden, arteryel hipotansiyon ve şok önemlidir (46–48). Senkop sık değildir, fakat hemodinamik instabilite olmadan da görülebilir (49).

Önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, ani gelişen dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Dispne ve takipneyle birlikte plöretik ağrı, olguların yarısından fazlasında bulunur. Göğüs ağrısı pulmoner infarktüse neden olan distal embolilerin neden olduğu plevral irritasyon sonucudur.

Bu durumda plevral effüzyon da eşlik edebilir. Periferik tıkanmalarda %10 civarında infarktüs gelişme riski mevcut olup; hemoptizi infarktüs varlığında daha siktir. Bununla birlikte, bronşiyal ve pulmoner arterlerden kaynaklı ikili sirkülasyon nedeniyle pulmoner infarktüs sık görülmez. Santral PE’de göğüs ağrısı tipik angina karakterinde olabilir; SV iskemisini yansıtabileceği gibi, akut koroner sendrom veya aort disseksiyonu ile de ayırıcı tanı gerektirir. Santral PE’de dispne akut ve şiddetli iken, küçük periferik embolilerde sıklıkla hafif ve geçici özelliktedir. Altta yatan kalp yetmezliği veya pulmoner hastalığı olan vakalarda, dispnede kötüleşme embolinin tek semptomu olabilir (50). Nonspesifik bulgular olan taşikardi, takipne ve ateş eşlik edebilir. Raller, pulmonik kalp sesinde artış, terleme, wheezing ve plevral sürtünme sesi saptanabilir.

Alt ekstremitte ağrısı, ağırlık hissi, kramplar, bacakta şişme ve renk değişikliği DVT’nun tipik belirti ve bulgularıdır. Muayenede tüm bacakta çap artışı, tek taraflı baldırda çap artışı (diğerine kıyasla >3 cm çap farkı), tek taraflı gode bırakan ödem ve yüzeysel venlerde dilatasyon izlenebilir. Homan’s bulgusu (popliteal alandaki venlerde duyarlılık, dizin ekstansiyonu ile popliteal bölgede ağrının provoke olması, ayağın dorsofleksiyonu ile baldırdaki ağrının tetiklenmesi) saptanabilir. **Tablo 1**’de Acil Servis’te PE şüpheli hastalarda görülen semptom ve bulgular gösterilmiştir (47).

Tablo 1: Acil serviste pulmoner emboli şüpheli hastalarda görülen semptom ve bulguların sıklığı		
Özellik	PE doğrulanmış n=1880 (%)	PE doğrulanmamış n=528 (%)
Dispne	50	51
Plöretik göğüs ağrısı	39	28
Öksürük	23	23
Substernal göğüs ağrısı	15	17
Ateş	10	10
Hemoptizi	8	4
Senkop	6	6
Tek taraflı bacak ağrısı	6	5
DVT bulguları (tek taraflı ekstremitte şişliği)	24	18

2014 Avrupa Kardiyoloji Topuluğu Pulmoner Embolinin Tanısı ve Yönetimi Rehberi’nden alınmıştır.
PE: Pulmoner emboli.

Arter Kan Gazı

Hipoksemi akut PE'de tipik arter kan gazı bulgusu olarak kabul edilir. Ancak hastaların %40'ında normal arteriyel oksijen saturasyonu, %20'sinde ise normal alveoler-arteriyel oksijen gradyenti görülebilir. Ayrıca hipokapni de sıklıkla saptanır (51,52). Respiratuar alkaloz emboli dışında akciğer ödemi, pnömoni, gebelik ve sepsiste de görülebilir.

Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olmayanlarda %20–40 oranında normaldir. Ancak akciğer grafisinin normal olması PE olasılığını dışlamaz. Bulgular genellikle nonspesifik olmakla beraber, dispne veya göğüs ağrısının diğer nedenlerini dışlamada da faydalıdır (53). PE varlığında akciğer grafisinde; çizgisel (subsegmental) atelektazi, plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü), plevra sıvısı, diyafragma yükselmesi, pulmoner arter genişlemesi, ani damar kesilmesi, SV belirginleşmesi ve lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (Westermark işareti) görülebilir (**Şekil 1**).

Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografide (EKG) izlenebilen, V1-V4 derivasyonlarında T dalgasında ters dönme, V1'de QR paterni, S1Q3T3 paterni, inkomplet veya komplet sağ dal bloğu gibi, SV gerilmesine dair bulgular tanıda yardımcı olabilir. Bu değişiklikler genelde daha ağır hastalarda görülür. Vakaların %40'ında tek anomali sinüs taşikardisi ola-



Şekil 1:

Sol üst-orta zonda bölgesel lüseni (Westermark bulgusu) ve bilateral efüzyon. (Dr. Henry Knipe, Radiopaedia.org, rID: 32751).

bilir. Ayrıca en sık atrial fibrilasyon olmak üzere atrial aritmiler de akut PE ile ilişkili olarak izlenebilir (54).

Klinik Olasılığın Değerlendirilmesi

Kısıtlı sensitivite ve spesifitesine rağmen semptomlar, bulgular, yaygın kullanılan testlerin sonuçları ve bunların kombinasyonunun klinik olarak değerlendirilmesi veya tahmin kurallarının uygulanması ile, şüpheli emboli hastaları pre-test olasılıklarına göre sınıflandırılabilir. Klinik hüküm vermenin değeri, Prospective Investigation on Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) araştırmasını da içeren bazı geniş serilerde doğrulanmıştır (55–58). Klinik karar vermede genelde akciğer grafisi ve EKG gibi yaygın olarak kullanılan testlerden yararlanır. Ancak standardizasyondan yoksundur ve bu yüzden çeşitli klinik tahmin kuralları geliştirilmiştir. En sık kullanılan ve geçerliliği gösterilen Wells ve ark. tarafından önerilen skorlama sistemidir (**Tablo 2**) (59–61). Bir diğer basit, standardize edilmiş ve geçerliliği gösterilmiş skorlama

Tablo 2: Wells skorlama sistemi		
Wells parametreleri	Orjinal versiyon (puan)	Basitleştirilmiş versiyon (puan)
Önceki PE veya DVT	1.5	1
Kalp hızı ≥ 100 /dak	1.5	1
Son 4 hafta içinde cerrahi veya immobilizasyon	1.5	1
Hemoptizi	1	1
Aktif kanser	1	1
DVT klinik bulguları	3	1
Alternatif tanı olasılığı PE'den düşük	3	1
Klinik olasılık		
Üç düzey skorlama		
Düşük	0–1	
Orta	2–6	
Yüksek	≥ 7	
İki düzey skorlama		
PE olası değil	0–4	0–1
PE olası	≥ 5	≥ 2
DVT: Derin ven trombozu; PE: Pulmoner emboli.		

sistemi ise revize Cenevre skorumu kuralıdır (**Tablo 3**) (57). Yakın zamanda, her iki skorumu sisteminin de klinik pratiğe adaptasyonunu arttırmak için basitleştirilme uygulanmış (62,63) ve bu versiyonları da valide edilmiştir (**Tablo 2, 3**) (62,65).

D-dimer Testi

Eş zamanlı koagülasyon ve fibrinolizis aktivasyonu nedeniyle, bir fibrin yıkım ürünü olan D-dimer'in serum düzeyleri akut tromboz varlığında yükselir. Testin negatif prediktif değeri yüksektir ve normal D-dimer düzeylerinde akut PE veya DVT olması değildir. Diğer taraftan böbrek hastalıkları, sistemik lupus eritematozus, kanser, inflamasyon, kanama, travma, gebelik, cerrahi ve nekroz gibi birçok farklı durum-

Tablo 3: Revize Cenevre skorumu sistemi

Revize Cenevre skoru	Orjinal versiyon (puan)	Basitleştirilmiş versiyon (puan)
Önceki PE veya DVT	3	1
Kalp hızı		
75-94/dak	3	1
≥95/dak	5	2
Son 1 ay içinde cerrahi veya kırık	2	1
Hemoptizi	2	1
Aktif kanser	2	1
Tek taraflı alt ekstremitte ağrısı	3	1
Derin venöz palpasyonla alt ekstremitte ağrısı ve tek taraflı ödem	4	1
Yaş >65	1	1
Klinik olasılık		
Üç düzey skorumu		
Düşük	0-3	0-1
Orta	4-10	2-4
Yüksek	≥11	≥5
İki düzey skorumu		
PE olası değil	0-5	0-2
PE olası	≥6	≥3

DVT: Derin ven trombozu; PE: Pulmoner emboli.

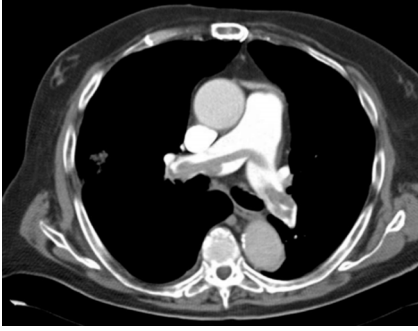
larda fibrin yapımı söz konusudur. Dolayısıyla, yüksek D-dimer seviyesinin pozitif prediktif değeri düşüktür ve bu durumlarda PE teyidi için kullanışlı değildir. Kantitatif enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) veya ELISA-derivesi D-dimer ölçüm yöntemlerinin, tanısal sensitivitesi %95 veya üstüdür. Bu sebeple pre-test olasılığı düşük veya orta derecede olan hastalarda, PE tanısını dışlamada kullanılabilir. Acil serviste klinik olasılık ile birlikte D-dimer kombinasyonu, emboli şüpheli hastaların yaklaşık %30'unda tanının dışlanmasını sağlayabilir (66,67). Çalışmalar göstermiştir ki; düşük klinik olasılık ve negatif test sonucu nedeniyle tedavi verilmeyen hastalarda üç aylık tromboembolik risk %1'dir (67,68). Bu sonuçlar bir meta-analiz ile doğrulanmıştır (69). Kantitatif lateks türevi yöntemler ve tüm kan aglütinasyon ölçümlerinin tanısal sensitivitesi %95'in altındadır ve bu sebeple orta derecede sensitif kabul edilirler.

PE şüphesinde D-dimer'in spesifitesi yaş ile azalır ve 80 yaşında yaklaşık %10'dur (70). Son çalışmalarda yaşlı hastalarda testin performansını arttırmak için, yaş-ayarlanmış cut-off değerlerinin kullanılması önerilmektedir (71,72). Yaş-ayarlanmış cut off değerleri (50 yaş üstü: yaş x 10 µg/L) spesifiteyi %34–46 seviyelerine arttırırken; sensitivitenin de %97'nin üzerinde kalmasına izin vermektedir (73).

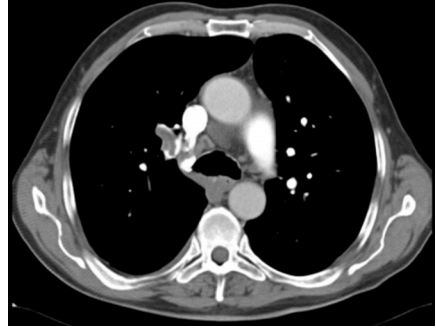
Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

Çok detektörlü bilgisayarlı tomografi (ÇDBT) anjiyografilerin yüksek uzaysal ve zamansal rezolüsyonu yanında, arteryel opasifikasyon kalitesi ile de kullanıma girmesinden sonra, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA), pulmoner vasküler yapıların görüntülenmesinde önemli bir seçenek haline gelmiştir. En az segmental düzeye kadar pulmoner arterlerin görünür hale gelmesini sağlar (74–76). PLOPED II çalışmasında ÇDBT ile (esas itibarıyla dört-detektör) sensitivite %83, spesifite %96 olarak gözlenmiştir (77). Ayrıca, PLOPED II ile ÇDBT'nin prediktif değeri üzerine klinik olasılığın etkisi de ortaya konmuştur. Wells kuralına göre düşük veya orta klinik olasılıklı hastalarda negatif bilgisayarlı tomografi (BT), PE için yüksek negatif prediktif değere sahip (sırayla, %96 ve %89) iken; yüksek pre-test olasılığı olanlarda bu oran sadece %60 idi. Aksine, orta veya yüksek klinik olasılığı olan hastalarda, pozitif BT'nin pozitif prediktif değeri yüksekti (%92–96). Ancak PE olasılığı yönünden düşük pre-teste sahip hastalarda belirgin oranda daha düşüktü (%58). Bu sebeple klinisyen, ÇDBT ile klinik olasılık arasında uyumsuzluk olduğunda özellikle dikkatli olmalıdır.

Yüksek klinik olasılığı olmayan hastalarda, negatif ÇDBT PE'yi dışlamada yeterli gözükmemektedir. Negatif BT'si olan ve yüksek klinik olasılıklı hastalarda ileri tetkik konusu ise tartışmalıdır. ÇDBT'de segmental veya daha proksimal seviyede emboli



Şekil 2: Akut dispne ve göğüs ağrısı ile başvuran 80 yaşındaki bir erkek hastanın acil serviste çekilen bilgisayarlı tomografi-anjiyografisinde izlenen "saddle" trombüs görünümü.



Şekil 3: Sağ plöritik ağrı ve hemoptizi yakınması olan 72 yaşındaki erkek hastada sağ üst lob pulmoner arter dalında trombüs.

görülmesi, düşük klinik olasılıklı olmayan hastalarda, PE için yeterli bir kanıttır. Bununla birlikte, düşük klinik olasılıklı hastalarda ÇDBT'nin pozitif prediktif değeri daha düşüktür ve özellikle pıhtılar segmental veya subsegmental arterlere sınırlı ise daha ileri incelemeler düşünülebilir.

Trombüs yerine göre PE, "saddle" (eyer), lobar, segmental veya subsegmental olarak sınıflandırılabilir. Saddle PE'de trombüs, pulmoner arter bifurkasyonuna oturur ve sağ-sol ana pulmoner arterlere doğru uzanır. Saddle emboliyi de içeren proksimal yerleşimli embolilerin artmış mortalite ile birlikte olması şart değildir (**Şekil 2, 3**).

PE şüpheli hastalarda, DVT tanısında BT venografi onaylanmış bir yöntem olup; BTPA ile de kombine edilebilir. PIOPED II çalışmasında BT venografi ve BT anjiyografinin kombine kullanılmasının PE için, spesifite benzer kalırken (%95 civarı), sensitivitenin %83'den %90'a çıktığı bildirilmiştir (77). Bununla birlikte, negatif prediktif değerdeki artış klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. BT venografi önemli oranda radyasyon içerir ve özellikle genç kadınlarda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (78). PIOPED II'de DVT semptom veya bulguları olanlarda, BT venografi ile kompresyon venöz ultrasonografi benzer sonuçlar vermiştir (79).

Akciğer Sintigrafisi

Ventilasyon-perfüzyon (V/P) sintigrafisi, PE tanısında genelde güvenli bir tetkik yöntemi olup, az sayıda alerjik reaksiyon tanımlanmıştır. İntravenöz verilen Teknesyum (Tc)-99m etiketli albumin partiküllerinin pulmoner kapillerlerin ufak bir fraksiyonunu bloke

etmesi ile akciğer perfüzyonunun sintigrafik olarak değerlendirilmesi esasına dayanır. Perfüzyon görüntüleri ventilasyon çalışmaları ile kombine edilir. Xenon-133 gaz, Tc-99m etiketli aerosoller veya Tc-99m etiketli karbon mikropartiküller (Technegas) kullanılabilir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir. Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu, plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri, sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Akut PE'de hipoperfüze segmentlerde ventilasyon normal beklenir (mismatch). Dolayısıyla ventilasyon taramasının amacı spesifiteyi arttırmaktır (80,81). Akciğer grafisi normal olan hastalarda sadece perfüzyon görüntülerinin alınması kabul edilebilir; bu durumda herhangi bir perfüzyon defekti mismatch olarak değerlendirilir (82).

Radyasyon ve kontrast koruyucu prosedür olarak V/P sintigrafisi, düşük klinik olasılıklı ve normal akciğer grafisi olan, genç (özellikle kadın) ayaktan hastalarda, gebelikte, kontrast madde alerjisi olanlarda, ciddi renal yetmezlikte, myeloma ve paraproteinemi hastalarında tercih edilebilir (83).

Sonuçlar sıklıkla PLOPED çalışmasında belirlenen kriterlere göre, normal veya normale yakın, düşük, orta (non-diagnostik) ve yüksek olasılıklı PE olarak sınıflandırılır (58). PLOPED II çalışmasından elde edilen analizler, yüksek olasılıklı V/P sintigrafisinin PE tanısını koymada ve normal perfüzyon sintigrafisinin ise tanıyı dışlamada etkinliğini göstermiştir (84). Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan ve akciğer grafisi normal olan PTE kuşkulu hastalarda, çekilecek perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması, PTE tanısının dışlanması için yeterlidir. V/P sintigrafisi, klinik skorumla birlikte değerlendirilmelidir. Düşük olasılıklı V/P sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PE'yi dışlar. Yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılık durumunda tedavi başlanması önerilir. Yüksek olasılıklı sintigrafi bulguları saptanan hastalarda, eskiden geçirilmiş PE öyküsü mevcutsa veya benzer eski sintigrafik bulgular varsa ya da klinik düşük olasılıklı ise sintigrafi tanı koydurucu değildir. Alternatif bir görüntüleme yöntemine başvurulmalıdır.

Tanısal olmayan orta olasılıklı test sonuçlarının sık görülmesi nedeniyle, ileri diagnostik tetkiklerin gerekli olması sintigrafi için eleştiri sebebidir. Bazı araştırmalarda ise, single- photon emission computed tomography (SPECT) görüntülemenin düşük doz BT ile beraber veya tek başına kullanılmasının non-diagnostik görüntüleme sıklığını azaltabileceği ifade edilmektedir (85–87).

Pulmoner Anjiyografi

Pulmoner anjiyografi, uzun süre PE tanısını koymada veya dışlamada "altın standart" tetkik olmuştur. Günümüzde ise daha az invaziv ve benzer tanısal doğru-

luğu olan BTPA nedeniyle nadiren kullanılmaktadır (88). Daha sık olarak akut PE tedavisinde perkütan kateter yöntemlere rehberlik amaçlı uygulanmaktadır. Digital subtraction angiography (DSA) konvansiyonel anjiyografiye göre daha az kontrast madde gerektirir ve nefesini tutabilen hastalarda periferel pulmoner damarlar için görüntüleme kalitesi yüksektir. Ancak kalp hareketlerinin yarattığı artefakt nedeniyle ana pulmoner arterleri görüntülemeye daha az kullanışlıdır. Akut PE tanısı, iki projeksiyonda dolma defekti veya bir pulmoner arter dalında amputasyon şeklinde izlenebilen, trombüsün direkt kanıtı varlığında konur (58). Subsegmental arterlerde 1–2 mm'den küçük trombüsler DSA ile görüntülenebilirse de; bu düzeyde gözlemciler arası değişkenlik fazladır (89,90). Kontrast maddenin yavaş akımı, bölgesel hipoperfüzyon, gecikmiş veya azalmış pulmoner venöz akım gibi PE indirekt bulgularının geçerliliği gösterilmemiş olduğundan, tanısal değildir. Pulmoner anjiyografinin de riskleri mevcuttur. Bin-yüzonbir hastayı içeren bir çalışmada işleme bağlı mortalite %0.5, major ölümcül olmayan komplikasyonlar %1 ve minör komplikasyonlar ise %5 olarak bildirilmiştir (91).

Manyetik Rezonans Anjiyografi

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA) sırasında kullanılan gadolinum pulmoner arterler içindeki trombüsün doğrudan görüntülenmesine olanak verir. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeni ile gebelerde kullanılabilir. Renal yetmezlik veya kontrast madde alerjisi durumunda, BTPA yerine kullanılabilir. Manyetik rezonans, diğer tekniklerle görüntülemenin güç olacağı pelvis içi damarlardaki ve vena kava inferioradaki trombüslerin saptanması için yararlı olabilir. Ancak yapılan çalışmalar, tekniğin ümit verici olsa da, düşük sensitivite, yüksek oranda yetersiz tanısal sonuç ve çoğu acil ünitesinde kullanılabilirliğinin düşük olması nedeniyle; henüz klinik pratik için hazır olmadığını göstermektedir.

Ekokardiyografi

Akut PE, ekokardiyografi (EKO) ile saptanabilen SV basınç artışı ve disfonksiyonuna neden olabilir. SV genişlemesi PE'li hastaların en az %25'inde bulunur ve bu durumun EKO veya BT ile gösterilmesi risk sınıflaması için önemlidir. EKO ile, diyastol sonu sağ ventrikül / sol ventrikül oranının ≥ 0.9 ölçülmesi, mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (92).

EKO bulguları, bozulmuş SV ejeksiyon paterni veya SV serbest duvarının SV apeksine göre deprese olmuş kontraktilesine dayanır (Mc Connell bulgusu). Alta yatan kardiyorespiratuar hastalık olduğunda bile bu bulguların, pozitif prediktif değerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (93). Akut PE hastalarında basınç aşırı yükünü

gösteren ek EKO bulguları yanlış pozitif tanıyı önlemek için gerekebilir. Bu amaçla, tricuspid annuler plane systolic excursion (TAPSE) ölçümü kullanışı olabilir (94).

PE şüpheli, hemodinamik olarak stabil normotansif hastalarda (yüksek riskli olmayan), tanısıl işlemlerin bir parçası olarak EKO tetkiki rutin olarak önerilmez (95). Ancak yüksek risk şüphesi olan, SV yüklenmesi veya disfonksiyonuna ait EKO bulgularının hemodinamik instabilite nedeni olarak PE'yi dışlayacağı hastalarda, bu durum tam tersidir. Bu vakalarda EKO; perikardiyal tamponad, akut kapak disfonksiyonu, ciddi global veya bölgesel sol ventrikül disfonksiyonu, aort disseksiyonu veya hipovolemiyi saptayarak, şokun etyolojik tanısında yardımcı olabilir (96).

Mobil sağ kalp trombüsleri transtorasik veya transözofageal EKO (veya BTPA) ile hastaların %4'ünden azında saptanır. Fakat yoğun bakım ünitelerinde prevalansları %18'e ulaşabilmektedir. Mobil sağ kalp trombüsleri PE tanısını doğrular ve varlıkları SV disfonksiyonu ve erken mortalite ile ilişkilidir (97–99). PE şüpheli bazı hastalarda EKO ile SV duvar kalınlığında artış ve/veya yetersiz triküspit jet akımı tesbit edilebilir. Bu hastalarda özellikle kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon olmak üzere, kronik pulmoner hipertansiyon ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Kompresyon Venöz Ultrasonografi

Hastaların çoğunda PE, alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır. Kompresyon venöz ultrasonografinin (KUS) semptomatik DVT'de, sensitivitesi %90, spesifisitesi ise yaklaşık %95'dir (100,101). PE hastalarının %30-50'sinde KUS ile DVT saptanır ve PE şüpheli hastada proksimal DVT tesbit edilmesi, daha ileri inceleme yapılmadan anti-koagülan tedavi başlanması için yeterli görülmektedir (11,100–102). KUS ile trombüs saptanmayan, ancak PE kuşkusu olan hastalarda seri ultrasonografik izlem (7 ve 14. günler) de önerilir. DVT için geçerliliği gösterilmiş tek tanısıl kriter pıhtı varlığının işareti olarak, venin tam olarak komprese edilememesidir. Akımda yavaşlama güvenilir bir bulgu değildir. Distal venleri de içeren komplet US tanısıl verimi arttırabilir (103,104). Komplet KUS ile proksimal KUS'a göre tanıda neredeyse 2 kat artış bildirilmiştir. Ancak distal DVT'ü olan hastaların önemli bir kısmında PE saptanmamıştır. Buna karşın pozitif proksimal KUS sonucu PE için yüksek pozitif prediktif değere sahiptir. ÇDBT'de PE varlığı için, KUS'nin sensitivitesi %39 ve spesifisitesi ise %99 bulunmuştur (102).

Biyobelirteçler

Tam kan sayımı, temel metabolik panel, Beyin Natriüretik Peptid (BNP), N-terminal pro-beyin Natriüretik peptid (NT-BNP) ve troponin testleri, PE değerlendirmesinin bir parçası olarak istenmelidir. BNP ve NT-BNP, SV aşırı yüklenmesinin; Troponin I ve T ise miyokard iskemisinin belirteçleridir. Bu biyobelirteçlerde yükselme kısa dönem

mortalite ve SV disfonksiyonu için bağımsız risk faktörüdür (11). Troponin, BNP ve NT-proBNP ölçümleri, prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PTE olguların nonmasif olgulardan ayırt edilmesinde yararlı olabilir.

Pulmoner Emboli Şiddetinin Klinik Sınıflaması

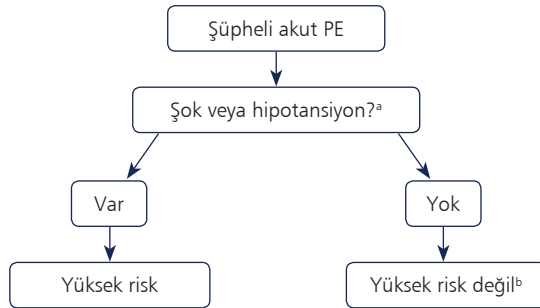
Bir akut emboli epizodunun şiddetinin klinik sınıflaması, PE-ilişkili hastane içi veya 30-günlük erken mortalite riskine göre tanımlanır. Bu sınıflama tanı ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi için önemlidir (**Şekil 4**).

Tanısal Algoritma

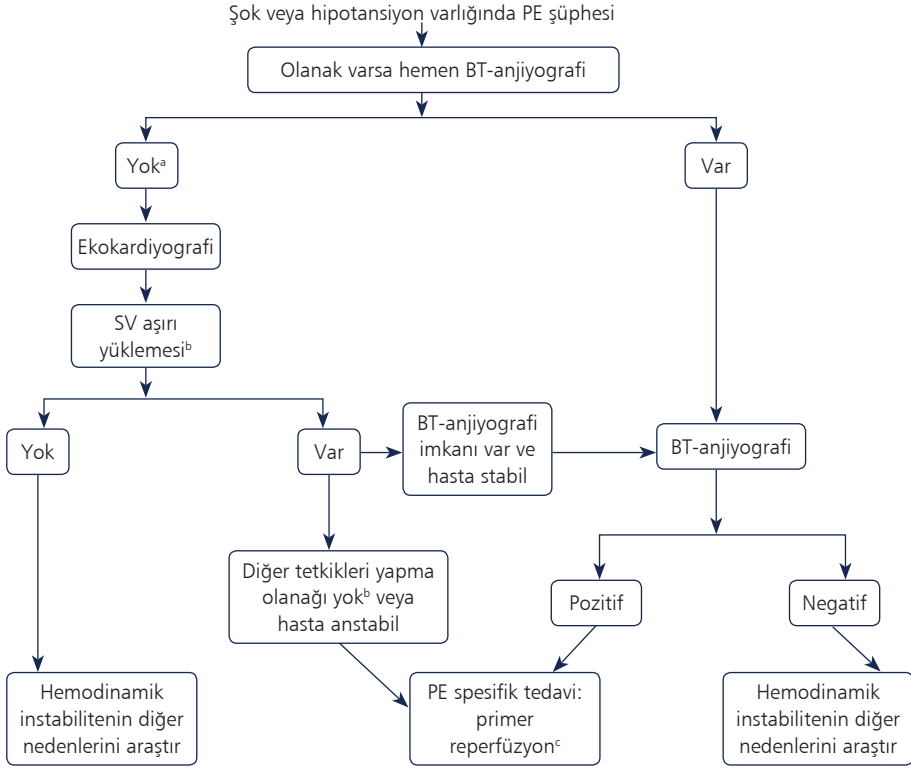
PE şüphesinde tanısal yaklaşım merkezlerin uzmanlık düzeyine ve spesifik testlerin kullanılabilirliğine göre değişkenlik gösterebilir. Burada Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda (2014) önerilen algoritmalar verilmiştir (13).

Şok veya Hipotansiyon İle Birlikte Pulmoner Emboli

Şok veya hipotansiyon varlığında PE şüphesi için önerilen strateji **Şekil 5**'de gösterilmiştir. Yüksek riskli PE şüphesi hayatı-tehdit eden bir durumdur. Klinik olasılık genelde yüksektir ve ayırıcı tanılar, akut kapak disfonksiyonu, tamponad, akut koroner sendrom ve aort disseksiyonunu içerir. En kullanışlı başlangıç testi, akut pulmoner hipertansiyon ve SV disfonksiyonunun kanıtlarını gösterebilen, yatakbaşı transtorasik EKO'dur. İleri derecede anstabil hastada SV disfonksiyonuna ait EKO kanıt-



Şekil 4: Akut PE'de başlangıç risk sınıflaması. 2014 Avrupa Kardiyoloji Topluluğu Pulmoner Embolinin Tanısı ve Yönetimi Rehberi'nden alınmıştır. PE: Pulmoner emboli. ªYeni gelişen aritmi, hipovolemi veya sepsis olmadan, sistolik kan basıncı <90 mmHg veya >15 dakika, sistolik kan basıncında ≥ 40 mmHg düşme. ºTahmin edilen hastane içi veya 30 günlük mortaliteye göre.



Şekil 5: Şok veya hipotansiyon ile başvuran, yüksek riskli PE şüphesi olan hastalarda önerilen tanısal algoritma. 2014 Avrupa Kardiyoloji Topluluğu Pulmoner Embolinin Tanısı ve Yönetimi Rehberi'nden alınmıştır. BT: Bilgisayarlı tomografi; PE: Pulmoner emboli; SV: Sağ ventrikül. ^aDurumu çok kritik olan ve sadece yatakbaşı testlere olanak tanıyan hastaları içerir. ^bSV disfonksiyonunun tanısından başka, yatakbaşı transtorasik ekokardiyografi, bazı vakalarda sağ kalp boşluklarındaki mobil trombüsleri göstererek PE tanısını doğrulayabilir. Tamamlayıcı yatakbaşı testler, pulmoner arter ve ana dallarındaki trombüsü gösterebilen transözofageal ekokardiyografi, derin ven trombozu tanısını koyan ve acil tedavi kararına yardımcı olan kompresyon venöz ultrasonografiyi içerir. ^cTrombolizis; alternatif olarak cerrahi embolektomi veya kateter-aracılı tedavi.

larının olması, ileri inceleme yapılmaksızın acil reperfüzyon tedavisinin başlanması için yeterlidir. Bu karar nadir görülen sağ kalp trombüslerinin varlığında da geçerlidir (105,106). Olanak varsa yatakbaşı transözofageal EKO, pulmoner arter ve ana dallarındaki trombüslerin direk görüntülenmesini sağlayabilir (107,108). Yatakbaşı KUS ile de proksimal DVT saptanabilir. Destek tedavisi ile hastanın durumu stabil hale getirilir getirilmez, BTPA ile tanının doğruluğu araştırılmalıdır.

Akut koroner sendrom şüphesi ile direk olarak kateterizasyon laboratuvarına alınan anstabil hastalar için, akut koroner sendrom dışlandıktan sonra, özellikle perkütan kateter aracılı tedavi bir seçenekse, pulmoner anjiyografi tanısal prosedür olarak düşünülebilir.

Şok veya Hipotansiyon Olmadan Pulmoner Emboli Şüphesi

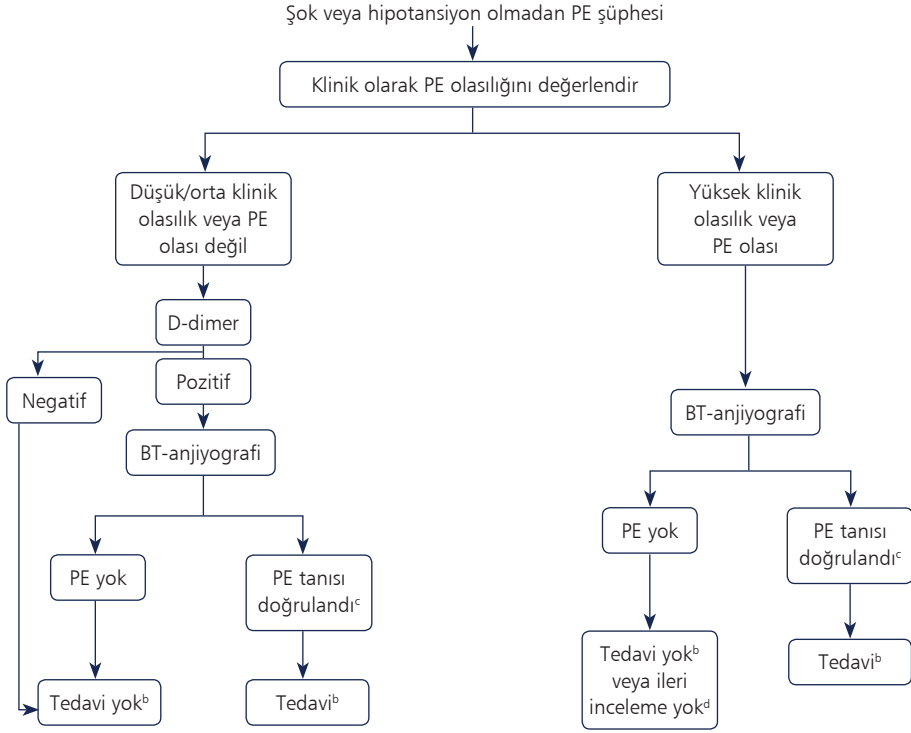
Strateji BTPA temellidir (**Şekil 6**). PE şüphesinin araştırılmasında, BTPA başlıca tetkik haline gelmiştir. Ancak araştırılan çoğu hastada hastalık bulunmadığından, ilk sıradaki test BT olmamalıdır. Acile başvuran hastada plazma D-dimer ölçümünün klinik olasılık ile kombine edilmesi, mantıklı ilk adımdır. Bu yöntemle, tedavi edilmemiş hastalarda üç aylık tromboembolik risk %1 olacak şekilde, PE tanısı hastaların yaklaşık %30'unda dışlanır. Yüksek klinik olasılıklı hastada negatif prediktif değeri düşük olduğundan, D-dimer ölçümü yapılmamalıdır (109). Klinik olarak anlamlı negatif sonuç elde edebilmek için gereken test sayısı yüksek olduğundan hastanede yatan hastalarda da daha az kullanışlıdır. Çoğu merkezde ÇDBT anjiyografi, D-dimer düzeyi yüksek hastalarda ikinci sırada, yüksek klinik olasılıklı hastalarda ise birinci sıradaki testtir. BTPA ile, pulmoner arteryel ağaçta en az segmental düzeyde pıhtı görüldüğünde, PE için tanısal kabul edilir. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda yanlış negatif ÇDBT sonuçları bildirilmiştir (77). Ancak bu durum seyrek görülür ve üç aylık tromboembolik risk de düşük bulunmuştur (68). Bu yüzden daha ileri tetkiklerin gerekliliği ve mahiyeti tartışmalıdır.

Alt Ekstremité Kompresyon Ultrasonografisinin Değeri

Belli koşullar altında, PE şüpheli olgularda KUS halen kullanışlı bir tanısal tetkik olabilir. Embolili hastaların %30–50'sinde KUS ile DVT görülür (100,101) ve proksimal DVT saptanması daha ileri inceleme yapılmadan antikoagülan tedavi başlanması için yeterlidir (11,102). Bu yüzden, BT öncesi KUS yapılması, renal yetmezlik, kontrast alerjisi veya gebelik gibi BT için rölatif kontrendikasyonları olan hastalarda bir seçenek olabilir.

Ventilasyon-Perfüzyon Sintigrafisinin Değeri

V/P sintigrafisi, olanağı olan merkezlerde, D-dimer düzeyi yüksek ve BT için kontrendikasyonu olan hastalarda halen geçerli bir seçenektir. Ayrıca özellikle genç kadın hastalarda hayat boyu meme kanseri riskini arttırabilmesi nedeniyle, gereksiz radyasyondan kaçınmak için BT'ye tercih edilebilir (78). Tanısal sintigrafi oranı, akciğer grafisi normal olan hastalarda daha yüksektir. Düşük klinik olasılıklı ve tanısal olmayan sintigrafili hastalarda doğrulanmış PE prevalansı düşüktür (95,110). Bu kombinasyonun negatif prediktif değeri, alt ekstremité KUS'da DVT saptanmaması ile arttırılabilir. Düşük klinik olasılıklı bir hastada yüksek olasılıklı sintigrafi sonucu elde



Şekil 6: Yüksek riskli olmayan PE şüphesi varlığında önerilen tanısal algoritma. 2014 Avrupa Kardiyoloji Topluluğu Pulmoner Embolinin Tanısı ve Yönetimi Rehberi'nden alınmıştır. BT: Bilgisayarlı tomografi; PE: Pulmoner emboli. ^aİki alternatif sınıflama sistemi klinik olasılık değerlendirmesi için kullanılabilir: Üç düzey (klinik olasılık düşük, orta, yüksek olarak tanımlanır) veya iki düzey (PE olası değil veya PE olası). D-dimer ölçümü için orta derecede hassas yöntemler kullanılıyorsa, bu ölçüm sonucu, düşük klinik olasılıklı veya PE olası olmayan hastalar için dikkate alınmalıdır. Yüksek duyarlı yöntemler orta klinik olasılıklı hastalar için de kullanılabilir. Hastanede yatan hastalarda PE şüphesinde plazma D-dimer ölçümünün kullanımı sınırlıdır. ^bAntikoagülan tedavi. ^cBT-anjiyografi ile segmental veya daha proksimal düzeyde PE saptanması halinde tanısal kabul edilir. ^dYüksek klinik olasılıklı hastada negatif BT-anjiyografi varlığında, daha ileri incelemeler düşünülebilir.

edildiğinde, diğer testlere başvurulması kararı, hasta bazında değerlendirilmelidir.

Subsegmental Pulmoner Emboli

ÇDBT'de saptanan subsegmental defektlerin tanısal değeri ve klinik önemi tartışmalıdır. Tek dedektörlü BTPA ile bulunma oranları %4.7 (%2.5–7.6) iken, ÇDBT anjiyografisi ile %9.4 (%5.5–14.2) dür (111). Bu düzeyde gözlemciler arası pozitif prediktif

değer de düşüktür (112). Artmış sensitivite artmış tehlikeleri de beraberinde getirmektedir. Bu güçlükler solunum artefaktları ile sınırlı olmayıp; bolus zamanlamasının yanlış ayarlanması nedeniyle pulmoner arterlerin yetersiz görüntülenmesi, çizgi artefaktları ve küçük trombüsler için sensitiviteyi azaltan obeziteyi de içermektedir.

The American College of Chest Diseases (ACCP), SSPE tanısını doğrulamaya yardımcı olması için şu kriterleri önermektedir: 1) yeterli opasifikasyon özelliğine sahip yüksek kaliteli pulmoner anjiyografi; 2) multiple intraluminal dolma defektleri; 3) daha proksimal subsegmental arterleri içeren defektler; 4) birden fazla görüntüde izlenen defektler; 5) arter duvarına bitişikten ziyade, kontrastla çevrili defekt; 6) birden fazla izdüşümde görülen defektler; 7) semptomatik hastalar; 8) PE için yüksek klinik pretest olasılık ve 9) yüksek D-dimer (113).

Rastlantısal Pulmoner Emboli

Klinik şüphesi olmadığı halde çekilen BT'lerde rastlantısal saptanan PE sıklığı giderek artan bir problem olup, tüm toraks BT muayenelerinin %1–2'sini oluşturmaktadır. Hastaların çoğunda kanser, kalp yetmezliği veya atrial fibrilasyon öyküsü mevcuttur (114–116).

Onkoloji takiplerinde, kanser evrelemesi sırasında saptanabilir ve bir çalışmada en sık meme kanseri hastalarında görüldüğü bildirilmiştir. Rastlantısal PE saptanan bu vakalarda, %71.1 olmak üzere en sık sağ pulmoner arter alt lob dalında ve en az (%15.2) sol pulmoner arterin lingula dalında trombüs izlenmiştir (117).

Bu olguların nasıl yönetilmesi gerektiğine dair rehber yoktur. Fakat uzmanların çoğu kanseri olan, lobe veya daha proksimal seviyede trombüsü olan hastaların antikoagülan ilaçla tedavi edilmesinde hemfikirdir (100).

Pulmoner Embolide Özel Durumlarda Tanı

Gebelik

Gelişmiş ülkelerde PE, gebelikle ilişkili anne ölümlerinin önemli bir nedenidir (118). Özellikle sezaryen sonrası post-partum dönemde risk daha yüksektir. Gebelik embolinin klinik özelliklerini değiştirmez fakat gebe kadınlarda dispne sık olduğundan bu semptom dikkatle değerlendirilmelidir. Üçüncü trimesterde supin pozisyonda oksijen parsiyel basıncı daha düşük olabileceğinden, arter kan gazı dik pozisyonda alınmalıdır.

Fetüsün iyonize radyasyona maruziyeti gebelikte emboli araştırılırken başlıca endişedir. Bu durum özellikle anne adayını klinik olarak yüksek riskli iken geçerlidir. D-dimer ölçümü gebelikte tartışmalıdır. Normal D-dimer düzeyi gebe olmayan hastalarla ben-

zer düzeyde dışlama değerine sahiptir. Ancak gebelik süresince fizyolojik olarak plazma D-dimer seviyesi artacağı için nadiren normal bulunur. Eğer D-dimer anormalse, proksimal DVT varlığı antikoagülan tedavi başlanması için yeterli olduğundan ve torasik görüntülemeyi gereksiz hale getirdiğinden; tanısal tetkiklere alt ekstremitte KUS ile devam edilebilir. Farklı tetkikler sırasında fetüsün aldığı doz **Tablo 4**'de gösterilmiştir. Fetüs için tehlike sınırı 50 mSV (50.000 mGy) kabul edilir (119). BTPA ile memeye alınan yüksek doz radyasyondan ve hayat boyu meme kanseri riskinden kaçınmak için, akciğer sintigrafisi BT'ye tercih edilebilir. Kural olarak akciğer grafisi normale ventilasyon sintigrafisi gerekli değildir. Böylece radyasyon maruziyeti azaltılabilir. Gebelikte tanısal BT görüntüleme oranının daha yüksek oluşu sebebiyle, bu popülasyonda BT ile sintigrafinin diagnostik değeri benzerdir (120). Normal perfüzyon taraması ve negatif BT gebelikte emboliyi dışlamada benzer oranda güvenlidir. Konvansiyonel pulmoner anjiyografi ise fetüs için, anlamlı oranda daha yüksek radyasyon maruziyeti riski taşır (2.2–3.7 mSV) ve gebelik sırasında yapılmamalıdır (119).

Kanser

Kanser hastalarında VTE riski genel popülasyona göre 4 kat artmıştır. VTE epizodları en sık akciğer, kolon ve prostat kanserlerinde görülmekle beraber; VTE için rölatif risk multiple myeloma, beyin ve pankreas kanserinde en yüksektir (121). Ayrıca metastatik mide, mesane, uterus, böbrek ve akciğer kanserlerinde VTE insidansı yüksektir. Sağlıklı popülasyona göre kemoterapi alan hastalar VTE için, altı kat yüksek düzeltilmiş risk oranına sahiptir. Bununla birlikte multiple myeloması olup, talidomid veya lenali-

Tablo 4: Pulmoner emboli tanısında kullanılan işlemlerde tahmini radyasyon tutulumu

Test	Tahmini fetal radyasyon maruziyeti (mSV)	Meme dokusuna tahmini maternal radyasyon maruziyeti (mSV)
Akciğer grafisi	<0.01	0.01
Teknesyum-99m etiketli albumin akciğer perfüzyon sintigrafisi		
Düşük doz: 40MBq	0.11–0.20	0.28–0.50
Yüksek doz: 200MBq	0.20–0.60	1.20
Akciğer ventilasyon sintigrafisi	0.10–0.30	<0.01
Bilgisayarlı tomografi anjiyografi	0.24–0.66	10–70

domid temelli rejim tedavisi alan hastalar dışında, kemoterapi görenlerde profilaktik antikoagülasyon rutin olarak önerilmez (122). Kanser cerrahisi sonrası ilk 6 hafta VTE riski 90 kattan fazla artar ve dördüncü ve onikinci aylarda da 30 kat yüksek kalır.

PE klinik olasılığını belirlerken malignite akılda tutulmalıdır. Negatif D-dimer testi kanser olmayan hastalarla benzer tanısal değere sahiptir. Diğer taraftan hastaların çoğunda D-dimer düzeyi artmıştır. BT kullanımının artmasıyla rastlantısal emboli asemptomatik kanser hastalarında daha fazla görülür hale gelmiştir. Özellikle segmental veya subsegmental arter trombüslerinin klinik önemi net değildir. Ancak çeşitli çalışmalarda istenmeyen sonuçlar için yüksek risk bildirildiğinden, kanser hastalarında rastlantısal PE varlığında tedavi önerilmektedir. Kanser varlığı akut PE'de prognozu olumsuz etkilemektedir. RIETE çalışmasında kanseri olan ve olmayan hastalarda tüm nedenlere bağlı üç-aylık mortalite sırasıyla %26.4 ve %4.1 idi. VTE'si olan ve 35.000'den fazla hastayı içeren çalışmada da kanser, PE-ilişkili ve tüm nedenlere bağlı mortalite için en güçlü bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (123).

Kanserde PE rekürrensini öngörebilmek için bir skora sistemi önerilmiş ve 819 hasta üzerinde geçerliliği gösterilmiştir. Buna göre: meme kanseri (eksi 1 puan), tümör nod metastazı Evre I veya II (eksi 1 puan), kadın cinsiyet, akciğer kanseri ve önceki VTE (her biri için artı 1 puan). Toplam skor ≤ 0 ise düşük risk ($\leq 4,5$); ≥ 1 ise rekürrens için yüksek risk (≥ 19) söz konusudur (124).

Olguların büyük bir kısmında PE tanısından sonraki ilk 1–2 yıl içinde görülmek üzere; provoke olmamış PE ile prezente olan hastaların yaklaşık %10'unda, takip eden 5–10 yıl içinde kanser gelişimi söz konusudur. Provoke olmamış VTE olgularında gizli kanser taramasını destekleyen kanıtlar yetersizdir. Geniş tarama stratejisi temel klinik değerlendirme ile karşılaştırıldığında, 5 yıllık yaşam süresi üzerine faydası saptanmamıştır (125). Bu yüzden VTE epizodu sonrası gizli kanser taraması dikkatli öykü, fizik muayene, temel laboratuvar tetkikleri ve akciğer grafisi ile sınırlı tutulabilir.

Güncellenen ESC Rehberinde Pulmoner Emboli Tanısındaki Yenilikler

Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (ESC) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS)'nin katkılarıyla hazırlanan Pulmoner Embolinin Tanısı ve Yönetimi Rehberi, okumakta olduğunuz kitabın basımı aşamasında, 2019 yılında güncellenmiştir. Mevcut bölümün tanı ve tedavi kısımlarına yeni rehberdeki değişiklikler eklenmiştir. Bu bölümde PE tanısı ile ilgili değişikliklerden bahsedilecektir.

VTE İçin Predispozan Faktörler: Çevresel ve genetik predispozan faktörler risk düzeyine göre sınıflandırılmıştır. Potansiyel yanıltıcı etkisi nedeniyle ve antikoagülan tedavinin süresine karar verme açısından yardımcı olmadığından yeni rehberde,

“provoke olmuş” ve “provoke olmamış” terminolojisinin kullanımı artık desteklenmemektedir (**Tablo 5**).

Tablo 5: Venöz tromboemboli risk faktörleri

Güçlü risk faktörleri (OR >10)

Alt ekstremitte fraktürü
Kalp yetmezliği veya Atrial fibrilasyon/flutter nedeniyle hospitalizasyon (son 3 ay içinde)
Kalça veya diz replasmanı
Major travma
Myokard infarktüsü (son 3 ay içinde)
Önceki VTE
Spinal kord hasarı

Orta dereceli risk faktörleri (OR 2–9)

Artroskopik diz cerrahisi
Otoimmün hastalıklar
Kan transfüzyonu
Santral venöz yollar
İntravenöz kateterler
Kemoterapi
Konjestif kalp yetmezliği veya solunum yetmezliği
Eritropoezi stimüle eden ajanlar
Hormon replasman tedavisi (formülasyona bağlı olarak)
In vitro fertilizasyon
Oral kontraseptif tedavi
Post-partum dönem
Enfeksiyon (özellikle pnömoni, üriner yol enfeksiyonları, HIV)
İnflamatuar barsak hastalığı
Kanser (metastatik hastalıkta en yüksek risk)
Paralitik inme
Yüzeysel ven trombozu
Trombofili

Zayıf risk faktörleri (OR <2)

Yatak istirahati >3 gün
Diyabetes mellitus
Arteriyel hipertansiyon
Oturma nedeniyle immobilitate (örnek: uzamış araba veya hava yolculuğu)
İlerlemiş yaş
Laparoskopik cerrahi (örnek: kolesistektomi)
Obesite
Gebelik
Variköz venler

HIV: Human deficiency virus; OR: Odds ratio.

Tablo 6: Hemodinamik instabilitenin değerlendirilme kriterleri

(1) Kardiyak arrest	(2) Obstrüktif şok	(3) Persistan hipotansiyon
Kardiyopulmoner resüsitasyon ihtiyacı	Sistolik KB <90 mmHg veya yeterli dolum durumuna rağmen KB \geq 90 mmHg sağlanması için vazopresör ihtiyacı Ve End-organ hipoperfüzyonu (mental durum değişikliği, soğuk cilt, oligüri/anüri, artmış serum laktat)	Sistolik KB <90 mmHg veya yeni gelişen aritmi, hipovolemi veya sepsise bağlı olmadan 15 dakikadan uzun süre sistolik KB'da \geq 40 mmHg düşme

KB: Kan basıncı.

D-Dimer Testi: Yaşa göre ayarlanan D-dimer veya klinik olasılık değerlerinin, sabit cut-off değerine göre alternatif olarak kullanılabilmesi ifade edilmektedir.

Risk Değerlendirmesi: Hemodinamik instabilite ve yüksek riskli PE daha açık olarak tanımlanmıştır (**Tablo 6**). PE şiddeti ve riskinin komorbidite/ağırlaştırıcı koşullar ve genel ölüm riski de eklenerek değerlendirilmesi önerilmektedir. Klinik risk puanlarına göre "düşük-risk" hastalarda da RV disfonksiyonu olabileceği ve bu durumun erken sonuçları etkileyeceğine dair net bir uyarı mevcuttur.

Tanı Yöntemleri: Tanıda kullanılan görüntüleme yöntemlerine göre alınan radyasyon dozları güncellenmiştir (**Tablo 7**).

İzole subsegmenter dolun defekti varlığında, daha ileri görüntüleme yöntemleri düşünülebileceği ifade edilmektedir. Ayrıca PE tanısını dışlamada MRA önerilmemektedir.

Tanısal Algoritmalar: Hemodinamik instabilitesi olan PE şüphesinde, yatak başı EKO veya acil BTPA tanıda önerilmekte olup, algoritmadaki değişikliklerle beraber **Şekil 7**'de gösterilmiştir. Hemodinamik instabilitesi olmayan hastalarda algoritma aynı olup; yine klinik olasılığa göre yüksek, orta ve düşük risk kategorilerinde sınıflandırılmaktadır.

Gebelikte PE: Gebelikte PE şüphesi varlığında bir tanısal algoritma önerilmektedir (**Şekil 8**). Ayrıca tetkikler sırasında alınan fetal ve maternal radyasyon dozları da güncellenmiştir (**Tablo 8**).

Pulmoner Tromboemboli Tedavisi

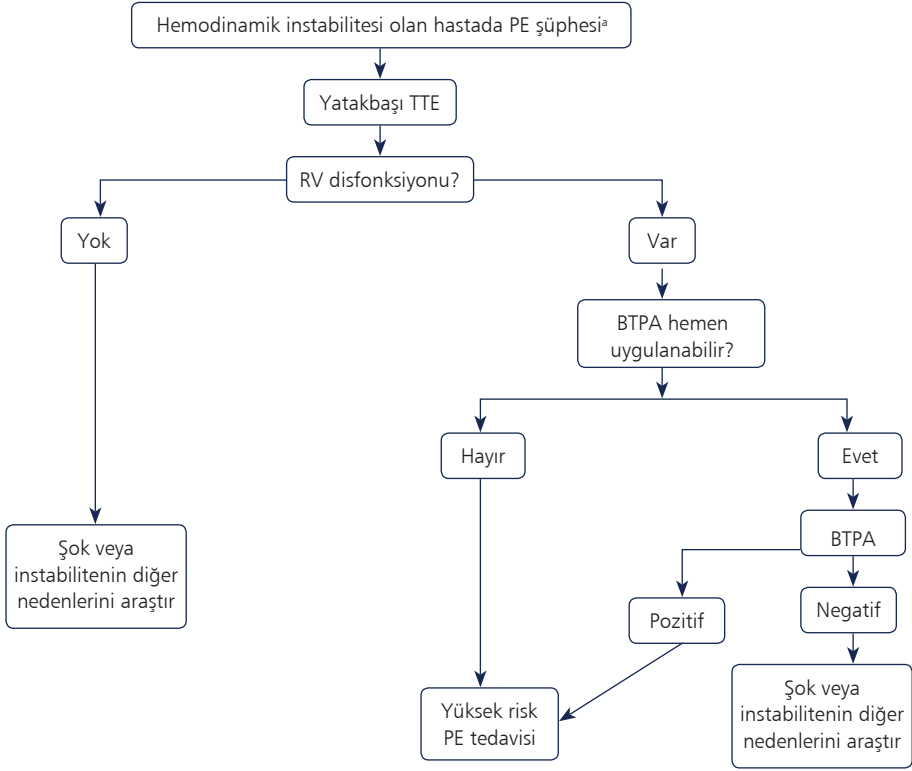
Pulmoner tromboembolizm (PTE) tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak

Tablo 7: Pulmoner emboli tanısında görüntüleme yöntemleri

	Güçlü yönleri	Zayıf yönleri/kısıtlılıklar	Radyasyon durumu
BTPA	<ul style="list-style-type: none"> -Birçok merkezde kısa sürede uygulanabilir -Mükemmel doğruluk -Prospektif çalışmalarda güçlü geçerlilik -Düşük oranda yetersiz sonuç (%3-5) -PE dışlanırsa alternatif tanı sağlayabilir -Sonuç alma süresi kısa 	<ul style="list-style-type: none"> -Radyasyon maruziyeti -İyotlu kontrast maruziyeti İyot alerjisi ve hipertiroidizmde kısıtlı kullanım Hamile ve emziren kadınlarda riskli -Kolay ulaşım nedeniyle aşırı kullanıma eğilim -Subsegmental PE'de klinik elverişliliği belirsiz 	<ul style="list-style-type: none"> -Radyasyon etkili dozu 3-10 mSv -Genç kadınlarda meme dokusunda anlamlı radyasyon maruziyeti
Planar V/P sintigrafisi	<ul style="list-style-type: none"> -Neredeyse hiç kontrendikasyonu yok -Göreceli daha ucuz -Prospektif çalışmalarda güçlü geçerlilik 	<ul style="list-style-type: none"> -Birçok merkezde kısa sürede uygulanabilir değil -Yorumlamada gözlemciler arası değişkenlik -Sonuçlar olasılık oranı üzerinden raporlanmakta -Hastaların %50'sinde yetersiz sonuç -PE dışlandığında alternatif tanı sağlamaz 	<ul style="list-style-type: none"> -BTPA' dan daha düşük radyasyon maruziyeti. -Etkili doz ~ 2mSv
V/P SPECT	<ul style="list-style-type: none"> -Neredeyse hiç kontrendikasyonu yok -Non-diagnostik test oranı en düşük (<%3) -Yüksek doğruluk -İkili yorumlama (PE ve PE değil) 	<ul style="list-style-type: none"> -Teknikler değişken -Tanı kriterleri değişken -PE dışlandığında alternatif tanı sağlamaz -Prospektif çalışmalarla gösterilen geçerliliğe sahip değil 	<ul style="list-style-type: none"> -BTPA' dan daha düşük radyasyon maruziyeti. -Etkili doz ~ 2mSv
Pulmoner anjiyografi	Tarihsel altın standart	<ul style="list-style-type: none"> -İnvaziv işlem -Her merkezde uygulanabilir değil 	<ul style="list-style-type: none"> -En yüksek radyasyon -Etkili doz 10-20 mSv

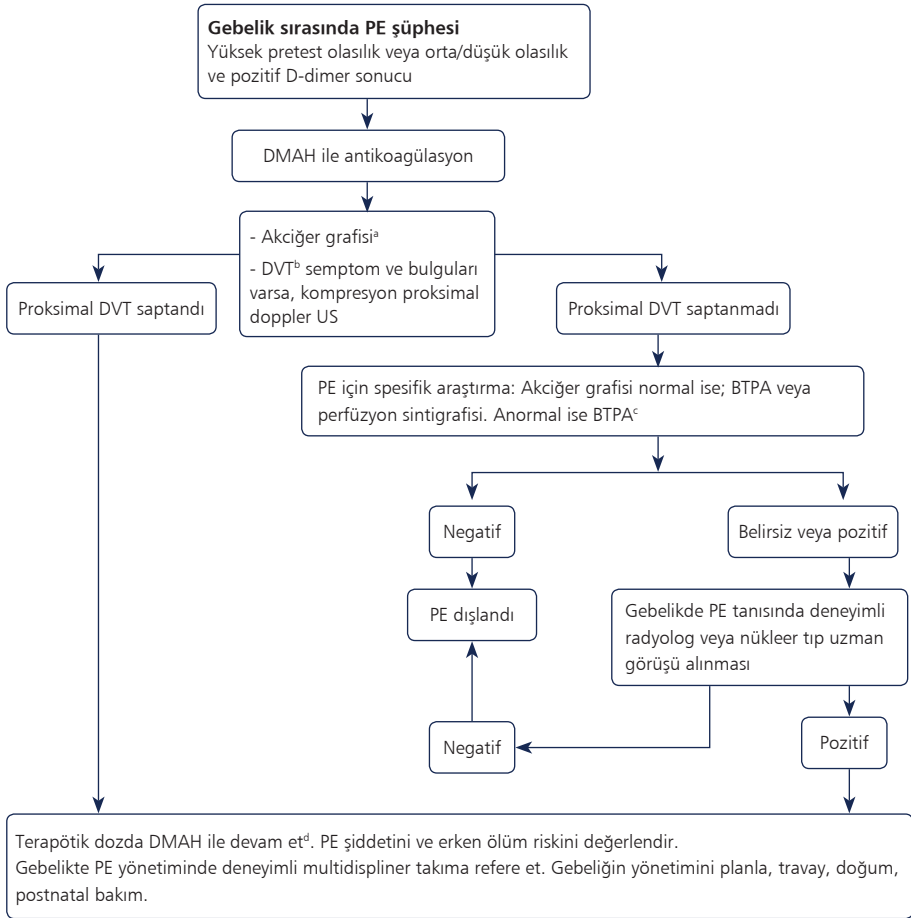
BTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi; mSv: milisieverts; PE: Pulmoner emboli; SPECT: Single-photon emission computed tomography; V/P: Ventilasyon/perfüzyon (akciğer sintigrafisi).

ayrıldılması, tedavi seçeneklerini (antikoagülan/trombolitik) ve prognozu belirler (126,127). O nedenle tedavi seçiminde mortalite açısından risk değerlendirilmesi yapılması gerekmektedir.



Şekil 7: Hemodinamik instabilite ile prezente olan, yüksek-risk pulmoner emboli şüpheli hastalarda tanıl algoritmi. BTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi; PE: Pulmoner emboli; SV: Sağ ventrikül; TTE: Transtorasik ekokardiyografi. ^aHemodinamik instabilite kriterleri için bkz. **Tablo 6**.

2014 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda akut pulmoner emboli hastalarının 30 gün içindeki erken mortalite riskini belirlemek ve tedavi planını ona göre yapmak için yeni bir sınıflama kullanılmaya başlanmıştır (13). Bu sınıflamada yeni olarak mortalite riski orta olan grup 'düşük risk' ve 'yüksek risk' olarak iki alt grupta tanımlanmıştır. Bu sınıflandırmada, hipotansiyon ve/veya şok tablosu ile başvuran hastalar yüksek risk grubunda değerlendirilmektedir. Bu hastalara primer reperfüzyon tedavi (trombolitik tedavi veya pulmoner endarterektomi) önerilmektedir. Mortalite riski orta ve düşük grubun ayırımında pulmoner emboli ciddiyet indeksi (PESI) ve basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi (bPESI) kullanılmaktadır. bPESI'de parametrelerden herhangi biri pozitif olduğunda ölüm riski yüksek olarak değerlendirilmektedir. PESI ve bPESI skorlaması **Tablo 9'**da özetlenmiştir.



Şekil 8: Gebelik sırasında ve post-partum 6 haftaya kadar, pulmoner emboli şüphesinde tanısal yaklaşım ve yönetim. BTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi; DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin; DVT: Derin ven trombozu; PE: Pulmoner emboli; US: Ultrason. ^aEğer akciğer grafisi anormalse, göğüs semptomları için alternatif nedenleri düşün. ^bPelvik venlerdeki DVT kompresyon US ile ekarte edilemeyebilir. Eğer tüm bacak şiş veya pelvik trombozu düşündüren diğer semptomlar varsa, DVT'ünü ekarte etmek için manyetik rezonans venografiyi düşün. ^cBTPA tekniği çok düşük fetal radyasyon maruziyeti olacak şekilde yapılmalı. ^dTedavi öncesi tam kan sayımı ve kreatinin klirensi hesapla. Kanama riskini ve kontrendikasyonların yokluğunu değerlendir.

Pulmoner emboli ciddiyet indeksi skorlarına göre düşük, orta ve yüksek risk grupları **Tablo 6**'da gösterilmiştir. PESI sınıf III-V olanlar orta risk grubunda tanımlanırken, EKO'da sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak enzim pozitifliği olanlar

Tablo 8: Pulmoner emboli tanısında kullanılan yöntemlerin tahmini radyasyon dozları

Test	Tahmini fetal radyasyon maruziyeti (mGy)	Meme dokusuna tahmini maternal radyasyon maruziyeti (mGy)
Akciğer grafisi	<0.01	<0.1
Teknesyum-99m etiketli albumin akciğer perfüzyon sintigrafisi Düşük doz: ~40MBq Yüksek doz: ~200MBq	0.02–0.20 0.20–0.60	0.16–0.50 1.20
Akciğer ventilasyon sintigrafisi	0.10–0.30	<0.01
Bilgisayarlı tomografi anjiyografi	0.05–0.50	3–10

mGy: Milligray; MBq: Megabecquerel.

Tablo 9: PESI ve bPESI skorlaması

Parametre	PESI puanlaması	bPESI
Yaş	İçinde bulunulan her yaş için 1 puan	Yaş > üzeri ise 1 puan
Erkek cinsiyet	10	–
Kanser	30	1
Kronik kalp yetmezliği	10	1
Kronik akciğer hastalığı	10	1
Nabız \geq 110/dk	20	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	30	1
Solunum sayısı >30/dk	20	–
Ateş <36°C	20	–
Bilinç değişikliği	30	–
Arteriyel oksihemoglobin saturasyonu <%90	20	1

PESI Sınıf I: \leq 65 puan, PESI Sınıf II: 66–85 puan, PESI Sınıf III: 86–105 puan, PESI Sınıf IV: 106–125 puan, PESI Sınıf V: >125 puan olarak değerlendirilmektedir.

mortalite riski açısından orta-yüksek risk grubunda gösterilmiştir. Bununla birlikte sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak enzim pozitifliğinin yalnız bir tanesi olanlar veya hiçbirisi olmayanlar mortalite riski orta-düşük risk grubu olarak sınıflandırıl-

Tablo 10: Akut PTE'de hastaların erken mortalite riskine göre sınıflaması*

Erken mortalite riski	Risk parametreleri ve skorlar			
	Şok ya da hipotansiyon varlığı	PESI sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1 ^a	Sağ ventrikül disfonksiyon bulguları ^b	Laboratuvarada kardiyak belirteç pozitifliği ^c
Yüksek	+	(+) ^d	+	(+) ^e
Orta yüksek	-	-	Her ikisi de pozitif	
Orta düşük	-	+	Yalnız bir tanesi pozitif ya da her ikisi de negatif	
Düşük	-	-	İsteğe bağlı değerlendirme yapılırsa; her ikisi de negatif	

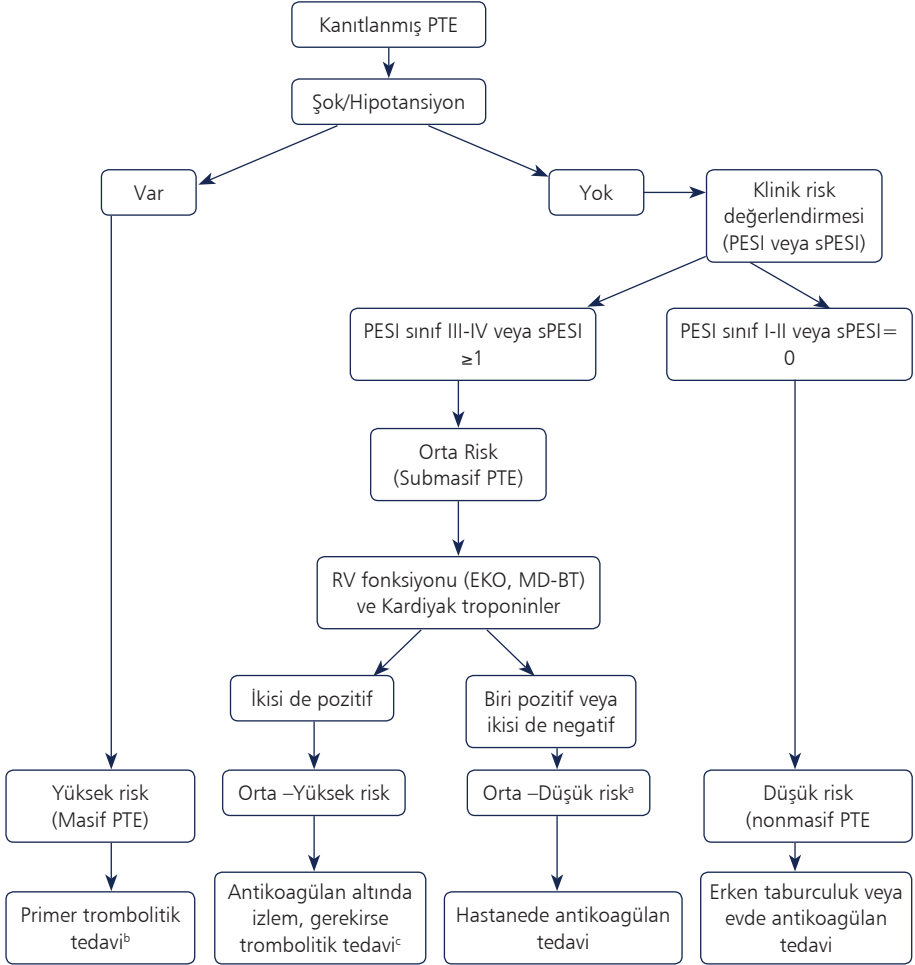
^aPESI Sınıf III-V 30 günlük orta- çok yüksek mortalite riskini göstermektedir; sPESI ≥ 1 yüksek 30 günlük mortalite riskini göstermektedir. ^bEkokardiyografik sağ ventrikül disfonksiyonu sağ ventrikül dilatasyonu ve/ ya da diastolik sağ ventrikül-sol ventrikül çap oranı (çoğu çalışmada eşik değer 0.9 ya da 1.0 olarak belirtilmiştir.), serbest sağ ventrikül duvarın hipokinezi, triküspit yetersizliği ve regürjasyonu veya bunların kombinasyonlarını içerir. Toraks BT anjiyografide enddiastolik kalp odacıklarının değerlendirilmesinde artmış sağ ventrikül/ sol ventrikül çapı (eşik değer 0.9 ya da 1.0). ^cMiyokard hasar belirteçleri (artmış serum troponin I ve T düzeyleri), sağ ventrikül disfonksiyonu sonucu gelişen kalp yetmezliği (artmış serum natriüretik peptid düzeyleri). ^dHipotansiyon ya da şok tablosunda başvuran hastalara PESI, sPESI hesabı ya da kardiyak belirteçlerin değerlendirilmesi önerilmemektedir. ^ePESI sınıf I-II, ya da sPESI 0 olup, kardiyak belirteç yüksekliği olanlar ya da sağ ventrikül disfonksiyonu olanlar orta-düşük risk grubunda yer almaktadır. Bu durum PESI değerlendirmesinden öncesi kardiyak belirteç düzeyi çalışılmış ya da sağ ventrikül fonksiyonlarının görülmüş olması durumunda olabilmektedir.

*2014 Avrupa Kardiyoloji Topluluğu Pulmoner Embolinin Tanısı ve Yönetimi Rehberi'nden alınılanmış ve uyarlanmıştır.

miştir (13). Bu alt sınıflama hastalarda trombolitik tedavi kararını etkilemektedir. 2014 ESC kılavuzunda, mortalite riski orta-yüksek risk grubuna trombolitik tedavi önerilmektedir.

Tablo 10'da ilk 30 günlük kötü prognoz için klinik risk düzeyleri tanımlanmaktadır. "Riske göre tedavi stratejileri"bu sınıflamaya göre önerilmiştir. Şok veya hipotansiyon nedeniyle hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar, doğrudan yüksek riskli gruba girerler. PTE kanıtlandığında doğrudan reperfüzyon tedavisi uygulanır. Hipotansiyon veya şok saptanmayan hastalarda tanı konulduktan sonra ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. PESI veya sPESI testleri ile düşük ve orta riskli hastalar belirlenir. PESI sınıf I-II veya sPESI=0 hesaplanan hastalar düşük riskli olarak, PESI sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1 bulunan hastalar orta riskli olarak belirlenir. Orta riskli (submasif PTE'li) hastalar içinde sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak biyobelirteçleri pozitif olanlar, yüksek riskli grupta yer alır. Erken kötü prognoz için orta-yüksek riskli olan bu grubun, antikoagülan altında yakından izlenmesi ve hemodinamik

bozukluk bulguları saptandığında kurtarıcı reperfüzyon tedavisi uygulanması önerilmektedir (**Şekil 9**).



Şekil 9: Risk değerlendirmesine göre önerilen tedavi stratejisi. ^AEKO veya MD-BT’de sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu bulunmamasına rağmen tek başına kardiyak belirteçleri yüksek olan hastalar yakından izlenmeli ve orta-düşük risk grubunda yer almalıdırlar. ^BGereken durumlarda alternatif olarak cerrahi/kateter embolektomi±lokal trombolitik uygulanır. ^Cİzlemede hemodinamik dekompanasyonun klinik bulguları saptandığında hızla trombolitik tedavi uygulanmalıdır. Bu durumda kanama riski yüksek ise, sistemik trombolizis yerine alternatif olarak cerrahi embolektomi veya perkütan girişimsel kateter teknikleri ile tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir.

Pulmoner Embolide Antikoagulan Tedavi

Derin ven trombozu ve pulmoner emboli, venöz tromboemboli formlarıdır. VTE, ciddi morbidite ve mortaliteye sahiptir. Pulmoner tromboembolide antikoagulan tedavinin amacı yeni trombüs oluşumunun ve mevcut trombüsün büyümesinin engellenmesidir. Antikoagulan tedavinin bir an önce başlanması nüksü ve mortaliteyi azaltır (128). Antikoagulan ilaçlar; standart (fraksiyone olmamış) heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), parenteral direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid, K vitamini antagonistleri (KVA) ve yeni oral antikoagulanlardır (YOAK).

Antikoagulan ilaçlar direkt, indirekt antikoagulanlar, parenteral ve oral antikoagulanlar olarak sınıflandırılabilir. Direkt antikoagulanlar trombin ve faktör Xa'yı hedef alarak etkilerini gösterirken, indirekt antikoagulanlar etkilerini antitrombin potansiyelize ederek gösterirler (129).

Günümüzde klinik kullanımı olan paranteral indirekt antikoagulanlar; fraksiyone olmamış heparin (unfractionated heparin "UFH"), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), fondaparinux ve danaparoid'dir. Parenteral direkt antikoagulanlar olarak hirudinler, bivalirudin ve argotroban sayılabilir. Oral antikoagulanları da direkt/indirekt olarak sınıflama gerekirse, indirekt antikoagulan K vitamini antagonisti olan varfarindir. Klinik kullanımı olan oral direkt antikoagulanlar ise dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban'dır.

Paranteral İndirekt Antikoagulanlar

Fraksiyone Olmamış Heparin

Fraksiyone olmamış heparin, antikoagulan aktivitesini antitrombin (AT) ile etkileşerek gösterir. Heparin, AT ile bağlanarak, trombin (FIIa) ve diğer koagülasyon enzimlerinin (FXIIa, FXIa, FXa ve FIXa) prokoagulan aktivitesini geri dönüşümsüz olarak inhiber eder.

Antikoagulan etkisinden bağımsız bir mekanizma ile trombositler ve endotel hücrelerini etkileyerek heparinle tetiklenen kanamaya neden olabilir. İn vitro olarak trombositlere bağlanarak trombosit agregasyonunu indükleyebilir veya inhibe edebilir. Antikoagulan etkilerine ek olarak, vasküler düz kas proliferasyonuna neden olur. Ayrıca osteblast oluşumunu inhibe ederken, osteoklastları aktiveştirir (130).

Oral absorpsiyonu yoktur. Bu nedenle intravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Subkutan uygulamada biyoyararlanım daha düşük olduğu için bu yol tercih edilecekse doz intravenöz uygulamadan yüksek tutulmalıdır. Heparin intravenöz olarak bir defada yükleme dozu verildikten sonra sürekli i.v. infüzyon şek-

linde uygulanması tercih edilir. Plazma yarılanma ömrü doza bağlı olarak 30 ile 150 dakika arasında değişir (130). Heparinin etkinliği dozuna bağlıdır. Önerilen kiloya göre uygulamadır. Başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin i.v. bolus uygulanır. Ardından, 18 IU/kg/saat hızında %5'lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir. İnfüzyon pompası veya doz ayarlayıcı set en uygun kullanım yöntemidir.

Venöz tromboembolizm tedavisinde subkutan uygulama tercih edilecekse aşağıdaki iki farklı yöntemle verilebilir:

- 1) 5000 IU i.v. bolusu takiben subkutan 2x1, 250 IU/kg veya
- 2) 333 IU/kg subkutan başlangıç dozunu takiben yine subkutan 2x1, 250 IU/kg (3).

Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagülan etkisi ve kanama riski, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile yakından izlenmelidir (131) (**Tablo 11**).

Ayrıca, beraberinde fibrinolitik ajan verilmesi, yakın tarihli cerrahi, travma, invaziv girişimler ve eşlik eden hemostatik defektlerin kanama riskini artırdığı unutulmamalıdır (130). Özellikle toplam günlük doz 35000 IU aştığında kanama riski belirgin olarak artmaktadır. aPTT'nin normal değeri 25–35 saniyedir. Heparin için önerilen "hedef aPTT değeri", hastanın tedavi öncesi değerinin 1.5–2.5 katı olmasıdır (131). Heparine verilen antikoagülan yanıt kişiler arasında farklılıklar gösterebileceği için aPTT istenen düzeye çıkana kadar ilk 24 saat boyunca "her altı saatte bir" ölçüm yapılmalıdır. aPTT düzeyine göre heparin dozu **Tablo 7**'ye göre ayarlanmalıdır (131). aPTT istenen düzeye ulaştıktan sonra günlük ölçümlere geçmelidir. Subkutan UFH uygulamasında monitorizasyona gerek yoktur.

Tablo 11: Vücut ağırlığına göre fraksiyone olmamış heparin uygulaması	
Durum	Heparin dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg/saat infüzyon
aPTT <35 sn (1.2 x kontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat artır
aPTT: 35-45 sn (1.2-1.5 x kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat artır
aPTT: 46-70 sn (1.5-2.3 x kontrol)	Heparin dozlarında değişiklik yapma
aPTT: 71-90 sn (2.3-3.0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt
aPTT: >90 sn (>3.0 x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt

Tablo 12: Heparin tedavisinin kontrendikasyonları

Göreceli kontrendikasyonlar	Kesin kontrendikasyonlar
Hemorajik diyatez	Heparin sodyuma aşırı duyarlılığı olan hastalarda
Malign hipertansiyon	Dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda
Peptik ülser	İntrakranial kanama kuşkusunda
Göz cerrahisi	Ağır trombositopeni (<50.000/mm ³) varlığında
Epidural anestezi	Heparine bağlı trombositopeni öyküsü varlığı
Beyin cerrahisi operasyonu geçirilmiş olması	

Hastada önerilen aPTT değerine ulaşılabilmesi için kilodan bağımsız >35000 IU/gün heparin gerekmesi “heparin direnci” olarak tanımlanır. Nedenleri arasında artmış heparin klirensi, heparin bağlayan proteinlerde artış, antitrombin eksikliği, fibrinojen ve faktör VIII düzeyinde artış sayılabilir. Bu olgularda, aPTT düzeyi subterapötik düzeylerde kalırken, plazma heparini hedeflenen düzeydedir. Heparin direnci kuşkusunu olan hastalarda heparin dozunun aPTT değerleri ile değil de plazma heparin düzeyleri (anti-faktör Xa konsantrasyonunu 0.35–0.7 U/ml olacak şekilde) ile kontrol edilmesi daha doğru bir yaklaşımdır. Bu durumda, heparin bağlayıcı proteinlere daha az bağlanmalarından dolayı heparin yerine DMAH’ler tercih edilebilir (128).

Heparinin en sık görülen yan etkisi kanamadır. Kanama dışında immün aracılı trombosit aktivasyonuna neden olarak heparine bağlı trombositopeni (HBT), kemik metabolizmasına olan etkisiyle 1 aydan uzun süren kullanımlarda osteoporoz, cilt nekrozu, alopesi ve hipersensitivite reaksiyonuna neden olabilir. Tedavi sırasında transaminaz yüksekliği görülebilir. Heparin tedavisinin ilk 2–5 gününde asemptomatik, kısa süreli, hafif ve geçici bir trombositopeni gelişebilir. HBT’den ayırıcı tanısı yapılması gereken bu durum benign trombositopeni olarak da isimlendirilir ve heparinin kesilmesini gerektirmez (129). Heparin hamilelikte ve laktasyonda kullanılabılır.

Heparin, sodyuma aşırı duyarlılığı olan hastalarda, ağır trombositopeni varsa, dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda ve intrakraniyal kanama kuşkusunda heparin mutlak olarak kontrendikedir (Tablo 12).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Düşük molekül ağırlıklı heparinler, heparinin enzimatik veya kimyasal depolimerizasyonu ile elde edilirler. Makrofaj ve endotel hücrelerine daha az bağlanmaları nedeniyle UFH’ya göre plazma yarı ömürleri daha uzundur. Ayrıca platelet ve platelet

Tablo 13: Ülkemizde bulunan VTE tedavisinde etkinliği kanıtlanmış DMAH ve terapötik dozları

DMAH	Doz
Enoksaparin	1 mg/kg 2x1 veya 1.5 mg/kg 1x1
Dalteparin	100 IU/kg 2x1 veya 200 IU/kg 1x1
Nadroparin	85.5 IU/kg 2x1 veya 171 IU/kg 1x1
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat

faktör 4'e de daha az bağlanmaları nedeniyle DMAH'ler ile HBT görülme olasılığı daha düşüktür. Yine osteoblastlara daha az bağlanmaları nedeniyle de kemik kaybına daha az neden olurlar (128,130).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler, UFH gibi antikoagülan etkilerini antitrombin aracılı yaparlar ancak daha kuvvetli faktör Xa inaktivasyonuna neden olurlar. UFH'nın anti-Xa:anti-IIa etkinlik oranı 1:1 iken DMAH'de bu oran 2:1 ile 4:1 arasında değişmektedir (130).

Fraksiyone olmamış heparin ile karşılaştırıldığında DMAH'lerin biyoyararlanımları daha iyi, yarılanma süreleri ise daha uzundur (2–4 kat). Klirensinin hemen çoğu böbrekten olması nedeniyle, böbrek yetmezlikli hastalarda yarılanma ömrü uzar (130). Bu durum artmış kanama riski ile ilişkili olduğu için kreatinin klerensi <30 mL/dk olan hastalarda DMAH yerine UFH kullanımı önerilmektedir. Eğer kullanımları kaçınılmazsa bu olgularda anti-Xa monitorizasyonu veya %50 doz azaltımı önerilmektedir (130,132,133).

DMAH'ler protrombin zamanı (PZ) ve aPTT'de herhangi bir uzamaya yol açmaları nedeniyle kullanımları sırasında monitorizasyona gerek yoktur (128,130).

VTE tedavisinde DMAH'ler subkutan yolla ve dozu kiloya göre ayarlanarak uygulanırlar. Genellikle günde iki kez verilmekle birlikte günde tek doz uygulanan preparatları da mevcuttur. Ülkemizde bulunan VTE tedavisinde etkinliği kanıtlanmış DMAH'ler ve tedavi dozları **Tablo 13'**de verilmiştir.

Fraksiyone olmamış heparin ile DMAH'ler arasında hemorajik komplikasyonlar ve mortalite açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (134,135). Son yayınlarda ise majör kanama ve nüks açısından DMAH'lerin daha avantajlı olduğu görülmüştür (133). DMAH'ler hamilelik dönemi ve emziren annelerde güvenle kullanılabilirler.

Heparine Bağlı Kanama

Heparinin en sık görülen yan etkisi kanamadır. Majör kanama komplikasyonu %0–2

arasındadır (136). aPTT'nin aşırı uzaması, son bir ay içinde ameliyat öyküsü, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, ciddi trombositopeni, antiplatelet tedavisi (aspirin, klopidogrel) gibi durumlarda kanama riski yüksektir. Heparin antidotu olan protamin sülfat, UFH'nin tamamını, DMAH'lerin ise ancak %30–70'ini nötralize edebilir. Protamin sülfat ile son 60–90 dakikada verilen UFH dozu nötralize edilir. Protamin sülfat bir kerede 50 mg.'ı aşmayacak şekilde ve 10–30 dakikada yavaş intravenöz injeksiyon veya serum fizyolojik içinde infüzyon (>1 saat) şeklinde verilir. Gerekirse enjeksiyon en az 10 dakika sonra tekrarlanabilir. Her 100 IU UFH için gereken protamin sülfat dozu; heparin kesildikten sonraki 30 dakika içinde uygulanacaksa 1–1.5 mg, 30–60 dakika içinde verilecekse 0.5–0.75 mg, 60–120 dakika arasında 0.25–1.375 mg'dır (137). Protamin sülfat 5000 IU/5 ml'lik ampullerde bulunur. İlacın 1000 IU'si 10 mg protamin HCl içermektedir. DMAH'e bağlı gelişen kanamalarda, eğer doz son sekiz saat içerisinde verilmişse 100 anti-faktör Xa'sına karşılık 1 mg protamin verilerek nötralize edilir (1 mg enoksaparin yaklaşık 100 anti-faktör Xa IU taşır). Eğer doz sekiz saatten daha önce verildiyse daha düşük doz protamin kullanılır. Protamin sülfat hipotansiyon ve anafilaksiye neden olabilir, bu nedenle yavaş uygulanmalıdır. Protamin allerjisi olan hastalarda heparin antagonisti olarak, 5 mg/kg toluidin mavisi İ.V. yavaş olarak veya 0.2–0.3 gr oral yolla kullanılabilir (138).

Heparine Bağlı Trombositopeni

Heparin tedavisinin ilk 2–5 gününde asemptomatik, kısa süreli, hafif ve geçici bir trombositopeni gelişebilir. Benign trombositopeni olarak tanımlanan bu durumda heparinin kesilmesi gerekmez. Hastaların %1–5'inde ise uygulamaya başladıktan sonraki 5–15 gün içinde heparine bağlı immün trombositopeni (HBT) gelişir. Olguların üçte birinde, mevcut VTE ilerler veya yeni venöz ve arteriyel trombüsler oluşur (139). Bu nedenle heparin tedavisinin 3–5. günler arasında trombosit sayımı yapılır. Üçüncü günden sonra heparin infüzyonu kesilene kadar 2–3 günde bir, son üç ay içinde heparin almış olanlarda 24. saatten itibaren trombosit sayımı istenir. Trombosit sayısının tedavi öncesi değerinin %50'sinin altına indiği veya trombosit sayısının 100000/mm³ altına düştüğünde bu tablodan kuşku kullanılmalıdır. Kesin tanı için platelet faktör 4-heparin kompleksine karşı gelişen IgG varlığı araştırılır. Trombosit sayısı düştükçe prognoz daha kötüleşir. Mortalite oranı %20–30 arasındadır (140).

Heparine bağlı trombositopeni saptandığında heparin derhal kesilmelidir. Varfarin, heparine bağlı trombositopeni olgularında tek başına kullanılmamalıdır. Bunun ana nedeni, protein C azalmasına bağlı hiperkoagülabiliteye neden olmasıdır. DMAH'ler daha az sıklıkta trombositopeniye neden olmalarına rağmen UFH ile

çapraz reaksiyona girebildiklerinden dolayı HBT olgularında kullanılmaları önerilmez (141). Antikoagülasyon için direkt trombin inhibitörleri; hirudin (lepirudin) ve danaparoid sodyum kullanılır. Lepirudin, 400 µg/kg intravenöz yavaş enjeksiyonu takiben, 150 µg/kg/saat infüzyon şeklinde uygulanır. Daha sonra aPTT oranı 1.5–2.5 olacak şekilde ve saatlik doz 16.5 mg'ı geçmeyecek şekilde devam edilir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Direkt trombin inhibitörlerinin bulunmadığı durumlarda fondaparinux kullanılabilir (142). İlk aşama tedaviden sonra trombosit sayısı normal değerlere ulaştığında tedaviye varfarin eklenir. Ardışık iki gün INR değeri 2–3 arasında bulunduğunda antikoagülan tedaviye tek başına varfarin ile devam edilir.

Parenteral Direkt Antikoagülanlar

Hirudin

Direkt trombin inhibitörüdür. İki rekombinant formundan biri olan Lepirudin Kuzey Amerikada HBT tedavisinde, diğeri olan Desirudin ise Avrupa'da ve Amerika'da kalça cerrahisi sonrası tromboprolaksi endikasyonu ile ruhsatlandırılmıştır. Kreatinin klerensi <60 mL/dk olan olgularda doz azaltılmalı ve ciddi böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Lepirudin kullanan hastaların %40'ında hirudine karşı antikorlar geliştiği için daha önce hirudinlerle tedavi edilen hastalarda tekrar hirudin uygulanması tavsiye edilmez (130). Hirudin türevleri ülkemizde bulunmamaktadır.

Bivalirudin

Parenteral direkt trombin inhibitörü olan bivalirudin bir hirudin analogudur. Genellikle HBT gelişmiş ancak koroner perkutan girişim gerektiren hastalarda heparine alternatif olarak kullanılmaktadır (130). Ülkemizde bulunmamaktadır.

Argatroban

Argatroban bir parenteral direkt trombin inhibitörüdür. Hepatik disfonksiyona sahip hastalarda doz ayarlaması gerekirken; böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur (143). Yapılan faz III çalışmalarından sonra 2000 yılında Argatroban US Food and Drug Administration (FDA) tarafından heparin ilişkili trombositopeni (HİT) gelişen hastalarda tromboz profilaksi ve tedavisinde endikasyon almıştır. HIT tedavisinde 2 mcg/ kg/dk dan infüzyon başlanarak aPTT 1.5–3 katı olarak şekilde doz ayarlaması yapılarak kullanılır. Ülkemizde bulunmamaktadır.

Oral İndirekt Antikoagülanlar

Varfarin

Varfarin, K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] sentezlerini inhibe ederek antikoagülan etki gösterir (128). Gastrointestinal emilimi yüksektir ve oral alımından 90 dakika içinde maksimum kan konsantrasyonuna ulaşır. Doz yanıt ilişkisi varfarin absorpsiyonu, farmakokinetiği ve farmakodinamiğini etkileyen genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişir (144).

Etkin antitrombotik etki için protrombin (Faktör II) seviyesinin düşmesi gereklidir. Protrombinin yarı ömrü 60–72 saat olması nedeniyle varfarinin en az 5 gün boyunca parenteral bir antikoagülanla birlikte kullanılması gereklidir (144). Yani UFH veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye varfarin eklenmesi, en az 5 gün birlikte kullanılması, INR'ye göre etkin varfarin dozuna ulaşıldıktan sonra parenteral tedavinin kesilerek sadece varfarinle antikoagülasyona devam önerilmektedir (144). Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek olgularda, oral antikoagülanlar daha geç dönemde tedaviye eklenebilir (130). Başlangıç olarak 5 mg/gün dozunda verilmesi önerilmektedir. Ek bir hastalığı bulunmayan ayaktan takip edilebilecek hastalarda varfarin ilk 2 gün 10 mg dozunda verilir; ardından INR tabikine göre doz ayarlanması yapılır (144). Önerilen INR'nin 2–3 arasında olmasıdır. INR değeri istenen aralığa ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır (138). Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, konjestif kalp yetmezliği olanlarda, sık diyare olduğunda, diyetle K vitamini alımı arttığında (yeşil yapraklı sebze ağırlıklı diyet) veya azaldığında bu değerlendirmeler daha kısa aralıklarla yapılmalıdır (128). Varfarin kanama dışında, daha nadir olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, alopesi, dermatit ve ürtiker yapabilir. Varfarin plasentadan kolayca geçebilir ve teratojendir, bu nedenle gebelikte kullanımı kontrendikedir.

Emziren annelerde oral antikoagülanlar süte geçerler fakat bebekte kanama riski oluşturmazlar. Protein C eksikliği olan olgularda, 10 mg/gün ve üzeri dozda verildiğinde ciltte nekroz oluşturabilir.

Varfarinin pek çok ilaç ve besinle etkileşimi olduğu unutulmamalı ve hastalarda bu konuda uyarılmalıdır (128). Etkinliğini artıran ilaçlar arasında makrolidler, penisilin G, sefalosporinler, kloramfenikol, florokinolonlar gibi antibiyotikler; fluksetin, sertralin gibi antidepresanlar; antifungaller; fenitoin valproat gibi antikonvülzanlar; H2 resptör blokerler; proton pompa inhibitörleri; klofibrat, simvastatin gibi hipolipidemikler; asetaminofen, aminosalisilik asit, aspirin, diklofenak gibi nonsteroid

antiinflamatuvarlar; prednizolon; siklofosamid ve E vitamini sayılabilir. Etkisini azaltanlar arasında ise, alkol, rifampin, griseofulvin, karbamazepin, haloperidol, atorvastatin-pravastatin gibi hipolipidemikler, azatiopürin, metimazol- propiltiourasil gibi antitiroid ilaçlar, barbitüratlar, C vitamini (yüksek doz), K vitamini sayılabilir (128). Ayrıca Acı ağaç, Anason, At kestanesi, Bohça otu, Çarkifelek çiçeği, Çemen, Dağ kestanesi, Frenk inciri, Isırgan otu, Karahindiba, Kaşıkotu, Kereviz, Kırmızı biber, Kırmızı yonca, Maydanoz, Melekotu, Melilot, Meyan kökü, Papatya, Parmakotu, Sinameki, Su rezenesi, Su yoncası, Tatlı yonca, Yabani turp, Yabani havuç, Yabani kıvrıkcık salatası, Yonca, Zargan gibi bitkiler doğal kumarin içerdiği için etkinliğini artırabileceği akılda tutulmalı ve dengeli olarak tüketilmeleri önerilmelidir (128).

Yeni Oral Antikoagülanlar

Kanıtlanmış etkisi ile beraber 60 yıllık dostumuz olan varfarin; farmakolojik olarak çok sayıda besin ve ilaçla etkileşmesi, dar tedavi aralığında tutabilmek için uluslararası normalize protrombin zaman oranı (INR) takipli doz düzenlemesi gerektirmesi nedeni ile kullanılması zor bir ilaçtır. Bu nedenle tedavi doz aralığı izlemi gerektirmeyecek, ilaç-besin etkileşimi en az düzeyde tutulacak ama en az varfarin kadar etkili olacak yeni oral antikoagulan (YOAK)'lar, tedavi klavuzlarında ve günlük pratik uygulamalarda yerlerini almışlardır. Bunlar vitamin K antagonisti olan varfarinin aksine direk faktör IIa (trombin) inhibitörü olan dabigatran eteksilat ve direk faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban ve endoksabandır.

Yeni oral antikoagülanların etki mekanizmasının varfarin ile aynı olmaması klinik kullanımda bazı farklılıklara neden olmaktadır (**Tablo 14**). Yeni ajanlar etkilerini doğrudan trombin ya da faktör Xa üzerinden gösterirken, varfarinin, vitamin K bağımlı faktörlerin etkilerini azaltması dolaylıdır. Bu nedenle ilaçlar arasında farklı farmakodinamik özellikler ortaya çıkmaktadır (**Tablo 14**).

Rivaroksaban

Klinik kullanım onayı alan ilk oral direkt Faktör Xa inhibitörüdür. Kalça ve diz replasman sonrası VTE profilaksisinde, nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi, akut DVT ve PE tedavisinde FDA tarafından onayı mevcuttur.

Einstein-PE çalışmasında DVT'si olan veya olmayan 4832 PE hastası incelenmiştir (145). Bu çalışmada bir grup rivaroksaban almış, diğer grup ise düşük molekül ağırlıklı heparin veya fondaparinux sonrası varfarin tedavisi almıştır. Primer sonlanım noktası olan nüks VTE gelişmesi rivaroksaban grubunda %2.1, standart tedavi alan grupta ise %1.8 olarak saptanmıştır. Bu sonuç ile akut PE hastalarında rivaroksaban

Tablo 14: Varfarin ve yeni oral antikoagülanların klinik farmakolojik özellikleri

Özellik	Varfarin	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Mekanizma	Vit K epoksit-redüktaz	Faktör IIa	Faktör Xa	Faktör Xa	Faktör Xa
Ön ilaç	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
Biyoyararlanım (%)	>95	6,5	>80	50	45
Metabolizması	Karaciğer CYP3A4	Karaciğer, P-gp	Karaciğer, CYP3A4, P-gp	Karaciğer, CYP3A4, Pgp	Karaciğer CYP3A4
Plazma proteinine bağlanma (saat)	97	34-35	92-95	87	%40-59
Yarı ömrü (%)	40	12-17	5-9	10-14	5-11
Eliminasyonu	%92 renal	%80 renal %20 hepatik	%33 renal %33 hepatik %33 inaktif	%27 renal %73 hepatik	%35 renal %65 hepatik
İlaç etkileşimi	CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4	P-gp indükleyiciler / inhibitörleri	CYP3A4 ve P-gp indükleyiciler/ inhibitörleri	CYP3A4 ve P-gp indükleyiciler / inhibitörleri	CYP3A4 ve P-gp indükleyiciler/inhibitörleri
Diyet etkileşimi	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
Doz	Değişken	Sabit	Sabit	Sabit	Sabit
Monitorizasyon	INR	Gerek yok	Gerek yok	Gerek yok	Gerek yok
Kesildikten sonra etki süresi	Uzun	Kısa	Kısa	Kısa	Kısa
Antidotu	Vit K	İdarusizumab*	Adnexanet alfa*	Adnexanet alfa*	Adnexanet alfa*
Hemodiyaliz ile eliminasyonu	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır

CYP: Sitokrom, INR: Uluslararası Normalizasyon Oranı * Ülkemizde yok.

tedavisi standart tedavi kadar etkili bulunmuştur. Bununla beraber rivaroksaban grubunda daha az majör kanama olayı meydana gelmiştir. Einstein-PE ve Einstein-DVT hastalarının birleşik analizi sonucunda 8282 hasta incelenmiş ve majör kanama rivaroksaban grubunda %1 olarak saptanırken, standart tedavi grubunda %1.7 olarak bulunmuştur (146). Ayrıca bu bileşik analizde kanser hastaları, büyük pıhtısı olan hastalar, rekürren VTE öyküsü olan hastalar ve frajil hastalarda (ileri yaş, orta-ağır renal bozukluk veya düşük vücut kitle indeksi) rivaroksaban etkinliği ve güvenilirliği standart tedavi ile benzer bulunmuştur.

Rivaroksabanın uzun süreli etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı Einstein-Extension çalışmasında 6–12 aylık rivaroksaban tedavisinin plasebo ile etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmış ve rivaroksaban grubunda %1.3 rekürrens saptanırken plasebo grubunda %7.1 rekürrens saptanmıştır (147). Ancak major kanama olayları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Kalça ve diz replasman sonrası tromboprolaksi için günde 10 mg önerilmektedir. Akut PE ve DVT tedavisinde ilk üç hafta günde iki defa 15 mg ve ardından günde tek doz 20 mg kullanılması önerilmektedir. **Tablo 15**'de rivaroksaban ve diğer YOAK'ların kullanım dozları görülmektedir.

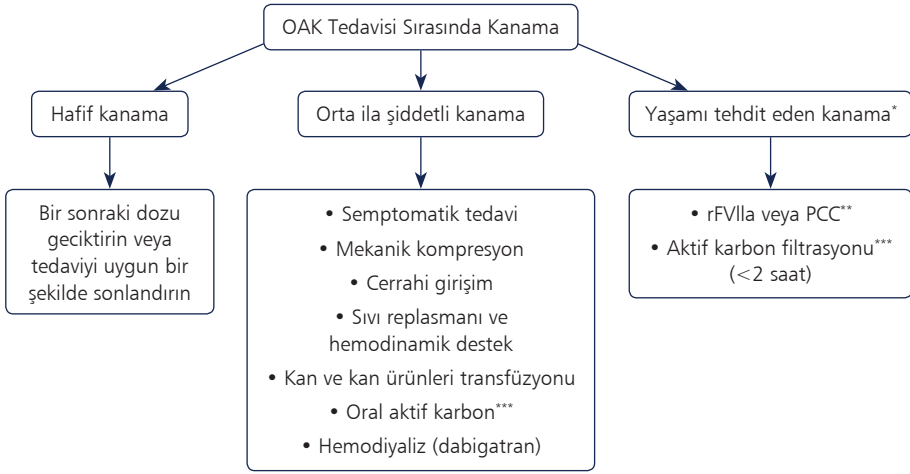
Rivaroksabanın yarı ömrü 12–13 saattir. Hem hepatik, hem de böbrek yoluyla atılır. Ketokanazol, ritonavir, klaritromisin, flukonazol ve eritromisin gibi ilaçlar, rivaroksabanın metabolize olduğu CYP3A4 enzim sisteminine etkileri nedeniyle birlikte kullanıldıklarında rivaroksabanın kan düzeyini yükseltirler ve kanama riski artar. Antiplatelet ajanlarla beraber kullanımı önerilmemektedir. Diğer yandan rifampisin, karbamezin, fenitoin ve fenobarbital etkisini azaltırlar. Kısmen böbrek yoluyla atılır.

Tablo 15: VTE tedavisindeki direkt oral antikoagülanların kullanım dozları

	Akut Tedavi*	Tedaviye Devam**	Uzamış Tedavi***
Dabigatran	DMAH veya unfraksiyone heparin	Dabigatran 150 mg günde 2 kere	Dabigatran 150 mg, günde 2 kere
Rivaroksaban	15 mg günde 2 kere	20 mg günde bir kere	20 mg günde 1 kere
Apiksaban	10 mg günde 2 kere	5 mg günde 2 kere	2.5 mg günde iki kere
Edoksaban	DMAH veya unfraksiyone heparin	Edoksaban 60 mg günde 1 kere	Edoksaban 60 mg, günde 1 kere

*Akut VTE tanısı konduktan sonra tedaviye ilk başlandığı süreden itibaren farklı çalışmalara göre 5–21 gün.

Akut VTE başlangıç tedavisinden sonra farklı çalışmalara göre 3–12 ay. *İlk 3-12 aylık tedaviden sonraki farklı çalışmalara göre 6–36 aylık dönem. DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin.



Şekil 10: Yeni oral antikoagülan alan hastada kanama yönetimi. *Ölümcül kanama, semptomatik intrakraniyal kanama, hemoglobin değerinde en az 5 g/dL azalmaya yol açan kanama, en az 4 ünite tam kan veya kan ürünleri transfüzyonuna neden olan, intravenözotropik ajanların kullanılmasını gerektirecek kadar hipotansiyona yol açan kanama, cerrahi girişime ihtiyaç duyulan kanama. **PCC: Protrombin kompleks konsantresi; rFVIIa: Rekombinant Faktör VIIa; ***Klinik deneyim olmayan teorik yaklaşım.

diği için, kreatin klerensi <50 ml/dk olan hastalarda 15 mg/gün idame dozu önerilmektedir. Kreatin klerensi <15 ml/dk olan hastalarda ise kullanımı kontrendikedir. Etkinlik monitorizasyonuna gerek yoktur (128,144).

Rivaroksaban alımı sırasında gelişebilecek bir kanamada, etkisini nötralize edecek spesifik antidotu 'Andexanate alfa'dır (23). Henüz ülkemizde kullanıma girmemiştir. Aktif kanama durumunda taze donmuş plazma, aktive protein kompleks konsantresi kullanılması önerilmektedir (148) (Şekil 10). Gebelikte ve emzirme döneminde kullanımı ile ilgili yeterli çalışma olmadığından bu olgularda kullanılmamalıdır (145,146).

Diğer Antikoagülanlar İle Geçişi Nasıl Yapılmalı?

Warfarin kesilmesinden sonra INR <2 olduğunda rivaroksaban başlanmalıdır. Rivaroksabandan warfarine geçişte ise CrCl >50 ml/dk ise rivaroksaban kesilmeden 4 gün önce, CrCl 30–50 ml/dk ise rivaroksaban kesilmeden 3 gün önce, CrCl 15–30 ml/dk ise rivaroksaban kesilmeden iki gün önce warfarin tedavisine başlanmalıdır (149).

Perioperatif Dönemde Yaklaşım

Perioperatif dönemde YOAK ilaç tedavisine ne zaman ara verileceği konusunda en belirleyici faktörler hastanın böbrek işlev kapasitesi, operasyon kanama riski ve yeterli lokal kanama kontrolünün yapılabilirliğidir. CrCl >50 ml/dk olan hastalarda standart kanama riski içeren işlemlerden (kolonoskopi, komplike olmayan laparoskop ve spinal kanal dışındaki aspirasyonlar) 24 saat önce rivaroksaban kesilmelidir. Eğer CrCl <50 ml/dk ise en az 48 saat önce kesilmelidir (150). Yüksek kanama riski içeren işlemlerden önce CrCl >50 ml/dk olan hastalarda ise 48 saat önce rivaroksaban kesilmelidir. Eğer CrCl <50 ml/dk ise en az dört gün önce kesilmelidir (150). Postoperatif dönemde kanama kontrolü sağlandıktan sonra en erken dönemde YOAK ilaç tedavisinin yeniden başlanması önerilmektedir. Etkilerinin hızlı sonlanması ve yeniden başladığında 2 saat içinde etkinliklerinin ortaya çıkması dolayısıyla, perioperatif dönemde intravenöz heparin ya da ciltaltı düşük molekül ağırlıklı heparin ile köprüleme tedavisi gerekmemektedir.

Apiksaban

Direk oral faktör Xa inhibitörüdür. AMPLIFY çalışmasında etkinliği araştırılmıştır (151). Apiksaban ile 7 gün günde iki kez 10 mg oral olarak tedaviye başlanarak günde iki kez 5 mg oral olarak devam edilmiş ve sonuçlar enoksaparin tedavisinden sonra warfarin alan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktası olan DVT veya PE nüskü apiksaban grubunda %2.3 olarak görülürken, standart tedavi grubunda %2.7 olarak saptanmıştır. Majör kanama apiksaban grubunda %0.6 olarak saptanırken, standart tedavi grubunda %1.8 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar neticesinde standart tedaviye göre apiksaban daha güvenilir olarak bulunmuştur. AMPLIFY-EXT çalışmasında ise 6–12 aylık VTE tedavisini tamamlamış hastalarda 1 yıl daha plasebo, günde iki defa 2.5 ve günde iki defa 5 mg apiksaban kullanımının sonuçları karşılaştırılmıştır (152). Plasebo grubunda %11.6 VTE nüskü görülürken günde iki defa 2.5 mg alan grupta %3.8, günde iki defa 5 mg alan grupta ise %4.2 VTE nüskü görülmüştür. Majör kanama açısından üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmalar neticesinde VTE tedavisinde başlangıçta 7 gün günde iki defa 10 mg, ardından 6 ay boyunca günde iki defa 5 mg önerilmektedir. Uzun süreli tedavi alması gereken hastalarda 6 aylık tedaviden sonra günde iki kez 2.5 mg önerilmektedir (**Tablo 15**). Akut VTE hastalarında yapılan çalışmalarda CrCl <25 ml/dk olan hastalar dışlandığından bu hastalarda kullanılmaması önerilmektedir (150). Gebelerde ve emzirenlerde kullanılması önerilmemektedir.

Yarı ömrü 8–15 saattir. %25 böbrek yoluyla elimine olurken kalan karaciğerden sitokrom P450 CYP3A4/5 yolağıyla elimine olur. Koagülopatiyeye neden olacak

karaciğer hastalığı olanlarda ve sitokrom P450 üzerine kuvvetli inhibitör etkisi olan ilaçlarla beraber alınması önerilmez.

Kanama durumunda faktör Xa antidotu olan Andexanate alfa kullanılabilir (149). Aktif kanama durumunda taze donmuş plazma, aktive protein kompleks konsantresi kullanılması önerilmektedir (148) (**Şekil 10**).

Diğer Antikoagülanlar İle Geçiş Nasıl Yapılmalı?

Varfarin kesilmesinden sonra INR <2 olduğunda apiksaban başlanmalıdır (149). Apiksabandan varfarine geçişte ise bir sonraki apiksaban dozu alınacağı zaman parenteral antikoagülan ve varfarinin beraber başlanması önerilir (153).

Perioperatif Dönemde Yaklaşım

CrCl ≥ 50 mL/dk olan hastalarda standart kanama riski içeren işlemlerden (kolonoskopi, komplike olmayan laparoskopi ve spinal kanal dışındaki aspirasyonlar) 24 saat önce apiksaban kesilmelidir. Eğer CrCl <50 mL/dk ise en az 48 saat önce kesilmelidir (150).

CrCl ≥ 50 mL/dk olan hastalarda yüksek kanama riski içeren işlemlerden (majör kalp cerrahisi, kalp pili yerleştirme operasyonu, nörocerrahi, majör kanser/ürolojik/vasküler cerrahi, vs) 48 saat önce apiksaban kesilmelidir. Eğer CrCl <50 mL/dk ise en az 4 gün önce kesilmelidir (154).

Tedaviye geri başlama ise cerrahinin şekline, tekrar tromboprofilaksi başlamanın aciliyetine ve hastanın hemostatik durumuna göre belirlenir. Yeterli antikoagülasyonu erişen postoperatif hastalarda işlemden 12–24 saat sonra düşük dozda (2.5 mg) apiksaban başlanabilir ve bundan sonra standart dozlar kullanılabilir (150).

Edoksaban

Edoksaban, oral yoldan alınan bir diğer Faktör Xa inhibitörüdür. Apiksaban ve dabi-gatranın aksine günde bir defa kullanılır ve gıdalarla etkileşime girmez. Renal yoldan atılır ve P-gp substratıdır (31). Çift kör, randomize kontrollü HOUKUSAI-VTE çalışmasına 8240 akut VTE hastası alınmıştır. Bu çalışmada en az 5 gün heparin alan hastalarda edoksaban günde bir kez 60 mg, günde bir kez 30 mg (CrCl 30–50 mL/dk, 60 kg altında olanlar) ve warfarin tedavisi karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın primer sonlanım noktası olan semptomatik VTE nüksü edoksaban grubunda %3.2 görülürken, warfarin grubunda %3.5 olarak saptanmıştır. Majör veya klinik olarak anlamlı kanama oranı edoksaban grubunda %8.5 iken warfarin alan grupta %10.3 olarak bulunmuştur (156).

Dabigatran Eteksilat

Oral direkt trombin inhibitörüdür. Aktif formu olan dabigatrana dönüşür ve ardından trombine yüksek afinite ve spesifite ile bağlanır (157).

Dabigatranın akut VTE tedavisinde etkinliği ve güvenliği iki çift kör, randomize kontrollü çalışma ile değerlendirilmiştir (158,159). RE-COVER ve RE-COVER II çalışmaları başlangıçta heparin tedavisi alan hastalarda 6 ay süreyle günde iki doz 150 mg dabigatran ve warfarin tedavisini karşılaştırmış ve her iki çalışmada da dabigatranın VTE profilaksisi ve tedavisinde etkinliği warfarin ile benzer bulunmuştur. RE-COVER-II çalışmasında güvenlik noktası olan majör kanama dabigatran alan hastaların %1.2'sinde görülürken warfarin alan hastaların %1.7'sinde saptanmış. Yakın zamanda yayınlanan RE-COVER ve RE-COVER II çalışmasının birleşik analizi neticesinde dabigatranın akut VTE tedavisinde warfarin ile benzer rekürrens riskine sahip olduğu ve majör kanama açısından warfarinden üstün olduğu gösterilmiştir (159).

RE-MEDY ve RE-SONATE çalışmasında dabigatranın uzun süreli kullanımında etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır (160). RE-MEDY çalışmasında idiyopatik veya provake edilmemiş akut VTE hastalarında 3 aylık başlangıç antikoagülan tedavisinden sonra 6–36 ay günde iki doz 150 mg oral dabigatran ile warfarin tedavisi karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktası akut PE veya DVT rekürrensi veya VTE ye bağlı mortalitenin saptanmasıdır. Bu primer sonlanım noktası olarak dabigatran warfarin ile karşılaştırıldığında benzer etkinliğe sahip olduğu saptanmıştır. Klinik olarak anlamlı kanama oranı dabigatran grubunda daha düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). Fakat akut koroner sendrom gelişimi warfarin grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.02$). RE-SONATE çalışmasında da dabigatran plasebo ile karşılaştırılmış ve VTE rekürrensi ve VTE ilişkili mortaliteyi anlamlı bir şekilde azalttığı, fakat majör veya klinik olarak anlamlı kanamayı arttırdığı saptanmıştır.

Yarılanma ömrü 12–17 saattir. %80 renal yolla atılır. Pulmoner tromboemboli tedavisinde akut dönemi takiben, 5 günlük heparinizasyon sonrasında idame döneminde 2x150 mg dozda kullanılmaktadır. Akut dönem tedavide yeri yoktur.

Major olarak böbrek yoluyla atıldığı için kreatinin klerensi < 30 ml/dk olan olgularda kullanımı kontrendikedir. Tedavi sırasında monitörizasyona gerek yoktur.

Kanama durumunda normal renal fonksiyona sahip hastalarda kısa yarılanma ömrü (12–17 saat) nedeniyle ilacın kesilmesi yeterli olmaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz ile 2–3 saatte dabigatranın yaklaşık %60'ı uzaklaştırılabilir (161). Eğer ilaç iki saat içinde alınmışsa aktif kömür kullanılarak gastrointestinal sistemden uzaklaştırılabilir. Tedavide aktive edilmemiş protrombin kompleks konsantresi (4-F-PCCs), aktive PCC veya rekombinant Faktör VIIa önerilmektedir. Bu ajanlar tromboembolizm riski içermesi nedeniyle hayatı tehdit eden kanamalarda önerilmektedir

(Şekil 10). Dabigatran antidotu olan idaricizumab, humanize dabigatran- spesifik antikor (Fab) parçaları içerir ve insanlar üzerinde etkinliği gösterilmiştir (162). Gebelikte kullanımı ile ilgili olarak yeterli çalışma olmadığından bu olgularda kullanılmamalıdır.

Diğer Antikoagülanlar İle Geçişi Nasıl Yapılmalı?

Warfarin kesilmesinden sonra INR <2 olduğunda dabigatran başlanmalıdır. Dabigatrandan warfarine geçişte ise CrCl ≥ 50 mL/dk ise dabigatran kesilmeden 3 gün önce, CrCl 30–50 mL/dk ise dabigatran kesilmeden 2 gün önce, CrCl 15–30 mL/dk ise dabigatran kesilmeden 1 gün önce warfarin tedavisine başlanmalıdır (161).

Perioperatif Dönemde Yaklaşım

CrCl ≥ 50 mL/dk olan hastalarda standart kanama riski içeren işlemlerden (kolonoskopi, komplike olmayan laparoskopi ve spinal kanal dışındaki aspirasyonlar) 48 saat önce dabigatran kesilmelidir. Eğer CrCl 30–50 mL/dk ise işlemden 72 saat önce, CrCl <30 mL/dk ise en az 4 gün önce kesilmelidir (161).

CrCl ≥ 50 mL/dk olan hastalarda yüksek kanama riski içeren işlemlerden (majör kalp cerrahisi, kalp pili yerleştirme operasyonu, nörocerrahi, majör kanser/ürolojik/vasküler cerrahi, vs) 48 saat önce dabigatran kesilmelidir. Eğer CrCl 30–50 mL/dk ise işlemden 4 gün önce, CrCl <30 mL/dk ise en az 6 gün önce kesilmelidir (161).

Trombolitik Tedavi

Pulmoner tromboembolizm olgularında trombüsü aktif olarak eriten trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyonu, hemodinamik bozukluğu, gaz değişimini ve sağ ventrikül fonksiyonlarını hızla düzeltir. Trombolitik ilaçlarla trombüs rezolüsyonunun ilk 24 saat içinde heparine göre çok hızlı olduğu, buna karşılık izleyen 5–7 gün sonunda pulmoner perfüzyondaki düzelmelerin benzer düzeyde kaldığı gösterilmiştir (163).

Endikasyonları

Trombolitik tedavi için ana endikasyon; kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun geliştiği (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya gözlem altında 15 dakika içinde arteriyel kan basıncının bazal değere göre ≥ 40 mmHg düşmesi) masif pulmoner embolizmdir (164). Hipotansiyon olmaksızın; yani hemodinamik olarak stabil olup hipotansiyon gelişme riski yüksek olan hasta grubuna da (ağır hipoksemi, geniş perfüzyon defektlerinin saptanması, sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikülde serbest trombüs ve foramen ovale açıklığı varlığı) eğer kanama riski düşükse trom-

bolitik tedavi önerilir (164). Trombolitik tedavi ilk 48 saat içinde uygulandığında daha etkilidir. Etkinliği ilk 7 günden sonra belirgin olarak azalmaktadır. Semptomların başlangıcından itibaren 14 gün geçtikten sonra uygulanması önerilmez.

Trombolitik tedavi kararı verilen hasta veya yakınlarına ilaç verilirse ve verilmezse ne gibi riskler olduğu anlatılmalı, onam formu imzalatılmalıdır.

Trombolitik İlaçlar

Günümüzdeki trombolitik ilaçlar serin proteazlardır ve plazminojeni plazmine çevirirler. Plazmin de pıhtı içindeki fibrinojen ve fibrini parçalayarak pıhtıyı eritir.

Fibrinolitik ajanlar 2 kategoride incelenir:

1. Fibrine özgü ilaçlar
2. Fibrine özgü olmayan ilaçlar

Fibrine özgü ajanlar, alteplaz (doku plazminojen aktivatörü: tPA), reteplaz (rekombinant plasminojen aktivatör: r-PA), ve tenekteplaz, fibrin olmadığı zaman en düşük seviyede plazminojen dönüşümü yaparlar. Fibrine özgü olmayan ajanlar (örn. streptokinaz) sistemik fibrinoliz yaparlar. ABD’de kullanımı sınırlıdır, bunun dışında diğer ülkelerde ucuz olduğu için hala kullanılmaktadır.

Fibrinolitik ajan sistemik dolaşım yolu ile veya direkt trombus olan bölgeye kateter yolu ile verilebilir. Akut PTE’de FDA sadece 3 trombolitik ajanı onaylamıştır: alteplaz, urokinaz, streptokinaz. Tenekteplaz’ın PTE’de kullanımı ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir ve henüz PTE endikasyonu için onaylanmamıştır.

Alteplaz

Alteplaz ilk rekombinant doku plazminojen aktivatörüdür. Dokuda damar endoteli tarafından sentezlenir. Alteplaz, rekombinant glikoprotein yapısında bir insan doku tipi plazminojen aktivatörüdür ve plazminojeni doğrudan plazmine aktive eder. Fibrine özgüdür ve yarılanma ömrü 4–6 dakikadır. Acil şartlarında, koroner arter trombozu ve PTE’de en çok kullanılan fibrinolitik ajandır. Antijenik bir yapısı yoktur ve alerjik reaksiyon geliştirmesi beklenmez. Food and Drug Administration (FDA)’un PTE’de onayladığı alteplaz uygulaması 100 mg 2 saat sürekli infüzyondur. Heparin tedavisi ile birlikte verilmemelidir. 15 mg bolus verilip ardından 85 mg 2 saatte uygulanır.

Retep plaz

Retep plaz ikinci generasyon tPA’dır. İlaç Escherichia coli’den rekombinant DNA tek-

nikleri kullanılarak üretilir. tPA'ya göre daha uzun yarı ömrü vardır (13–16 dakika) ve bu bolus verilmesine imkân sağlar. FDA Reteplaz'ın akut miyokart infarktüsü (AMI)'da uygulanmasını onaylamıştır. Antijenik bir yapısı yoktur ve alerjik reaksiyon geliştirmesi beklenmez. Hastaya gerekirse tekrar verilmesinde sakınca yoktur (165,166). Reteplaz henüz FDA tarafından AMI dışındaki endikasyonlarda onaylanmamıştır. Ama yaygın olarak DVT ve PTE'de uygulanmaktadır. Uygulanma şekli AMI'daki gibidir. İki kez her biri 10 U IV bolus 30 dakika ara ile uygulanır.

Tenekteplaz

Tenekteplaz, 2000 yılında FDA tarafından fibrinolitik ajan olarak onaylanmıştır. Çin hamster yumurtalık hücrelerinden rekombinant DNA teknolojisi ile üretilirler. AMI tedavisinde endikasyonu vardır (167,168). Daha uzun yarılanma ömrü vardır (20–24 dakika). PE'de kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar yürütülmektedir.

Urokinaz

Urokinaz en çok girişimsel radyologlar tarafından periferel damar içi trombüslerde ve katater tıkanmalarını açmak amaçlı kullanılmaktadır. Urokinaz böbrek parankim hücrelerinden fizyolojik olarak salınmaktadır. 1500 L insan idrarından bir hastayı tedavi edecek miktarda ürokinaz elde edilebilir. Urokinazın rekombinant DNA teknikleri ile doku kültürlerinden elde edilen formu da mevcuttur. Yarılanma süresi 20 dakikadır. Antijenik bir yapısı yoktur ve alerjik reaksiyon geliştirmesi beklenmez. Hastaya gerekirse tekrar verilmesinde sakınca yoktur (166,169). FDA'nın PTE'de onayladığı urokinaz uygulaması 10 dakikada 4400 U/kg yükleme dozu, ardından 12 saat 4400 U/kg/saat 15 mL/h infüzyon tedavisidir.

Streptokinaz

Streptokinaz, beta-hemolitik streptokoklar tarafından üretilir. Plazminojen veya plazmine bağlanarak oluşturduğu kompleks plazminojenin plazmine dönüşmesini kolaylaştırır. Fibrin varlığı ile aktivitesi artmaz. Genellikle ateş ve alerjik reaksiyonlara neden olur. Doza bağlı olarak hipotansiyona da yol açabilir. Altı ay geçmeden tekrar güvenle verilmesi mümkün değildir. Yüksek antijenik özelliği nedeni ile yüksek seviyede antistreptokokal antikor seviyeleri oluşturur. Yarılanma ömrü 83 dakikaya kadar sürebilir (170). Streptokinaz en ucuz fibrinolitik ajandır (165). Bu nedenle hala birçok gelişmekte olan ülkede kullanımı devam etmektedir. FDA'nın PTE'de onayladığı streptokinaz uygulaması 250.000U yükleme dozunun 30 dakikada uygulanmasının ardından 100.000 U/saat 12–24 saat şeklindedir.

Anizole Purifiye Streptokinaz Aktivatör Kompleksi (APSAC)

APSAC (antistreplaz), streptokinaz ve plasminojen kompleksi olup etkisini göstermek için dolaşımdaki serbest plazminojene gerek duymaz. Bu da antijeniktir. Sistemik olarak da etkilidir ve plazma yarı ömrü 40–90 dakikadır.

Trombolitik tedavi yapılmadan önce gereksiz invaziv girişimlerden (özellikle arteriyel) kaçınılmalıdır. Trombolitik tedavi kararı verildiğinde özellikle streptokinaz, ürokinaz kullanılacak ise, antikoagülan tedavi kesilmelidir. rt-PA için mutlak bir zorunluluk yoktur. Önceden unfraksiyone heparin başlanan ve trombolitik tedavi sırasında heparine ara verilen hastalarda trombolitik ilaç infüzyonu tamamlanıp, aPTT kontrolü yapıldıktan sonra tekrar unfraksiyone heparin başlanmalıdır (daha önceden unfraksiyone heparin başlanmamış olan hastalarda bu kontrole gerek yoktur). Aktive parsiyel tromboplastin zamanı normalin üst sınırının iki katından az ise (<80 sn); yükleme dozu yapılmaksızın 18 IU/kg/saat dozunda tekrar başlanır. Eğer aPTT değeri halen 80 sn üzerinde ise, aPTT ölçümü her dört saatte bir tekrarlanmalı ve 80 sn altına indiğinde unfraksiyone heparin tekrar başlanmalıdır. Trombolitik tedavi öncesinde DMAH kullanmış olan hastalarda, DMAH 12 saatte bir yapılmakta ise, SH infüzyonu son DMAH uygulamasından 12 saat sonra, DMAH 24 saatte bir yapılmakta ise son uygulamadan 24 saat sonra başlanır.

Trombolitik tedavinin yetersiz kaldığı olgularda, trombolitik ilacın ikinci kez kullanılması uygun değildir. Trombolitik tedavinin ikinci kez uygulandığı hastalarda mortalite %38, ciddi kanama ise %15 oranında görülmektedir (171).

Kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi alamayan, trombolitik tedaviye yanıt alınamayan veya kritik durumu, sistemik trombolitik tedavinin etkili olma süresini beklemeye izin vermeyen, seçilmiş masif PTE'li hastalarda eğer yeterli deneyim mevcutsa, girişimsel kateter veya cerrahi yöntemlerle pulmoner embolektomi önerilir (128).

Kontrendikasyonlar

Trombolitik tedavinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları **Tablo 16'**da verilmiştir (129). Gebelikte trombolitik tedavinin etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran kontrollü çalışmalar yoktur. Maternal hemoraji riskinin yüksek olmasına karşın, masif emboli olgularında trombolitik kullanılmalıdır. Menstrüasyon, trombolitik tedavi için bir kontrindikasyon oluşturmaz (163).

Trombolitik tedavi komplikasyonları hemoraji, alerjik reaksiyonlar, emboli, inme, reperfüzyon aritmileridir. En major komplikasyon kanamadır. Bu komplikasyonlara zamanında müdahale edilmelidir. En çok korkulan komplikasyon beyin kanamasıdır. Trombolitik ilaçlara bağlı kanama, ya damara giriş yerinden ya da spontan bir şekilde gastrointestinal sistem, retroperitoneal veya intrakraniyal bölgeden kaynak-

Tablo 16: Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar	Göreceli kontrendikasyonlar
Aktif iç kanama / bilinen kanama riski	Son altı ay içindeki geçici iskemik atak
Aktif intrakraniyal kanama / kuşkusu	Gebelik veya postpartum döneminin ilk haftası
Hemorajik veya nedeni bilinmeyen inme	Dışarıdan komprese edilemeyecek invazif girişim yeri
Son altı ay içindeki iskemik inme	Travmatik resüsitasyon
Santral sinir sistemi tümörleri	Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç > 180 mmHg)
Intrakraniyal arteriyovenöz malformasyon /anevrizma	İnfektif endokardit, diyabetik retinopati
Son üç hafta içindeki majör travma / cerrahi / kafa travması	Aktif peptik ülser
Son bir ayda gastrointestinal kanama	Geçirilmiş iç kanama
	Oral antikoagülan tedavi

lanabilir. Bu nedenle trombolitik tedavi yapılması planlanan hastalarda, özellikle arteriyel ve büyük damarların ponksiyonu ile kateterizasyon gerektiren, konvansiyonel pulmoner anjiyografi gibi invazif tanısal işlemlerden kaçınılmalıdır. Kanama, damara giriş yerinden kaynaklanıyorsa, buraya elle baskı uygulanması yapılması yeterli olabilir. Sistemik trombolitik tedavide en ciddi komplikasyon intrakraniyal hemorajidir. Ciddi kanama oluştuğunda bile trombolitik ilacın kesilmesi, kanama kontrolü için genellikle yeterli olur. Masif ve sürekli kanamalarda kriyopresipitat infüzyonu uygulanır. Bu tedavi yetersiz kaldığında taze donmuş plazma (faktör V ve VIII kaynağı), trombosit süspansiyonu ve antifibrinolitik ilaçlar kullanılır (172). Aminokaproik asit fibrinolitik ajanların spesifik antidotudur. Yetişkinlerde, 4–5 g aminokaproik asit 250 mL serum fizyolojik (SF) içinde 1 saat infüzyon şeklinde verilir. Daha sonra 1 gr/50 mL SF/saat olmak üzere 8 saat infüzyon sürdürülür (173,174). Aminokaproik asit, kanama hayatı tehdit etmiyorsa verilmemelidir. İntrensek fibrinolitik aktiviteyi önlediği için tromboz oluşmasına ve birçok yerde doku hasarına, organ hasarına sebep olabilir. Bu ilaç heparin ilişkili trombositopeni ile birlikte olan dissemine intravasküler koagülasyonu (DIC) kötüleştirir.

Trombolitik tedavinin kanama riski nedeni ile son yıllarda azaltılmış doz rt-PA (0.6 mg/kg, maksimum 50 mg/2 saat infüzyon) uygulamasının, standard doz kadar etkin ve aynı zamanda kanama açısından daha güvenli olduğunu gösterir çalışmalar mevcuttur. Toplam 440 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü, beş çalışmayı inceleyen bir meta analizde; majör kanamanın, azaltılmış doz uygulanan hastalarda

standard doz uygulananlara göre daha az olduğu, buna karşılık pulmoner emboli nüksü ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (175).

Pulmoner Embolide İlaç Seçimi ve Tedavi Süresi

Başlangıç antikoagülasyon, akut VTE'nin teşhisini takiben ilk birkaç günde (tipik olarak 10 güne kadar) uygulanan sistemik antikoagülasyonu tanımlar. Uzun süreli antikoagülan tedavi, başlangıç periyodunun ötesinde, genellikle üç ila altı ay ve zaman zaman 12 aya kadar belirli bir süre için uygulanır (yani, planlanmış bir durdurma tarihi vardır). Uzatılmış antikoagülasyon, süresiz olarak uygulanan terapiyi belirtir.

Uzun süreli antikoagülan tedavi, antikoagülasyonun ilk birkaç gününün ötesinde tipik olarak üç ile altı aylık sınırlı bir süre boyunca ve bazı vakalarda 12 aya kadar uygulanır. Uzun süreli antikoagülasyon için oral antikoagülanlar (faktör Xa inhibitörleri, direkt trombin inhibitörleri ve varfarin) ve parenteral subkutan antikoagülanlar (düşük molekül ağırlıklı heparin ve fondaparinux) kullanılır. Faktör Xa ve trombin inhibitörleri varfarine tercih edilirken, direk oral antikoagülanların verilemediği durumlarda varfarin DMAH'lere tercih edilir. Bu seçeneklerin arasında seçim yapmak sıklıkla klinisyenin tecrübesine, kanama risklerine, hasta komorbiditeleri ve tercihlerine, maliyete ve ilacın uygulama kolaylığına bağlıdır.

Venöz tromboembolide (VTE) antikoagülasyon için uzun vadeli bir ajan seçiminde hasta değerleri ve tercihleri farklıdır (**Tablo 17**). Hastaların tercihleri de ön planda olabilir. Örneğin, bazı hastalar günlük enjeksiyonlardan kaçınmak isterken, bazıları enjeksiyonu haftalık INR düzeyi baktırmaya tercih edebilir (176). Antidotunun bulunabilirliği ve maliyeti de varfarin seçiminde etkili olabilir. Daha düşük kanama riski direkt oral antikoagülanların tercih edilmesinde rol oynayabilir.

Genel bir prensip olarak oral ajanlar, parenteral ajanlardan daha çok tercih edilir. Ağır böbrek yetmezliği olmayan ya da aktif kanseri olmayan, hamile olmayan birçok hasta için, varfarin yerine direkt oral antikoagülan; rivaroksaban, apiksaban, edoksaban ya da dabigatran önerilir veya DMAH'den çok varfarin önerilir. Oral uygulama kolaylığı da dahil olmak üzere ajan seçimini etkileyen faktörler **Tablo 17**'de gösterilmiştir. Rivaroksaban ve apiksaban monoterapi olarak uygulanabilirken, edoksaban ve dabigatran tercihen beş günlük bir heparin seyrinin ardından (DMAH veya fraksiyone olmamış heparinden sonra) uygulanır.

Varfarin, faktör Xa veya direkt trombin inhibitörlerinin bulunamadığı durumlarda ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda tercih edilen antikoagülandır (**Tablo 17**). Varfarin INR monitörizasyonu için sık hastane ziyareti gerektirir ve direkt oral antikoagülanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek bir kanama riski vardır. Bununla

Tablo 17: VTE'de ilaç seçimini etkileyen faktörler

Faktör	Tercih edilen antikoagülanlar	İpuçları
Kanser	DMAH	Kusma, semptom fazlalığı, metastatik kanser, yaygın VTE
Parenteral tedavinin kaçınıldığı durumlar	Rivaroksaban Apiksaban	VKA, dabigatran ve edoksaban başlangıç paranteral tedavi gerektirir.
Günde bir kez oral tedavi tercih edildiğinde	Rivaroksaban Edoksaban, VKA	
Kc hastalığı ve koagülopati	DMAH	
Renal hastalık ve kreatinin klirensi <30 ml/dk	VKA	DOAK ve DMAH ciddi renal yetmezlikte kontrendike.
Koroner arter hastalığı (KAH)	VKA, Rivaroksaban Apiksaban, edoksaban	KAH'nın dabigatranla daha sık olduğu izlenmiş
Dispepsi veya GI kanama hikayesi	VKA, apiksaban	Dabigatran dispepsiyi artırır Dabigatran, rivaroksaban ve edoksaban VKA'lerinden daha çok GI kanama yaptığı görülmüş
Uyum bozukluğu	VKA	INR izlenmesi problemlerin çözümüne yardımcı olabilir
Gebelik, gebelik riski	DMAH	Diğer ajanların plasentayı geçerek teratojenik olma riski

VKA: Vitamin K Antagonisti; DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin; DOAK: Direkt Oral Antikoagülan.

birlikte, varfarin ile ilgili kanamalar için antidot daha kolay elde edilebilir. Bu nedenle, kolaylıkla geri döndürülebilir. Varfarin, varfarine bağlı cilt nekrozu riskinin yüksek olduğu protein C veya S eksikliğine sahip hastalarda kesinlikle kontrendike değildir, direkt oral antikoagülan verilemiyorsa, hastalar heparinle ardışık olarak varfarin ile tedavi edilebilir.

DMAH, oral ilaçların uygulanamadığı gebe olmayan hastalar için kabul edilebilir bir alternatiftir (örn. malabsorbsiyon). Gebelik sırasında ve aktif maligniteli hastalarda DVT için tercih edilen tedavi yöntemidir. Bazı uzmanlar, bu ajanı karaciğer hastalığı olanlarda tercih ederler çünkü bu popülasyondaki artmış INR, varfarin etkisinin izlenmesini zorlaştırabilir. Laboratuvar izlemi gerekli değildir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (CrCl <30 mL/dakika); hafif böbrek yetmezliği için doz ayarlaması yapılır.

Geri döndürülebilir risk faktörleri varlığının uzaması durumunda kanama riski düşük olduğu sürece antikoagülan tedavi süresi 6–12 aya kadar uzatılabilir. Veriler VTE rekürrens riskinin üç ile altı ay arasında azalmaya devam ettiğini göstermektedir. Düşük kanama riski olan rekürrens riski klinisyen tarafından yüksek olarak değerlendirilen provoke VTE'li hastalar için optimal tedavi süresi üç-altı ay arasındadır. Orta-yüksek kanama riski olan hastalar için üç ayda tedaviyi tamamlamak da uygundur.

İzleme

Antikoagülasyondaki tüm hastalar, tedavi edici etkinlik (tekrarlama), kanama ve kullanılan ilaçların yarılanma ömrünü etkileyen koşulların gelişimi (örn. böbrek yetmezliği, hamilelik, kilo alımı / kaybı) ve ilaçların yan etkileri (örn. deri nekrozu, trombositopeni, osteoporoz) için klinik olarak izlenmelidir. Laboratuvar izleme, kullanılan uzun süreli antikoagülanlara göre değişir.

Faktör Xa ve direkt trombin inhibitörleri için rutin laboratuvar gözlemi gerektirmez. Hastalar kanama ve böbrek yetmezliği açısından klinik olarak dikkatle izlenmelidir. Terapötik etkinliği izleme zordur, ancak nadir durumlarda yapılır. Varfarinin izlenmesi için kullanılan en yaygın laboratuvar testi aPTT ve genellikle uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) olarak ifade edilir. Amaç INR'nin 2 ile 3 arasına getirilmesidir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin ve fondaparinux için rutin laboratuvar izlemi gerekmez. Bununla birlikte, böbrek yetmezliğinin gelişimi açısından hastalar izlenmelidir.

DMAH dozu için herhangi bir sorun varsa (örneğin, obezite veya böbrek yetmezliği gibi), bazen antifaktör Xa aktivitesi ölçülür. Majör kanamalı hastalarda fondaparinux ilaç düzeylerinin ölçümü uygun olabilir.

Kanamama Riski

Tüm hastalar, kanama riski açısından antikoagülan tedavi sırasında düzenli olarak değerlendirilmelidir. Randomize çalışmalar ve meta-analizlerden elde edilen bulgular, varfarin ve DMAH'de kanama oranının genellikle düşük olduğunu ortaya koymaktadır (177).

Faktör Xa ve direkt trombin inhibitörleri alan hastalar için, randomize çalışmalar ve meta-analizlerden elde edilen veriler, majör kanama olaylarının oranları %0.6 ile 1.6 arasında değişmekte olduğunu ve herhangi bir kanama olayı %4 ila 16 arasında değiştiğini bildirmektedir. Bu ajanların varfarinle karşılaştırıldıklarında daha az kanama riskine sahip oldukları görülmüştür (178).

Antikoagülan Tedavi Altında Yeni Tromboemboli

Bazı hastalarda antikoagülasyon alırken bir tromboembolik olay olabilir. Bu hastalarda rekürrens tanısı radyolojik testlerle doğrulanmalıdır (örn. tekrar ultrasonografisi veya bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi). Subterapötik antikoagülasyon en sık görülen neden olmakla birlikte, devam eden trombotik uyarınlar (örn. kanser) de dahil olmak üzere birkaç etyoloji mevcut olabilir. Bazen de açık bir neden yoktur (idiyopatik). Oral antikoagülan alırken yeni emboli izlenirse parenteral tedaviye geçilmesi, parenteral tedavi kullanıyorsa doz arttırılması önerilmektedir. DMAH alırken VTE görülürse DMAH dozu 1/3, 1/4 oranında arttırılır. Tedavi dozunda tedavi altındayken nüks VTE nadir görülür o yüzden öncelikle gerçekten yeni bir emboli olup olmadığı, hastanın tedaviye uyumu, altta yatan bir kanser olup olmadığı değerlendirilir (129).

Venöz Tromboemboli Profilaksisi

Hastanede yatmakta olan hastalarda, VTE oluşmasını kolaylaştıran bazı medikal hastalıklar ve cerrahi girişimler tanımlanmıştır. Bunların yanı sıra, hastanın kendisine ait (yaş, kilo, sigara, genetik trombofililer, VTE öyküsü gibi) tanımlanmış ek klinik riskler mevcuttur. Bu riskleri taşıyan hastalarda, VTE oluşmadan, mekanik ya da farmakolojik yöntemlerle yapılan koruyucu tedaviye tromboprofilaksi (birincil koruma) denir. PTE geliştikten sonra PTE'nin önemli komplikasyonlarını önlemek amacıyla antikoagülan tedavinin belli bir süre uzatılması gereklidir, bu yaklaşıma da "sekonder profilaksi" denir.

Öncelikle yaşlı hastalar olmak üzere hastanede yatan tüm erişkin hastalar, kanser hastaları ve major cerrahi hastaları VTE riski açısından değerlendirilmelidir. Genetik ve edinsel risk faktörleri VTE'ye neden olur. İleri yaş, cerrahi, oral kontraseptif (OKS) kullanımı, obezite, malignite, immobilizasyon, travma, inme, kanser, seyahat, major cerrahi (abdomen, pelvis, alt ekstremiteler), variköz venler, geçirilmiş VTE, kardiyak disfonksiyon, kalıcı santral venöz kateter, inflamatuvar barsak hastalıkları, nefrotik sendrom ve gebelik VTE riskini artırabilir (179,180) (**Tablo 18**).

VTE'de koruyucu tedavinin kimlere verilmesi gerektiği bazı skorlama yöntemleri kullanılarak belirlenebilir. Burada bilinmesi gereken en önemli konu; medikal hastalıklar dışında kalça ve diz artroplastisi, pareziye neden olan akut spinal yaralanmalar, multipl büyük genel vücut travmaları, kanser nedeniyle yapılan abdominal ve pelvik cerrahilerde VTE riskinin yüksek olduğu ve mutlaka koruyucu tedavi verilmesi gerekliliğidir. Caprini Risk Değerlendirme Modeli bu konuda kullanılan ölçütlerden biridir (**Tablo 19**). Caprini skorlama sistemine göre puan >5 olduğunda VTE riski en yüksektir (181).

Tablo 18: Venöz tromboembolide risk faktörleri

Cerrahi müdahale
Travma (major travma veya alt ekstremitte yaralanmaları)
İmmobilite, alt ekstremitte parestezisi
Kanser (Aktif veya gizli)
Kanser tedavisi (hormonal tedavi, kemoterapi, angiogenesis inhibitörleri, radyoterapi)
Daha önce geçirilmiş VTE
İleri yaş
Gebelik ve postpartum dönem
Östrojen içeren oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi
Selektif östrojen reseptör modulatorleri
Eritropoezi stimule eden ajanlar
Nefrotik sendrom
İnflamatuvar barsak hastalıkları
Obezite
Akut medikal hastalıklar
Sonradan olan veya genetik trombofililer

İtalya Padua Üniversitesinin kullandığı VTE riskini tahmin skorlaması da basit bir yöntemdir (**Tablo 20**). Kucher modeli esas alınarak düzenlenmiştir (182). Buna göre toplam risk puanı ≥ 4 ise VTE riski yüksektir ve profilaksi verilmelidir (183).

Maynard ve arkadaşlarının yaptığı skorlama sistemi ise hem basit, hem daha anlaşılır bir sistemdir (**Tablo 21**) (184).

Görüldüğü gibi VTE riskini belirlemek için birbirine benzer birçok tahmin cetveli vardır. Bunlardan biri kullanılarak risk belirlenir ve uygun koruyucu tedavi seçilir.

Mekanik trombopprofilaksi ve farmakolojik trombopprofilaksi mevcuttur. VTE risklerinin varlığını araştırdıktan sonra hastada kanama riskini değerlendirmek gereklidir. Kanama riski yok ve VTE riski orta-yüksekse farmakolojik trombopprofilaksi yapılırken, kanama riski var ve VTE riski orta-yüksekse mekanik trombopprofilaksi yapılması daha uygun olur. Hastayı VTE, olası kanama riski ve trombopprofilaksi komplikasyonları konusunda bilgilendirmek gereklidir. Farmakolojik trombopprofilaksi veya antikoagülan kullanımına karar verildiğinde kanamayı kolaylaştıran durumlar ve risk faktörleri mutlaka gözden geçirilmelidir.

Mekanik yöntemle, farmakolojik TP'nin kontrendike olduğu veya aktif kanaması

Tablo 19: Caprini DVT için risk değerlendirme puanlaması

Her risk faktörü için 1 puan	Her risk faktörü için 2 puan	Her risk faktörü için 3 puan	5 puan
<ul style="list-style-type: none"> Yaş 41–60 Küçük cerrahi VKİ >25 kg/m² Bacak şişmesi Variköz venler Gebelik/lohusalık Nedeni bilinmeyen ya da tekrarlayan düşük öyküsü Oral kontraseptif ya da hormone kullanımı Sepsis (<1 ay) Önemli akciğer hastalığı (pnömoni dahil) (<1 ay) Anormal solunum testi Akut miyokard infarktüsü Konjestif kalp yetersizliği (<1 ay) İnflamatuvar barsak hastalığı öyküsü Yatağa bağımlı medikal hasta 	<ul style="list-style-type: none"> Yaş 61–74 Artroskopik cerrahi Büyük açık cerrahi Laparoskopik cerrahi (>45 dakika) Kanser Yatağa bağımlılık (>72 saat) Alçı nedeniyle immobilizasyon Santral venöz katater 	<ul style="list-style-type: none"> Yaş ≥75 VTE öyküsü VTE aile öyküsü Faktör V Leiden Protrombin 20210A Lupus antikoagülanları Antikardiyolipin antikorları Yüksek Homosistein Heparine bağlı trombositopeni Diğer trombofililer 	<ul style="list-style-type: none"> İnme (>1 ay) Elektif artroskopi Kalça, pelvis ya da bacak kırığı Akut spinal kord yaralanması (<1 ay)
<ul style="list-style-type: none"> Çok düşük risk (0–1 puan): Erken mobilizasyon, yeterli hidrasyon Düşük risk (2 puan): Mekanik tromboprolaksi stratejisi Orta risk (3–4 puan): Kanama riski varsa mekanik TP, yoksa düşük doz SH (2 x 1), ya da DMAH Yüksek Risk (>5 puan): Kanama riski yoksa farmakolojik TP* + mekanik TP; Kanama riski varsa, mekanik TP, risk geçince farmakolojik TP'yi ekle 			
*Düşük doz SH (3 x 1) ya da DMAH.			

olan ya da kanama riski yüksek hastalarda tercih edilmelidir. Koruyucu etkiyi artırmak amacı ile farmakolojik profilaksi ile birlikte de uygulanabilir. Bu amaçla basınçlı elastik çoraplar (diz ve uyluk boyu) ve aralıklı pnömatik kompresyon cihazları kullanılır. Bu cihazlar kanı, yüzeysel venlerden derin venlere yönlendirerek, derin venlerdeki kan hacmini ve akım hızını artırmak yolu ile venöz stazı azaltırlar (185).

Tablo 20: Padua risk değerlendirme modeli

Başlıca özellikler	Puanlama
Aktif kanser*	3
Daha önce VTE (yüzeysel venlerin trombüsü hariç)	3
Azalmış mobilizasyon†	3
Önceden bilinen trombofilik durum‡	3
Son zamanlarda geçirilmiş travma ve/veya operasyon	2
Yaşlı hasta (≥70 yaş)	1
Kalp ve/veya solunum yetmezliği	1
Akut miyokard enfarktüsü veya iskemik stroke	1
Akut enfeksiyon ve /veya romatolojik hastalık	1
Devam eden hormonal tedavi	1
Obesite (VKİ ≥30)	1

*Lokal veya uzak metastazlı hastalar ve /veya 6 ay içinde radyoterapi veya kemoterapi alan hastalar. †En az 3 gün sadece tuvalet ihtiyacı için ayağa kalkabilen hastalar. ‡Antitrombin, protein C, protein S, faktör V Leiden, protrombin G20210A mutasyonu, antifosfolipid sendromu.

Cerrahi ve akut medikal bir hastalık nedeniyle hastanede yatmakta olan hastalar da en güçlü ve etkin tromboprofilaksi stratejisi, antikoagülan ilaçların profilaksi dozları ile yapılan farmakolojik profilaksidir. Bu amaçla standart heparin (SH), DMAH, fondaparinux ve yeni oral antikoagülanlar kullanılabilir. **Tablo 22'**de tromboprofilakside kullanılan ilaçlar gösterilmiştir.

Kanserde Tromboprofilaksi

Kanser hastalarında VTE riski 4-7 kez fazladır. Ayaktan kemoterapi gören kanser hastalarında VTE riskinin değerlendirmesi **Tablo 23'**de görülmektedir. Cerrahi ya da medikal onkolojik tedavi amacı ile hastanede yatmakta olan veya ayaktan tedavi gören yüksek riskli hastalarda, kanama riski ve böbrek fonksiyonları da dikkate alınarak, SH ya da DMAH ile profilaksi yapılmalıdır. İleri böbrek yetersizliği olanlarda, SH tercih edilir (186–188). Kanser hastalarının TP'sinde YOAK'ların etki ve güvenliği açısından yeterli kanıt yoktur.

Kanser hastalarının TP'sinde YOAK'ların etki ve güvenliği açısından yeterli kanıt yoktur. Ancak yeni yayınlanan bir çalışmada kanserli ambulatuvar hastalarda direkt oral antikoagülanlarla tromboprofilaksinin (apiksaban veya rivaroksaban) etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. AVERT çalışmasında, Apiksaban tedavisi, kemoterapiye başlayan

Tablo 21: Maynard VTE risk değerlendirmesi ve koruyucu tedavisi	
DVT/PTE risk düzeyi	Uygulanacak koruyucu tedavi
<p>Düşük risk:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gözlemdaki hastalar (<48 saat), minör / ayaktan cerrahi müdahale veya Yaş<50 ve diğer risk faktörleri yok veya Zaten terapötik antikoagülan kullanımı var 	<ul style="list-style-type: none"> Erken ambulasyon Eğitim
<p>Orta Risk</p> <ul style="list-style-type: none"> Konjestif kalp yetmezliği Aktif inflamasyon İleri yaş Variköz venler Kısmen immobil hasta (eğer <50 kg veya yaş >75) Yüksek veya düşük risk olarak sınıflandırılmayan hastalar (daha yüksek risk için değerlendirir) 	<p>Aşağıdaki farmakolojik tedavi seçeneklerinden biri seçilir:*</p> <ul style="list-style-type: none"> Enoksaparin 40 mg sc/24 saat Enoksaparin 30 mg sc/24 saat (renal yetmezlik dozu) Heparin 5000 Ü sc/her 8 saatte bir Heparin her 12 saatte bir 5000 Ü sc (eğer <50 kg veya yaş >75) <p>Ek olarak (isteğe bağlı olarak)</p> <p>Kompresyon cihazı</p>
<p>Yüksek Risk</p> <ul style="list-style-type: none"> Elektif kalça ve diz artroplastisi Multipl major genel vücut travması Akut spinal kord yaralanmaları (parezisi bulunan olgular) Abdominal ve pelvik kanser cerrahisi 	<p>Aşağıdaki farmakolojik tedavi seçeneklerinden biri seçilir:*</p> <ul style="list-style-type: none"> Enoksaparin 40 mg sc/24 saat Enoksaparin 30 mg sc/24 saat (renal yetmezlik dozu) Heparin 5000 Ü sc/her 8 saatte bir (yalnızca son dönem renal hasalık için) Enoxaparin 30 mg sc/12 saatte bir Fondaparinux 2.5 mg sc/24 saatte bir <p>ve</p> <ul style="list-style-type: none"> Kompresyon cihazı (zorunlu) eklenir
<p>VEYA</p> <p>Farmakolojik profilaksi yan etki riski VTE riskinden daha fazla ve/veya farmakolojik tedavi kontrendike ise:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kompresyon cihazları ile mekanik profilaksi 	

orta ve yüksek riskli kanserli ambulator hastalarda plaseboya göre anlamlı derecede düşük bir venöz tromboembolizm ile sonuçlanmıştır. Major kanama ataklarının oranı apiksaban ile plaseboya göre daha yüksek saptanmıştır (189). CASSINI çalışmasında, kanserli yüksek riskli hastalarda (Khorana risk skoru >2), rivaroksaban günde 10 mg

Tablo 22: VTE'nin farmakolojik tromboprolaksisinde kullanılan ilaçlar ve dozları

Antikoagülanlar	Medikal hastada	Non-ortopedik cerrahi hastasında	Ortopedik cerrahi hastasında
Enoksaparin	40 mg/gün, cilt altı	40 mg/gün, cilt altı	40 mg/gün cilt altı
Dalteparin	5000 U/gün, cilt altı	5000 U/gün, cilt altı	5000 U/gün, cilt altı
Nadroparin	3400 IU/gün, cilt altı	3400 IU/gün, cilt altı	3400 IU/gün, cilt altı
Standart heparin	5000 U 2x1/gün, cilt altı 3x1*/gün, cilt altı (*yüksek riskli olgularda)	5000 U 2x1/gün, cilt altı 3x1*/gün, cilt altı (*yüksek riskli olgularda)	5000 U 2x1/gün, cilt altı 3x1*/gün, cilt altı (*yüksek riskli olgularda)
Varfarin	Kullanılmaz	Kullanılmaz	Kullanılmaz
Fondaparinux	2.5 mg/gün, cilt altı	Kullanılmaz	2.5 mg/gün, cilt altı
Rivaroksaban	Kullanılmaz (DMAH'lar kadar etkili fakat major kanama yüksek)	Çalışması yok	10 mg/gün, oral
Dabigatran	Çalışması yok	Çalışması yok	2x110 mg, oral
Apiksaban	Kullanılmaz (DMAH'lar kadar etkili fakat major kanama yüksek)	Çalışması yok	2x2.5 mg, oral

ile tedavi 180 günlük deneme süresinde venöz tromboembolizm insidansında anlamlı derecede düşük bir sonuç vermemiştir. Müdahale döneminde, rivaroksaban, bu gibi olayların önemli ölçüde düşük olmasına ve düşük kanama insidansına yol açmıştır (190). Sonuç olarak, Khorana skoru 2 ve üstünde olan kanser hastalarında apiksabanın ve rivaroksabanın VTE profilaksisinde kullanılabileceği kanısına varılmıştır (191).

Hastane Dışı Medikal Hastalarda Tromboprolaksi

Taburcu edilen birçok medikal hastada VTE riski evde de devam etmektedir ve bunların 1/3'ünde taburculuktan sonraki 3 ay içinde VTE oluşmaktadır (192). VTE öyküsü, aktif kanser, gebelik (>3 ay), östrojen kullanımı, obezite (BMI >30 kg/m²), hareket kısıtlılığı, trombofili ve ileri yaşlılık, devam eden hormon tedavisi, önemli ve uzun süreli VTE risk faktörleridir. Bu riskleri olan kişilere uzun yolculuklar sırasında koridorda oturmaları, sık sık hareket etmeleri, bol sıvı tüketmeleri ve diz altı basınçlı (15–30 mmHg) çorap giymeleri önerilir. Antikoagülan ya da aspirin kullanmaları önerilmez.

Tablo 23: Ayaktan kemoterapi gören kanser hastalarında VTE riskinin belirlenmesi (Khorana Risk skoru)

Hasta özellikleri	Parametreler	Puan
Kanserin yeri	• Çok yüksek risk: Mide, pankreas, primer beyin	2
Kemoterapi öncesi trombosit sayısı	• Yüksek risk: Akciğer, lenfoma, mesane, jinekolojik, testis, böbrek	1
Kemoterapi öncesi lökosit sayısı	≥ 350.000	1
Hemoglobin ya da eritropoiez stimulan ilaç kullanılması	$> 11.000/\text{mm}^3$	1
Vücut kitle indeksi	$< 10 \text{ g/dL}$ $> 35 \text{ kg/m}^2$	1
Toplam puan	Risk düzeyi	Semptomatik VTE riski (%)
0	Düşük	0.3–0.8
1–2	Orta	1.8–2.0
≥ 3	Yüksek	6.7–7.1

Bilinen trombofilisi olup daha önce hiç VTE yaşamamış olan hareketli hastalarda rutin profilaksi gerekmez. Geçirilmiş VTE öyküsü olup heterozigot trombofilisi olanlarda yolculuk, immobilizasyon gibi VTE riskinin arttığı durumlarda TP yapılmalıdır. VTE öyküsü olmayan homozigot trombofilisi olanlarda da uzun yolculukta TP yapılmalıdır. Çift heterozigot (Faktör V Leiden+protrombin 20210 mutasyonu) taşıyıcılığı olanlarda tıpkı homozigot trombofilili varmış gibi davranılmalıdır (193).

Geçmişe ait VTE öyküsü olan, hormon, anjiyogenez inhibitörü, talidomid ve lenalidomid tedavisi süren ve yatağa bağımlılık gibi ek riskleri olup, kanama riski de düşük olan solid tümör hastalarında, DMAH ya da düşük doz SH ile TP hastane dışında da önerilir. Profilaksi, kanser tedavi edilinceye kadar sürdürülmelidir. Fakat taburcu olmuş yatağa bağımlı olmayan ve ek VTE riski taşımayan kanser hastalarında, santral venöz kateter takılmış dahi olsa, herhangi bir medical ya da farmakolojik TP gerekmez.

Cerrahi hastalarda farmakolojik TP yaklaşımında, ortopedik cerrahi hastaları ile ortopedik cerrahi dışı girişimler arasında ufak farklar olması nedeniyle, rehberde “Nonortopedik Cerrahi” ve “Ortopedik Cerrahi Hastalarında” TP ayrı başlıklar altında ele alınacaktır.

Non-Ortopedik Cerrahi Hastalarında Tromboprofilaksi

“Non-ortopedik cerrahi”, ortopedik cerrahi dışında kalan ve VTE riski yüksek olan genel cerrahi, abdominal, jinekolojik, toraks, ürogenital, travma ve kanser cerrahisini kapsayan ortak tanımdır.

Farmakolojik tromboprofilaksi kararı, hastanın ve cerrahi işlemin taşıdığı VTE riski ve kanama riski birlikte değerlendirilerek verilmelidir.

Non-ortopedik cerrahi hastalarında farmakolojik TP düşük doz SH veya DMAH'larla yapılır. Her iki ilaç da cerrahi TP'de eşit etkili ve güvenli olup, VTE riskini %68–76 oranında azaltmaktadır (194). Serum kreatininin 2 mg/dL üzerinde olan, böbrek yetersizliği olgularında kanama komplikasyon riski yüksek olduğundan, DMAH dozu yarı yarıya azaltılarak verilmelidir ya da mekanik yöntemler tercih edilmelidir.

Fondaparinuxs ya da yeni oral antikoagulanlar (dabigatran, rivaroksaban) ve vena kava inferior filtreleri, non- ortopedik cerrahi hastalarının TP'sinde önerilmektedir (186).

Ortopedik Cerrahi Hastalarında Tromboprofilaksi

Ortopedik cerrahi hastaları, yapılacak olan ameliyatın çeşidi ve varsa, hastaya ait ek klinik VTE risk faktörlerinin (yaş, obezite, VTE öyküsü, gibi) toplam tehdidi altındadırlar. Majör ortopedik ameliyatlara kabul edilen, total kalça protezi (TKP), total diz protezi (TDP) ve kalça kırığı cerrahisi(KKC); VTE riski yüksek girişimlerdir. Ortopedik hastalarda da, tıpkı diğer non-ortopedik cerrahi ve medikal hastalarda olduğu gibi TP stratejisi kararından önce kanama riski de değerlendirilmelidir.

Minör ortopedik girişim olan tanısız diz artroskopisinde hastada ek VTE riski yoksa, erken ayağa kaldırma dışında bir TP'ye gerek yoktur. Ek VTE riski varsa ya da işlem komplike olmuşsa DMAH'lar ile TP yapılmalıdır. Major ortopedik cerrahi (TKP, TDP) hastalarında olası VTE'yi önlemek amacı ile düşük doz SH, DMAH, fondaparinuxs, apiksaban, dabigatran, rivaroksaban ve K vitamin antagonisti (KVA) kullanılabilir (**Tablo 22**) (195,196).

DMAH: Ortopedik cerrahi hastalarının TP'sinde DMAH'ların etkili ve güvenli ilaçlar olduklarını gösteren çok sayıda ve güçlü kanıtlar içeren çalışmalar vardır. Ülkemizde enoksaparin, dalteparin, nadroparin, parnaparin ve tinzeperin indikasyonları olan DMAH'lardır. DMAH'ların son dozu, ameliyattan 12 saat öncesinde yapılır ve ameliyattan 12 saat sonra tekrar başlanır. Bu süreler 4 saatten daha az olursa per-op ve post-op kanama riski artar. Kalça kırığı cerrahisinde DMAH'lar tercih edilmelidir. Düşük doz SH majör ortopedik cerrahi hastalarında tek başına önerilmemektedir (197).

Eğer daha önce warfarin kullanan yüksek VTE riskli bir hasta ise cerrahi müdahaleden 5 gün önce warfarinin kesilmesi gerekir, bunun DMAH ile devam tedavisi arkasından postoperatif 12–24 saat sonra tekrar VKA ile tedaviye devam edilir. Eğer kanama riski yüksek hastaysa 48–72 saat sonra VKA tedavisine geçilir.

TP indikasyonu olan diğer bir ilaç, faktör X'nu inhibe eden sentetik bir pentasakarid olan fondaparinuxstur.. Ancak yarılanma ömrünün uzun (18 saat) olması ne-

deniyle, özellikle böbrek yetersizliği olan yaşlı hastalarda kanamaya neden olabilir. DMAH'lara kıyasla daha az çalışılmıştır ve kanıt düzeyi daha düşüktür.

Majör ortopedik cerrahi TP'sinde, aspirin ve mekanik TP tek başlarına önerilmektedir (197). Kanama riski yüksek majör ortopedik cerrahi hastasında mekanik TP ile başlanıp, risk azalınca farmakolojik TP eklenmelidir. K vitamini antagonistleri, fondaparinux, aspirin ve YOAK'ların kanama riski daha yüksektir. Ancak enjeksiyon olmak istemeyen hastalarda dozu ayarlanmış KVA (INR: 2–3), rivaroksaban ya da dabigatran kullanılabilir.

Yeni Oral Antikoagülanların Kullanımı: Ülkemizde yeni oral antikoagülanların sadece majör ortopedik cerrahi hastalarının TP'sinde indikasyonları vardır. Ülkemizde dabigatran ve Rivaroksaban majör ortopedik cerrahi (kalça ve diz protezi) sonrası DVT profilaksisinde ruhsatı ve geri ödemesi olan YOAK'lardır.

Dabigatran (110 mg tb), kalça ve diz replasman cerrahisinden sonraki 1–4 saat içinde başlanır. Günde 2 kez alınmak üzere, günlük toplam dozu 220 mg'dır. Hasta yaşlı (>75 yaş), böbrek fonksiyonu bozursa (kreatin klirensi 30–50 mL/dk) ve aynı zamanda amiodoron, verapamil ve kinidin gibi ilaçlar kullanmaktaysa doz azaltılmalıdır. Bu durumda günlük toplam doz 150 mg'a (2x75 mg) düşürülmelidir. Diz replasmanından sonra 10 gün, kalça replasmanından sonra 28–35 gün profilaksi sürdürülmelidir (154). Kreatin klirensi <30 mL/dk olanlarda dabigatran kontraindikedir.

Rivaroksabanın, kalça ve diz replasman cerrahisi için profilakside önerilen günlük oral dozu 10 mg'dır (198). İlaç yemekle birlikte ve tek doz alınmalıdır. Ağır böbrek yetersizliği olan (kreatinin klirensi <15 mL/dk) ve sistemik antimikotik ve HIV proteaz inhibitörü kullanmakta olanlarda kontraindikedir. Kreatinin klirensi 15–29 mL/dk olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. 18 yaş altı çocuklarda, hamile ve emziren kadınlarda kanıt olmadığından kullanılmamalıdır.

Apiksaban ile TP, cerrahi girişimden 12–24 saat sonra başlamalı, 2.5 mg'lık tabletlerle günde iki kez alınmalıdır (199,200). Ağır böbrek yetersizliği olanlarda (kreatinin klirensi <30 mL/dk) ve ketakonazol, itrakanazol veya ritonavir gibi apiksabanın antikoagülan etkisini artıran ilaç kullananlarda kontraindikedir.

Aspirin: Antiplatelet etkisi ile major vasküler olayları azaltmada oldukça etkin bir yöntem olsa da tek başına VTE profilaksisinde kullanımı önerilmemektedir (179). Birçok çalışmada aspirinin anlamlı bir fayda sağladığı gösterilememiştir (201). Aynı zamanda diğer antitrombotik ajanlarla birlikte kullanımı da kanama riskini artırmaktadır (202). Ancak American College of Chest Physicians (ACCP) 2012 Antitrombotik ve Trombolitik Tedavi Kılavuzunda majör ortopedik cerrahiler olan total kalça protezi, total diz protezi ve total kalça kırığı cerrahisinde önceki rehberlerden farklı olarak profilakside aspirini önermektedir (203). Ancak kanıt düzeyi çok yüksek değildir (Kanıt 2C).

Bir metaanaliz de, aspirinin, artan risk dönemi boyunca en az üçte biri oranında pulmoner emboli ve derin ven tromboz riskini azalttığını göstermektedir. Bu nedenle, venöz tromboembolizm riski yüksek olan geniş bir yelpazedeki cerrahi ve tıbbi gruplarda aspirin rutin olarak kullanımına dair kanıtlar bulunmaktadır (204).

Başka bir derlemede, eklem artroplastisini takiben, aspirinin bir VTE profilaksisi olarak etkinliği ile ilgili mevcut kanıtlar özetlenerek, ortopedi cerrahları ve diğer ilgili branşlar tarafından sorulan bazı sorular ele alınmıştır. Sonuçta, tüm faktörleri hesaba katarak aspirinin, daha önce VTE bulunması gibi VTE için büyük bir risk faktörü olmayan hastalarda total eklem artroplastisini takiben etkili, ucuz ve güvenli bir VTE profilaksisi olabileceğine dair ikna edici kanıtların olduğu belirtilmiştir (205).

ESC 2019 Rehberinde Pulmoner Emboli Tedavisinde Neler Değişti?

- Yeni rehberde yüksek riskli PE için özel bir yönetim algoritması önerilmektedir.
- Yeni oral antikoagülanlar (YOAK), YOAK'lara uygun bir hastada antikoagülasyon tedavisi için ilk seçenek olarak önerilmektedir; Vitamin K antagonistleri (VKA)'leri YOAK 'lara bir alternatiftir.
- Riske göre ayarlanmış yönetim algoritması klinik PE şiddeti, ağırlaştırıcı durumlar / komorbidite ve RV disfonksiyonunun varlığı göz önüne alınarak revize edildi.
- VTE rekürrensi için risk faktörleri yüksek, orta veya düşük rekürrens riskine göre sınıflandırılmıştır.
- PE için geri dönüşümlü risk faktörünün varlığı, devam eden herhangi bir risk faktörü veya tanımlanabilir risk faktörü dahil olmak üzere genişletilmiş antikoagülasyon için potansiyel endikasyonlar tartışılmaktadır.
- "Provoke" ve "unprovoke" gibi terminoloji, potansiyel olarak yanıtıcı olduğundan ve antikoagülasyon süresine ilişkin karar vermede yardımcı olmadığından, yeni rehber tarafından artık desteklenmemektedir.
- VTE rekürrens skorları antikoagülasyon tedavisi gören hastaların kanama skorlarına paralel olarak sunulmakta ve tartışılmaktadır.
- Tedavinin ilk 6 ayından sonra uzatılmış antikoagülasyon için azaltılmış bir apiksaban veya rivaroksaban dozu düşünülmelidir.
- Edoksaban veya rivaroksaban, YOAK'larda artan kanama riski nedeniyle gastrointestinal kanserli hastalar için DMAH'e alternatif olarak düşünülmelidir.
- Hastaneden toplum bakımına optimum geçişi sağlamak için PE sonrası entegre bir hasta bakımı modeli önerilmektedir.
- Hasta bakımı ile ilgili öneriler, sadece KTEPH değil, PE sonrası semptomların ve fonksiyonel sınırlamanın tüm spektrumuna kadar genişletilmiştir.
- Akut PE sonrası hasta takibi için yeni bir kapsamlı algoritma önerilmektedir (206).

Tablo 24: Rehberlerde önerilerdeki değişiklikler

Öneriler	2014	2019
UFH ile antikoagülasyonun, yüksek riskli PE'li hastalarda gecikmeden başlatılması önerilir.	IIa	I
Hemodinamik olarak kötüleşen hastalar için cerrahi embolektomi veya katetere yönelik tedavi trombolitik tedaviye alternatif olarak düşünülmelidir.	IIb	IIa
D-dimer ölçümü ve klinik tahmin kurallarının gebelik sırasında veya doğum sonrası dönemde PE'yi dışladığı düşünülmelidir.	IIb	IIa
KTEPH riski yüksek asemptomatik PE hastaları için daha fazla değerlendirme düşünülebilir.	III	IIb
UFH: Unfraksiyone heparin; PE: Pulmoner emboli; KTEPH: Kronik tromboemboli pulmoner hipertansiyon.		

Akut Fazda Tedavi

Hemodinamik ve Solunum Desteği

Oksijen Tedavisi ve Ventilasyon

Hipoksemi, şiddetli PE'nin özelliklerinden biridir ve çoğunlukla ventilasyon ve perfüzyon arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanır. Ek oksijen verilmesi PE ve $\text{SaO}_2 < \%90$ olan hastalarda endikedir. Geleneksel oksijen takviyesine dirençli şiddetli hipoksemi / solunum yetmezliği, patent foramen ovale veya atriyal septal defekt yoluyla sağdan sola şant ile açıklanabilir. Hipoksemnin düzeltilmesi göz önüne alındığında, aşırı instabilite (yani kalp durması) durumunda yüksek akışlı oksijen ve mekanik ventilasyon (invaziv olmayan veya invaziv) dahil olmak üzere başka oksijenasyon teknikleri de dikkate alınmalıdır.

RV yetmezliği olan hastalar sıklıkla hipotansiftir veya anestezi indüksiyonu, entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon sırasında ciddi hipotansiyon gelişimine karşı oldukça hassastırlar. Mümkün olduğunda, yüksek akımlı burun kanülünden invaziv olmayan ventilasyon veya oksijenasyon tercih edilmelidir; mekanik ventilasyon kullanılıyorsa, olumsuz hemodinamik etkilerini sınırlamaya dikkat edilmelidir. Özellikle, mekanik ventilasyon ile indüklenen pozitif intratorasik basınç, yüksek riskli PE hastalarında RV yetmezliğine bağlı olarak venöz dönüşü azaltabilir ve kardiyak outputu azaltabilir; bu nedenle pozitif ekspirasyon sonu basıncı dikkatle uygulanmalıdır.

Akut Sağ Ventrikül Yetmezliğinin Farmakolojik Tedavisi

Akut sağ kalp yetmezliği yönetimi ilkeleri, Kalp Yetmezliği Derneği ve ESC'nin Pulmoner Dolaşım ve Sağ Ventrikül Fonksiyon Çalışma Grubu tarafından yapılan bir

Tablo 25: Ana yeni öneriler	
Akut fazda tedavi	
YOAK (apiksaban, dabigatran, edoksaban veya rivaroksaban) için uygun olan PE'li bir hastada oral antikoagülasyon başlatıldığında, YOAK önerilen antikoagülen tedavi şeklidir.	I
Yüksek riskli ve seçilmiş orta riskli PE vakalarının yönetimi için multidisipliner ekiplerin kurulması, her hastanede mevcut olan kaynaklara ve uzmanlığa bağlı olarak dikkate alınmalıdır.	IIa
ECMO, cerrahi embolektomi veya kateter yönlendirmeli tedavi ile birlikte, refrakter dolaşım kollapsında veya kalp durmasında düşünülebilir.	IIb
Kronik tedavi ve nüksün önlenmesi	
Antifosfolipid antikor sendromu olan hastalar için VKA ile belirsiz tedavi önerilmektedir	I
Tanımlanabilir risk faktörü olmayan hastalar için uzatılmış antikoagülasyon düşünülmelidir.	IIa
Antifosfolipid antikor sendromu dışında kalıcı bir risk faktörü olan hastalar için uzatılmış antikoagülasyon düşünülmelidir.	IIa
İlk 6 aydan sonra azaltılmış bir apiksaban veya rivaroksaban dozu düşünülmelidir.	IIa
Edoxaban veya rivaroxaban, gastrointestinal kanserli hastalar dışında LMWH'ye bir alternatif olarak düşünülmelidir.	IIa
Gebelikte PE	
Amniyotik sıvı emboli, açıklanamayan hemodinamik instabilite veya solunum bozukluğu ve yaygın intravasküler pıhtılaşma olan hamile veya doğum sonrası bir kadında düşünülmelidir.	IIa
Yüksek riskli PE olan gebelerde tromboliz veya cerrahi embolektomi düşünülmelidir.	IIa
YOAK'lar hamilelik veya emzirme döneminde önerilmez.	III
Kanserde PE	
Edoxaban veya rivaroxaban, gastrointestinal kanserli hastalar dışında DMAH'ne bir alternatif olarak düşünülmelidir.	IIa
PE sonrası bakım ve uzun süreli sekeller	
Akut PE'den 3–6 ay sonra rutin klinik değerlendirme önerilmektedir.	I
Akut PE'den sonra hastaneden ayakta tedaviye optimum geçişi sağlamak için entegre bir bakım modeli önerilmektedir.	I
Akut PE'den 3 ay sonra V / Q taramasında uyumsuz perfüzyon defekti olan semptomatik hastaların ekokardiyografi, natriüretik peptid ve / veya kardiyopulmoner egzersiz testi sonuçları dikkate alınarak pulmoner hipertansiyon / KTEPH uzman merkezine yönlendirilmesi önerilir.	I
<i>KPET: Kardiyopulmoner egzersiz testi; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; ECMO: Ekstra-korporeal membran oksijenasyonu; DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin; YOAK: Yeni oral antikoagülanlar; PE: Pulmoner emboli; VKA (lar): K vitamini antagonistleri; V/Q: Ventilasyon/perfüzyon (akciğer sintigrafisi).</i>	

bildiride gözden geçirilmiştir. Akut RV yetmezliği için mevcut tedavi seçeneklerine genel bir bakış **Tablo 26**'da verilmektedir.

Mekanik kardiyopulmoner desteğin, çoğunlukla veno arteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ile geçici kullanımı, yüksek riskli PE ve dolaşım kollapsı veya kalp durması olan hastalarda yardımcı olabilir. Kritik hastaların hayatta kalması bir dizi vaka serisinde tanımlanmıştır (207–209). Ancak bugüne kadar bu cihazların yüksek riskli PE ortamında etkinliğini ve güvenliğini test eden hiçbir randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır.

Tablo 26: Akut yüksek riskli akciğer embolisinde sağ ventrikül yetmezliğinin tedavisi		
Strateji	Özellikleri ve kullanımı	Uyarılar
Hacim optimizasyonu		
Dikkatli hacim yükleme, salin veya Ringer laktat, 15–30 dakika içinde ≤ 500 mL	Düşük merkezi venöz basıncı normal olan hastalarda düşünün (örneğin, eşlik eden hipovolemi nedeniyle)	Hacim yüklemesi RV'yi aşırı derecede zorlayabilir, ventriküler bağımlılığı kötüleştirebilir ve 'kardiak outputu azaltabilir
Vazopresörler ve inotropolar		
Norepinefrin, 0.2–1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dakika}$	RV inotropisini ve sistemik kan basıncını artırır, pozitif ventriküler etkileşimleri destekler ve koroner perfüzyon gradyanını geri yükler.	Aşırı vazokonstriksiyon doku perfüzyonunu kötüleştirebilir
Dobutamin, 2–20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dakika}$	RV inotropisini artırır	Vazopressör olmadan tek başına kullanılırsa arteriyel hipotansiyonu şiddetlendirebilir; aritmileri tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir
Mekanik dolaşım desteği		
Veno-arteriyel ECMO / ekstrakorporeal yaşam destek	Oksijenatör ile birlikte hızlı kısa süreli destek	Kanama ve enfeksiyonlar dahil olmak üzere daha uzun süre (>5–10 gün) kullanımla ilgili komplikasyonlar; cerrahi embolektomi ile kombine edilmedikçe klinik yarar sağlamaz; deneyimli bir ekip gerektirir

İlk Antikoagülasyon

Yüksek veya orta klinik PE olasılığı olan hastalarda, tanı testlerinin sonuçları beklenirken antikoagülasyon başlatılmalıdır. Bu genellikle düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya fondaparinux veya i.v. fraksiyonlanmamış heparin (UFH) olabilir.

Farmakokinetik verilere dayanarak, vitamin K olmayan bir antagonist oral antikoagülan (YOAK) ile eşit derecede hızlı bir antikoagülan etki elde edilebilir. Faz III klinik çalışmalar, 7 gün boyunca daha yüksek dozlarda apiksaban veya 3 hafta boyunca rivaroksaban ile uygulanan tek oral bir ilaç antikoagülasyon stratejisinin daha düşük etkinliğini göstermiştir (152,210,211).

Yüksek, orta ve düşük riske göre olan pulmoner emboli tedavileri **Tablo 27** ve **28**'te gösterilmiştir.

Multidisipliner Pulmoner Emboli Ekipleri

'Şiddetli' (yüksek riskli ve seçilmiş orta riskli vakalar) PE'nin yönetimi için multidisipliner hızlı müdahale ekipleri kavramı ABD'de ortaya çıkmış, tıp camiası tarafından Avrupa ve dünya çapında hastanelerde daha fazla kabul görmüştür. Modern sistem tabanlı sağlık hizmetlerinin ihtiyaçlarını karşıladıkları için PE müdahale ekiplerinin (PERT) kurulması teşvik edilmektedir. PERT, kardiyoloji, pulmonoloji, hematoloji, vasküler tıp, anesteziyoloji / yoğun bakım, kardiyotorasik cerrahi ve (girişimsel) rad-

Tablo 27: Yüksek riskli pulmoner emboli akut faz tedavisi için öneriler		
Öneriler	Sınıf	Seviye
Yüksek riskli pulmoner embolili hastalarda UFH ile antikoagülasyon, kiloya göre bolus enjeksiyonu, gecikme olmadan başlatılması önerilir	I	C
Yüksek riskli pulmoner emboli için sistemik trombolitik tedavi önerilmektedir	I	B
Cerrahi pulmoner embolektomi, yüksek riskli PE olan trombolizin kontrendike veya başarısız olduğu hastalarda önerilir	I	C
Perkütan katater tedavisi, PE riski yüksek; trombolizinin kontrendike olduğu veya başarısız olduğu hastalarda düşünülmelidir	IIa	C
Yüksek riskli pulmoner emboli olan hastalarda Norepinefrin ve/ veya dobutamin düşünülmelidir	IIa	C
ECMO, refrakter dolaşım kollapsı veya kardiyak arrest olan PE hastalarında cerrahi embolektomi veya katatere yönelik tedavi ile birlikte düşünülebilir	IIb	C

Tablo 28: Orta veya düşük riskli pulmoner embolinin tedavisi için öneriler		
Öneriler	Sınıf	Seviye
Antikoagülan başlanması		
PE tanısı yüksek veya orta klinik olasılıklı olan hastalarda tanısal çalışma devam ederken gecikme olmadan antikoagülasyonun başlatılması tavsiye edilir	I	C
Antikoagülasyon parenteral olarak başlatılmışsa çoğu hasta için DMAH veya Fondaparinux önerilir (UFH tersine)	I	A
YOAK için uygun olan PE'li bir hastada oral antikoagülasyon başlatılacaksa, VKA'den ziyade YOAK önerilir	I	A
Hastalar VKA ile tedavi edildiğinde, INR 2,5 (2-3) olana kadar parenteral antikoagülasyona devam edilmelidir	I	A
Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, gebelik ve emzirme döneminde ve antifosfolipid antikor sendromu olan hastalarda YOAK önerilmemektedir	III	C
Reperfüzyon tedavisi		
Antikoagülasyon tedavisi sırasında hemodinamik bozulma olan hastalarda kurtarıcı trombolitik tedavi önerilmektedir	I	B
Kurtarıcı trombolitik tedavisine alternatif olarak antikoagülasyon tedavisinde hemodinamik bozulma olan hastalarda cerrahi embolektomi veya perkütan katetere yönelik tedavi düşünülmelidir	IIa	C
Orta veya düşük riskli PE hastalarında primer sistemik trombolizin rutin kullanımı önerilmez	III	B

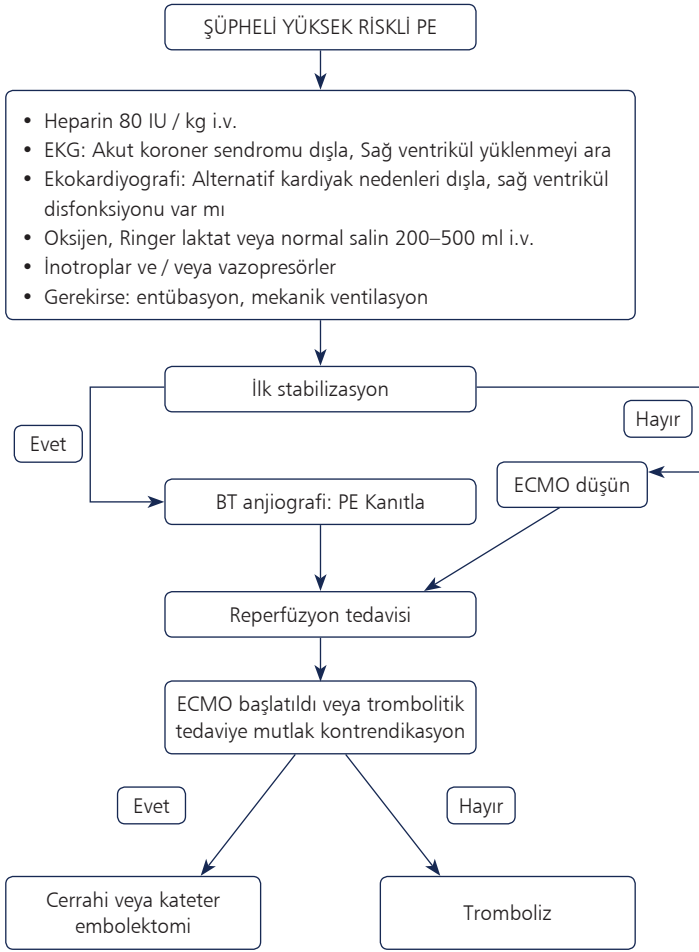
yoloji gibi farklı disiplinlerden uzmanlardan oluşan bir ekibi bir araya getirir. Ekip, klinik karar almayı geliştirmek için gerçek zamanlı olarak (yüz yüze veya web konferansı ile) toplanır. Bu, bir tedavi planının formülasyonuna izin verir ve hemen uygulanmasını kolaylaştırır. Her hastanede mevcut olan kaynaklara ve uzmanlığa bağlı olarak, multidisipliner bir ekibin kurulması ve yüksek ve (belirli durumlarda) orta riskli PE'nin yönetimi için bir program düşünülmelidir.

Tedavi Stratejileri

Yüksek Riskli Pulmoner Emboli İçin Acil Tedavi

Akut PE'ye riske göre ayarlanmış terapötik bir yaklaşım için algoritma

Şekil 11'de gösterilmiştir; akut yüksek riskli PE şüphesi olan hastalar için özel bir acil durum yönetimi algoritması **Şekil 12**'de önerilmektedir. Primer reperfüzyon tedavisi,

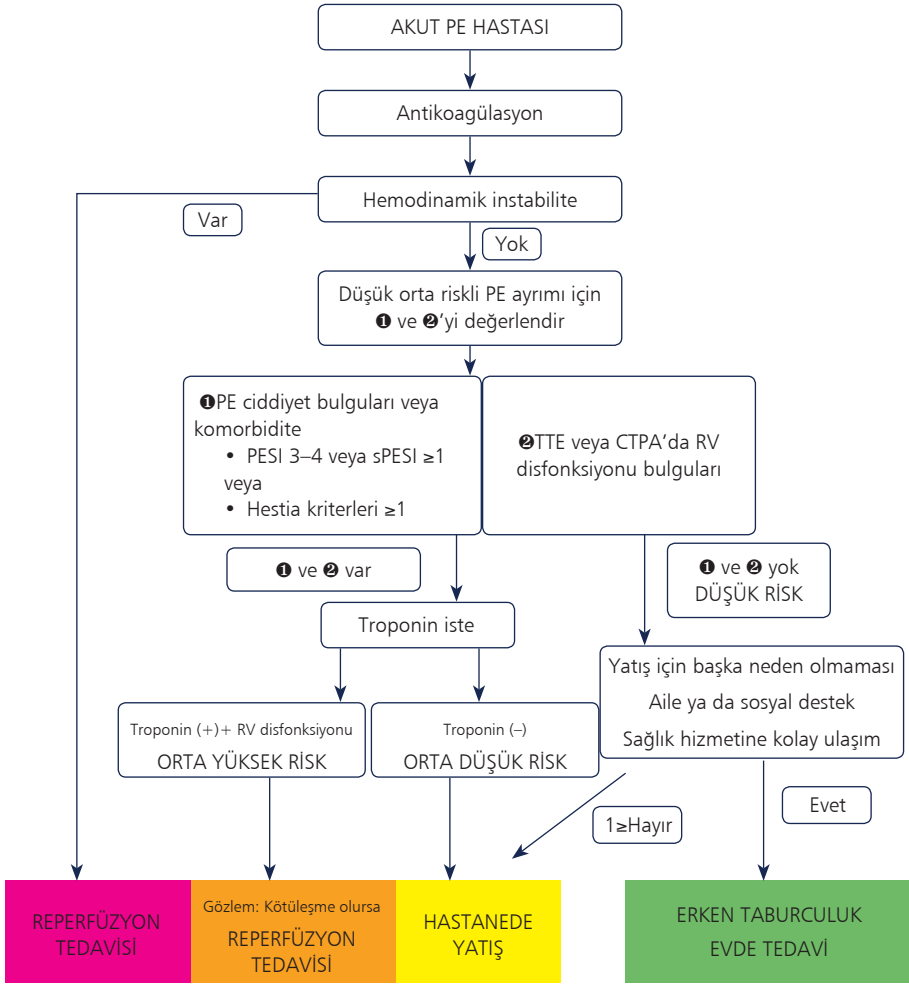


Şekil 11: Yüksek riskli pulmoner emboli olduğundan şüphelenilen hastaların acil tedavisi. AKS: Akut koroner sendrom; BTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi; EKG: Elektrokardiyogram; ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu; IU: Uluslararası birimler; i.v.: İntravenöz; PE: Pulmoner emboli; RV: Sağ ventrikül.

çoğu durumda sistemik tromboliz, yüksek riskli PE hastaları için tercih edilen tedavidir. Cerrahi pulmoner embolektomi veya perkütan katetere yönelik tedavi, bu yöntemlerden herhangi birinin uzmanlığı ve uygun kaynakların yerinde bulunması durumunda trombolize kontrendikasyonları olan hastalarda alternatif reperfüzyon seçenekleridir.

Orta Riskli Pulmoner Emboli Tedavisi

Şekil 12'de gösterildiği gibi, PE ile ilişkili risk göstergelerinden en az biri olan veya



Şekil 12: Akut pulmoner emboli için riske göre ayarlanmış yönetim stratejisi.

ağırlaştırıcı koşulları, komorbiditesi olan normotansif hastalar hastaneye yatırılmadır. Bu grupta, ekokardiyografi veya Anjio BT'de RV disfonksiyonu bulguları olan hastalar pozitif bir troponin testi eşliğinde, erken hemodinamik dekompanseasyon ve dolaşım kollapsı riski bakımından ilk saat veya gün boyunca izlenmelidir. Yaşamı tehdit eden kanama komplikasyonları riski, bu tedaviden beklenen faydalar için çok yüksek görüldüğü için, rutin primer reperfüzyon tedavisi, özellikle de tam doz sistemik tromboliz önerilmez. Hemodinamik instabilite bulguları geliştiren hastalar için trombolitik tedavisi veya alternatif olarak cerrahi embolektomi veya perkütan kateter tedavi ayrılmalıdır. PEITHO çalışmasında, plasebo (sadece heparin) kolunda

randomizasyon ile ölüm veya hemodinamik dekompanseasyon arasındaki ortalama süre 1.79 ± 1.60 gündü. Bu nedenle, ilk 2–3 gün boyunca LMWH antikoagülasyonu orta-yüksek riskli PE'li hastaların bırakılması ve oral antikoagülasyona geçmeden önce stabil kaldıklarından emin olmak makul görünmektedir. Önceki bölümde belirtildiği gibi, başlangıçtaki apiksaban veya rivaroksaban doz azaltılması; dabigatran veya edoksabana geçmeden önceki minimum genel heparin antikoagülasyon periyodu ile ilgili önerilere uyulmalıdır (212).

Düşük Riskli Pulmoner Emboli Yönetimi: Erken Taburcu ve Evde Tedavi İçin Triyaj

Genel bir kural olarak, akut PE'li bir hastanın erken taburcu edilmesi ve evde antikoagülan tedavisinin devam etmesi, üç kriter yerine getirilirse dikkate alınmalıdır: (i) Erken PE ile ilişkili ölüm veya ciddi komplikasyon riskinin düşük olması, (ii) Hastaneye yatmayı zorunlu kılacak ciddi bir komorbidite veya ağırlaştırıcı hastalık olmaması, (iii) Hastanın (öngörülen) uyumu, sağlık sistemi ve sosyal altyapı tarafından sunulan olasılıklar göz önünde bulundurularak uygun ayakta tedavi ve antikoagülan tedavi sağlanabilmesi. Düşük riskli PE'li dikkatli seçilmiş hastalar, eğer uygun ayakta tedavi ve antikoagülan tedavi sağlanabiliyorsa, erken taburcu ve evde tedavinin devamı için düşünülmelidir (Öneri 2a, Kanıt Düzeyi A). Özet olarak, mevcut kanıtlar hem Hestia kriterlerini hem de PESI veya sPESI'nin düşük PE ile ilişkili risk altında olan ve ciddi komorbiditesi olmayan hastaları güvenilir bir

Tablo 29: Ayaktan tedavi için Hestia dışlama kriterleri

Hasta hemodinamik olarak unstabil mi?
Tromboliz veya embolektomi gerekli midir?
Aktif kanama veya yüksek kanama riski var mı?
Oksijen saturasyonu ≥ 90 sağlamak için 24 saatten fazla oksijen ihtiyacı var mı?
PE tanısı antikoagülan tedavi sırasında mı konuldu?
Şiddetli ağrı için 24 saatten fazla IV ağrı kesici ihtiyacı var mı?
Hastanede tedavi için ≥ 24 saat tıbbi veya sosyal neden var mı?
Hastada kreatin klirensi < 30 ml/dak mı?
Hastada ciddi karaciğer yetmezliği var mı?
Hasta hamile mi?
Hastanın dökümente bir heparine bağlı trombositopeni öyküsü var mı?
Bir veya daha fazla sorunun cevabı 'evet' ise, hasta ayaktan tedavi edilemez

şekilde tanımlayabildiğini göstermektedir. Sonuç olarak, her iki yaklaşım da deneyime ve tercihe göre klinik triyaj için kullanılabilir. PESI veya sPESI tabanlı bir yaklaşım seçilirse, erken taburculuk ve evde tedavinin uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi ile birleştirilmelidir; bu değerlendirme Hestia kriterlerine zaten entegre edilmiştir. Hestia kriterleri **Tablo 29'**da gösterilmiştir.

Kronik Tedavi ve Nüksün Önlenmesi

Akut PE sonrası antikoagülasyonun amacı, akut atak tedavisini tamamlamak ve VTE'nin uzun vadede tekrarlanmasını önlemektir. Daha önce PE'si olan hastalarda tekrarlayan VTE'nin ölümcüllüğü oranı, DVT sonrası VTE rekürrensinden iki kat daha yüksektir

Oral antikoagülanlar tedavi sırasında tekrarlayan VTE'yi önlemede oldukça etkilidir, ancak tedavinin kesilmesinden sonra nüks riskini ortadan kaldırmazlar. Bir yandan bu gerçeğe dayanarak, diğer yandan antikoagülasyon tedavisinin kanama riski göz önüne alındığında, klinik olarak önemli soru, uzatılmış veya belirsiz antikoagülasyon için adayların en iyi nasıl seçileceğidir. Hastanın karar verme sürecine dahil edilmesi, tedaviye uyumun optimize edilmesi ve sürdürülmesi için çok önemlidir.

Venöz Tromboemboli Nüks Riskinin Değerlendirilmesi

Tablo 30, VTE için uzun dönem nüks riski ile sınıflandırılan geçici / geri dönüşümlü ve kalıcı risk faktörlerinin örneklerini göstermektedir.

Genel olarak, akut PE sonrası VTE rekürrens riskinin, ancak geçici veya geri dönüşümlü risk faktörü olmadığında değerlendirilmesi karmaşık bir konudur. **Tablo 30'**da listelenen örneklerin ötesinde, bazı kalıtsal trombofili formlarının taşıyıcıları olan, özellikle antitrombin, protein C veya protein S eksikliği doğrulanmış olanlar ve homozigot faktör V Leiden veya homozigot protrombin G20210A mutasyonu olan hastalar, büyük bir tersinir risk faktörü yokluğunda ortaya çıkan ilk PE döneminden sonra belirsiz antikoagülan tedavi için genellikle adaydır. Bu çıkarımlar göz önüne alındığında, VTE'nin genç yaşta (örn. <50 yaş) olduğu hastalarda, tanımlanabilir bir risk faktörünün olmaması, özellikle VTE için güçlü bir aile öyküsü varlığında, trombofili açısından (antifosfolipid antikorları ve lupus antikoagülanı dahil) tetkik edilmelidir. Heterozigot faktör V Leiden veya protrombin 20210A mutasyonu taşıyıcıları için halihazırda uzatılmış antikoagülan tedavinin klinik yararına dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Antikoagülanla İlişkili Kanama Riski

On beş yıldan fazla bir süre önce yapılan kohort çalışmalarından elde edilen insidans

Tablo 30: Venöz tromboemboli için risk faktörlerinin uzun vadede nüks riskine göre sınıflandırılması

Uzun vadeli rekürrens için tahmini risk ^a	PE endeksi için risk faktörü kategorisi ^b	Örnekler ^b
Düşük (yılda <%3)	Endeks VTE olayı için >10 kat artmış riskle ilişkili başlıca geçici veya geri dönüşümlü faktörler (risk faktörü olmayan hastalara kıyasla)	<ul style="list-style-type: none"> • 30 dakikadan fazla genel anestezi ile cerrahi • Akut bir hastalık veya kronik bir hastalığın akut alevlenmesi nedeniyle 3 gün boyunca hastanede yatmak • Kırıklı Travma
Orta seviye (yılda %3–8)	≤10 kat artmış riskle ilişkili geçici veya geri dönüşümlü faktörler VTE için	<ul style="list-style-type: none"> • Küçük cerrahi (<30 dk genel anestezi) • Akut bir hastalık ile <3 gün hastaneye yatış • Östrojen tedavisi / doğum kontrolü • Hamilelik veya lohusalık • Akut hastalığı olup 3 gün boyunca hastanede yatmak • 3 gün boyunca hareket kabiliyeti azalmasıyla ilişkili bacak yaralanması (kırık olmadan) • Uzun menzilli uçuş
	Malign olmayan kalıcı risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> • İnflamatuvar barsak hastalığı • Aktif otoimmün hastalık
	Tanımlanabilir risk faktörü olmayan	
Yüksek (yılda >%8)		<ul style="list-style-type: none"> • Aktif kanser • Büyük bir geçici veya geri dönüşümlü faktör yokluğunda bir veya daha fazla önceki VTE epizodu • Antifosfolipid antikor sendromu

PE: Pulmoner emboli; VTE: Venöz tromboembolizm.

^aantikoagülasyon ilk 3 aydan sonra kesilirse (Baglin ve ark. ve Iorio ve ark.) (10, 11).

^bEndeks VTE olayı için risk faktörlerinin sınıflandırılması, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği tarafından önerilenle uyumludur. Mevcut Yönergeler "provoke" ve "unprovoke" veya "idiyopatik" VTE gibi terimlerden kaçınır.

tahminleri, VKA'larla tedavi edilen hastalarda yıllık %3 majör kanama insidansını bildirmiştir (12). Antikoagülan tedavinin ilk 3–12 ayına odaklanan faz III çalışmalarının meta-analizleri, VKA'lara kıyasla YOAK'larla majör kanama riskinde %40 azalma göstermiştir (213). Antikoagülan tedavinin ilk ayında majör kanama riski daha yüksektir ve daha sonra zamanla azalır ve stabil kalır.

Mevcut kanıtlara dayanarak, risk faktörleri şunları içerir: (i) ileri yaş (özellikle > 75 yaş); (ii) önceki kanama (geri dönüşümlü veya tedavi edilebilir bir nedenle ilişkili değilse) veya anemi; (iii) aktif kanser; (iv) hemorajik veya iskemik önceki inme; (v) kronik böbrek veya karaciğer hastalığı; (vi) eşlik eden antitrombosit tedavi veya non-steroid antiinflatuvar ilaçlar (mümkünse kaçınılmalıdır); (vii) diğer ciddi akut veya kronik hastalıklar; ve (viii) zayıf antikoagülasyon kontrolü.

Hastanın kanama riski, antikoagülan tedavinin başlangıcında kanama riski skoru kullanılarak değerlendirilmelidir. Periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir (Örn. düşük riskli hastalarda yılda bir kez ve yüksek kanama riski olan hastalarda her 3 veya 6 ayda bir). Kanama riski değerlendirmesi, değiştirilebilir kanama risk faktörlerini tanımlamak ve tedavi etmek için kullanılmalıdır ve akut PE sonrası antikoagülan tedavisinin süresi ve rejimi / dozu hakkında karar vermeyi etkileyebilir.

Uzatılmış ve Genel Tedavi Önerileri

Kanseri olmayan hastalarda tedavi önerileri **Tablo 31**'de özetlenmiştir.

Kanserli Hastalarda Pulmoner Emboli Tedavisi

Kanserli hastalarda tedavi önerileri **Tablo 32**'de özetlenmiştir.

Gebelerde Pulmoner Emboli Tedavisi

Gebelerde pulmoner emboli tedavisi için öneriler **Tablo 33**'de gösterilmiştir.

Pulmoner Emboli Sonrası Hasta Takibi İçin Stratejiler

Akut PE atağından 3–6 ay sonra hastaların değerlendirilmesi, dispne veya fonksiyonel sınırlamanın sürekliliğini (veya yeni başlangıcını) ve şiddetini değerlendirmek; VTE rekürrens, kanser veya antikoagülasyonun kanama komplikasyonlarının olası bulgularını kontrol etmek için önerilir. Dispne şiddeti Medical Research Council (MMRC) skalası kullanılarak değerlendirilebilir; alternatif olarak, Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı kullanılabilir (**Tablo 34**).

Devam eden dispne ve zayıf fiziksel performanstan şikayet eden hastalarda, TTE (trantorasik ekokardiyografi) PH olasılığını ve böylece olası KTEPH olasılığını değerlendirmek için bir sonraki adım olarak düşünülmelidir. Ekokardiyografik PH olasılığı yüksek olan hastalar veya orta olasılıklı yüksek NT-proBNP seviyeleri veya CTEPH için risk faktörleri / yatkınlık koşulları ile birlikte olanlar, V/Q taraması için düşünülmelidir.

V/Q taramasında eşleşmeyen perfüzyon kusurları bulunursa, daha ileri tanı ça-

Tablo 31: Kanseri olmayan hastalarda pulmoner emboli sonrası antikoagülasyon rejimi ve süresi için öneriler

Öneriler	Sınıf	Seviye
Tüm PE hastaları için ≥ 3 aydan uzun süreli terapötik antikoagülasyon önerilir.	I	A
Antikoagülasyonun 3 ay sonra kesilmesi önerilen hastalar		
Başlıca geçici / geri dönüşümlü risk faktörüne bağlı ilk PE / VTE hastaları için, 3 ay sonra terapötik oral antikoagülasyonun kesilmesi önerilir	I	B
Antikoagülasyonun 3 aydan fazla uzaması önerilen hastalar		
Büyük bir geçici veya geri dönüşümlü risk faktörü ile ilişkili olmayan tekrarlayan VTE (yani en az bir PE veya DVT atağı öyküsü olan) ile başvuran hastalar için süresiz oral antikoagülan tedavisi önerilir.	I	B
Antifosfolipid antikor sendromu olan hastalar için belirsiz bir süre boyunca bir VKA ile oral antikoagülan tedavisi önerilir.	I	B
Antikoagülasyonun 3 aydan fazla uzaması düşünülen hastalar		
İlk PE epizodu olan ve tanımlanabilir bir risk faktörü olmayan hastalar için belirsiz süreli uzun süreli antikoagülasyon düşünülmelidir.	IIa	A
Antifosfolipid antikor sendromu dışında kalıcı bir risk faktörü ile ilişkili ilk PE epizodu olan hastalarda belirsiz süre uzatılmış oral antikoagülasyonu düşünülmelidir.	IIa	C
Uzatılmış antikoagülasyonda YOAK dozua		
Kanser olmayan bir hastada PE'den sonra uzatılmış oral antikoagülasyona karar verilirse, 6 aylık terapötik antikoagülasyondan sonra azaltılmış bir doz YOAK apiksaban (günde 2 kez 2.5 mg) veya rivaroksaban (10 mg/gün, tek doz) düşünülmelidir.	IIa	A
Alternatif antitrombotik ajanlarla uzun süreli tedavi		
Herhangi bir oral antikoagülan almayı reddeden veya tolere edemeyen hastalarda, uzatılmış VTE profilaksisi için aspirin veya sulodeksit düşünülebilir.	IIb	B
Antikoagülasyon altında hastanın takibi		
Uzatılmış antikoagülasyon alan hastalarda, ilaç toleransı ve uyumu, hepatik ve renal fonksiyon ve kanama risklerinin düzenli aralıklarla yeniden değerlendirilmesi önerilir.	I	C
<i>DVT: Derin ven trombozu; YOAK: Yeni oral antikoagülanlar; PE: Pulmoner emboli; VKA: K vitamini antagonisti; VTE: Venöz tromboembolizm.</i>		
<i>*PE'den sonra uzun süreli antikoagülasyon için dabigatran veya edoksaban seçilirse, özel genişleme çalışmalarında azaltılmış doz rejimleri araştırılmadığından doz değişmeden kalmalıdır.</i>		

Tablo 32: Aktif kanserli hastalarda pulmoner emboli sonrası rejim ve antikoagülasyon süresi için öneriler

Öneriler	Sınıf	Seviye
PE ve kanserli hastalar için VKA'lara göre ilk 6 ay kiloya göre subkutan DMAH düşünülmelidir.	IIa	A
Edoksaban, gastrointestinal kanseri olmayan hastalarda DMAH'ne alternatif olarak düşünülmelidir.	IIa	B
Rivoroksaban, gastrointestinal kanseri olmayan hastalarda DMAH'ne alternatif olarak düşünülmelidir	IIa	C
PE ve kanser hastalarında, uzun süreli antikoagülasyon (ilk 6 ayın ötesinde) belirsiz bir süre boyunca veya kanser iyileşene kadar düşünülmelidir.	IIa	C
Kanserli hastalarda, subsegmental emboli rastlantısal olarak saptansa da semptomatik PE ile aynı şekilde değerlendirilmesi düşünülmelidir.	IIa	B

DVT: Derin ven trombozu; DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin; PE: Pulmoner emboli; VKA: K vitamini antagonistleri.

Tablo 33: Gebelikte pulmoner emboli için öneriler

Gebeliğin erken dönem kilosuna dayalı terapötik, sabit DMAH dozu, hemodinamik instabilitesi olmayan gebe kadınların çoğunda PE için önerilen tedavidir	I	B
Yüksek riskli PE olan gebe kadınlar için tromboliz ve cerrahi embolektomi düşünülmelidir	IIa	C
DMAH'nin son terapötik dozundan bu yana ≥ 24 saat geçmemişse, spinal ya da epidural iğnenin yerleştirilmesi önerilmez	III	C
DMAH'nin uygulanması, epidural kataterin çıkarılmasından sonraki ilk 4 saat içinde önerilmez	III	C
YOAK gebelik ve emzirme döneminde tavsiye edilmez	III	C
Amniyotik sıvı embolisi		
Amniyotik sıvı embolisi özellikle açıklanamayan arrest, süregelen hipotansiyon veya solunum bozukluğu olan hamile ya da postpartum kadında, özellikle de dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) eşlik ediyorsa düşünülmelidir	IIa	C

İşmaları için bir PH veya KTEPH uzman merkezine başvuru önerilir. Öte yandan V/Q taraması normale ve hastanın semptomları açıklanmıyorsa, Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) yapılabilir. KPET ayrıca KTEPH şüphesi olan ve sol kalp ve / veya

Tablo 34: Dispne şiddetinin değerlendirilmesi

Derece/ fonksiyonel sınıf	Medical Research Council skalası	Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı
1	Ağır efor dışında solunum sıkıntısı yok.	Fiziksel aktivitede kısıtlılık yok. Normal gündelik fiziksel aktivite hastada nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı veya presenkop gibi semptomlara neden olmamaktadır.
2	Yokuş çıkarken veya düz zeminde hızlı hareket ederken nefes darlığı olması	Fiziksel aktivitede hafif derecede kısıtlılık var. Hastalar istirahat halinde iken rahat, fakat normal fiziksel aktivite hastada nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı veya presenkop gibi semptomlara neden olmaktadır.
3	Düz zeminde kendi yaşlıtlarına göre daha yavaş hareket etme ya da düz zeminde normal hızla yürürken (bir mil sonra veya 30 dakika sonra) durmak zorunda kalınması	Fiziksel aktivitede belirgin bir kısıtlama var. Hastalar istirahat halinde iken rahat, fakat normal fizik aktiviteden daha hafif bir aktivite bile hastada nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı veya presenkop gibi semptomlara neden olmaktadır.
4	Düz zeminde 100 m veya birkaç dakika yürüdüktan sonra nefes darlığı nedeniyle durmak zorunda kalınması	Hastalar semptomsuz hiçbir fiziksel aktiviteyi yapamamaktadır. Bu hastalarda sağ kalp yetmezliği bulguları bulunmaktadır. Nefes darlığı ve/veya yorgunluk istirahat halinde iken bile bulunabilmektedir.
5	Evden çıkmak veya giyinmek gibi aktiviteler sırasında belirgin nefes darlığı olması	

solunum hastalığı olan hastalarda da yardımcı olabilir; bu gibi durumlarda, ana sınırlayıcı faktörün belirlenmesine ve böylece tedavi stratejisi için önceliklerin belirlenmesine yardımcı olabilir.

Akut PE sonrası 3–6 aylık takipte dispne veya fonksiyonel sınırlama bulunmadığını bildiren ancak KTEPH için risk faktörleri/predispozan koşulları olan hastalara (Tablo 35), takip vizitleri planlanabilir. Alternatif olarak, TTE'nin PH olasılığını değerlendirdiği düşünülebilir (214).

Akut pulmoner emboli sonrası takip önerileri Tablo 36'da gösterilmiştir.

Tablo 35: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon için risk faktörleri ve predispozan durumlar

Akut PE olayı ile ilgili bulgular (PE teşhisinde elde edilir)	Eşlik eden kronik hastalıklar ve CTEPH'ye yatkın durumlar (PE tanısında veya 3–6 aylık takipte belgelenmiştir)
Önceki PE veya DVT hikayesi	Ventrikülo-atriyal şantlar
CTPA'da büyük pulmoner arter trombüsü	Splenektomi öyküsü
PH / RV disfonksiyonunun ekokardiyografik bulguları	Trombofilik bozukluklar, özellikle antifosfolipid antikor sendromu ve yüksek pıhtılaşma faktörü VIII seviyeleri
Önceden var olan kronik tromboembolik hastalığı düşündürülen CTPA bulguları	Tiroid hormonları ile tedavi edilen hipotiroidi
	Kanser Öyküsü
	Miyeloproliferatif hastalıklar
	Enflamatuar barsak hastalığı
	Kronik osteomyelit

KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; BTPA: Bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi; DVT: Derin ven trombozu; LV: Sol ventrikül; PE: Pulmoner emboli; PH: Pulmoner hipertansiyon; RV: Sağ ventrikül.

Tablo 36: Akut pulmoner emboli sonrası takip önerileri

Öneriler	Sınıf	Seviye
Akut PE atağından 3–6 ay sonra hastaların rutin klinik değerlendirmesi önerilir.	I	B
PE'den sonra entegre bir hasta bakımı modeli (hastane uzmanlarını, uygun nitelikte hemşireleri ve birinci basamak hekimlerini içeren) hastaneden toplum bakımına optimum geçişi sağlamak için tavsiye edilir	I	C
Akut PE'den 3 ay sonra V/P sintigrafisinde devam eden uyumsuz perfüzyon kusurları olan semptomatik hastalarda, ekokardiyografi, natriüretik peptid seviyeleri ve/veya KPET sonuçları dikkate alındıktan sonra PH/KTEPH uzman merkezine başvurulması önerilir.	I	C
PE sonrası inatçı veya yeni başlayan dispne / egzersiz kısıtlılığı olan hastalarda daha ileri tanı değerlendirmesi düşünülmelidir.	IIa	C
KTEPH için risk faktörleri olan asemptomatik hastalarda daha ileri tanısal değerlendirmeler düşünülebilir.	IIb	C

KPET: Kardiyopulmoner egzersiz testi; BT: Bilgisayarlı tomografi; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; PE: Pulmoner emboli; PH: Pulmoner hipertansiyon; V/P: Ventilasyon / perfüzyon (akciğer sintigrafisi).

Bu Rehberden Çıkarılan Anahtar Mesajlar

1. Hemodinamik instabilite ile başvuran hastalarda, yüksek riskli PE'yi diğer akut, hayatı tehdit eden durumlardan ayırmak için hızlı, acil olarak yatak başı TTE'yi uygulayın.
2. Akut PE'den şüpheleniyorsanız, hastanın kanaması ya da bu tedaviye mutlak kontrendikasyonları yoksa tanı çalışmaları devam ederken en kısa sürede antikoagülasyon tedavisi başlayın.
3. PE için standart, önceden test edilmiş klinik olasılık değerlendirmesi ve D-dimer testi de dahil olmak üzere önerilen, doğrulanmış teşhis algoritmalarını kullanın. Bu gereksiz, pahalı ve potansiyel olarak zararlı görüntüleme testlerinden ve radyasyona maruz kalmaktan kaçınmaya yardımcı olur.
4. Eğer CTPA raporunda tek bir subsegmental PE raporlanmışsa, yanlış pozitif bulgu olasılığını göz önünde bulundurun. Bulguları tekrar radyologla tartışın ve/veya yanlış tanıdan ve gereksiz, potansiyel olarak zararlı antikoagülasyon tedavisinden kaçınmak için ikinci bir görüş isteyin.
5. Hemodinamik instabilitesi olmayan bir hastada, PE'nin onaylanmasının ardından klinik bulguların, RV'nin büyüklüğü ve/veya fonksiyonunun değerlendirilmesi ve uygun laboratuvar biyobelirteçlerini de içeren ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu, yüksek risk altındaki hastalar için reperfüzyon tedavisi veya izlemin gerekliliği konusunda veya düşük risk altındaki hastalar için ayaktan tedavi, erken taburcu olma ve antikoagülasyona devam etme seçeneğini göz önüne aldığınızda karar vermenize yardımcı olabilir.
6. Yüksek riskli PE'yi teşhis ettiğinizde (ya da güçlü şüphede), hastanın risk profilini ve hastane olanaklarını göz önünde bulundurarak, hastanenizdeki en iyi reperfüzyon seçeneğini (sistemik tromboliz, cerrahi embolektomi veya kateter odaklı tedavi) seçin. Orta derecede risk taşıyan PE hastalarında reperfüzyon birinci basamak tedavi değildir, ancak durum kötüleştiğinde acil durum planını hazır bulundurmak için yönetim stratejisini ekibinizle birlikte planlamanız gerekir.
7. Hastanın, bu ilaç türüne kontrendikasyonları olmadıkça 'geleneksel' LMWH+VKA rejimi yerine NOAC ile antikoagülasyonu tercih edin.
8. Unutmayın ki, ciddi geçici/geri dönüşlü risk faktörü nedenli akut PE dışında, ilk PE atağından sonra yaşam boyu devam eden VTE nüksü riski vardır. Sonuç olarak, ilk 3–6 aylık antikoagülasyonun ardından hastayı tekrar inceleyin, tedavinin yararlarına karşı devam eden riskleri tartışın ve hastanın tercihini de dikkate alarak antikoagülen tedavisinin uzatılmasına ve dozuna karar verin. Yıllık aralıklarla düzenli takip muayeneleri önermeyi unutmayın.
9. Gebe bir hastada PE'den şüpheleniyorsanız, hamilelik sırasında güvenle kullanı-

labilecek CTPA veya V/Q akciğer taraması dahil teşhis seçenekleri ve algoritmaları göz önünde bulundurun.

10. Akut PE sonrası hastalar izlemde kaybedilmemelidir. Olası VTE rekürrensi, kanser varlığı veya antikoagülasyona bağlı kanama olup olmadığını kontrol etmenin yanı sıra, hastaya sürekli veya yeni başlayan bir dispne veya fonksiyonel sınırlama olup olmadığını sorun. Eğer öyleyse, CTEPH veya kronik tromboembolik hastalığı dışlamak ve komorbiditeyi veya 'basit' kondüsyon kaybını tespit/tedavi etmek için aşamalı teşhis çalışması uygulayın. Asemptomatik bir hastada takip görüntüleme rutin olarak önerilmemektedir, ancak CTEPH gelişimi için risk faktörleri olan hastalarda düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Barco S, Konstantinides SV. Risk-adapted management of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2017; 151: 592-596.
2. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
3. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 464-74.
4. Park B, Messina L, Dargon P, Huang W, Ciocca R, Anderson FA. Recent trends in clinical outcomes and resource utilization for pulmonary embolism in the United States: findings from the nationwide inpatient sample. *Chest* 2009; 136: 983-90.
5. Ryu JH, Olson EJ, Pellikka PA. Clinical recognition of pulmonary embolism: problem of unrecognized and asymptomatic cases. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 873-9.
6. Pulido T, Aranda A, Zevallos MA, Bautista E, Martinez-Guerra ML, Santos LE, et al. Pulmonary embolism as a cause of death in patients with heart diseases: an autopsy study. *Chest* 2006; 129: 1282-7.
7. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 877-905.
8. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Berqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756-64.
9. Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev* 2014; 28: 221-6.
10. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-5.
11. Borohowitz A, Weinberg MD, Weinberg I. Pulmonary embolism: Care standards in 2018. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 60: 613-21.
12. Blanco-Molina A, Rota LL, Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al. RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost* 2010; 103: 306-11.
13. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. The Task

- Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ESC). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2014; 35: 3033-69.*
14. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014; 123: 1794-801.
 15. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 125: 2092-9.
 16. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors and effect on survival. *Blood* 2009; 113: 3911-7.
 17. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458-64.
 18. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2009; 101: 478-82.
 19. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2277-86.
 20. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006; 367: 1075-9.
 21. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 819-27.
 22. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-7.
 23. Montecucco F, Mach F. Should we focus on "venous vulnerability" instead of "plaque vulnerability" in symptomatic atherosclerotic patients? *Thromb Haemost* 2011; 106: 995-6.
 24. Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2011; 106: 1095-102.
 25. Greslele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb Haemost* 2010; 103: 56-61.
 26. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation* 2011; 124: 1435-41.
 27. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1773-9.
 28. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 14-18.
 29. McGehee WG, Klotz TA, Epstein DJ, Rapaport SI. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Ann. Intern Med* 1984; 100: 59-60.
 30. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: 28-32.
 31. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971; 28: 288-94.
 32. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000; 48: 23-33.

33. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM, Marcus JT, Postmus PE, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: 1731-7.
34. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 870-4.
35. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 750-7.
36. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart* 2011; 97: 473-8.
37. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, Vonk Noordegraaf A, Spreeuwenberg MD, Paulus WJ, et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart* 2008; 94: 450-6.
38. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011; 124: 2716-24.
39. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003; 145: 821-5.
40. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011; 1: 365-76.
41. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97: 1946-51.
42. Islam EA, Winn RE, Test V. Management of low-risk pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 2018; 39: 561-8.
43. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002; 122: 1440-56.
44. Lilienfeld DE, Chan E, Ehland J, Godbold JH, Landrigan PJ, Marsh G. Mortality from pulmonary embolism in the United States: 1962 to 1984. *Chest* 1990; 98: 1067-72.
45. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-8.
46. Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-71.
47. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 700-6.
48. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.
49. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA* 1977; 238: 2509-11.

50. Stein PD, Henry JW. *Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes.* *Chest* 1997; 111: 974-9.
51. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, et al. *Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism.* *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2105-8.
52. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. *Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism.* *Chest* 1996; 109: 78-81.
53. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. *Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry.* *Chest* 2000; 118: 33-8.
54. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. *Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism.* *Eur Respir J* 2005; 25: 843-8.
55. Tonelli L, Sostman HD, Giuntini C. *Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED).* *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1387-93.
56. Musset D, Parent F, Meyer G, Maître S, Girard P, Leroyer C, et al. *Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study.* *Lancet* 2002; 360: 1914-20.
57. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. *Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score.* *Ann Intern Med* 2006; 144: 165-71.
58. *PIOPED Investigators.* *Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED).* *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
59. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. *The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism.* *Thromb Res* 2005; 116: 101-7.
60. Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Kline JA. *Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule: a prospective observational study.* *Acad Emerg Med* 2005; 12: 587-93.
61. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. *Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism.* *Ann Emerg Med* 2004; 44: 503-10.
62. Gibson NS, Sohne M, Kruij MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. *Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism.* *Thromb Haemost* 2008; 99: 229-34.
63. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. *Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism.* *Arch Intern Med* 2008; 168: 2131-6.
64. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. *Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study.* *Ann Intern Med* 2011; 154: 709-18.
65. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Büller HR, Wells PS, Perrier A, et al. *Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism.* *Thromb Haemost* 2009; 101: 197-200.
66. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. *Excluding pulmonary*

- embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. Ann Intern Med 2001; 135: 98-107.*
67. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med 2004; 116: 291-9.*
 68. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA 2006; 295: 172-9.*
 69. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost 2009; 101: 886-92.*
 70. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med 2000; 109: 357-61.*
 71. Douma RA, Le GG, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ 2010; 340: c1475.*
 72. Penalzoza A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, Le Gal G, Quentin-Georget S, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost 2012; 10: 1291-6.*
 73. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ 2013; 346: f2492.*
 74. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology 2001; 219: 629-36.*
 75. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology 2003; 227: 455-60.*
 76. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique: comparison with pulmonary angiography. *Radiology 1992; 185: 381-7.*
 77. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med 2006; 354: 2317-27.*
 78. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med 2007; 357: 2277-84.*
 79. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK, et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *AJR Am J Roentgenol 2007; 189: 1071-6.*
 80. Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med 1987; 13: 56-10.*
 81. Miller RF, O'Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med 1992; 19: 355-68.*
 82. Stein PD, Terrin ML, Gottschalk A, Alavi A, Henry JW. Value of ventilation/perfusion scans vs. perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol 1992; 69: 1239-41.*
 83. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36: 505-21.*

84. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology* 2008; 246: 941-6.
85. Bajc M, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Ventilation/Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med* 2008; 264: 379-87.
86. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004; 45: 1501-8.
87. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Johnbeck CB, von der Recke P, Petersen CL, et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med* 2009; 50: 1987-92.
88. van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA, Brandjes DP, Büller HR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol* 1996; 6: 415-9.
89. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, Zucker RJ, Grebe PJ. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 1085-9.
90. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999; 210: 689-91.
91. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-8.
92. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Chlebus M, Miękiewicz ZC, Jedrusik P. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1995; 16: 534-8.
93. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002; 90: 507-11.
94. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciużyński M, Kurnicka K, et al. Prognostic Value of Echocardiography in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 553-60.
95. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005; 331: 259.
96. Kucher N, Luder CM, Dörrhöfer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24: 366-76.
97. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1433-5.
98. Mollazadeh R, Ostovan MA, Abdi Ardekani AR. Right cardiac thrombus in transit among patients with pulmonary thromboemboli. *Clin Cardiol* 2009; 32: E27-E31.
99. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest* 2002; 121: 806-14.
100. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1044-9.
101. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 128: 243-5.

102. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006; 95: 963-6.
103. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004; 91: 187-95.
104. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 406-12.
105. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005; 127: 1051-3.
106. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005; 99: 381-8.
107. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, Chlebun M, Kuch-Wociał A, Pruszyński B, et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs. spiral CT. *Chest* 1997; 112: 722-8.
108. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, Fourme T, Loubières Y, Jardin F, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med* 1998; 24: 429-33.
109. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2483-7.
110. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000; 160: 512-6.
111. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1716-22.
112. Stein PD, Goodman LR, Hull RD, Dalen JE, Matta F. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 20-6.
113. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease; CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149: 315-52.
114. Farrell C, Jones M, Girvin F, Ritchie G, Murchison JT. Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital outpatients. *Clin Radiol* 2010; 65: 1-5.
115. Jia CF, Li YX, Yang ZQ, Zhang ZH, Sun XX, Wang ZQ. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on coronary computed tomographic angiography. *J Comput Assist Tomogr* 2012; 36: 187-90.
116. Palla A, Rossi G, Falaschi F, Marconi L, Pistolesi M, Prandoni P. Is incidentally detected pulmonary embolism in cancer patients less severe? A case-control study. *Cancer Invest* 2012; 30: 131-4.
117. Deniz MA, Deniz ZT, Adin ME, Akil F, Turmak M, Urakçı Z, et al. Detection of incidental pulmonary embolism with multi-slice computed tomography in cancer patients. *Clin Imaging* 2017; 41: 106-11.

118. Sullivan EA, Ford JB, Chambers G, Slaytor EK. Maternal mortality in Australia, 1973–1996. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44: 452-7.
119. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989; 61: 189-96.
120. Ridge CA, McDermott S, Freyne BJ, Brennan DJ, Collins CD, Skehan SJ. Pulmonary embolism in pregnancy: comparison of pulmonary CT angiography and lung scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1223-7.
121. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br J Cancer* 2010; 103: 947-53.
122. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosucio VE, Barba M, Sperati F, et al. Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD006468.
123. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013; 131: 24-30.
124. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 126: 448-54.
125. van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, Prins MH, Nijziel MR, Van De Ree MA, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost* 2011; 9: 79-84.
126. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: Risk assessment and management. *Eur Heart J* 2012; 33: 3014-22.
127. Vishal S, Mehta N, Rawat N, Lehrman SG, Aronow WS. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci* 2012; 8: 957-69.
128. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu, 2015. Available at: www.toraks.org.tr. Accessed Mar 16, 2020.
129. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisma, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315-52.
130. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 24-43.
131. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 874-81.
132. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986; 315: 1109-14.
133. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 191-202.
134. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119: 64-94.
135. Findik S, Erkan ML, Selçuk MB, Albayrak S, Atici AG, Doru F. Low-molecular-weight heparin ver-

- unfractionated heparin in treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism. Respiration* 2002; 69: 440-4.
136. Quinlan DJ, McQuinlan A, Eikelboom JW. Low molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140: 175-83.
 137. Susla GM, editor. *The Handbook of Critical Care Drug Therapy*. LWW; 2000. p. 358-9.
 138. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Kayaalp SO, editors. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 9th ed. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti; 2000. p. 584-617.
 139. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-5.
 140. Kelton JG, Warkentin TE. Heparin induced thrombocytopenia. Historical perspective. *Blood* 2008; 112: 2607-16.
 141. Ginberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996; 335: 1816-28.
 142. Serasli E, Antoniadou M, Tsara V, Kalpakidis V, Megalopoulos A, Trellopoulos G, et al. Successful management of acute thromboembolic disease complicated with heparin induced thrombocytopenia type II (HIT II): a case series. *Thromb J* 2008; 6: 9.
 143. Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 818.
 144. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest 2012; 141: 152-84.
 145. The EINSTEIN-PE Investigators. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-97.
 146. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013; 11: 21.
 147. Sartori M, Cosmi B. Andexanet alfa to reverse the anticoagulant activity of factor Xa inhibitors: a review of design, development and potential place in therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 45: 345-52.
 148. Whalley D, Skappak C, Lang E. The need to clot: a review of current management strategies for adverse bleeding events with new oral anticoagulants. *Minerva Anestesiol* 2014; 80: 821-30.
 149. Turpie AG, Kreutz R, Llau J, Norrving B, Haas S. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban: an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2012; 108: 876-86.
 150. Kozek-Langenecker SA. Perioperative management issues of direct oral anticoagulants. *Semin Hematol* 2014; 51: 112-20.
 151. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.
 152. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699-708.
 153. Mani H, Kasper A, Lindhoff-Last E. Measuring the anti-coagulant effects of target specific oral anticoagulants-reasons, methods and current limitations. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 36: 187-94.
 154. Prandoni P, Temraz S, Taher A. Direct oral anticoagulants in the prevention of venous thrombo

- embolism: evidence from major clinical trials. *Semin Hematol* 2014; 51: 121-30.
155. Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban: a new oral direct factor xa inhibitor. *Drugs* 2011; 71: 1503.
 156. Hokusai-VTE Investigators, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406-15.
 157. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124: 1968-75.
 158. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-52.
 159. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764-72.
 160. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709-18.
 161. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; 107: 838-47.
 162. Tornkvist M, Smith JG, Labaf A. Current evidence of oral anticoagulant reversal: A systematic review. *Thromb Res* 2018; 162: 22-31.
 163. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003; 24: 73-91.
 164. Kearon C, Kahn SR, Agnelli K, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 454-545.
 165. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, et al. Antithrombotic Drugs. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2008.
 166. Bayır A, Ak A. Acil olgularda trombolitik tedavi. *Genel Tıp Derg* 2003; 13: 81-8.
 167. Liyang Y, Yang J, Liu S. Assessment of treatment regimens in 58 cases with acute pulmonary embolism. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2000; 23: 235-38.
 168. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, et al; Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 716-22.
 169. Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 452-8.
 170. Butcher K, Shuaib A, Saver J, Donnan G, Davis SM, Norrving B, et al. Thrombolysis in the developing world: Is there a role for streptokinase? *Int J Stroke* 2013; 8: 560-65.
 171. Meneveau N, Seronde M, Blonde M, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 1043-50.
 172. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006; 113: 577-82.
 173. French KF, White J, Hoesch RE. Treatment of intracerebral hemorrhage with tranexamic acid

- after thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Neurocrit Care* 2012; 17: 107-11.
174. Franchini M, Mannucci PM. Adjunct agents for bleeding *Curr Opin Hematol* 2014; 21: 503-8.
 175. Zhang Z, Zhai Z, Liang L, Dai H, Huang K, Lu W, et al. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: A systematic review and metaanalysis. *Thromb Res* 2014; 133: 357-63.
 176. MacLean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest* 2012; 141: e1S.
 177. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010; 152: 578.
 178. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD010957.
 179. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S-453S.
 180. Lee JA, Zierler BK, Glenn RW, Wittkowsky AK, Servellen GV, Amin AN. Venous thromboembolism prevention strategies in hospitalized patients. *J Clin Outcomes Manage* 2011; 18: 66-73.
 181. Caprini JA. Thrombosis risk assesment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005; 51: 70-8.
 182. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005; 352: 969-77.
 183. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2450-7.
 184. Maynard G, Stein J. Designing and implementing effective venous thromboembolism prevention protocols: lessons from collaborative efforts. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29: 159-66.
 185. Benkö T, Cooke EA, McNally MA, Mollan RA. Graduated compression stockings: knee length or thigh length. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 383: 197-203.
 186. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JJ, Heit JA, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e227.
 187. Petersen LJ. Anticoagulation therapy for prevention and treatment of venous thromboembolic events in cancer patients: a review of current guidelines. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 754-64.
 188. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22: vi85-vi92.
 189. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al, for the AVERT Investigators Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2019; 380: 711-9.
 190. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2019; 380: 720-8.
 191. Agnelli G. Direct Oral Anticoagulants for Thromboprophylaxis in Ambulatory Patients with Can-

- cer. *The New England Journal of Medicine* 2019; 380: 781-3.
192. Albersen IE, Larsen TB, Rasmussen LH, Overvad TF, Lip GYH. Prevention of Venous Thromboembolism with New Oral Anticoagulants versus Standard Pharmacological treatment in Acute Medically Ill Patients A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs* 2012; 72: 1755-64.
 193. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e1955-e2265.
 194. Ismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmüller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 913-30.
 195. Bauer KA, Eriksson BI, Lasseti MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. Steering Committee of the PTEntasaccharide in Major Knee Surgery Study. *N Engl J Med* 2001; 345: 1305-10.
 196. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. EuroPEan PTEntasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. *Lancet* 2002; 359: 1715-20.
 197. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Clinical Practice Guidelines College of Chest Physician. *Chest* 2012; 141: e278-e325.
 198. Turpie AGG, Lassen MR, Eriksson BI, Gent M, Berkowitz SD, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost* 2011; 105: 444-53.
 199. Lassen MR, Rascop GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomized double blind trial. *Lancet* 2010; 375: 807-15.
 200. Lassen MR1, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363: 2487-98.
 201. Liezorovic A, Picolet H, Peyrieux JC, Boissel JP. Prevention of perioperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicentre double blind study comparing two doses of Logiparin and standard heparin. *Br J Surg* 1991; 78: 412-16.
 202. Büller RH, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 410-28.
 203. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 75-475.
 204. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355: 1295-302.
 205. Azboy I, Barrack R, Thomas AM, Haddad FS, Parvizi J. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty: commonly asked questions. *Bone Joint J* 2017; 99-B: 1420-30.
 206. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 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). Eur Respir J 2019; 54: 1901647.*
207. Corsi F, Lebreton G, Brechot N, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet JL, et al. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care 2017; 21: 76.*
 208. Weinberg A, Tapson VF, Ramzy D. Massive pulmonary embolism: extracorporeal membrane oxygenation and surgical pulmonary embolectomy. *Semin Respir Crit Care Med 2017; 38: 66-72.*
 209. Dolmatova EV, Moazzami K, Cocke TP, Elmann E, Vaidya P, Ng AF, Satya K Narayan RL. Extracorporeal membrane oxygenation in massive pulmonary embolism. *Heart Lung 2017; 46: 106-9.*
 210. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J 2018; 39: 1330-93.*
 211. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med 2012; 366: 1287-97.*
 212. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med 2014; 370: 1402-11.*
 213. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anti-coagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg 2014; 48: 565-75.*
 214. van Kan C, van der Plas MN, Reesink HJ, van Steenwijk RP, Kloek JJ, Tepaske R, et al. Hemodynamic and ventilatory responses during exercise chronic thromboembolic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg 2016; 152: 763771.*

Nontrombotik Pulmoner Emboliler

Pınar Yıldız Gülhan

Nontrombotik pulmoner emboliler (NTPE), pulmoner tromboembolilere (PTE) göre daha nadir görülür. Farklı hücre tipleri (adiposit, hematopoetik, amniyotik, trofoblastik veya tümör), bakteriler, mantarlar, yabancı maddeler ve gazlar kan dolaşımında taşınır ve pulmoner dolaşımda emboli yapabilir (**Şekil 1**). PTE'den farklı olarak, NTPE'nin etkileri tamamen mekanik değildir, aynı zamanda embolik ajanın özelliğine göre de değişebilir (1).

NTPE, sıklıkla gözden kaçırılan, oldukça nadir ve alışılmamış klinik bulgular ile ortaya çıktığı için tanıda zorluk olmaktadır. Bulgular, yağ ve amniyotik emboli sonrası görülen akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gibi oldukça dramatik akut belirtiler ile tümör embolisinden sonra olduğu gibi hastalığın geç evresinde gözlenen belirtiler arasında çeşitlilik göstermektedir. Hatta paradoksik nontrombotik emboli, serebral belirti ve semptomlara neden olabilmektedir (1).

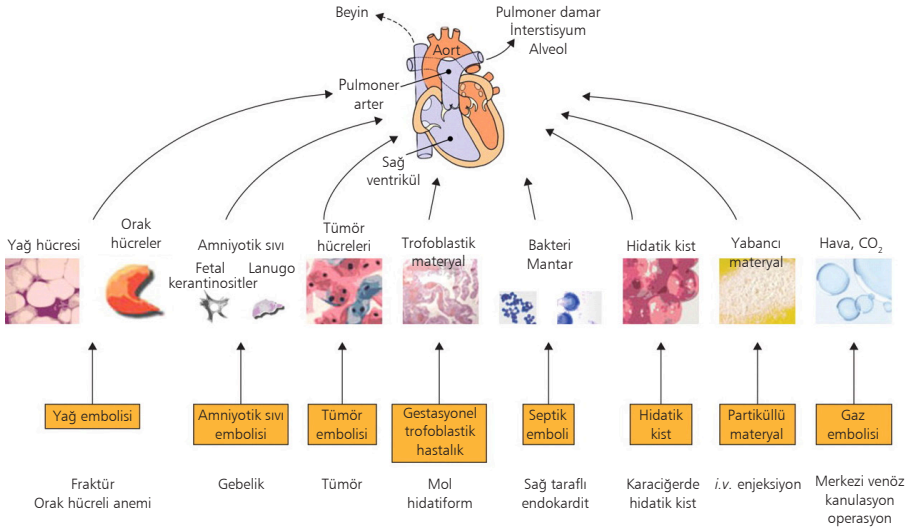
Yağ Embolisi

Yağ embolisi ve yağ embolisi sendromu (YES); sistemik dolaşıma yağ embolilerinin katılmasıyla birlikte olan bir klinik fenomendir (2). Solunum sıkıntısı, mental durum değişikliği ve peteşilerden oluşan sendroma YES denir (3).

Yağ embolisi nedenleri travmatik ve nontravmatik nedenler olabilir. Travmatik nedenler daha sık görülür (2).

Travmatik nedenler:

- Femur, tibia, pelvis kırıkları



Şekil 1: Nontrombotik pulmoner emboli nedenleri (1).

- Pelvis ve diz artroplastisi
- İntramedüller çivileme ve reaming
- Masif yumuşak doku hasarı
- Ezilme yaralanması
- Uzun süreli kardiyopulmoner resüsitasyon
- Vücut yüzey alanının% 50'sinden fazlasını içeren şiddetli yanık
- Kemik iliği nakli
- Liposuction
- Medyan sternotomi

Nontravmatik nedenler:

- Yağlı karaciğer
- Akut veya kronik pankreatit
- Kortikosteroid ile tedavi
- Yağ emülsiyonunun infüzyonu
- Lenfografi
- Hemoglobünotatiler
- Orak hücre hastalığı
- Talasemi

YES'in patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte mekanik ve biyokimyasal nedenler sorumlu tutulmaktadır. Mekanik teoride bütünlüğü bozulan yağlı dokudan veya kemik iliğinden çıkan yağ globüllerinin travmatize bölgede kan dolaşımına geçtiği düşünülmektedir. Biyokimyasal teoride ise plazmaya karışan toksik yağ ara ürünleri sorumlu tutulmaktadır. Her iki mekanizmanın birlikte sorumlu olduğu düşünülmektedir (4).

YES, travma veya ortopedik cerrahi sonrası ilk üç gün içerisinde solunum sıkıntısı, bilinç bulanıklığı ve peteşiyal döküntü gelişen tüm hastalarda akla gelmelidir (3). Genellikle ilk ve en sık belirti dispne, takipne ve hipoksemi şeklinde ortaya çıkan solunum değişiklikleridir. Nörolojik değişiklikler hafif konfüzyon ve uyku eğiliminden ciddi konvülsiyonlara kadar değişebilir ve nedeni serebral embolizasyondur. Hemen hemen tüm nörolojik defisitler geçici ve geri dönüşümlü karakterdedir. Peteşiyal döküntüler olguların %60'ından fazlasında görülmektedir ve genellikle konjunktiva, oral mukoza, vücudun üst tarafında, özellikle boyun ve aksillada yerleşmektedir. Bu döküntüler trombosit fonksiyonlarından bağımsız olarak, cilt kapillerlerinin embolizasyonu ve eritrositlerin damar dışına çıkması nedeniyle ilk 36 saat içinde ortaya çıkar ve 7 günde tamamen yok olurlar (5).

Gurd ve ark. 1970 ve daha sonra Wilson 1974'te iki major ve dokuz minör kriter tanımlamıştır. İki major kriter veya en az bir major kriter ile birlikte dört minör kriter tanı koydurucu olarak belirlenmiştir (2,6).

Major Kriterler:

- Peteşiyal döküntü
- Solunum yetmezliği
- Nörolojik belirtiler

Minör Kriterler:

- 38.5 C'den yüksek ateş
- Taşikardi (>110/dakika)
- Retina tutulumu
- Sarılık
- Renal belirtileri
- Anemi
- Trombositopeni
- Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı
- Yağ makroglobulinemi

Laboratuvar bulgularının hiçbiri %100 spesifik değildir ve çoklu sistem patolojiyi yansıtabilir. Trombositopeni ve açıklanamayan anemi siktir (7).



Şekil 2: Toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de her iki akciğerde diffüz yama şeklinde buzlu cam görünümü izlenen YES tanılı olgu (8).

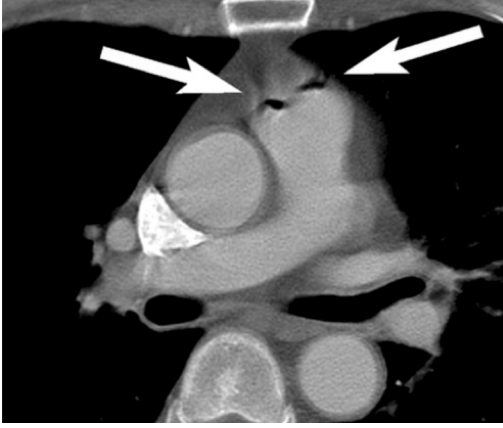
Akciğer grafisi, YES olan hastaların üçte ikisinde anormal bulgular gösterir. Pulmoner ödem bulguları, diffüz interstiyel görünüm ve akciğer infiltratları şeklinde görülebilir. En sık rastlanılan bulgu, kar fırtınası olarak tanımlanan, diffüz interstiyel veya alveolar infiltrasyondur (**Şekil 2**) (8). İnfiltrasyon yamalı olabilir, periferde hilerden daha sık görülmektedir. Travma hastalarında bronkoalveoler lavaj ile alveolar makrofajlarda yağ damlacıklarının tespit edilmesi ilk 24 saat içinde YES tanısı için spesifik bir metod olarak öne sürülmüştür. Ancak tatmin edici örneklerin elde edilmesinde zorluklar vardır (2,4).

YES büyük oranda kendi kendini sınırlamaktadır ve genellikle iyi sonuçlar ile ilişkilidir. Güncel tedavisi destek tedavisidir. Yeterli oksijenasyonun yanı sıra hemodinamik stabilizasyon, beslenme ile venöz tromboz ve stres ile ilişkili gastrointestinal kanamaya karşı profilaksi destek tedaviler içinde yer alır. Tedavi ARDS ile aynı prensiptedir. Transfüzyonlar ve bronkodilatörler oksijenasyonu düzeltebilir ve hatta şiddetli solunum yetmezliği olan çoğu hasta agresif tedavi ile düzelir. Veno-venöz ekstrakorporeal membran oksijenasyonunun (EKMO) başarılı şekilde kullanıldığı bildirilmiştir. Persistan foramen ovale var ise fraktürün cerrahi manipülasyonundan önce kapatılması düşünülmelidir (1).

Hava Embolisi

Karbondioksit, azot oksit, azot ve helyum gibi tıbbi prosedürlerde kullanılan gazlar da benzer bulgulara yol açsa da; gaz embolisi (GE), esas olarak hava embolisidir (**Şekil 3**) (9). GE'nin iki farklı alt tipi olan venöz ve arteriyel gaz embolileri, giriş mekanizması ve embolinin nihayetinde yerleştiği yer ile ayırt edilebilir (1).

Venöz sisteme giren az miktarda gaz (tipik olarak 30 cc'den az) akciğerler tarafından filtrelenerek ve çoğu durumda asemptomatik kalırken, arteriyel sisteme

**Şekil 3:**

Elli dokuz yaşında asemptomatik bir erkekte rastlantısal tespit edilen hava embolisi. Kontrastlı toraks BT incelemesinde ana pulmoner arterde iki küçük hava kabarcığı (5 mm kolimasyon), ana pulmoner arterde (oklar) iki küçük hava kabarcığı izleniyor (9).

gaz girişi distal arteriollerde emboli ile sonuçlanır ve belirtileri son organ hasarı belirler (10).

İnsan damarlarına aniden 50 mL gaz enjekte edildiğinde, akut kor pulmonale, asistoli veya her ikisi de oluşabilir. İnsanlarda enjekte edilen havanın ölümcül hacminin 100-500 mL arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). İnsanlarda en az öldürücü miktar ve enjeksiyon hızı 300-500 ml ve 100 ml / sn'dir (9).

Venöz hava embolisi (VHE), venlerin açık olduğu ve venöz basıncın atmosferik basıncın altında olduğu durumlarda gelişebilmektedir. Pelvik cerrahiler, sezaryen ve ortopedik cerrahilerde görülme riski olsa da en sık nöroşirurjik cerrahi sırasında gözlenmiştir. Cerrahi sahada yerçekimi etkisinden dolayı venöz basıncın azalması nedeniyle kalp seviyesinin üzerinde yapılan işlemlerde VHE riski artmıştır (11). Oturur, yarı oturur ve supin pozisyonlarda görülebilmemesine rağmen en çok oturur pozisyonlarda izlenmiştir (12).

Arteriyel GE iskemiyeye neden olur (1). Patent foramen ovale varlığında ya da hava kabarcıklarının direk pulmoner venlere infüzyonu ile sistemik dolaşıma girebilir. Koroner arterleri, beyin arterlerini ve diğer damarları tıkayabilir ve damarlarını tıkadığı organa göre de semptom verir (13).

Pulmoner GE'nin patogeneğinde sadece obstruksiyon yoktur. Hava kabarcıkları pulmoner damarlardan emilir ve özellikle pulmoner kapiller alana nötrofil göçüne neden olur. Lökositler ve salınımı artan prostoglandinler, kapiller geçirgenliği artırarak akciğer ödeme ve surfaktan maddesinin inaktivasyonuna neden olurlar. Bu durum alveoler kollaps ve atelektazi ile sonuçlanır (13).

Tanı için en önemli yaklaşım anamnezdır. VHE tanısını koymak için end-tidal CO₂ (EtCO₂) ve prekordiyal doppler (PD), transkraniyal doppler ultrasonografi no-

nin vaziv yöntemler iken, transözofagial ekokardiyografi (TEE), intrakardiyak ekokardiyografi (IKE), pulmoner arter kateteri, özofagial steteskop gibi invaziv yöntemler de kullanılmıştır. En hassas yöntem olarak İKE belirtilmiştir; 0.002 mL/kg havayı saptayabilmesi nedeniyle VHE tanımlama insidansı %82.5 olarak belirtilmiştir. TEE ile saptanan hava miktarının 0.02-0.19 mL/kg iken TEE'nin kullanıldığı çalışmalarda VHE tanımlama insidansı %76 olarak belirtilmiştir. PD, noninvaziv bir yöntem olup 0.05-0.24 mL/kg havayı saptayabilmektedir. VHE bildirim sıklığı ise %6-50 arasındadır. EtCO₂'in 15 mL/kg havaya hassas olduğu bildirilmiştir. EtCO₂ de 3-5 mmHg'lık düşüş VHE için tanımlayıcı olarak belirtilmiştir (12).

Venöz GE'de tedavinin temel taşları daha fazla gaz girişinin önlenmesi, hacim genişletme, %100 oksijen verilmesi ve gerekli ise kardiyopulmoner resüsitasyondur. Hava kilidi ile sağ ventrikül dış akım obstrüksiyonunu engellemek için, hasta sol lateral dekübitus pozisyonuna getirilmelidir. Uykuya eğilimli bir hastada, oksijenasyonu devam ettirmek için resüsitasyon ve entübasyon yapılmalıdır. İntrakraniyal işlemler sırasında bilateral manüel jugular venöz kompresyon, emboli için serebral venöz basıncı artırabilir. %100'e varan oksijen verilmesi gazın baloncuklardan eliminasyonu yönünde difüzyon gradiyenti oluşturarak ve baloncuklardan nitrojen çıkışı için gradiyenti artırarak baloncuk boyutunu azaltabilir (1).

Arteriyel GE olan hastalar düz bir şekilde supin pozisyonuna getirilmelidir. Gaz baloncuklarının ağırlığı kan akımına karşı koymaya yeterli değildir ve hasta baş aşağı pozisyona getirilse bile baloncuklar başa doğru ilerlemektedir. Ayrıca baş aşağı pozisyonu serebral ödemi artırabilmektedir. Baloncukun serebral dolaşıma geçmesinin ardından ortaya çıkan kısa süreli hipertansiyon terapötiktir. Çünkü baloncukların kapiller ve venlere yeniden dağılmasını kolaylaştırmaktadır. Tedavinin amacı en azından normal kan basıncını sağlamak ve hipotansiyonu önlemektir. Nöbetler barbitüratlar ile baskılanmalı, böylece serebral oksijen tüketimi azaltılmalıdır. Arteriyel GE'de stabilizasyon sağlandığı anda hiperbarik oksijen (HBO) tedavi seçeneğidir. Hasta deniz seviyesindeki atmosfer basıncından yüksek bir basınçta %100 oksijen solumakta, ortam basıncı artırılarak gaz baloncuklarının boyutu azaltılmaktadır. Hiperoksi, oksijeni baloncuk içine ve nitrojeni baloncuk dışına iten difüzyon gradiyentleri oluşturur. HBO serebral ödemi azaltır, zaten iskemik olan dokunun daha iyi oksijenlenmesine izin verir ve lökosit aktivasyonunu azaltır.

Amnion Sıvı Embolisi

Amnion Sıvı Embolisi (ASE), sendromu her 100.000 gebelikte yaklaşık 7.7'dir (14). Bu sendrom tipik olarak doğum esnasında, vajinal doğum veya sezaryenden hemen sonra ya da 2. trimesterdeki dilatasyon ya da fetusun tahliye edilmesi esnasında or-

taya çıkmaktadır. Doğum sonrası 48 saate kadar görülebilmektedir. Düşük esnasında, abdominal travma sonrası ve amniosentez sırasında da ortaya çıkabilmektedir. Mortalite oranları bazı yayınlarda %61-86 gibi oldukça yüksek oranlarda belirtilirken, son yıllarda mortalite oranlarının %9-44'lere düştüğü belirtilmektedir (15).

Amniyotik sıvı embolisi için risk faktörleri arasında ileri maternal yaş, yüksek parite, sezaryen, plasenta previa, preklempsi, eklempsi, multipl gebelik, serviks ya da uterusu yırtık olması, mekonyum içeren amnion sıvısı, plasenta dekolmanı yer alır (15,16). Fizyopatolojisi halen net değildir. Ancak son zamanlarda amnion sıvı embolisinin fizyopatolojisinde immunojik bir mekanizmanın rol oynadığı kabul edilmektedir. Bu nedenle bazı araştırmacılar 'gebeliğin anaflaktoid reaksiyonu' olarak isimlendirmişlerdir (17). Amnion sıvı embolisinde otopsideki en önemli patolojik bulgu pulmoner ödem, pulmoner hemoraji ve amnion sıvı materyallerini içeren mikroembolilerdir (15).

Semptomlar genellikle aniden ortaya çıkmaktadır. Akut dispne veya aniden ortaya çıkan ajitasyon, titreme, terleme, öksürük ve anksiyete, uyarıcı semptomlardır. Solunum güçlüğü ve taşipne de görülebilir. Mental durumda değişme, oksijen saturasyonunda hızlı düşme, hipotansiyon, siyanoz oluşabilir. Hipotansiyon, en sık görülen semptomdur (15). Pulmoner vazokonstrüksiyon sonucu ventilasyon-perfüzyon dengesizliği oluşmakta, hipoksi ve solunum arresti ortaya çıkabilmektedir. Hipoksi, fetusta bradikardiye, annede ensefalopatiye neden olabilir. Uterusta gelişen atoni de doğum sonrası aşırı kanamaya neden olabilir. Akut pulmoner hipertansiyon ve vazospazm sağ ventrikül yetmezliği, hipoksi ve kardiyak arrest ile sonuçlanabilir. Koagülasyon bozuklukları, amnion sıvı embolisinin önemli bulgularından biridir (18).

Akciğer radyogramı nonspesifiktir. Pulmoner ödemden net ayırt edilemeyen diffüz, bilateral heterojen ve homojen dansite alanlarıdır. Transözofagial ekokardiyografide pulmoner arterde genişleme, akut sağ ventrikül basınç yüklenmesi, sağ ventrikül dilatasyonu ve sol ventriküle doğru septum deviasyonu görülebilir (15).

ASE öngörülemeyen ve önlenemeyen bir durumdur. Tedavide altın standart erken tanı, uygun resüsitasyon ve fetus doğumunun gerçekleşmesidir (18). Annenin hemodinamisi düzeltilmeli, oksijenizasyon ve gerekirse havayolu açıklığının sağlanması için %100 oksijen ile pozitif basınçlı ventilasyon uygulanmalıdır. Hipotansiyon ve hemodinamiyi düzeltmek için sıvı replasmanı yapılmalıdır. Taze donmuş plazma, trombosit ve kriyopresipitat gibi kan ve kan ürünleri erken dönemde verilerek koagülasyon bozukluğu düzeltilebilir. Epinenfrin, fenilefrin, dopamin, noradrenalin gibi inotropik ajanlar yanında vazopressin ve digoksin de kullanılabilir. ASE, anafilaktik reaksiyon olarak kabul edildiği için tedavide hidrokortizon da önerilmektedir. Annenin acilen sezaryene alınması hem neonatal iyileşmeyi hem de annenin vital bulgularının düzelmesini hızlandıracaktır (19).

Septik Emboli

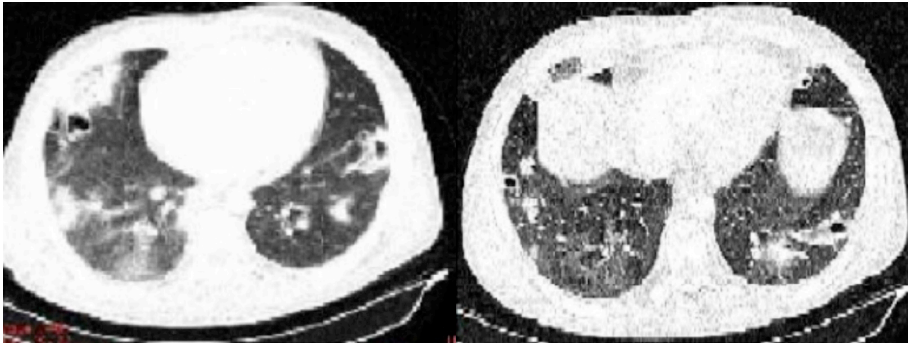
Septik pulmoner emboli (SPE), nadir görülen fakat ciddi bir durumdur. SPE'nin yaygın nedenleri arasında intravenöz ilaç kullanımı, triküspid kapak enfektif endokarditi, septik tromboflebit, süpüratif anjina, periodontal apse, deri ve yumuşak dokuların pürülan enfeksiyonu, pelvik tromboflebit, intravasküler kateterler, kalp pilleri, karaciğer apsesi ve hemodiyaliz yer alır (20,21).

Lemierre sendromu, genç erişkinlerde tonsillofarenjit, mastidit, sinüzit, odontojenik enfeksiyonlarda görülen internal juguler ven tromboflebitidir. Bu sendrom da septik embolizme neden olabilir (3).

Klinik bulgular genellikle nonspesifik olup ateş yüksekliği, öksürük, göğüs ağrısı, kanlı balgam ve solunum sıkıntısı görülebilir (21).

Tanıda toraks tomografisi akciğer grafisine üstün olup tipik tomografi bulguları; subplevral alanda, çok sayıda yuvarlak damar sonlanmalarına yakın alanda yerleşen lezyonlar (besleyici damar belirtisi), nodüller ve/veya kaviteler, kama şeklinde opasiteler olup plevral efüzyon, fokal konsolidasyon, akciğer apsesi de izlenebilir (**Şekil 4**) (22). Besleyici damar belirtisi lezyonun hematogen kaynaklı olduğunu göstermekte olup akciğer metastazlarında da görülebilmektedir. Çoğu hastada tanı, primer enfeksiyon kaynağı ve tomografi bulguları ile konmaktadır (23,24).

SPE ayırıcı tanısında multipl nodül ve/veya kavite yapan hastalıklar düşünülmelidir. Başlıca, tüberküloz, mantar ve gram negatif bakteriyel ve kist hidatik gibi parazit enfeksiyonları, metastatik lezyonlar, lenfoma, akciğerin benign ve malign neoplazileri, romatoid artrit, granümatöz polianjitis (eski adıyla Wegener granümatozu),



Şekil 4: Toraks BT kesitinde septik pulmoner emboliye bağlı alt loblarda belirginleşen kollaps-konsolidasyon alanlarının eşlik ettiği değişik boyutlarda multipl kaviteasyon alanları izleniyor (22).

eozinofilik granülomatöz polianjitis (eski adıyla Churg Strauss Sendromu), sarkoidoz gibi inflamatuvar hastalıklar ayırıcı tanıda yer alır (25).

Rui Ye ve arkadaşlarının erişkin SPE'li 168 olgunun klinik özelliklerini içeren derlemelerinde, olguların 107 tanesi ekokardiyografi ile değerlendirilmiş ve 52 olguda vejetasyon saptamıştır. Bu 52 olgunun 45'inde (%86.54) vejetasyon triküspit kapakta bulunmuştur. Ekokardiyografi, SPE hastalarındaki vejetasyonun %86.54'ünün triküspit vejetasyon olduğunu göstermiştir. SPE'nin intravenöz ilaç kullanımı ile ilişkisi ve kateterle ilişkili enfeksiyon ve pulmoner arter embolisine yol açan sağ ventrikülden emboli akışı ile tutarlı olarak, sağ ventrikül sisteminden kaynaklandığı düşünülmektedir. Triküspit vejetasyonun varlığı sadece infektif endokardit tanısını desteklemekle kalmaz, aynı zamanda septik embolinin kaynağını göstermeye ve SPE tanısına katkıda bulunur. Yüksek oranda şüpheli olup transtorasik ekokardiyografi ile negatif sonuç alınan hastalar, transözofagial ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir. S.aureus; intravenöz ilaç kullananlarda deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve kateterle ilişkili enfeksiyonlarda en sık görülen patojen olarak tespit edilmiştir (20).

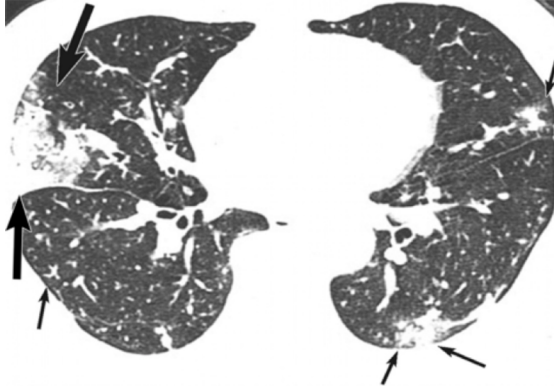
SPE'nin tanı ve tedavisi zordur. Doğru bir tanı koyabilmek için, başka önemli bir faktör de enfeksiyon kaynağının belirlenmesidir. Hastalığın prognozunu belirleyen en önemli faktörler, erken tanı ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle erken tedavidir (26).

Tümör Embolisi

Pulmoner damarların tümör hücreleri tarafından oklüzyonu ile karakterize olan pulmoner tümör embolisi (PTE), 100 yıldan fazla zaman önce tarif edilmiştir. Pulmoner dolaşımda tümör embolisi, malignitelerin metastaz yapabilmesinin ön koşuludur, ancak pulmoner arter ve dallarında obstrüksiyona yol açan emboli nadir görülür. Makroskobik PTE sarkomlar, meme ve renal hücreli karsinomlarda bildirilirken, mikroskobik PTE çoğunlukla gastrik, hepatosellüler ve pankreatik karsinomlar ve koryokarsinomlarda bulunmuştur. Ayrıca akciğer, prostat, timus, safra kesesi, mesane, kolorektal, cilt veya serviks kanseri olan hastalarda da tarif edilmiştir (1,3).

PTE, hematojen gerçek bir metastazdan farklıdır. Çünkü tümör embolisinin arter duvarını invaze etme eğilimi yoktur. Çoğu durumda respiratuar semptomların başlamasından önce diğer organlara metastaz olduğu gösterilmiştir. Ancak TE'nin altta yatan malignitenin ilk belirtisi olduğu az sayıda olgu bildirilmiştir. PTE, malign fibroz histiositoma veya sarkoma gibi pulmoner arterin intimasından kaynaklanan primer tümörlerden ayırt edilmelidir (13).

Klinik belirtileri spesifik değildir. Pulmoner tümör embolisinden haftalar ya da aylar içinde semptom verir. Subakut nefes darlığı, takipne, taşikardi, hipoksi ve



Şekil 5: Altmış iki yaşında bir erkekte kolanjiokarsinomdan tümör embolisi. Bazal segmental bronşların seviyesinde elde edilen ince kesit BT taraması, bir plevra tabanlı, kama şeklinde yüksek bir zayıflama alanı (büyük oklar) ve çok sayıda nodül mevcut. Tomurcuk görünümü küçük oklarla gösterilmiş. (9)

respiratuar alkaloz, kilo kaybı, hemoptizi, plörotik göğüs ağrısı görülür. Hastalar nadiren akut tablo ile başvururlar. Kronik oklüzyon pulmoner arter basıncının yükselmesine neden olabilir. Buna bağlı olarak asit ve periferik ödem ortaya çıkabilir. Pulmoner hipertansiyon, tüm tümör embolileri arasında %15-20 olarak bildirilmiştir (13,27).

Bilgisayarlı tomografi görüntüleri tanı için tipik değildir. Periferik subsegmental arterlerde multifokal dilatasyon, tesbih tanesi görünümü ve infarkta bağlı kama şeklinde opasite görülebilir (**Şekil 5**) (9). Tanı için ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, perfüzyon emisyon tomografisi ve pulmoner arteriyel sitoloji sıklıkla gereklidir. Bu tür örneklerin yorumlanması zordur. Çünkü megakaryositler ve endotel hücreleri maligniteyi taklit edebilir. Tüm kanser hastalarında hem trombotik hem de tümör embolisi olabileceği düşünülmelidir. Radyolojik olarak pnömoni, tüberküloz ve interstisyel akciğer hastalığını taklit ederler (13).

Bu hastaların olası prognozları açısından düşünüldüğünde kür sağlamak veya progresif kötüleşmeyi yavaşlatmak için nadiren müdahalede bulunmaktadır. Spesifik bir tedavisi yoktur. Çoğu olguda temel müdahale eğer mümkünse primer tümörün cerrahi rezeksiyonudur. Atrial miksoma, renal hücreli karsinom ve koryokarsinomlu hastalarda primer tümörün rezeksiyonu ile cerrahi kür bildirilmiştir. Koryokarsinom ve meme kanserli hastalarda olumlu sonuçlar bildirilmiş olmasına rağmen kemoterapi nadiren endikedir (1,13).

Orak Hücreli Anemi Nedenli Emboli

Orak hücre hastalığı, dünyada en sık görülen kalıtsal hastalıklardan biridir. Orak hücreli anemide (OHA) hemoglobinin (Hb) beta-globin zincirinde altıncı pozisyon-daki glutamik asit yerine valinin geçmesi ile HbS oluşur. HbS deoksijenasyona bağlı polimerize olur. Bu durum eritrositlerde oraklaşmaya neden olarak, mikrovasküler yapıda obstrüksiyona ve kronik hemolizle birlikte eritrositlerin yaşam süresinin kısalmasına yol açar. Pulmoner vasküler yatağın oraklaşmış eritrositlerle doğrudan oklüzyonudur. Vasküler adezyon moleküllerinin artışı ile birlikte pulmoner mikrodamar yatağının endotelial disfonksiyonu, artmış trombosit ve plazma koagülasyon aktivitesi ve bozulmuş nitrik oksit (NO) metabolizması tromboemboli ve/veya hemolize yol açar. Akciğerlere ulaşan eritrositler önceden deoksijene olmuş durumdadır. Pulmoner damar yatağı içinde HbS'in ilave deoksijenasyonu tetiklenerek, HbS polimerizasyonuna ve eritrositlerde oraklaşmaya ve vazooklüzyona neden olur. Böylelikle iskemi ve endotelial hasar oluşur (28).

OHA'de akut göğüs sendromu gelişebilir. Orak hücreli anemide mortalitenin en önde gelen ve hastaneye yatırılmanın 2. sıklıktaki nedeni akut göğüs sendromudur. Akut göğüs sendromunun nedenleri pnömoni, kemik iliğinden yağ embolisi in situ oraklaşmaya bağlı olarak akciğer enfarkti ve pulmoner embolidir (29).

OHA hastalarında sıklıkla uygulanan cerrahi splenektomi de VTE için potansiyel risk faktörüdür. Artan post-splenektomi trombotik riskinin altında yatan birkaç patofizyolojik mekanizmanın, kronik intravasküler hemoliz, anormal kırmızı kan hücrelerinin varlığı ve hiperkoagülobilite olduğu düşünülmektedir (30).

Hemoglobini yüksek olan hastalarda hipervizkoziteyi önlemek için veya basit transfüzyondan sonra hastanın klinik durumunda düzelme gözlenmezse, "exchange" transfüzyon yapmak gerekebilir. Kimi hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı oluşturan solunum yetmezliği gelişebilmektedir (28).

Trofoblastik Emboliler

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH), plasentanın trofoblastik epitelinin anormal heterojen bir grup hastalığını tanımlamaktadır. Tam ve parsiyel mol hidatiform, aberan döllenme sonrası ortaya çıkar. Herhangi bir gebelik sonrasında invazif mol, koryakarsinom ve plasentanın trofoblastik tümörleri olmak üzere 3 malign tümör şeklinde de görülebilir (15).

GTH'da en sık görülen semptom vajinal kanamadır. Molar gebeliğin boşaltılması sırasında %3-10 kendini sınırlayan solunum sıkıntısı olabilir. Akut hastalık tablosu

1-2 gün sürer; 2-4 günde iyileşme görülür; nadiren ölümlü sonuçlanır. Trofoblastik emboli, normal gebelikte subklinik semptom verebilir; eklampside semptomlar şiddetlenebilir. İnvaziv mol nedeniyle abdominal histerektomi, molün çıkarılmasının ardından ve koryokarsinom için yapılan kemoterapinin bir yan etkisi olarak saatler içinde ortaya çıkabilir (3,15). Cohle ve ark. ile Delmis ve ark. nın bildirdiği 2 trofoblastik emboli vakasında ani ölüm bildirilmiştir. Olguların tanısı, otopsi ile pulmoner damarlarda trofoblastik hücrelerin görülmesi ile konulabilmiştir (31,32). Tedavide diürez ve solunum desteği sağlanması önemlidir (15).

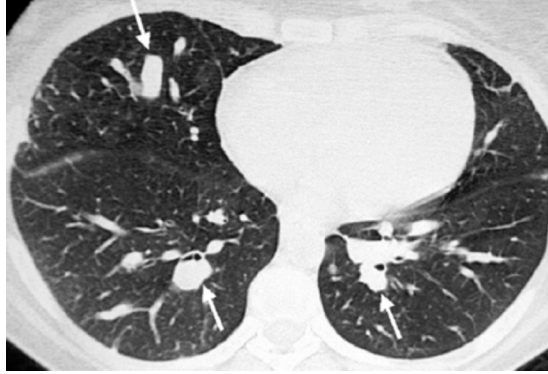
Kist Hidatik Embolisi

Kist hidatik, *Echinococcus granulosus*'a bağlı görülen paraziter enfeksiyondur (3). Hidatik materyallerin (veziküller, kız kistleri, scolises) direkt pulmoner damarlara geçişi ile kist hidatik embolisi oluşur. Masif embolizasyon sonrası ani ölüm, pulmoner hipertansiyon ve ardından bir yıl içinde ölüm veya uzun süreli pulmoner hipertansiyon olmak üzere üç farklı klinik tablo gelişebilmektedir. Klinik bulgular göğüs ağrısı, öksürük, efor dispnesi, hemoptizi ve nadiren de anafilaktik reaksiyonları içerir. Göğüs radyografileri genellikle yararlı değildir çünkü intravasküler parazitleri ortaya çıkarmazlar; bununla birlikte, radyografik bulgular akciğer parankiminde hidatik kistleri göstererek pulmoner enfeksiyon tanısını akla getirebilir. BT bulguları intravasküler hidatik materyalden kaynaklanan pulmoner arter genişlemesidir. Pulmoner anjiyografi, büyük pulmoner arterlerin tıkanmasının neden olduğu segmental veya lobar perfüzyon defektlerini ortaya koymaktadır (**Şekil 6**) (9). Serum immunoelktroforezi, hidatidoz için en güvenilir laboratuvar testidir. Hidatik embolili hastaların prognozu kötüdür ve seçilmiş olgularda akciğer transplantasyonu tercih edilmektedir (3,33,34).

Diğer Nadir Nedenlere Bağlı Gelişen Emboliler

Çeşitli yabancı maddeler (baryum, metal cisimcikler, radyasyon çekirdekleri) pulmoner emboliye neden olabilmektedir. NTPPE'nin çok nadir bir nedeni olmakla beraber ventriküler septal defekt onarımı esnasında kapama cihazlarının embolisi de bilinmektedir.

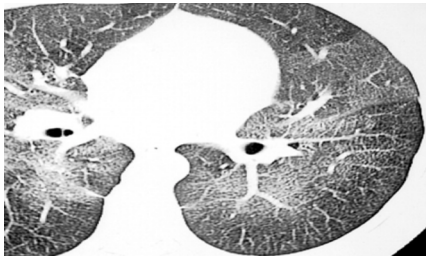
Yasa dışı ilaçların veya oral kullanım için hazırlanan ilaçların intravenöz enjeksiyonu akciğerlerde bazı sonuçlara neden olmaktadır. Amfetaminler, metilfenidat, metadon, meperidin, pentazosin, hidromorfon ve dekstropropoksifen gibi oral ilaçların bazıları, ilaç kullanıcıları tarafından toz haline getirilmekte, sıvı içine karıştırılmakta ve sonra intravenöz olarak enjekte edilmektedir. Enjeksiyon öncesi filtre olarak pamuk kullanılarak bu solüsyon enjektöre çekilmektedir. İV ilaçların kötüye



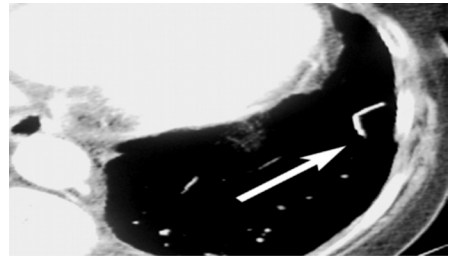
Şekil 6: Yirmi iki yaşında bir kadın hastada mediastinal hidatik kistin sağ pulmoner arter içine rüptürünün neden olduğu pulmoner hidatik emboli. Hastaya şiddetli pulmoner arteriyel hipertansiyon nedeniyle pulmoner transplantasyon yapılmıştır. İki taraflı alt akciğer bölgelerinde (oklar) pulmoner arterlerin genişlemiş dallarını görülmektedir (9).

kullanımı olan veya bu tabletleri parenteral olarak enjekte eden kişilerde, talk pudrası, nişasta, selüloz ve pamuk gibi emboliye neden olan başka maddeler gözlenebilmektedir (**Şekil 7**). Talk embolisi bu embolilerden biridir ve tedavisi mümkün değildir. Ventilatör destek gerektirir. Kodein ve temazepam gibi farmasotiklerin de İV kötüye kullanımına bağlı emboli bildirilmiştir.

Kateter embolisi nadir görülen iatrojenik komplikasyonlardır ve genellikle giriş iğnesinin içinden kateter geri çekilirken gelişir (**Şekil 8**).



Şekil 7: Eroin ve metadon kötüye kullanımı öyküsü olan hastada Toraks BT'de talk embolisine bağlı bilaterale yaygın mikronodüler görünüm izleniyor (9).



Şekil 8: Altmış yaşında bir kadın hastada kateter embolisi. Sol alt lobdaki (ok) kesilmiş santral venöz kateteri göstermektedir (9).

Damar duvarlarında ve akciğer parankiminde aşınan kalp kapakçığından kaynaklanan teflon bulunmuştur. Metalik civanın kazara veya kasıtlı olarak intravenöz enjeksiyonundan kaynaklanan pulmoner emboli ile bildirilmiştir (13).

Nontrombotik pulmoner emboli, pulmoner tromboemboliye göre daha az sıklıkla rastlansa da hayatı tehdit eden bir patolojidir. Fakat ne yazık ki tanınan yaklaşımların zorlukları, spesifik olmayan semptomlar, çeşitli radyolojik görüntüler ve laboratuvar testlerinin tanı koymadaki yetersizliği nontrombotik embolileri tanımamıza engel olmaktadır. Kesin tanıda patolojik inceleme kilit rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Jorens PG, Van ME, Snoeckx A, Parizel PM. Nonthrombotic pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2009; 34: 452-74.
2. Adeyinka A, Pierre L. *Embolism, Fat. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019, Feb 15.*
3. Şen E, Kaya A. Diğer emboliler. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, Editörler. *Solumun Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı. 1. baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi; 2010. s. 1219-24.*
4. Özgül Ü, Gedik E, Karakaplan M, Koç E, Erdiç Koca, Toğal T, et al. *Multipl Fat Embolism Syndrome in Two Cases with Multiple Fractures. J Turkish Soc Intensive Care* 2012; 10: 23-7.
5. Fulde GW, Harrison P. *Fat embolism- a review. Arch Emerg Med* 1991; 8: 233-9.
6. Gurd AR, Wilson RI. *The fat embolism syndrome. J Bone Joint Surg Br* 1974; 56B: 408-16.
7. Bedi P, Chakraborty S, Gupta A. *Fat embolism syndrome from subtle to full blown presentation. J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2010; 26: 544-6.
8. Telford L, Harris J. *A traumatic case of fat embolism. BMJ Case Rep* 2013; 2013: pii: bcr2013200142.
9. Han D, Lee KS, Franquet T, Müller NL, Kim TS, Kim H, et al. *Thrombotic and nonthrombotic pulmonary arterial embolism: spectrum of imaging findings. Radiographics* 2003; 23: 1521-39.
10. Walker III JR, Murphy-Lavoie HM. *Diving Gas Embolism. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.*
11. Aydoğan MS, Erdoğan MA, Konur H, Toğal T. *Histeroskopi Sonrası Fatal Seyirli Venöz Hava Embolisi. GKDA Derg* 2012; 18:109-11.
12. Çalık M, Özdemir L, Altunkan A. *Venous Air Embolism: Case Report. Journal of Anesthesia - JARSS* 2016; 24: 132-5.
13. Aşker S. *Non-Thrombotic Pulmonary Embolism and Rare Pulmonary Vascular Pathologies. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2015; 3: 67-86.
14. Clark SL. *Amniotic fluid embolism. Crit Care Clin* 1991; 7: 877-82.
15. Çelik P. *Gebelik ve Nontrombotik Pulmoner Emboliler. Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2017; 10: 101-6.
16. Stephen E Lapinsky. *Acute respiratory failure in pregnancy. Obstet Med* 2015; 8: 126-32.
17. Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. *Amniotic fluid embolism: Analysis of the national registry. Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1158-69.
18. Kaur K, Bhardwaj M, Kumar P, Singhal S, Singh Tarandeep, Hooda S. *Amniotic fluid embolism.*

- J Anaesthesio Clin Pharmacol* 2016; 32: 153-9.
19. Thongrong C, Kasemsiri P, Hofman JP, Bergese SD, Papadimos TJ, Gracias VH, et al. Amniotic fluid embolism. *Int j Crit Illn Inj Sci* 2013; 3: 51-7.
 20. Ye R, Zhao L, Wang C, Wu X, Yan H. Clinical characteristics of septic pulmonary embolism in adults: A systematic review. *Respiratory Medicine* 2014; 108: 1-8.
 21. Karadeniz G, Polat G, Uçsular F, Vayisoğlu G, Yalnız E, Doruk S. Septic Pulmonary Embolism. *Respir Case Rep* 2017; 6: 153-6.
 22. Akpınar S, Uçar N, Öztürk S, Şerifoğlu İ, Yıldız M, Şipit T. Bir Septik Pulmoner Emboli Olgusu. *CausaPedia* 2014; 3: 559.
 23. Wong KS, Lin TY, Huang YC, Hsia SH, Yang PH, Chu SM. Clinical and radiographic spectrum of septic pulmonary embolism. *Arch Dis Child* 2002; 87: 312-5.
 24. Morris TA, Fedullo PF. Pulmonary Thromboembolism. In: Mason RJ, Murray JF, Nadel JA, editors. *Textbook of Respiratory Medicine*. 5th ed. Saunders; 2010: 1216.
 25. Tanrıverdi F, Çelik GK, Günaydın GP, Coşkun S, Erşen T. İntravenöz uyuşturucu madde bağımlısı hastada gelişen septik pulmoner emboli. *JAEMCR* 2014; 5: 180-2.
 26. Çelik Türnüklü G, Doğan C, Şener Cömert S, Çağlayan B, Fidan A, Torun Parmaksız E ve ark. Septic Pulmonary Embolism. *South. Clin. Ist. Euras* 2017; 28: 57-60.
 27. Montagnana M, Cervellin G, Franchini M, Lippi G. Pathophysiology, clinics and diagnostics of non-thrombotic pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 436-44.
 28. Şen N. Pulmonary complications in adult patients with sickle cell disease. *Cukurova Med J* 2018; 43: 706-17.
 29. Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand MJ, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *New Engl J Med* 1995; 333: 699-703.
 30. Noubiap JJ, Temgoua MN, Tankeu R, Tochie JN, Wonkam A, Bigna JJ. Sickle cell disease, sickle trait and the risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J* 2018; 16: 27.
 31. Cohle SD, Petty CS. Sudden death caused by embolization of trophoblast from hydatidiform mole. *J Forensic Sci* 1985; 30: 1279-83.
 32. Delmis J, Pfeifer D, Ivanisevic M, Forko JJ, Hlupic L. Sudden death from trophoblastic embolism in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 225-7.
 33. Ozturk E, Ozturk A, Zeyrek F, Demirbag R, Temamogullari AV. Recurrent pulmonary microemboli secondary to primary cardiac hydatidosis. *Heart Lung Circ* 2007; 16: 457-9.
 34. Santiago E, Rossi, Philip C. Goodman, Tomas Franquet. Nonthrombotic Pulmonary Emboli *AJR* 2000; 174: 1499-508.

Pulmoner Vaskülitler

Aysun Şengül

Vaskülitler, damar duvarında inflamasyon ile karakterize, heterojen ve nadir bir hastalık grubudur. Damar lümeninde daralma ve anevrizmatik formasyona neden olabilmekte, nekroz ve distal organ hasarına yol açabilmektedirler. Vaskülitler, tek organ ile sınırlı olabileceği gibi, sistemik bir hastalık olarak da ortaya çıkabilir. Hastalığın patogenezinde, hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Altta yatan herhangi bir nedene bağlı olmaksızın geliştiklerinde primer vaskülitler; çeşitli durumlara, hastalıklara bağlı olarak geliştiklerinde ise sekonder vaskülitler olarak adlandırılırlar.

Vaskülitlerin Sınıflama Kriterleri, İsimlendirme ve Tanımları

Vaskülitler ile ilgili çoğunlukla yanlışlıkla birbirlerinin yerine kullanılan vaskülit tanımı, sınıflama kriterleri ve tanı kriterleri gibi çeşitli terimler bulunmaktadır. Bunlardan hastalık tanımı, hastalığın tarifidir. Tanı kriterleri, hastalığın genel popülasyondan ayrımı ve diğer benzer hastalıklardan ayrımında kullanılır. Sınıflama kriterleri ise vaskülit tanısı konulan hastada bir vaskülitin diğer vaskülitlerden ayrımını sağlar ve bilimsel araştırmalarda hasta gruplarının homojen olması için kullanılabilir.

Vaskülitlerin sınıflama kriterleri, nomenklatür (isimlendirme) ve tanımları bulunmaktadır. Vaskülitler için halen tanı kriterleri bulunmamaktadır.

Sınıflama kriterleri olarak dizayn edilen Amerika Romatoloji Koleji (The American College of Rheumatology-ACR)'nin 1990 yılında ortaya konulan kriterleri, sistemik vaskülit sınıflamasında halen sık kullanılan kriterlerdir (1). Giant (dev) hücreli arterit, Takayasu arteriti, Wegener granülomatozu (yeni adıyla Granulomatöz poli-

anjitis-GPA), Churg-Strauss sendromu (yeni adıyla Eozinofilik granülomatöz polianjitis-EGPA), Poliarteritis nodoza (PAN), Henoch-Schönlein purpurası (yeni adıyla İmmunglobulin (Ig) A vaskülit), Hipersensitivite vaskülit olmak üzere yedi tip vaskülitin sınıflama kriterleri oluşturulmuştur.

Bu kriterlerin 1990 yılından itibaren, çeşitli eksiklikleri ortaya çıkmıştır. O yıllarda henüz tam olarak tanınmaması nedeniyle mikroskopik polianjitis (MPA)'e ait kriterler bulunmamaktadır. Ayrıca antinötrofil sitoplazmik antikörlerin (ANCA), vaskülitlerdeki yerlerinin henüz tam olarak tanımlanmamış olması nedeniyle bu kriterlere dahil edilmemiştir (2). Bu kriterler, sadece vaskülitlerin birbirleri ile karşılaştırılması için geliştirilmiştir ve zayıf tanısal etkiye sahiptirler. Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki, bu kriterlere göre sınıflanan hastalıklar arasında birbirleri ile önemli bir çakışma görülmektedir. Kimi zaman hastalar birden fazla hastalık için sınıflama kriterlerini sağlayabilmektedirler (3,4). Ayrıca MPA için kriterlerin olmaması da önemli bir eksikliktir. Bu kriterler her bir hastalık için farklı spesifite ve sensitiviteye sahiptir. ACR sınıflandırma kriterlerinin spesifite ve sensitivitesi EGPA, Dev hücreli arterit ve Takayasu arteriti için yüksek bulunmuştur.

Kuzey Carolina, Chapel Hill'de hastalık isimlendirme ve tanımlarının geliştirildiği iki konsensus konferansı düzenlenmiştir. Bu konferanslardan ilki 1994'te gerçekleştirilmiş, MPA da dahil olmak üzere vaskülit tanımları üretilmiştir. Ancak bu tanımlamalar, ne sınıflama ne de tanısal amaçlı olarak ortaya konulmuştur (5). 2012'de gerçekleştirilen ikinci konferansta, vaskülitlerin etyopatogenezi konusunda edinilen yeni bilgileri yansıtan birçok değişiklik eklenmiştir (6). Sadece damar büyüklüğüne dayanmayan, hastalık grubunun farklı özellikleri dikkate alınarak yeni gruplar oluşturulmuştur. ANCA ilişkili vaskülitler (AİV), immun kompleks aracılı vaskülit ile birlikte, küçük damar vaskülitlerinin spesifik birer tipi olarak tanımlanmıştır. Bu gruplamalar, çeşitli damar büyüklüklerinin etkilendiği vaskülitleri, tek organ tutulumlu vaskülitleri, sistemik hastalık veya spesifik etyoloji ile ilişkili vaskülitleri içerecek şekilde genişletilmiştir. Patoloji veya etyopatogenezi işaret eden yeni isimlendirmeler oluşturulmuştur. Wegener Granulomatozu yerine Granülomatöz polianjitis, Churg-Strauss sendromu yerine Eozinofilik granülomatöz polianjitis, Henoch-Schönlein Purpura yerine ise IgA vaskülit, Good-Pasture sendromu yerine Anti-glomerüler bazal membran hastalığı isimleri kullanılmaya başlanmıştır (7). Chapel Hill Konsensus Konferansı (CHCC) isimlendirme ve tanımları **Tablo 1** ve **2**'de görülmektedir.

Sistemik vaskülitler için henüz valide edilmiş tanı kriterleri olmaması nedeniyle, ACR sınıflama kriterleri ve Chapel Hill Konsensus Konferansı (CHCC) 2012 tanımları bu amaçla genellikle kullanılmaktadır. Ancak ACR sınıflama kriterleri, vaskülit tanısı konulan hastada bir vaskülitin diğer vaskülitlerden ayırımında faydalı olmakla birlikte tanı kriterleri olarak uygulandığında güvenilirliği zayıftır (8). CHCC-2012 tanımlama-

Tablo 1: 2012 Chapel Hill Konsensus Konferansı vaskülit isimlendirmeleri

<p>Büyük Damar Vaskülitleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Takayasu arteriti • Dev hücreli arterit <p>Orta Çaplı Damar Vaskülitleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poliarteritis nodoza • Kawasaki hastalığı <p>Küçük Damar Vaskülitleri</p> <p><i>ANCA-ilişkili vaskülitler</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mikroskopik polianjitis • Granulomatöz polianjitis (eski adıyla Wegener Granulomatozu) • Eozinofilik granulomatöz polianjitis (eski adıyla Churg-Strauss Sendromu) <p><i>İmmün kompleks küçük damar vaskülitleri</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-glomerüler bazal membran hastalığı (eski adıyla Good-Pasture sendromu) • Kriyoglobulinemik vaskülit • IgA vaskülit (eski adıyla Henoch-Schönlein sendromu) • Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit 	<p>Değişken Damar Vaskülitleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behçet hastalığı • Cogan sendromu <p>Tek Organ Vaskülitleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kutanöz lökositoklastik anjiitis • Kutanöz arteritis • Primer santral sinir sistemi vaskülit • İzole aortitis • Diğerleri <p>Sistemik Hastalıklarla İlgili Vaskülitler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lupus vaskülit • Romatoid vaskülit • Sarkoid vaskülit • Spondiloartropati ilişkili artropati ve diğerleri <p>Olası Etyolojiler ile İlgili Vaskülitler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatit-C virüsü ile ilişkili kriyoglobulinemik vaskülit • Sifiliz ile ilişkili aortitis • İlaç ile ilişkili immün kompleks vaskülit • İlaç ile ilişkili ANCA-ilişkili vaskülitler • Kansere ilişkili vaskülitler • Diğerleri
--	--

larının da tanı kriteri olarak kullanılmaya girişimleri başarısızlıkla sonuçlanmıştır (3,9).

Günümüzde vaskülitler için tanı kriterlerinin belirlenmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Vaskülitlerin yeni sınıflama ve tanı kriterlerinin geliştirilmesi için uluslararası bir çaba söz konusudur. 'The Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis' (DCVAS) projesi, sistemik vaskülit ve vaskülit taklit edebilecek diğer otoimmün hastalığa sahip olguların kaydedildiği bir çalışmadır. Bu çalışmanın sonuçlarının önümüzdeki günlerde ortaya konulacağı ve bu konuda önemli bir gereksinimi karşılayacağı beklenmektedir (10).

Pulmoner Vaskülitler

Pulmoner vaskülitler, genellikle çeşitli büyüklükteki damarlarda, farklı immunolojik mekanizmalarla gelişen inflamasyon sonucu meydana gelen sistemik hastalığın bir

Tablo 2: 2012 Chapel Hill Konsensus Konferansı vaskülit tanımları

Büyük çaplı damar vaskülit	
Dev hücreli arterit (Temporal arterit)	Aortanın büyük dalları ve karotis arterin ekstrakranial dallarını tutma eğiliminde olan granümatöz arterittir. Temporal arter sıklıkla tutulur. 50 yaşın üstündeki hastalarda görülür. Polimiyalja romatika ile ilişkilidir.
Takayasu arteriti	Aorta ve büyük dallarının granümatöz inflamasyonudur. Genellikle 50 yaşından genç hastalarda görülür.
Orta çaplı damar vaskülit	
Poliarteritis nodoza	Glomerülo nefrit olmaksızın orta ve küçük çaplı arterlerin nekrotizan inflamasyonu veya venül, kapiller ve arteriyollerin ANCA ile ilişkisiz vaskülitidir.
Kawasaki hastalığı	Büyük, orta ve küçük arterlerin etkilendiği arterit ve mukokutanöz lenf nodu ile ilişkili sendromdur. Koroner arterler sıklıkla tutulur, aorta ve venler tutulabilir ve genellikle erken çocuklukta görülür.
Küçük çaplı damar vaskülit	
ANCA ilişkili vaskülitler	
Granümatöz polianjitis	Genellikle üst ve alt solunum yollarının tutulduğu granümatöz inflamasyon ve küçük-orta çaplı damarların etkilendiği nekrotizan vaskülitir (örneğin kapiller, venler, venüller, arterioller ve arterler). Nekrotizan glomerülo nefrit sık görülür.
Eozinofilik granümatöz polianjitis	Astım ve eozinofiliyle ilişkili, orta ve küçük çaplı damarların nekrotizan vaskülit ve solunum yollarının eozinofilden zengin granümatöz inflamasyonudur. Glomerülo nefrit var ise ANCA pozitifliği daha sıktır.
Mikroskopik polianjitis	Küçük damarların etkilendiği, az veya hiç immün depozit göstermeyen nekrotizan vaskülit (örneğin kapiller, venüller veya arteriyoller). Pulmoner kapillerit ve nekrotizan glomerülo nefrit sık görülür. Granümatöz inflamasyon izlenmez.
İmmün kompleks vaskülit	
Anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) hastalığı	Glomerül bazal membran antikorların izlendiği, bazal membranda immün depozitlerin biriktiği, glomerüler ve/veya pulmoner kapillerlerin etkilendiği vaskülitir. Pulmoner hemorajiye neden olan akciğer tutulumu, nekrotik ve kresentik glomerülo nefritin izlendiği böbrek tutulumu izlenir.

Tablo 2: 2012 Chapel Hill Konsensus Konferansı vaskülit tanımları (devamı)	
Kriyoglobulinemik vaskülit	Kriyoglobulin immün depozitlerin küçük damarları etkilediği vaskülitir ve serum kriyoglobulinler ile ilişkilidir. Cilt, glomerüller, periferik sinirler sıklıkla etkilenir.
İmmunoglobulin (Ig) A vaskülit	IgA1 ağırlıklı immün depozitlerin küçük damarları etkilediği vaskülitir. Sıklıkla cilt, gastrointestinal sistem tutulur, artrit sıklıkla görülür. IgA nefropatisinden ayırt edilemeyecek nefropati görülebilir.
Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit	Küçük damarların etkilendiği ürtiker ve hipokomplementemin eşlik ettiği vaskülitir ve anti-C1q antikorlar ile ilişkilidir. Glomerülo nefrit, artrit, obstruktif akciğer hastalığı ve okuler inflamasyon sıktır.
Değişken damar vaskülit	
Behçet hastalığı	Arter ve venlerin tutulduğu vaskülitir. Tekrarlayan oral ve/veya genital aftöz ülserler; kutanöz, okuler, artikular, gastrointestinal ve santral sinir sisteminde inflamatuvar lezyonlar izlenir. Küçük damar vaskülit, tromboanjit, tromboz, arterit, arteriyel anevrizma gelişebilir.
Cogan sendromu	Gözde inflamatuvar lezyonlar, sensorinöral işitme kaybı ve vestibüler disfonksiyon gibi iç kulak hastalığı ile karakterize vaskülitir. Vaskülitik tutulum arterit, aortit, aortik anevrizma, aortik ve mitral kapak vaskülit şeklinde olabilir.
İzole organ vaskülit	
Herhangi bir boyda arter veya venlerin tutulduğu, sistemik vaskülitin sınırlı formlarının özelliğini içermeyen tek organ vaskülitidir. Kutanoz küçük damar vaskülit, testiküler vaskülit, santral sinir sistemi vaskülit gibi tutulduğu organa göre isimler alır. Bazı hastalarda tek organ vaskülit tanısı aldıktan sonra sistemik vaskülitin diğer belirti ve bulgularının eklenmesi ile sistemik vaskülit tanısı konulabilmektedir (Örneğin kutanoz arterit daha sonra sistemik poliarteritis nodoza tanısı alabilmektedir).	
Sistemik hastalıklarla ilgili vaskülitler	
Sistemik hastalık ile ilişkili ve belki hastalığın neden olduğu vaskülitir. İsimlendirme primer hastalık vaskülit şeklinde yapılır (Lupus vaskülit, Romatoid vaskülit, Sarkoid vaskülit, Spondiloadropati ilişkili vaskülit gibi).	
Olası etyolojiler ile ilişkili vaskülit	
Olası spesifik etyoloji ile ilişkili vaskülitir. Adlandırma ilişkili olduğu duruma göre yapılmaktadır (Hidralazin ilişkili mikroskopik polianjitis, Hepatit-B virüsü ile ilişkili vaskülit, Hepatit-B virüsü ile ilişkili kriyoglobulinemik vaskülit gibi).	

parçasıdır. Küçük pulmoner kapillerler, akciğerleri etkileyen vaskülitlerde pulmoner damar sisteminin en sık tutulan kısımlarıdır (11). ANCA ilişkili vaskülitler olan GPA, MPA, EGPA, küçük damarları tutan ve pulmoner tutulumun en sık görüldüğü vaskülitlerdir. Bunun yanında Takayasu arteriti gibi primer orta ve büyük damar vaskülitlerinde, Behçet hastalığı gibi değişken damar tutulumlu vaskülitlerde, anti-glomerüler bazal membran hastalığı gibi immun kompleks kaynaklı vaskülitlerde, sistemik lupus eritematozus (SLE) veya ilaç kullanımına bağlı gelişen sekonder vaskülitlerde de pulmoner tutulum görülebilmektedir.

Anca İlişkili Vaskülitler

ANCA ilişkili vaskülitler (AİV), patofizyolojileri, klinik özellikleri, seyirleri ve tedavileri benzerlik gösteren, birbiriyle yakından ilişkili bir hastalık ailesidir. Ancak aile üyeleri arasında bazı önemli farklılıklar da bulunmaktadır. Bazı olgular asemptomatik veya minimal semptom ile daha hafif seyrederken, kimi olgular oldukça ciddi seyredebilmektedir. AİV'in ciddi formları, hızlı bir şekilde iskemiye, organ yetmezliğine ve ölüme neden olabilecek damar oklüzyonu ile seyredebilmektedir.

AİV'de vasküler sistemin herhangi bir kısmı etkilenebilmektedir; ancak GPA'da böbrek, akciğer, üst havayolu tutulumu; MPA'da üst havayolu tutulumu olmaksızın böbrek ve akciğer tutulumu; EGPA'da ise üst ve alt havayolu tutulumu ile beraber periferik sinir tutulumu sık görülmektedir.

Etyoloji ve Patogenez

Antinötrofilik sitoplazmik antikorlar ve sistemik vaskülitlerin ilişkisinin tanımlanması, GPA, MPA, EGPA gibi vaskülitlere bakış açımızı değiştirmiştir (2). Bu hastalıklar, nötrofil ve monositlerin sitoplazmik içeriğine karşı gelişen ANCA adı verilen antikorların varlığı ile ilişkili bulunmuştur.

Vaskülitler ile ilişkili bulunan ANCA, nötrofillerdeki granüllerde bulunan proteinaz 3 (PR3)'e veya miyeloperoksidaz (MPO)'a karşı gelişmektedir (12,13). ANCA, sıklıkla 'indirect immunofluorescence assay' (IIF) ve 'enzyme-linked immunosorbent assay' (ELISA) olmak üzere iki farklı yöntem ile ölçülmektedir. İİF, perinükleer boyanmayı ifade eden pANCA ve sitoplazmada diffüz boyanmayı ifade eden cANCA şeklinde sonuç vermektedir. ELISA ile ise bu boyanmaya hangi antijene karşı gelişen antikorun neden olduğu ortaya konulabilmekte, PR3 ANCA, MPO ANCA şeklinde sonuç alınabilmektedir. Bu yöntemlerden İİF daha duyarlı iken, ELISA daha özgündür.

cANCA, sıklıkla PR3'e, nadiren de MPO'ya karşı gelişen antikorları gösterir (14,15). pANCA ise, MPO'ya karşı gelişen antikorların yanında ve azurofilik granül-

ler içerisindeki katepsin G, elastaz, lizozim, laktoferrine karşı gelişen diğer antikorları da gösterebilmektedir. Vaskülitlerle ilişkili pANCA türü, MPO ANCA'dır. Kimi pANCA yükseklikleri Crohn, ülseratif kolit, SLE, romatoid artrit, primer sklerozan kolanjit gibi hastalıklarla da ilişkili olabilmektedir. Bu nedenle cANCA paterninin vaskülit açısından özgüllüğü pANCA'dan daha yüksektir. IIF ile ANCA tespiti sonrasında ELISA ile hangi tip ANCA olduğunun incelenmesi gereklidir.

PR3 ANCA ve MPO ANCA; GPA, MPA, EGPA ile yakından ilişkilidir. GPA'da ANCA(+)’liği olguların yaklaşık %90’ında ve sıklıkla PR3 ANCA, MPA’da yaklaşık %60-80 ve sıklıkla MPO ANCA, EGPA’da ise %40-70 ve sıklıkla MPO ANCA şeklinde görülür (16-18).

EGPA’da MPO-ANCA tipik vaskülitik lezyonlar ile, ANCA yokluğu ise belirgin küçük damar vaskülitisi olmaksızın eozinofilik infiltrasyon predominansı ile ilişkili bulunmuştur (19). Bazı çalışmalarda, ANCA yüksekliği devam eden veya negatif iken pozitifleşen olgularda relaps riskinin arttığına işaret edilmekle birlikte kimi çalışmalar bunu desteklememektedir (20-22).

ANCA’nın hastalığın patogeneziindeki rolü hayvan deneylerinde de gösterilmiştir, ancak hastalık multifaktöriyeldir. Belirgin bir genetik yatkınlık bulunmaktadır (23). PR3 ANCA, human leukocyte antigen-DP (HLA-DP) ve serpin family A member 1 (SERPINA1) ile güçlü bir ilişki göstermektedir. MPO ANCA ise, HLA-DQ ile ilişki göstermektedir. Çevresel silika maruziyeti, Staphylococcus aureus’un belli suşları, inflamasyonu önlemeyi sağlayacak olan efektif T hücre regülasyonu bozukluğu gibi faktörlerin de patogenezi de etkili olduğu düşünülmektedir (24,25).

Epidemiyoloji

AİV yıllık insidansı dünyanın farklı yerlerinde yapılmış çalışmalarda milyonda 10-20 yeni olgu olarak bulunmuştur (26). AİV epidemiyolojisinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda, hastalık görülme sıklığında bölgesel farklılıklar izlenmiştir. Avrupa’nın güneyinde kuzeyine göre MPA’lı olgu sayısı GPA’dan daha fazla bulunmuştur. Uzakdoğu’da MPA, GPA’dan daha sıktır (27). MPO’ya karşı gelişmiş ANCA Japonya’daki AAV olgularında predominant antikor iken, kuzey Avrupa’daki olgularda PR3’e karşı gelişmiş antikorlar daha sık bulunan formdur (28). Çeşitli çalışmalarda yıllık insidans GPA’da milyonda 2.1-14.3; MPA’da milyonda 6,5-18,2; EGPA milyonda 0.6-2.4 olgu olarak bulunmuştur (28-30).

EGPA, diğer AİV’e göre daha nadir görülmektedir (30). EGPA epidemiyolojisi MPA ve GPA’ya göre daha az anlaşılabilmiştir. EGPA, geç başlangıçlı astım tanılı hastada artmış eozinofil sayısı ile karakterizedir. Hastaların yaklaşık yarısı ANCA(+)’tir ve genellikle MPO’ya karşı gelişen ANCA’dır. Özellikle ANCA(-) olguların hipereo-

zinofilik sendrom (HES) ile karışabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bronkospazmın EGPA'da önemli bir özellik olması nedeniyle kimi astım tanısı ile izlenen hastanın aslında EGPA olabileceği düşünülmektedir (27).

Türkiye verilerini içeren bir çalışmada prevalans GPA için milyonda 41.9; MPA için milyonda 19.3; EGPA için milyonda 8.1; yıllık insidans ise aynı hastalıklar için sırasıyla milyonda 4.8; 2.4 ve 0.8 olarak bulunmuştur (31).

AİV, yaş ile belirgin artış göstermektedir. En sık 7.-8. dekatta olmakla birlikte, her yaşta görülebilmektedir. Cinsiyet dağılımı bir çok çalışmada benzerlik göstermektedir ve hafif bir erkek dominansı bulunmaktadır. AİV prevalansı son 20 yılda artış göstermiştir. Bu durumun, tanı konulabilen olgu sayısının artması ve etkili tedavi ile mortalitede azalma nedeniyle olabileceği düşünülmektedir (27).

Klinik Özellikler

AİV, birçok ortak klinik özellikler barındırmaktadır. MPA ve GPA, böbrek ve akciğer ağırlıklı tutulum, GPA ve EGPA ise üst ve alt havayolu tutulumu bakımından klinik açıdan benzerlik göstermektedir. AİV organ sistemi tutulumları **Tablo 3** de görülmektedir (**Tablo 3**) (32).

AİV'i düşündürebilecek birçoğu nonspesifik olan klinik özellikler bulunmaktadır. Tedaviye dirençli astım, diffüz alveoler hemoraji, pulmoner nodüller, hızlı gelişen böbrek yetmezliği, yeni başlangıçlı hipertansiyon, sinüzit, işitme kaybı, genç hastada

Tablo 3: ANCA ilişkili vaskülitlerde etkilenen organ sistemleri#

	GPA	MPA	EGPA
Üst hava yolu hastalığı	%90-95	Etkilenmez	%50-60
Pulmoner parankim hastalığı	% 54-85	%20	%30
Alveoler hemoraji	%5-15	%10-50	<%3
Glomerulonefrit	%51-80	%60-90	%10-25
Gastrointestinal sistem tutulumu	<%5	%30	%30-50
Sinir sistemi tutulumu	%20-50	%60-70	%70-80
Göz tutulumu	%35-52	<%5	<%5
Eozinofili	Nadir	Nadir	Evet
Astım	Hayır*	Hayır*	Evet
Granulomatöz inflamasyon	Evet	Hayır	Evet

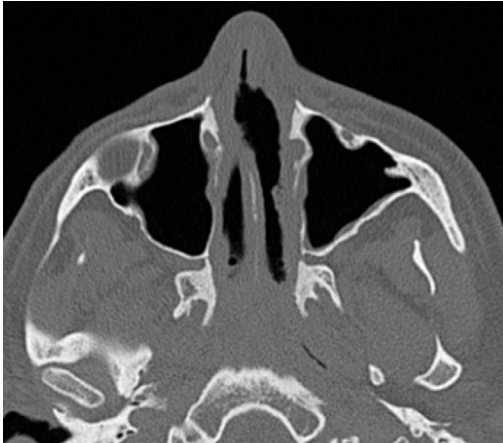
*Genel popülasyondan farklı değildir. #32 numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

veya tekrarlayan strok, enfeksiyon bulgusu olmaksızın menenjit/tekrarlayan menenjit, akciğerde nodüler veya kaviter lezyonlar, nedeni bilinmeyen ateş, kilo kaybı, karın ağrısı, kanlı diyare, artrit, miyalji, cilt döküntüleri ve ülserler, akut nöropati, AİV'de karşımıza çıkabilecek durumlardır (27).

Granulomatöz Polianjitis'te Klinik Özellikler ve Tanı

GPA, vaskülitler içerisinde akciğerleri en sık etkileyen formdur. CHCC-2012'de, sıklıkla solunum yollarında nekrotizan granulomatöz inflamasyonun izlendiği, küçük ve orta boyutta damarların vaskülitisi olarak tanımlanmıştır (6). GPA, sistemik bir hastalıktır ve hemen her organı etkileyebilmektedir (**Tablo 3**). En sık etkilenen sistemler, üst havayolları, akciğerler, böbreklerdir. Semptomlar ve klinik hastalık manifestasyonları nekrotizan granulomatöz inflamasyonun ve küçük damar vaskülitinin bir kombinasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır.

Olguların önemli bir kısmında üst ve alt solunum yolları ile ilgili belirtiler ilk ortaya çıkan belirtilerdir. Üst havayolu tutulumuna bağlı burunda konjesyon, mukozal hassasiyet, ülserasyona bağlı kanama, koku alma bozuklukları görülebilir. Kronik sinüzit ve tekrarlayan kronik seröz otite bağlı belirtiler izlenebilir. Nazal kırkırdak iskemisine bağlı septum perforasyonu, semer burun deformitesi izlenebilmektedir (**Şekil 1**). Hastalığın oral kavite tutulumu, jinvival hiperplazi, orofaringeal ülserasyonlar şeklinde görülebilir. Subglottik stenoz olguların yaklaşık %20'sinde görülebilmektedir ve hayatı tehdit edici hal alabilir. Subglottik stenoz, hastalığın diğer özellikleri olmaksızın bulunabilir ve dispne, horlama, öksürük, stridor gibi nonspesifik belirtilere neden olabilmektedir. EGPA'da da kronik rinosinüzit görülebilmektedir, ancak EGPA'da nazal polip, astım ve eozinofili gibi eşlik eden bulgular

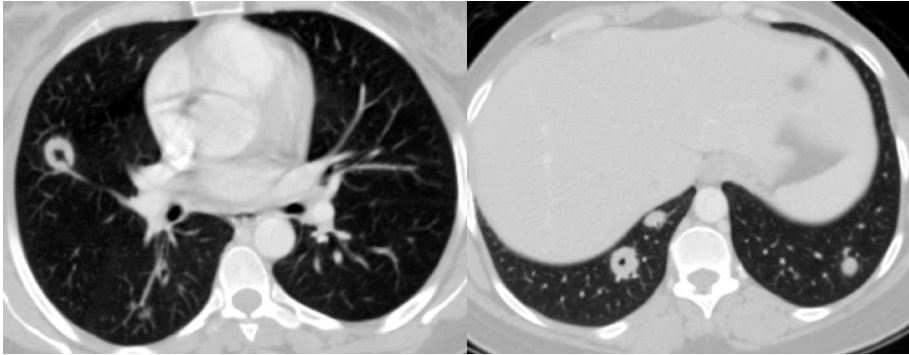


Şekil 1: Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografi (BT)'de GPA'ya bağlı septum perforasyonu (Dr. Frank Gaillard; Radiopaedia.org; rID: 6021).

farklılık gösterir. Ayrıca EGPA'da sinüs hastalığının nekrotizan olma ihtimali daha düşüktür (32).

GPA'nın alt solunum yolu tutulumunda, pulmoner parankim, bronşlar, nadiren de plevra etkilenebilir. Parankim tutulumuna bağlı öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizi gelişebilir. Pulmoner tutulumu olan olguların 1/3'ünde belirgin semptom izlenmemektedir. Diffüz alveoler hemoraji, GPA'nın önemli ve yaşamı tehdit eden pulmoner tutulum şekillerinden biridir (33-35). Olgular progresif dispne ve anemi ile prezente olabilirler. Hemoptizi, diffüz alveoler hemorajili olguların 1/3'ünde izlenmemektedir. Hemoptizinin olmadığı kimi olgularda, diffüz alveoler hemorajinin özellikle enfeksiyondan ayırıcı tanısı zordur ve tanısal bronkoalveoler lavaj gerekebilmektedir. Diffüz alveoler hemorajili olgular hızla kötüleşerek solunum yetmezliğine gidebilirler, mortalite yaklaşık %50 olguda gelişmektedir. Diffüz alveoler hemoraji, pulmoner kapillerit nedeniyle olur. Kapillerit genellikle alveollerde ve damar duvarında fibrinoid nekroza neden olmakta ve etrafındaki akciğer yapısını bozabilmektedir. Kapilleritin histopatolojik incelemede önemli bulgusu, piknotik hücrelerin ve parçalanmış çekirdek elemanlarının varlığı ile karakterize lökositoklazistir. Bu bulgu, gerçek kapilleritte görülebileceği gibi, biyopsi sırasında cerrahi travmaya bağlı nötrofil marginasyonu nedeniyle de gelişebilmektedir. Diffüz alveoler hemoraji varlığında kapilleritin histopatolojik özelliklerine ek olarak alveoler hemorajinin süresi ve akut olup olmamasına göre değişebilen hemosiderin yüklü makrofajlar ve interstisyel hemosiderin depozitleri görülebilir.

GPA'nın en sık pulmoner tutulum formu nekrotizan granümatöz inflamasyona bağlı kaviteleşebilen nodüller, kitle lezyonlardır (**Şekil 2**). Hastalığın progresyonu ile nodüllerin büyüklüğü ve sayıları artabilmekte, bu nodüller kimi zaman birleşebilmektedir. Genellikle 2 cm'den daha büyük nodüllerin kaviteleştiği görülmektedir.



Şekil 2: GPA tanılı olguda iki taraftlı, kimileri kavitasyon içeren akciğer nodülleri (Dr. Abdallah Al Khateeb; Radiopaedia.org; rID: 43324).

Kaviteler genellikle kalın duvarlıdır ve iç duvarları düzensizdir. Tedavi ile lezyonların boyutu küçülebilir ve kaybolabilir, ancak nadiren değişmeden sebat edebilir (36). Bu lezyonlar kimi zaman belirgin semptomu olmayan olgularda akciğer görüntülemesinde tesadüfi olarak saptanabilmektedir. Lezyonların nekrotik merkez alanlarının enfekte olması sonucu hava-sıvı seviyesi görülebilir. Bu nekrotik granülomatöz lezyonların varlığı GPA'yı MPA'dan ayırmaya katkı sağlayabilmektedir. Diğer organlarda küçük damar hastalığı bulgularının olmadığı durumlarda bu lezyonların ayırıcı tanısında, başta mikobakteriyel ve fungal olmak üzere primer enfeksiyonlar ve maligniteler düşünülmelidir.

GPA'daki akciğer nodülleri, karakteristik histopatolojik özelliklere sahiptir. Küçük nekrotizan mikroapseler en erken lezyonlar olarak görülebilir. Bu abseler büyüüp birleşerek nekroza bağlı tipik coğrafik ve bazofilik görünüm alabilirler. Nekrotik merkez, histiositler ile çevrilmiştir ve dağınık şekilde giant hücreleri içermektedirler. Nekroz, nadir olarak bronkocentrik olabilir. Bu tip nekrotizan granülomatöz inflamasyon küçük damar duvarı içerisine yayıldığında granülomatöz vaskülit söz edilir. Kapillerin aksine bu tip vaskülit, nekrotizan granülomatöz inflamasyonun akciğer parankimini etkilemesine sekonder bir fenomen olarak görülmektedir. Granülomatöz nekroz ve vaskülitin inflamatuvar arka planında lenfosit, plazma hücreleri, dağınık giant hücreleri ve eozinofillerden oluşan mikst sellüler infiltratlar bulunmaktadır. İyi sınırlı, sarkoid benzeri nonnekrotizan granülomlar GPA'da izlenmemektedir.

Trakeobronşial ağaçta inflamasyon ve stenoz, akciğer tutulumlu olguların küçük bir kısmında görülebilmektedir (37,38). Endobronşial hastalık belirgin semptom vermeyip bronkoskopide tesadüfi bulgu olarak görülebileceği gibi; öksürük, hemoptizi, wheezing, dispne veya postobstrüktif enfeksiyona bağlı belirtiler ile ortaya çıkabilir.

Spirometride inspiratuar ve ekspiratuar halkada, havayolu darlığının derecesi ve lokalizasyonuna göre anormallikler izlenebilir. Subglottik stenozda fiks hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle hem inspiratuar hem ekspiratuar halkada düzleşme izlenebilmektedir. İntratorasik trakea veya daha sık olarak her iki bronş sistemi etkilenebilir ve ekspiratuar halkada düzleşme görülebilir.

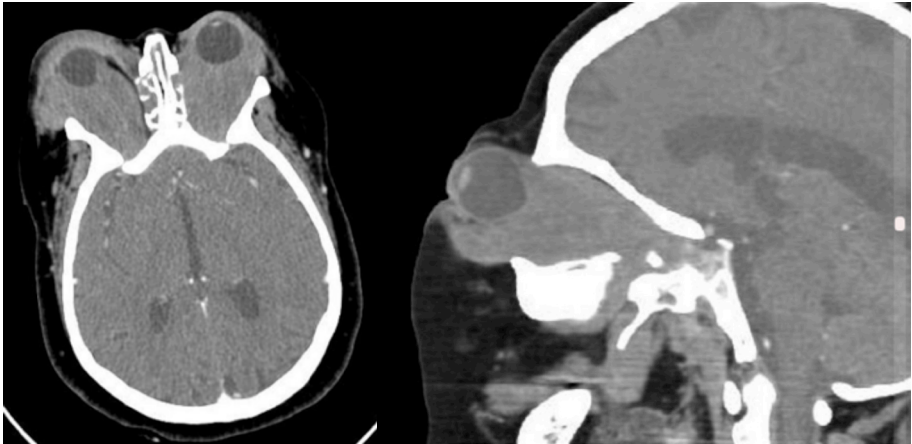
Kimi olgularda plevral efüzyon görülebilir ancak genellikle az miktardadır, semptom oluşturmuyup tesadüfi saptanabilmektedir. GPA'nın diğer torasik manifestasyonları inflamatuvar psödötümörler ve hiler lenfadenopatilerdir. Ancak bu durumlar da ayırıcı tanıda enfeksiyon, sarkoidoz, lenfoma mutlaka akla gelmelidir.

Böbrek tutulumu, olguların %40'ında hastalığın başlangıcında, %70-80'ninde ise hastalığın seyri sırasında herhangi bir dönemde gelişir. Glomerulonefrit, GPA'nın başlangıçta herhangi bir belirti oluşturmayaabilen, böbrek yetmezliğine ilerleyebile-

cek en sorunlu tutulumudur; genellikle mikroskopik hematüri, proteinüri ve renal fonksiyon bozukluğunun laboratuvar bulguları ile tespit edilir. Renal biyopsi, AİV tanısının konulmasının yanı sıra böbrek hastalığının prognozunun tayini için de faydalıdır. Glomerüller, uniform tutulmamakta, segmental etkilenmektedir; nekrotizan inflamasyon ve sellüler kresentler sıklıkla izlenmektedir. Etkilenen glomerüllerin sayısı, kresent formasyonunun derecesi, glomerülün yıkımı ve skleroz miktarı renal fonksiyonların tedavi ile düzelmeye ihtimali hakkında bilgi verebilmektedir. Direkt immunfloresan yöntemi ile immün depozit yokluğu veya minimal varlığı ile karakterize pauci-immun glomerulonefrit gösterilebilir. Renal parankimin etkilenmesi ve tubulointerstisyel nefrit ise daha nadiren görülebilmektedir (32).

Göz tutulumu, konjonktivit, episklerit, sklerit, keratit, korneal ülserasyon, üveit, retinal vaskülit şeklinde görülebilmektedir. Lakrimal sistemin inflamatuvar psödodümörleri bir veya iki gözü etkileyebilen, yönetimi zor tutulum şekillerindedir (**Şekil 3**). GPA'lı olguda gözde ağrı ve kızarıklık, propitozis, görme keskinliği ve görme alanında bozulma, diplopi durumlarında acil göz hastalıkları değerlendirmesi istenmelidir.

Sinir sistemi tutulumu, olguların 1/3'ünde görülebilmektedir. Vazo nervorumların inflamasyonuna bağlı hem periferik hem santral sinir sistemi etkilenebilmektedir. İki veya daha fazla periferik sinir yerleşiminde ağrı, parestezi, güçsüzlük, uyuşma ile prezente olabilen mononöritis mutipleks görülebilir. Pakimenezjit, hastalığın ciddi tutulumlarından olup akut inflamasyonun yeterli kontrolüne rağmen geri dönüşsüz hasara neden olabilmektedir.



Şekil 3: GPA'lı olguda kranial BT aksiyal ve sagittal kesitlerde bilateral propitozise ve optik sinir sıkışmasına neden olan yumuşak doku kitlesi (Dr. Dalia Ibrahim; Radiopaedia.org; rID: 51884).

Kardiak tutulum gizli olabilmektedir. Bölgesel duvar hareket anormallikleri sık görülen ekokardiografik bulgulardandır (39). Kardiyomiyopati küçük damar tutulumuna veya kalp kasının inflamatuvar infiltrasyonuna bağlı gelişmektedir. Perikardit, valvulit, inflamatuvar psödötümörler de izlenebilir.

Cilt tutulumu oldukça geniş spektruma sahiptir. Lökositoklastik vaskülitin en sık ortaya çıkış şekli, palpabl purpura şeklindedir ve piyoderma gangrenozum benzeri lezyonlara ilerleyebilmektedir.

GPA'da ANCA (+)'liği olguların yaklaşık %90'ında görülür ve sıklıkla PR3'e karşı gelişen cANCA'dır.

Uygun klinik ve radyolojik bulguları olan olguda kanda PR3 ANCA(+)'liği, GPA tanısını desteklemekle birlikte; tanı, mümkünse elde edilmesi en kolay olan tutulum alanından biyopsi yapılması ve histopatolojik olarak vaskülit veya granülatöz inflamasyon varlığının gösterilmesi ile konulmalıdır.

Mikroskopik Polianjitis'te Klinik Özellikler ve Tanı

MPA, arterioller, venülleri ve kapillerleri etkileyen sistemik, nekrotizan bir vaskülitir. GPA ile birçok benzer yönü bulunmaktadır. Histopatolojik olarak, MPA'ya bağlı nekrotizan küçük damar vaskülitini kaynaklı nekrotizan kresentik glomerulonefrit ve pulmoner kapillerit izlenir ve GPA'dan ayırt edilemeyebilir (40). Bunun sonucunda organ tutulumlarında ve semptomlarda birçok benzerlik gelişmektedir.

MPA'da zamanında tanı, hastalığın yavaş başlangıçlı ateş, kırgınlık, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar ile ortaya çıkması nedeniyle gecikebilmektedir. MPA, pulmorenal sendromların en sık nedenidir. Bütün organ sistemleri etkilenebilmektedir (**Tablo 3**). Böbrek en sık etkilenen organdır, hastaların %80'inde etkilenmiştir. Pulmoner tutulum hastaların yaklaşık yarısında bulunur ve bu olguların yaklaşık %10-30'unda alveoler hemoraji olabilir. Birçok MPA'lı olguda ciddi obstruktif hava yolu hastalığı ve bronşektazi ile ilişki tanımlanmıştır. Kimi olgu serilerinde olağan interstisyel pnömoniye düşündürür fibrotik değişiklikler izlenmiştir.

Lökositoklastik vaskülite bağlı palpabl purpura gibi cilt tutulumuna, artralji ve miyalji gibi kas-iskelet tutulumuna bağlı belirtiler de sık görülmektedir. Gastrointestinal tutulum olguların yaklaşık 1/3'ünde görülmektedir. GPA'da ise gastrointestinal tutulum oldukça nadirdir. Sinüzit ve astım nadiren görülebilir fakat varlıklarında daha çok alternatif tanıları akılda tutmak gerekir.

MPA'lı olguların önemli bir kısmında ANCA(+)'tir ve bu olguların %40-80'inde MPO'ya karşı gelişen pANCA (+)'tir. PR3'e karşı gelişen cANCA daha seyrek görülür. Özellikle cANCA (+) olan kimi MPA olgularında ilerleyen dönemlerde nadiren granülatöz inflamasyon gelişebilmektedir ve bu durumda olgular GPA olarak ye-

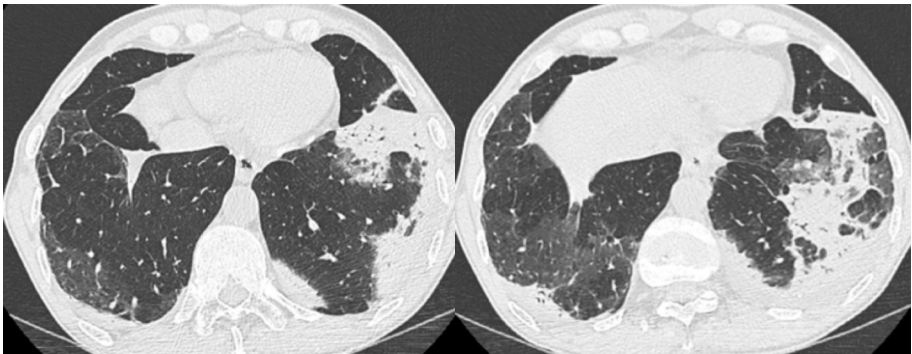
niden sınıflanırlar. GPA'da olduğu gibi uzun immünsupresif tedavi öncesinde tanıyı doğrulamak için histopatolojik tanı gereklidir. Biyopsi örneği en kolay ulaşılabilen yerden alınmalıdır. Böbrek biyopsisi incelemesi, ekstrakapiller proliferasyon ile kresent yapılarının da izlendiği pauciimmun fokal segmental nekrotizan glomerulonefriti gösterir. GPA'nın aksine granülomatöz inflamasyon MPA'nın bir özelliği değildir. Diğer bütün histopatolojik özellikler GPA'dan ayırt edilememektedir (32).

Eozinofilik Granülomatöz Polianjitis'te Klinik Özellikler ve Tanı

EGPA, vaskülitler arasında akciğerleri 3. sıklıkta tutan vaskülitir. CHCC-2012 tanımlarına göre sıklıkla solunum sisteminin tutulduğu eozinofilden zengin nekrotizan granülomatöz inflamasyon ve daha çok küçük ve orta damarların etkilendiği, astım ve eozinofili ile ilişkili hastalık olarak tanımlanmıştır (6). Aktif EGPA olgularının sadece %40-70'i ANCA (+)'tir (17,18). EGPA, diğer iki AİV'ten astım varlığı, periferik kan ve doku eozinofilisinin sık görülmesi ile ayrılmaktadır.

Hastalığın üç ayrı fazı tanımlanmıştır. İlk faz, astım ve allerji fazıdır. Bu faz yıllar sürebilmektedir. İkinci faz ise eozinofilik fazdır, kanda ve dokuda eozinofili ile karakterizedir. Bu faz da yıllar sürebilir ve bulgular düzeliş tekrar gelişebilmektedir. Bu fazda ayırıcı tanıda parazitik enfeksiyonlar ve kronik eozinofilik pnömoni yer alır. Üçüncü faz ise yaşamı tehdit edici olabilen sistemik vaskülit fazıdır. Bu üç fazın hepsi tüm hastalarda veya bu sıra ile görülmeyebilir. Ancak astım genellikle vaskülitik semptomlardan ortalama 7 yıl önce görülür. EGPA'nın sistemik hastalık belirtisi olmaksızın, tek organda eozinofilik vaskülit ve/veya eozinofilik granüloma şeklinde sınırlı formları da tanımlanmıştır.

Pulmoner parankim tutulumu olguların yaklaşık %40'ında görülür. Geçici alveoler infiltratlar en sık görülen radyolojik bulgudur (**Şekil 4**). Periferik ağırlıklı olan bu



Şekil 4: EGPA'lı olguda bilateral periferik konsolidasyon ve buzlu cam alanları (Dr. Fabien Ho; Radiopaedia.org; rID: 63621).

infiltrasyonlar, kronik eozinofilik pnömonide görülen infiltratlarla benzerlik gösterir. Nadiren nodüler lezyonlar görülebilir. GPA ve MPA'dan farklı olarak, alveoler hemoraji oldukça nadirdir.

Böbrek tutulumu da yine MPA ve GPA'dan farklı olarak daha seyrek görülür ve varlığında genellikle böbrek yetmezliğine ilerlemez. Mononöritis multipleks şeklinde görülen periferik sinir tutulumu ise diğer AİV'e göre daha sık izlenir. Periferik sinir tutulumu, kapillerite veya eozinofil granül proteinlerine bağlı gelişebilir. Cilt tutulumu, vaskülitik fazdaki EGPA'da sık görülmektedir. Bu lezyonlar, genellikle ekstremitelerin ekstensör yüzünde gelişen subkutan nodüllerdir (41). Ayrıca palpabl purpura, eritematöz döküntüler, peteşial ve ekimotik lezyonlar da görülebilir. Kardiyak tutulum, varlığında olguların yaklaşık yarısında ölüme neden olabilen ciddi tutulum şekillerindedir. Miyokard enfaktüsüne neden olabilen koroner arterit, endomyokardit, kardiyomiyopati, ritim bozuklukları, perikardial tutulum şeklinde görülebilmektedir (42). Daha nadiren santral sinir sistemi, kas-iskelet sistemi, batin iç organları tutulumu ve lenfadenopatiler de görülebilir.

Klasik histopatolojik görünüm nekrotizan vaskülit, eozinofilik doku infiltrasyonu ve ekstrasvasküler granuloamları içerir. Ancak bütün bu özellikler her olguda görülmez ve hiçbiri patognomonik değildir. Cilt biyopsisinde 'Churg-Strauss granulomu' EGPA tanısı ile karıştırılmamalıdır. Bu tip nekrotizan ekstrasvasküler granuloamlar EGPA'da görülebileceği gibi GPA ve romatoid artrit gibi diğer sistemik otoimmün hastalıklarda da görülebilir.

Olguların yaklaşık yarısı ANCA(-)'tir. ANCA (+) ise bu, genellikle MPO'ya karşı gelişen pANCA'dır. Kimi çalışmalarda ANCA durumu hastalık aktivitesi ile korele bulunmuştur. Yakınlardaki çalışmalar daha çok vaskülitik hastalık fenotipinin ANCA varlığı ile ilişkili olduğuna ve ANCA (+)'liği olan olgularda glomerülofritin daha sık görüldüğüne işaret etmektedir. Kalp tutulumu olan olgular ANCA pozitifliği ile daha az ilişkilidir. Ancak bu konuda tüm çalışmalar aynı sonucu işaret etmemektedir, kimi çalışmalara göre ANCA varlığı ve yokluğunda benzer organ tutulumları da görülebilmektedir.

Son yıllarda lökotrien reseptör antagonisti kullanan hastalarda EGPA gelişimi ile ilgili önemli bir dikkat söz konusudur. Vaka serilerine göre, bu ajanların kullanılması, astımlı hastalarda kortikosteroid dozunun azaltılması veya kesilmesine olanak sağlamakta, bu sayede maskelenmiş vaskülitik semptomların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (43). Bu ajanların EGPA nedeni olduklarına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.

EGPA'nın prognozu, GPA ve MPA'dan daha iyidir. Ölümlerin çoğu kardiyak tutulum nedeniyledir.

ACR sınıflama kriterlerine göre EGPA'nın sınıflamasında 6 kriter bulunmaktadır (1):

- Astım
- Periferik kanda $> \%10$ eozinofil
- Mononöritis multipleks veya polinöropati
- Akciğer radyografisinde gezici/geçici pulmoner opasiteler
- Paranasal sinüs anormalliği
- Biyopside kan damarlarında ekstrasvasküler alanda eozinofil birikimi

Bu kriterlerden en az dört tanesinin varlığının EGPA açısından duyarlılığı %85, özgüllüğü ise %99.7 olarak bulunmuştur.

Tanı için tüm hastalarda mümkün olmasa da cerrahi akciğer biyopsisi, EGPA tanısında altın standarttır. Transbronşiyal akciğer biyopsisi genellikle tanısız olmaz. Cilt tutulumu ya da periferik nöropati varsa, bu alanlardan biyopsi yapılması, daha az invaziv olması nedeniyle akciğer biyopsisine tercih edilir.

ANCA İlişkili Vaskülitlerin Yönetimi

Vaskülitlerin nadir görülen bir hastalık grubu olması nedeniyle bu hastalıklar ile ilgili tecrübe edinmek her hekim için mümkün olamayabilmektedir. Bu nedenle, AİV tedavisi ve yönetiminin uzman merkezler ile işbirliği içerisinde yapılması önerilmektedir. Pozitif biyopsi, tanıyı güçlü bir şekilde desteklemektedir, yeni tanı konulmasında ve vaskülit relapsından şüphelenilen olgularda önerilmektedir (44).

AİV'lerin tedavisi, vaskülitlerin glukokortikoidlerle ve bir veya daha fazla immunosupresan ajan ile spesifik tedavisini ve aynı zamanda hastalığının tüm yönlerinin yönetimini içermektedir. Tedavi ayrıca hipertansiyon, diyabet gibi yeni gelişen komorbid durumların tedavisini, ilaç toksisitesinden kaçınma, böbrek transplantasyonu, katarakt operasyonu gibi ilaç dışı tedavileri de içermelidir.

AİV yönetiminde 'European League Against Rheumatism' (EULAR) 'European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association' (ERA-EDTA)'un 2016 yılında yayınlanan önerileri bulunmaktadır. Buna göre AİV olgularının büyük çoğunluğunda başlangıçta uygulanan tedavi ile remisyon sağlanabilmekle birlikte, tedavi kesilmesinin ardından relaps gelişebilmektedir. Bu nedenle tedavi iki aşamalı planlanmalı; yoğun immunosupresyon uygulanan remisyon indüksiyonu tedavisinin ardından azaltılmış dozda steroidler ve immunosupresif tedavi ile uygulanan idame tedavisi uygulanmalıdır (44). Tedavi, organ veya hayatı tehdit edici olan ve olmayan olgularda farklılık göstermektedir.

Remisyon indüksiyonu tedavisinde, organ veya hayatı tehdit edici AİV olgularında, glukokortikoidler ve siklofosfamid veya rituksimabın kombinasyonu önerilir.

Organ tehdit edici olmayan AİV'lerde remisyon indüksiyonu için ise glukokortikoid ve metotreksat veya mikofenolat mofetil kombinasyonu kullanılması önerilir; progresyon varlığında siklofosamid veya rituksimaba geçilmesi düşünülmelidir.

EULAR/ERA-EDTA-2016 önerilerine göre, remisyon indüksiyonunda metotreksat veya mikofenolatın kullanılması önerilmeyen durumlar şu şekilde vurgulanmıştır:

- Meningeal tutulum
- Retro-orbital hastalık
- Kardiyak tutulum
- Mezenterik tutulum
- Akut başlangıçlı mononöritis multipleks
- Pulmoner hemoraji
- Böbrek tutulumu

Metoteraksatın kullanılabilceği, organ tehdit edici olmayan durumlara ise 'böbrek tutulumu olmamasına ek olarak' aşağıdaki tutulumlar örnek olarak verilmiştir:

- Olfaktor disfonksiyonu veya işitme kaybı yapmayan, kemik-kıkırdak erozyonu gelişmemiş nazal ve paranazal hastalık,
- Ülserasyon olmaksızın cilt tutulumu,
- Miyozit,
- Hemoptizinin eşlik etmediği nonkaviter pulmoner nodüller veya infiltrasyonlar;
- Siklofosamid veya rituksimabın elde edilemediği veya kontrendike olduğu durumlar.

Uygun immunsupresif tedaviye ek olarak, yeni veya nüks olgularda, kreatinin seviyesi 5,7 mg/dl üzerinde olan hızlı progresse glomerulonefritlerde plazma değişimi önerilir. Plazmaferez, aynı zamanda ciddi diffüz alveolar hemorajili olgularda da düşünülebilir.

Remisyonun elde edilemediği olgularda intravenöz immunglobulin (IVIG) remisyon sağlamada yardımcı olabilmektedir (45-47). Bu tedavi öncesinde immunglobulin seviyeleri ölçülmelidir, çünkü selektif IgA eksikliği IVIG'e karşı anafaktik reaksiyon gelişimine neden olabilmektedir. Ayrıca hastada hiperglobulinemi var ise IVIG tedavisi ile hiperviskozite gelişebilmektedir.

Remisyon indüksiyonu tedavisinin 3-6 ay kullanımı ile remisyon sağlandığında idame tedavisine geçilmelidir (27).

Idame tedavisinde ise düşük doz glukokortikoidler ile birlikte azatiopirin, rituksimab, metotreksat veya mikofenolat mofetil seçeneklerinden birinin kombinasyonu

önerilir. İndüksiyon tedavisinden sonra idame tedavisinin en az 24 ay süreyle uygulanması gerekmektedir.

İmmünespresif tedavide kullanılan ajanlar **Tablo 4**'te görülmektedir.

AİV tedavisinde klinik değerlendirme, ANCA testinden daha değerlidir; tedavi

Tablo 4: AİV tedavisinde kullanılan immünespresif ajanlar*		
İlaç	Kullanıldığı tedavi fazı	Doz
Glukokortikoidler	İndüksiyon ve idame	0.75-1mg/kg/gün ile başlanır; yanıt alınırsa 4 hafta sonra azaltılmaya başlanır. Her 1-2 haftada bir 5-15 mg/gün azaltılarak 4-6 ay sonra hedeflenen doz olan 7.5-10 mg/gün prednizolon ve eşdeğeri ile devam edilir.
Siklofosamid	İndüksiyon	Günlük oral 2-2.5 mg/kg veya başlangıçta 2 hafta daha sonra 3 haftalık aralarla 15 mg/kg IV pulse şeklinde
Plazmaferez	İndüksiyon	İmmünespresyona ek olarak indüksiyon tedavisinin ilk 10 gününde uygulanır. Stardart volüm yoktur.
İntravenöz immün globulin	İndüksiyon	2 g/kg tek veya bölünmüş dozlar halinde, 5 gün boyunca
Ritüksimab	İndüksiyon ve idame	375 mg/m ² /hafta, 4 hafta boyunca her hafta veya 2 kere sabit doz 1 g 14 gün aralarla Devam tedavisinde ise 500 mg 4-6 ay ara ile uygulanır.
Metotreksat	İndüksiyon ve devam	20–25 mg/kg/hafta, oral veya subkutan
Leflunamid	İndüksiyon ve devam	20–30 mg/gün
Mikofenolat mofetil	İndüksiyon ve devam	2 g/gün
Azatioprin	İdame	2 mg/kg/gün
Siklosporin	İdame	2–4 mg/kg/gün, ikiye bölünmüş dozlarda

*27 numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

kararı ve değişiklikleri hastanın kliniğine göre yapılmalıdır. ANCA testinin relapsı öngörmede prediktif değeri tartışmalıdır. ANCA'nın (-) olması uygun klinik koşullarda aktif hastalığı dışlamamaktadır. Bazı çalışmalar, ANCA yüksekliği devam eden veya negatif iken pozitifleşen olgularda relaps riskinin arttığından bahsetmekle birlikte kimi çalışmalar bunu desteklememektedir (21,22). Bu nedenle tedavi değişikliği kararında bundan ziyade klinik değerlendirme kullanılmalıdır. AİV'de multiorgan tutulumu siktir ve bu yüzden yapılandırılmış klinik değerlendirme tüm olgularda yapılmalıdır. Klinik değerlendirme için sıklıkla Birmingham vaskülit aktivite skoru 3. versiyonu (BVAS V.3) veya Vaskülit hasar indeksi kullanılabilir (48-51). Diğer valide edilmiş araçlar ise BVAS/Wegener's granulomatosis (WG), hastalık yaygınlık indeksi, beş faktör skorudur (52,53). Bu skorlamalar, yüksek derecede korelasyon ve güvenilirliğe sahiptir ve hastalarının takibi sırasında klinisyenler tarafından kullanılması önerilmektedir (54). Remisyon tayini yapılırken bu skorlamalar kullanılmaktadır. Kimi olgularda tedaviye yanıt yeterli olmayabilmektedir. Refrakter (dirençli) hastalık şu şekilde tanımlanmıştır (55):

- Akut AİV'de 4 haftalık standart tedaviye rağmen değişmemiş veya artmış hastalık aktivitesi
- 6 haftalık tedaviye rağmen hastalık BVAS, BVAS/WG aktivite skorunda %50'den daha az düzelme olması
- 12 haftalık tedaviye rağmen hastalık aktivite skorunda en az 1 major veya 3 minör kriter varlığı ile tanımlanan kronik persistan hastalık bulunması

Dirençli hastalık şüphesinde hastalığın tanısı yeniden gözden geçirilmeli, mevcut belirtilere neden olabilecek enfeksiyon, malignite gibi komorbid durumlar değerlendirilmelidir.

Remisyon indüksiyon tedavisine dirençli AİV olgularında siklofosamid veya rituksimabın kendi aralarında değişimi önerilir. Bu hastalar, uzman merkezlerle yakın ilişkide veya bu merkezlerde izlenmeli; potansiyel klinik çalışmalara yönlendirilmesi düşünülmelidir.

Organ veya hayat tehdit edici AİV'in major relapsında, yeni olguda olduğu gibi glukokortikoidler ile birlikte siklofosamid veya rituksimab kullanımı önerilir.

Tedavide immun supresif tedavinin yanısıra kronik nazal Staphylococcus aureus enfeksiyonu bulunuyorsa topikal antibiyotik mupirosinin kullanımı önerilir (56). Pneumocystis jiroveci profilaksisi için 400/80 mg/gün trimetoprim-sulfometaksazol kullanılması önerilir. Kotrimoksazolün aynı zamanda GPA'lı olgularda relaps riskini azaltabileceğini gösteren çalışmalar nedeniyle, tedaviye 2x 800/160 mg dozda eklenebilir (57).

Hastalığın takibinde hastalar, her klinik vizitte yeni organ tutulumu bakımından değerlendirilmelidir (58). Ek organ tutulumları hastalık seyri sırasında herhangi bir

zamanda karşımıza çıkabilmektedir. İdrar analizi her vizitte, enfeksiyon, relaps, ilaç yanıtı ve mesane komplikasyonlarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılmalıdır (59-61). Olgular inflamatuvar belirteçler, böbrek fonksiyonları, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, ilaç toksisitesi, kardiyovasküler risk açısından her bir-üç ayda bir değerlendirilmelidir (62,63). Beyaz küre sayısında ani düşüş veya progresif lökopeni, immunsupresif tedavinin azaltılmasını veya kesilmesini gerektirebilir. Benzer şekilde böbrek fonksiyonlarında azalma gelişmesi doz ayarlaması veya değişikliğini gerektirebilir. Glukokortikoid kullanan olgularda kan şekeri kontrolü yapılmalıdır (64).

Siklofosfamid kullanımı kısa vadede hemorajik sistit, uzun vadede mesane kanseri ile ilişkilidir. Bu nedenle siklofosfamid kullanımında hastalar, persistan açıklanamayan hematüri açısından değerlendirilmelidirler. Siklofosfamidin özellikle intravenöz kullanımında, 2-merkaptotetan sülfonat sodyum (MESNA) kullanılması önerilmektedir. MESNA, üroprotektif bir ajan olup hemorajik sistit riskini azaltmaktadır; ancak mesane kanserine yönelik etkisine dair henüz kanıt bulunmamaktadır (65). Ayrıca siklofosfamid kullanımında her iki cinsiyet için de infertilite söz konusu olabilmektedir, hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir.

Ritüksimab tedavisinden sonra hipoimmunglobulinemi gelişebilmektedir. Her ritüksimab uygulamasından önce veya tekrarlayan enfeksiyonlu olgularda serum immunglobulin seviyelerinin değerlendirilmesi önerilir.

Hastaya hastalığın doğası, tedavi seçenekleri, yan etkiler, kısa ve uzun dönem prognoz hakkında ayrıntılı bilgilendirme yapılmalıdır.

Remisyon indüksiyon tedavisi fazı sonrasında hastalar komorbid durumlar ile ilgili değerlendirilmelidir. Komorbid durumların tedavisi konusunda destek alınmalıdır.

AİV olgularında 18 aylık sağkalım mevcut tedavilerle %94 olarak bulunmuştur (48). Mevcut tedavilerle 5 yıllık mortalite %25-30 civarındadır (66). Ancak özellikle ağır böbrek tutulumu olan ciddi hastalıkta ilk 6 ay mortalite için en riskli dönem olmakla birlikte, 2 yıllık mortalite %25 bulunmuştur (48). Tedavisiz olguların mortalitesinin %80 üzerinde olduğu gözönünde bulundurulduğunda tedavinin başarısını göstermekle birlikte, ciddi hastalığın yönetimi hala sıkıntılıdır (27).

Pulmoner Vaskülite Neden Olabilecek Diğer Vaskülitler

Dev Hücreli Arterit

Dev hücreli arterit, sıklıkla torasik aorta ve onun dallarını etkileyen, büyük ve orta boy damarların vaskülitidir (67). Beyaz ırkta en sık görülen vaskülitlerdir. Hastalığın insidansı 50 yaş üzerinde artmaktadır. Kadınlar erkeklerden 2-3 kat daha sık etkilenmektedir (68).

Dev hücreli arterit için ACR 1990 sınıflama kriterleri şöyledir:

- Semptom ve bulguların 50 yaş üzerinde başlaması,
- Yeni başlangıçlı başağrısı,
- Temporal arterde palpasyon ile hassasiyet olması veya servikal ateroskleroz ile ilişkili olmaksızın pulsasyon azalması,
- ESR'de artış (1. saat 50/mm üzeri olması),
- Temporal arter biyopsisinde mononükleer hücre infiltrasyonu baskınlığı veya granulomatöz inflamasyon içeren vaskülit (sıklıkla multinükleer dev hücre ile birlikte)

Dev hücreli arterit, bu kriterlerden 3 veya daha fazla kriterin varlığı ile sınıflandırılır (1). Bu kriterler dev hücreli arteriti diğer vaskülitlerden ayırmada faydalı olmakla birlikte, tanı konulması için her olguda faydalı değildir.

Solunumsal semptomlar olguların yaklaşık ¼'ünde bulunmaktadır. Olgular öksürük, ses kısıklığı, boğaz ağrısı gibi şikayetlerle başvurabilirler. Şikayetler glukokortikoid tedavi ile hızla düzelmektedir (69).

Akciğer grafisi ve solunum fonksiyonları nadiren etkilenmektedir. Solunumsal semptomlar nadir de olsa hastalığın ilk belirtileri olarak ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden ileri yaşta olguda yeni başlangıçlı, başka nedenle açıklanamayan öksürük, ses kısıklığı, boğaz ağrısı varlığında dev hücreli arterit akılda tutulmalı, bu hastalarda ESR ölçümü yapılmalıdır.

Tanıda altın standart yöntem, temporal arter biyopsisidir, ancak segmental tutulum nedeniyle normal biyopsi tanıyı dışlamamaktadır. Olguların çoğu 40-60 mg/gün prednizon ile kontrol altına alınabilmektedir.

Takayasu Arteriti

Takayasu arteriti (TA), sıklıkla aort ve dallarını etkileyen, büyük damarların granulomatöz vaskülitidir. Genellikle 50 yaşından genç kadınlarda görülmektedir. TA olgularında pulmoner arterit %15-60 sıklıkta görülmektedir (70,71). Pulmoner arterit genellikle diğer büyük damar tutulumu ile birlikte görülmekle birlikte, nadiren izole de olabilmektedir (72). Pulmoner hipertansiyon, pulmoner arteritin önemli bir komplikasyonudur.

Olgular başlangıçta asemptomatik olabilmektedirler. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde aortanın dallarında dilatasyon, stenoz veya oklüzyona bağlı belirtiler ortaya çıkmaktadır. Ekstremitelerde başlangıçta soğukluk, hareketle gelişen ağrı bulunurken, ilerleyen dönemlerde iskemik ülserasyonlar ve gangren gelişebilir. Subklaviyan arterin stenotik lezyonları nedeniyle nörolojik belirtiler, senkop gelişebilmektedir.

Pulmoner arter tutulumunda dispne, öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi gibi belirtiler görülür (73).

ACR kriterlerine göre şu şekilde sınıflanır:

- Başlangıç yaşının ≤ 40 olması
- Ekstremitelerde kladikasyon
- Brakial arterde pulsasyonunun azalması
- Sistolik kan basıncı ölçümünde her iki kol arasında 10 mmHg'dan daha fazla fark bulunması
- Subklavian arterler veya abdominal aorta üzerinde üfürüm duyulması
- Arteriografide, tüm aorta, onun primer dalları veya ekstremitelerin büyük arterlerinde başka nedene bağlanamayan daralma, oklüzyon varlığı

Bu kriterlerden en az 3'ünün varlığı TA'yı desteklemektedir (1).

Arteriografi hem tanıda hem de anjioplastiye olanak sağlaması nedeniyle tedavide faydalı bir yöntemdir, ancak invaziv olması nedeniyle terapötik girişim düşünülmüyorsa yerine görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır. BT anjiografi, manyetik rezonans (MR) anjiografi ile damarlarda luminal daralma ve oklüzyon gösterilebilmektedir.

TA tedavisinde yüksek doz glukokortikoidler öncelikle kullanılan ilaçlardır (74). Metotreksat veya azatioprin sıklıkla steroidler ile birlikte kullanılır. Dirençli ve hayatı tehdit eden hastalıkta siklofosamid kullanılabilir. İnfliksımab, rituksımab gibi biyolojik ajanlar da siklofosamide alternatif olarak kullanılabilir (75). Hastalık relapslarla seyrebilmektedir. Uzun süreli immunsupresif tedavi önerilir. Anjioplasti, stent uygulamaları, pulmoner arter replasmanı gibi tedaviler, geriye dönüşümsüz stenozu, iskemi bulguları bulunan olgularda uygulanabilmektedir (76,77).

Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı, ana klinik özellikleri tekrarlayan oral ve genital ülserler, posterior veya pan üveit olan sistemik, inflamatuvar, vaskülitik hastalıktır. Eritema nodosum benzeri lezyonlar, akneiform nodüller ve püstüller gibi cilt lezyonları, oligo ya da monoartrit de sık görülen özelliklerdendir. Ciltte inflamatuvar hiperreaktiviteyi gösteren paterji testi pozitifliği görülebilmektedir. Hastalık tanısında eskiden Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tarafından 1990 yılında geliştirilen kriterlerden faydalanılmakta iken, 2013 yılında yine aynı grup tarafından revize edilen skorlama sistemi tanıda kullanılan kriterlerdendir (**Tablo 5**) (78,79).

Behçet hastalığında, immun kompleks aracılı, tüm boylardaki damarları etkileyebilen vaskülit izlenmektedir. Birçok sistemik vaskülitten farklı olarak venöz sistem de sıklıkla tutulmuştur. Yüzeysel ve derin venlerde tromboz izlenebilmektedir. Bu

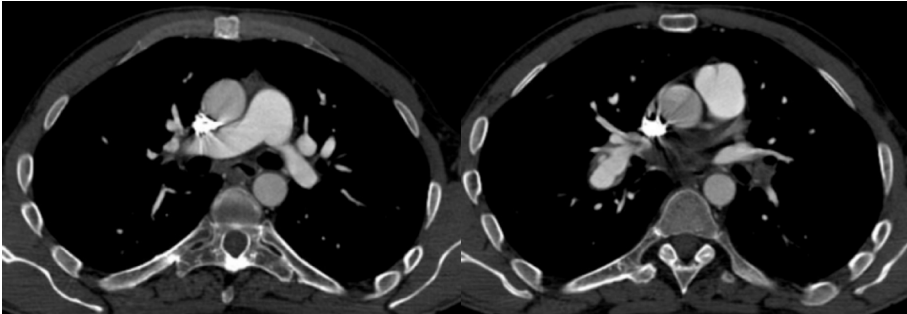
Tablo 5. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri

Belirti ve bulgular	Puan
Göz lezyonları (Anterior üveit, posterior üveit ve retinal vaskülit gibi)	2
Genital aftlar	2
Oral aftlar	2
Cilt lezyonları (Psödofolikülit, ciltte aftöz lezyonlar, eritema nodozum gibi)	1
Nörolojik tutulum	1
Vasküler tutulum (Arteriyel tromboz, büyük ven trombozu, flebit gibi)	1
Pozitif paterji testi*	1*

*Paterji testi opsiyoneldir, primer skorlama sistemi paterjiyi içermemekle birlikte, pozitif sonuç 1 puan olarak eklenir. ≥ 4 puan Behçet hastalığını düşündürür.

trombüslere bağlı pulmoner tromboemboli ihtimali çok düşüktür, çünkü trombüs endotele sıkı yapışmıştır. Pulmoner arter anevrizması en sık görülen arteriyel lezyondur ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (80). Pulmoner arterlerin elastik laminasında destrüksiyon nedeniyle oluşan karakteristik anevrizma, bronşta sekonder erozyon ve arter-bronş arasında gelişen fistül nedeniyle masif hemoptizi gelişebilmektedir. Pulmoner arter anevrizması, BT veya MR anjiyografi ile tespit edilebilmektedir; pulmoner anjiyografi yerini bu incelemelere bırakmıştır (Şekil 5). Olguların 1/3'ünde izole pulmoner vaskülit, anevrizma olmaksızın pulmoner arter trombozu ile şeklinde görülebilmektedir (81). Mukozal inflamasyona bağlı tekrarlayan pnömoniler ve bronşial obstrüksiyon gelişebilmektedir.

Behçet hastalığının tedavisi immunsupresyondur. Glukokortikoidler tek başına vaskülit kontrolünde yeterli değildir; kolşisin, siklofosamid, klorambusil, metotrek-



Şekil 5: Behçet hastalığı tanılı olguda ana pulmoner arter ve major dallarında duvarda kalınlaşma, dilatasyon; sağ bazal arterde sakkuler anevrizma (Dr. Ali Abougazia, Radiopaedia.org; rID: 21928).

sat, siklosporin, azatiopirin gibi ilaçlar ek olarak kullanılmalıdır. Dirençli olgularda anti tümör nekroz ajanlar ve IFN- γ kullanılabilir (82,83). Glukokortikoidlere siklofosfamid veya azatiopirin eklenmesi pulmoner anevrizmalarda rezolüsyon sağlayabilir. Pulmoner arterit bir kere tanımlandığında antikoagülan kullanımından kaçınılmalıdır. Pulmoner tutulum varlığında prognoz kötüdür. Pulmoner tutulumlu olguların 1/3'ü özellikle fatal pulmoner hemoraji nedeniyle olmak üzere 2 yıl içinde kaybedilir. Pulmoner arter anevrizmasına bağlı hemorajinin tedavisinde ve önlenmesinde embolizasyon tedavisi kullanılabilir (84).

Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik lupus eritematozus (SLE), nedeni bilinmeyen, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. SLE'nin klinik tabloları oldukça çeşitlidir. Belirti ve bulgular, cilt ve mukoz membranlar, eklemler, böbrekler, beyin, seröz membranlar, akciğerler, kalp ve nadiren de gastrointestinal sistem gibi tutulan organ sistemine göre değişmektedir.

Pulmoner tutulumda en sık plevral hastalık izlenir ve olguların %30-60'ında görülebilmektedir (85). Bunun dışında, pulmoner emboli, akut lupus pnömonisi, pulmoner hipertansiyon, alveoler hemoraji, interstisyel tutulum izlenebilmektedir. Diffüz alveoler hemorajiye neden olan pulmoner kapillerit SLE'li olgularda seyrek, nadiren hastalığın ilk belirtisi olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu durum hastalığın en ciddi komplikasyonudur (86).

AİV'in pauciimmun patolojisinin tersine SLE'de direkt immunfloresan incelemede belirgin immun kompleks depozitleri izlenir. Pulmoner kapillerit gelişiminin immun kompleks aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (32). Glukokortikoidler tedavinin temelini oluşturmaktadır.

Antifosfolipid Sendromu

Antifosfolipid sendromu, antikardiyolipin veya lupus antikoagülan gibi antifosfolipid antikorların varlığı, arteriyel ve venöz tromboz, tekrarlayıcı düşükler ile tanımlanmıştır. Antifosfolipid sendrom, otoimmun hastalık, malignite, ilaç maruziyetine bağlı gelişirse sekonder; bu durumların yokluğu halinde gelişirse primer olarak adlandırılır. Hiperkoagülabilité; pulmoner emboli ve infarkta, mikrotrombüslere, sonuç olarak da pulmoner hipertansiyona neden olabilir. Ayrıca öksürük, ateş, dispne ve bilateral pulmoner infiltratlar ile prezente olan diffüz alveoler hemoraji de görülebilir. Pulmoner kapillerit ve mikrotrombüslere bağlı doku nekrozu, antifosfolipid sendromunda alveoler hemoraji nedenlerindedir.

SLE gibi antifosfolipid sendromunda görülen kapillerit de immun kompleks aracılıdır. Çoğu hasta glukokortikoidlere yanıt verir (87,88). Alveoler hemoraji etyoloji-

sinde rol alabilecek tromboz ve kapillerit birlikteliği tedavide ikilem oluşturmaktadır, hemorajinin kontrolü için antikoagülan kullanımına ara verilmesi gerekebilmektedir. İmmunsupresif tedaviye ek olarak erken plazma değişimi, özellikle alveoler hemorajili olgularda uygulanabilmektedir (89).

Antiglomeruler Bazal Membran Hastalığı

Glomeruller ve/veya pulmoner kapillerleri etkileyen, bazal membranda anti bazal membran otoantikörlerin birikimi ile karakterize, eskiden Goodpasture sendromu olarak adlandırılan vaskülitir. Hastalık, alveoler hemoraji ve glomerulonefrit varlığı ile seyreder. Otoantikörler, bazal membranın tip 4 kollajeninın Ğ3 zincirinin NC1-domainine karşı gelişmektedir. Sadece böbrek ve akciğerdeki bazal membranda bulunan bu epitopa karşı otoantikör gelişmektedir.

Diffüz alveoler hemoraji, anti-GBM hastalığında siktir; ek inhalasyon hasarı ve özellikle sigara kullanımının hastalığın pulmoner tutulumunun gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (**Şekil 6**). Renal hastalık olmaksızın izole pulmoner hemoraji nadirdir.

Dolaşan anti-GBM antikörlerin serumda tayini, uygun klinik ve radyolojik bulgularla değerlendirildiğinde tanıyı kolaylaştırabilmektedir. Ancak bu antikörlerin tayini için kullanılan yöntemler oldukça değişken sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Kesin tanı, böbrek veya akciğerde lineer anti-GBM depozitlerinin görülmesine dayanır. Hafif pulmoner hemoraji ve kapillerit, anti-GBM ilişkili diffüz alveoler hemorajide görülebilen histopatolojik paternlerdir. Histopatolojik inceleme için biyopsi, akciğere göre daha kolay ulaşılabilir olması nedeniyle sıklıkla böbrekten alınır. Erken immunsupresif tedavi ve plazma değişimi, tedavi başarısında anahattır (32,90).



Şekil 6: Anti-GBM hastalığı olgusunda toraks BT’de bilateral buzlu cam görüntüsü alanları, kliniğinde hemoptizi ve anemi olan olguda diffüz alveoler hemorajiyi düşündürmektedir. (Melbourne Uni Radiology Masters, Radiopedia.org; rID: 38293).

İlaç ilişkili Vaskülit

Vaskülit nedeni olabilen terapötik veya kötü kullanım amaçlı ilaç-madde listesi oldukça uzundur (91). İlaç ilişkili vaskülitin klinik spektrumu, ciltte hafif ve izole vaskülit şeklinde olabileceği gibi, ciddi multiorgan hastalığı şeklinde de olabilmektedir. Genellikle küçük ve orta boyda damarlar etkilenmektedir. İlaç ilişkili vaskülitler, primer vaskülitlerden klinik özelliklere dayanılarak ayırt edilememektedir.

Propiltiourasil, metimazol, d-penisilamin, hidralazin, sulfasalazin, minosiklin, allopurinol gibi ilaçlar ile gelişen ANCA ilişkili vaskülitler oldukça iyi tanımlanmıştır. İlaçlarla gelişen ANCA ilişkili vaskülitler, primer ANCA ilişkili vaskülitler gibi immun-supresiflerle tedavi edilmelidirler. Bununla birlikte, neden olan ilaç kullanımı kesildiğinde relaps riski düşüktür. Hidralazine bağlı gelişen vaskülit, ilaca bağlı lupus veya ilaçlarla gelişen ANCA ilişkili vaskülit şeklinde gelişebilir. Hidralazin ile gelişen ANCA ilişkili vaskülit genellikle pauciimmun glomerulonefrit şeklinde olan böbrek tutulumu ile ilişkilidir. dsDNA'ya ve MPO ANCA'ya karşı yüksek titrede antikor gelişimi izlenebilir (92,93).

Akut promyelositik lösemide kullanılan transretinoik asite bağlı ateş, lökositoz, sıvı retansiyonu, hemoraji, tromboz ve organ yetmezliği ile seyreden bir sendrom gelişebilmektedir. Bu sendromda pulmoner komplikasyonlar siktir, pulmoner kapillerit görülebilir.

Bazı kronik nazal kokain kullanıcılarında septumda ciddi destruksiyonlar gelişebilir. Erken evrelerde bu lezyonları, özellikle madde kullanım anamnezi vermekte istekli olmayan olgularda, sınırlı GPA'dan ayırt etmek zordur (94). Kokain kullanımına bağlı, nötrofil elastaza karşı gelişen ANCA varlığı, bu lezyonların ayırıcı tanısında kullanılabilir (95). Levamizol, kokainin safiyetini bozan madde olarak sık kullanılmaya başlanmıştır. Levamizol, poliklonal B hücre stimülan ajandır ve antigranülosit antikorlar, antifosfolipid antikorlar, ANCA gibi antikorların gelişimini indükleyebilmektedir. MPO, PR3 veya nötrofil elastaza karşı ANCA gelişebilmektedir (32,96).

KAYNAKLAR

1. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Michel BA, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1065-67.
2. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 1: 425-29.
3. Lane SE, Watts RA, Barker THW, Scott DG. Evaluation of the Sorensen diagnostic criteria in the classification of systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1138-41.

4. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM* 2005; 98: 97-111.
5. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross W, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
6. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
7. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman GS, Jayne DR, Jennette JC, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 863-64.
8. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 345-52.
9. Sorensen SF, Slot O, Tvede N, Petersen J. A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: evaluation of the Chapel Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 478-82.
10. Craven A, Robson J, Ponte C, Grayson PC, Suppiah R, Judge A, et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 619-21.
11. Mark EJ, Ramirez JF. Pulmonary capillaritis and hemorrhage in patients with systemic vasculitis. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 413-8.
12. Chen M, Kallenberg CG. ANCA-associated vasculitides—advances in pathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 653-64.
13. Damoiseaux J, Andrade LE, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibodies 2015: from diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 555-63.
14. Niles JL, Pan GL, Collins AB, Shannon T, Skates S, Fienberg R, et al. Antigen-specific radioimmunoassays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in the diagnosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 27.
15. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Diagnostic predictive value of ANCA serology. *Kidney Int* 1998; 53: 796.
16. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *European journal of Rheumatology* 2016; 3: 122-33.
17. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg- Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2926-35.
18. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term follow-up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 270-81.
19. Chaigne B, Dion J, Guillevin L, Mouthon L, Terrier B. Pathophysiology of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Rev Med Interne* 2016; 37: 337-42.
20. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, Oost W, Hermans J, Kallenberg CG, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2025-33.
21. Slot MC, Tervaert JWC, Boomsma MM, Stegeman CA. Positive Classic Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (C-ANCA) Titer at Switch to Azathioprine Therapy Associated with Relapse in Proteinase 3-Related Vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 269-73.
22. Finkelman JD, Merkel PA, Schroeder D, Hoffman GS, Spiera R, St Clair EW, et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 611-9.

23. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *New Engl J Med* 2012; 367: 214-23.
24. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 463-73.
25. Brouwer E, Heeringa P, Kallenberg C. Biology and immunopathogenesis of vasculitis. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology. 7th Edition. Elsevier* 2018. p. 1349-57.
26. Watts RAMJ, Skinner J, Scott DG, Scott DG, Macgregor AJ. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 926-31.
27. Luqmani RA. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology. 7th Edition. Elsevier* 2018. p. 1368-77.
28. Kobayashi S, Fujimoto S. Epidemiology of vasculitides: differences between Japan, Europe and North America. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 611-4.
29. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology* 2007; 46: 1329-37.
30. Romero-Gómez C, Aguilar-García JA, García-de-Lucas MD, Cotos-Canca R, Olalla-Sierra J, García-Alegria JJ, et al. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 11-8.
31. Pamuk ÖN, Dönmez S, Calayır GB, Pamuk GE. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in northwestern Turkey. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 2063-71.
32. Specks U. Pulmonary Vasculitis. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 5th Edition. McGrawHill*; 2015. p. 1134-48.
33. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-97: clinical and epidemiologic aspects. *Medicine* 1999; 78: 292-308.
34. Frankel SK, Jayne D. The Pulmonary Vasculitides. *Clin Chest Med* 2010; 31: 519-36.
35. Frankel SK, Sullivan EJ, Brown KK. Vasculitis; Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa, and Takayasu arteritis. *Crit Care Clin* 2002; 18: 855-79.
36. Komócsi A, Reuter M, Heller M, Muraközi H, Gross WL, Schnabel A. Active disease and residual damage in treated Wegener's granulomatosis: an observational study using pulmonary high-resolution computed tomography. *Eur Radiol* 2003; 13: 36-42.
37. Daum DE, Specks U, Colby TV, Edell ES, Brutinel MW, Prakash UB, et al. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 522-6.
38. Polychronopoulos VS, Prakash UB, Golbin JM, Edell ES, Specks U. Airway involvement in Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 755-75.
39. Oliveira GH, Seward JB, Tsang TS, Specks U. Echocardiographic findings in patients with Wegener granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1435-40.
40. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 421-30.
41. Sinico RA, Bottero P. Churg-Strauss angiitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 355-66.
42. Neumann T, Manger B, Schmid M, Kroegel C, Hansch A, Kaiser WA, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 236-43.

43. Keogh KA. Leukotriene receptor antagonists and Churg-Strauss syndrome: cause, trigger or merely an association? *Drug Saf* 2007; 30: 837-43.
44. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1583-94.
45. Muso E, Ito-Ihara T, Ono T, Imai E, Yamagata K, Akamatsu A, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57: 17-8.
46. Jayne DRW, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000; 93: 433-9.
47. Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, Musini VM. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD007057.
48. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1827-32.
49. Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O, Alberici F, Baslund B, Batra R, et al. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology Oxford* 2011; 50: 899-905.
50. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 371-80.
51. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994; 87: 671-8.
52. de Groot K, Gross WL, Herlyn K, Reinhold-Keller E. Development and validation of a disease extent index for Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol* 2001; 55: 31-8.
53. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 17-28.
54. Merkel PA, Cuthbertson DD, Hellmich B, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, et al. Comparison of disease activity measures for anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 103-6.
55. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 605-17.
56. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 12-7.
57. Stegeman CA, Tervaert JW, De Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (Co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 16-20.
58. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 177-84.
59. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 477-84.
60. Knight A, Askling J, Granath F, Sparen P, Ekblom A. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1307-11.

61. Stillwell TJ, Benson RC Jr, DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH. Cyclophosphamide-induced bladder toxicity in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 465-70.
62. Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, Taggart A, Chalmers R, Oliver S, et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 924-5.
63. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44.
64. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-7.
65. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: A data-driven review. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 9-21.
66. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 488-94.
67. Seo P, Stone JH. Large-vessel vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 128-39.
68. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008; 372: 234-45.
69. Larson TS, Hall S, Hepper NGG, Hunder GG. Respiratory tract symptoms as a clue to giant cell arteritis. *Ann Intern Med* 1984; 101: 594-7.
70. Sharma S, Kamalakar T, Rajani M, Talwar KK, Shrivastava S. The incidence and patterns of pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis. *Clin Radiol* 1990; 42: 177-81.
71. Manganelli P, Fietta P, Carotti M, Pesci A, Salaffi F. Respiratory system involvement in systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 48-59.
72. Lie JT. Isolated pulmonary Takayasu arteritis: clinicopathologic characteristics. *Mod Pathol* 1996; 9: 469-74.
73. Toledano K, Guralnik L, Lorber A, Ofer A, Yigla M, Rozin A, et al. Pulmonary arteries involvement in Takayasu's arteritis: two cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 461-70.
74. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 919-29.
75. Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 7-15.
76. Qin L, Hong-Liang Z, Zhi-Hong L, Chang-Ming X, Xin-Hai. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for pulmonary stenosis due to Takayasu's arteritis: clinical outcome and four-year follow-up. *Clin Cardiol* 2009; 32: 639-43.
77. Hamamoto M, Futagami D. Pulmonary artery replacement for pulmonary Takayasu's arteritis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60: 435-9.
78. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.
79. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD): The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 338-47.
80. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, Tüzün H, Fresko I, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *Am J Med* 2004; 117: 867-70.

81. Seyahi E, Yazici H. Behcet's syndrome: pulmonary vascular disease. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 18-23.
82. Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, Keino H, Namba K, Kaburaki T, et al. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behcet's disease: a multicenter study. *Ophthalmology* 2014; 121: 1877-84.
83. Deuter CM, Zierhut M, Mohle A, Vonthein R, Stobiger N, Kotter I. Long-term remission after cessation of interferon-alpha treatment in patients with severe uveitis due to Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2796-805.
84. Gül A. Behçet disease. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 7th edition. Elsevier; 2018. p. 1395-400.
85. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 2010; 31: 479-88.
86. Martinez-Martinez MU, Abud-Mendoza C. Predictors of mortality in diffuse alveolar haemorrhage associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20: 568-74.
87. Gertner E, Lie JT. Pulmonary capillaritis, alveolar hemorrhage, and recurrent microvascular thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20: 1224-8.
88. Crausman RS, Achenbach GA, Pluss WT, O'Brien RF, Jennings CA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1995; 22: 554-6.
89. Waterer GW, Latham B, Waring JA, Gabbay E. Pulmonary capillaritis associated with the antiphospholipid antibody syndrome and rapid response to plasmapheresis. *Respirology* 1999; 4: 405-8.
90. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1033-42.
91. Merkel PA. Drug-induced vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 849-62.
92. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 405.
93. Short AK, Lockwood CM. Antigen specificity in hydralazine associated ANCA positive systemic vasculitis. *QJM* 1995; 88: 775.
94. Trimarchi M, Gregorini G, Facchetti F, Morassi ML, Manfredini C, Maroldi R, et al. Cocaine-induced midline destructive lesions: clinical, radiographic, histopathologic, and serologic features and their differentiation from Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 391-404.
95. Wiesner O, Russell KA, Lee AS, Jenne DE, Trimarchi M, Gregorini G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2954-65.
96. McGrath MM, Isakova T, Rennke HG, Mottola AM, Laliberte KA, Niles JL. Contaminated cocaine and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2799-805.

Pulmoner Arteriyovenöz Malformasyonlar

Nalan Ogan

Pulmoner arteriyovenöz malformasyon (PAVM), anormal kapiller gelişimi nedenli, pulmoner arter ile pulmoner venler arasındaki anormal bağlantılardır. Pulmoner vasküler ağacın en sık rastlanılan anomalisidir. Pulmoner arteriyovenöz Ğstül, pulmoner arteriyovenöz malformasyon (PAVM), pulmoner arteriyovenöz aneurizma (PAVA), pulmoner anjiyoma, arteriyovenöz anjiyomatozis ve kavernöz hemanjiyom gibi çeşitli isimlerle ifade edilir (1,2). İlk kez, 1897 yılında 12 yaşında siyanozlu bir erkek çocuğun otopsi sonucunda tanımlanmıştır (3). Erişkin kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla görülürken, yeni doğanlarda erkek cinsiyet üstünlüğü vardır (4).

Epidemiyoloji

Pulmoner arteriyovenöz malformasyon'un %80-90'ında Herediter Hemorajik Telanjiektazi (HHT) birlikteliği bulunmaktadır. HHT'lerin ise ancak %30'da PAVM saptanmaktadır (5). PAVM insidansı 2-3/100.000'dir. Erkek/kadın oranı birçok seride 1/1.5-1.8 arasında değişir. Olguların çoğu, yaşamın ilk 30 yılında teşhis edilmektedir (6). PAVM'ler doğuştan veya edinsel olabilir. PAVM'lerin %80'inden fazlası konjenitaldir ve bunların %47-80'i HHT veya diğer adı ile Osler-Weber-Rendu hastalığı ile ilişkilidir. HHT, otozomal dominant özellik gösterir ve klinik tablo daha çok 20'li yaşlarda deride telanjiektaziler veya sık epistaksis atakları ile ortaya çıkar. Edinsel PAVM'lerde ise semptomlar daha ileri yaşlarda görülmektedir (5,7-9).

Etiyopatogenez

Bu hastalığın etyolojisi ve doğal seyri hakkında netlik yoktur. Pulmoner arteriyovenöz malformasyonlu bir hastada aynı zamanda HHT varsa; bu hastaların prognozunun daha kötü olabileceği, birden fazla organda arteriyovenöz malformasyonun bulunabileceği, hızlı bir progresyon göstererek daha fazla komplikasyona rastlanabileceği bilinmektedir.

PAVM patogenezinin muhtemel vasküler yaralanma sonrası artmış anjiyojenik aktivite ile ilişkili olduğu; proanjiyojenik sinyaller ile antianjiyojenik aktivite arasındaki uyumsuzluk nedeni ile geliştiği düşünülmektedir.

HHT en sık GG, endoglin (HHT1), ACVLI / ALK1 (HHT2) veya SMAD4 (HTJP) mutasyonlarından kaynaklanır. HHT1, ENG genini kodlayan endoglin mutasyonları içerirken, HHT2, aktin reseptör benzeri kinazı kodlayan ACVRL1 geni mutasyonları içerir. SMAD4 mutasyonları, HHT 1 ve HHT2'den daha az görülen bir durum olan juvenil polipozis / HHT ile ilişkilidir. Pulmoner arteriyovenöz malformasyonlu olgularda HHT tip 1'in, HHT tip 2'den 10 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (9). ENG ve SMAD4 mutasyona sahip hastalarda PAVM gelişmesi daha olasıdır. Klasik HHT'nin (kromozom 5q üzerinde HHT3 ve kromozom 7p üzerindeki HHT4) gelişimi ile bağlantılı olarak iki ek gen daha tanımlanmıştır ancak bu genler hakkında çok az şey bilinir. Endotelial-spesifik koreseptör endoglin ve reseptör kompleksi ALK-1 (TGF- β sinyal yolunun diğer bileşenleriyle birlikte) mutasyonları, vasküler yapıların atipik olgunlaşmasına ve telanjyektazi ve arteriyovenöz malformasyonların (AVM'ler) gelişmesine neden olacak şekilde varsayılmıştır (10). AVM ve küçük telanjyektatik damarlar, nazal, mukokutanöz, pulmoner, hepatik, gastrointestinal ve serebrovasküler yataklar dahil olmak üzere birçok bölgede gelişir (6,11).

HHT'ye genetik etiyolojik bağlantılar, bazı ailelerde kromozom 9 (9q 33-34 veya OWR-1) ve diğerlerinde kromozom 12 (12q veya OWR-2) üzerinde yer alır. HHT'de görülen genetik geçişlerin PAVM oluşumunu da etkilediği kabul edilmektedir (12). Tekli PAVM'lerin etiyolojisinde, siyanozlu konjenital kalp hastalığının tedavisi, enfeksiyonlar (aktinomikoz, şistosomiaz), karaciğer sirozu, toraks travması, metastatik kanserlerin rolü olduğu bildirilmiştir (3). PAVM'lerin patogenezi tam olarak anlaşılacak kadarla beraber olası mekanizmalar; terminal arterlerde oluşan bir defekt ile ince duvarlı kapiller keselerinin dilatasyonu, fetal dönemde arteriyel ve venöz pleksusları ayıran septaların tam oluşmaması, çok sayıda küçük PAVM'ler fetal dönemde kapiller oluşumundaki bir yetersizlik ve bunların birleşmesi ve ven pleksusu oluşturmadan çok sayıda küçük PAVM'lerin tek bir artere doğrudan bağlanması olabilir (13).

Patoloji

Pulmoner arteriyovenöz malformasyonlar tek veya çoklu, tek taraflı veya iki taraflı, basit veya kompleks olabilir. Bilateral PAVM'lerin insidansı % 8-20 arasında değişir ve çoğunluğu yine iki taraflı alt loblar ile ilişkilidir (14). Basit PAVM'ler tek bir arterden beslenirken, kompleks PAVM'ler iki veya daha fazla arterden beslenebilir. Afferent beslenme çoğu zaman pulmoner arterin bir dalıdır; nadir durumlarda, bronşiyal ve interkostal arterlerden olabilmektedir (15,16). PAVM'nin efferent bacakları sıklıkla pulmoner ven dallarıyla iletişim kurar, vena kava inferior ve sol atriyum ile doğrudan iletişim de tanımlanmıştır. Pulmoner arter ile pulmoner ven arasındaki anormal segmentin frajil olması ve PAVM boyutunun artması hemoptizi veya hemotoraksa sebep olabilir. Diffüz PAVM'ler şiddetli hipoksemiye yol açar ve tedavi etmek zordur. Anabtawi ve ark. PAVM'leri, akciğer ve pulmoner damar sisteminin embriyolojik gelişimine dayanarak beş sınıfa ayırmışlardır. Anevrizmasız çok sayıda küçük AVM Grup I, büyük AVM'ler Grup II, anormal venöz drenajlı büyük veya çok küçük AVM'ler Grup III, sistemik arteriyel iletişim ile birlikte büyük venöz anevrizma içeren ve fistül olmayan AVM'ler Grup IV, fistül ile anormal venöz drenaj içeren AVM'ler Grup V'i oluşturur (17). İlk defa Cooley ve McNamara, akciğer grafisi ve pulmoner anjiyografisi normal olan siyanozlu bir hastada mikroskobik AVM tanısını açık akciğer biyopsisi ile göstermişlerdir (18).

Patofizyoloji

Sağ-sol şantın derecesi klinik tabloyu belirler. Sağlıklı bireylerde şant genellikle kardiyak output'un <%2'sidir. Intrapulmoner şant, intrakardiyak şant olmadan erişkinlerin >%90'ında egzersiz sırasında da artabilir (19). Sağ-sol şant sistemik kardiyak output'un %20'sinden fazlaysa; kan akımı pulmoner kapillere uğramadığı ve etkin gaz değişimi olmadığından bu hastalarda siyanoz, çomak parmak ve polisitemi görülebilir. Oksijen satürasyonu normale göre düşük olup ayakta ve yatarken farklılık göstermektedir. Satürasyondaki düşüş sağ-sol şantın büyüklüğünü de gösterir. Bu hastalara %100 oksijen verildiğinde periferik oksijen satürasyonu düzelmez (20). Solunum fonksiyonlarında vital kapasite genellikle normal sınırlarda olup karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) sıklıkla orta derecede düşmektedir. Karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde düşüş en fazla, çok sayıda diffüz PAVM'si olan olgularda görülmektedir. Paradoksal emboli de PAVM'de önemlidir. Pulmoner kapiller yatak, kan dolaşımındaki küçük trombüs ve bakterileri yok eden bir filtre olarak işlev görür. AVM'de kapiller yatak bypass edilmesi sonucu hastalar geçici iskemik atak, inme veya klasik olarak beyin apsesi olarak ortaya çıkan paradoksal emboli geliştirebilirler (16).

Klinik

Hastaların çoğunluğu (%25-58) semptomsuzdur. En yaygın şikayetler, eforla nefes darlığı (%27-71), hemoptizi (%2.4–20) ve göğüs ağrısıdır (%1.9-17) (21). Dispnenin şiddeti hipokseminin derecesi ve şantın büyüklüğü ile ilgilidir. Arteriyel oksijen basıncı 60 mmHg'dan yüksek olduğu hastalar genellikle asemptomatiktir (22). Hemoptizi veya hemotoraksa giden PAVM ölümcül olabilir ancak nadirdir. HHT hastalarında hemoptizi, nazofarengeal ve endobronşiyal telanjijektazi kaynaklıdır (23,24). Plevral göğüs ağrısı hastaların % 10'unda saptanır. Tedavi edilmeyen PAVM'lerde göğüs ağrısı, tanısal görüntüleme ile aydınlatılmalıdır (25). Hamilelik, PAVM'li kadınlar için kanama ve miyokard enfarkti açısından tehlikeli bir dönemdir (23).

Pulmoner arteriyovenöz malformasyon, nörolojik açıdan yüksek risk taşımaktadır. Son serilerde, PAVM ile indüklenen iskemik inme ya da serebral apsenin çoğunluğunun henüz PAVM tanısı almayan hastalarda ortaya çıktığı görülmüştür. Serebral olaydan PAVM tanısı almasına kadar geçen süre yaklaşık 2 yıldır (26). Danimarka'da yapılan epidemiyolojik bir çalışma, serebral apse oranlarının genel popülasyonda 0,4/100.000/yıl, HHT-PAVM'li hastalarda 155/100.000/yıl olduğunu göstermiştir (27). HHT olgularında migren, genel popülasyona göre daha siktir; olguların eşlik eden pulmoner AVM'leri varsa riskin yaklaşık ikiye katlandığı ve migrenin PAVM tedavisinden sonra iyileştiği bilinmektedir (28-31). Hastaların %75'inde anormal fizik muayene bulgularına rastlanır (32). En sık çarpıntı (%25-58), siyanoz (%9–73) ve çomak parmak (%6–68) bulunmaktadır (16). Mukokutanöz telanjijektazi HHT'nin üçte ikisinde rapor edilmiştir (3,8).

Tanı

PAVM'ler basit ve karmaşık tiplere ayrılır (33). Basit tip daha yaygındır (%80) ve tek bir arter tarafından beslenen ve bir veya daha fazla damarla drene edilen venöz keseden oluşur. Kompleks PAVM'ler ise, birden fazla komşu segmental veya postsegmental pulmoner arter dallarından beslenen ve çoklu venlere drene olan venöz keselerin koleksiyonundan oluşur. Akciğer radyografisinde, yuvarlak, genişlemiş besleyici ve boşaltıcı damarlarla ilişkili, herhangi bir boyutta (çoğunlukla 1-2 cm çapında) nodül olarak tariflenir (34). PAVM'ler sıklıkla alt loblarda görülür, sol alt lob en sık yerleşim yeridir, bunu sağ alt lob, sol üst lob, sağ orta lob ve sağ üst lob takip eder (6,14). Kompleks PAVM'lerin tanımlanmaları daha zor olmasına rağmen belirgin beslenme arterleri ve drenaj damarları ile ilişkili yuvarlak nodüler elemanlar genellikle belirgindir. Diffüz lezyonlar vasküler işaretlerin belirgin olduğu, artmış opasite alanı olarak görülür (34).

Pulmoner arteriyovenöz malformasyonların tanısı, sağdan sola şant varlığının tespiti ve görüntüleme çalışmaları ile konulur. PAVM'leri değerlendirmek için invaziv olmayan yöntemler %100 oksijen metodu veya radyonüklid perfüzyon taraması, kontrastlı ekokardiyografi ve akciğer grafisi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) gibi torasik görüntüleme yöntemleri kullanılır. AVM tanısı için altın standart yöntem, pulmoner anjiyografidir, ancak invaziv olmayan pulmoner bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografiden daha sık faydalanılmaktadır (35,36).

Klinik olarak anlamlı PAVM'lerin saptanması için %100 oksijen metodu, kontrastlı ekokardiyografi ve radyonüklid görüntüleme kullanılabilir. Kontrastlı ekokardiyografi ve radyonüklid görüntülemenin duyarlılığı %100 oksijen yönteminden daha yüksektir (13,37).

%100 oksijen yöntemi, düşük maliyet ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Hastaya 20 dakika boyunca %100 oksijen solutulur. Şant fraksiyonu, pO_2 ölçülür ve bir şant denklemi kullanılarak hesaplanır. Şant fraksiyonu = $(CcO_2 - CaO_2) / (CcO_2 - CvO_2)$ olarak hesaplanır (CcO_2 ; kanın end kapiller oksijen içeriği, CaO_2 ; arteriyel oksijen içeriği ve CvO_2 ; venöz oksijen içeriğidir). Bu denklem, şant fraksiyonunun hesaplanması için en doğru yöntem olmakla birlikte sağ kalp kateterizasyonu yapılmasını gerektirir. Basitleştirilmiş versiyonu, Şant fraksiyonu = $(PAO_2 - PaO_2) / (PAO_2 - PaO_2 + 1670)$ (PAO_2 ; alveolar oksijen basıncı ve PaO_2 ; arteriyel oksijen basıncı) şeklindedir (38). Bu yöntemle %5'e eşit veya daha büyük bir şant fraksiyonu anormal kabul edilir. 32 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, şant fraksiyonu %3.5-35 arasında değiştiği saptanmış ve çoklu PAVM'li hastalarda daha yüksek şant fraksiyonu gözlenmiştir (39). %100 oksijen metodu hatasız bir yöntem değildir. Teknik (hava sızıntıları) ve oksijen solunumu (nitrojen yıkaması) süresi sonuçları etkileyebilir; %100 oksijen verilmesi ateletaksi ve küçük şant fraksiyonuna neden olabilir (%11'e kadar) (40).

Transtorasik kontrast ekokardiyografi, PAVM'lerin saptanması için kullanılan yöntemlerden biridir. Ajite tuzlu su ile, üç ila dört kalp döngüsünden sonra kalbin sol tarafındaki mikro kabarcıkların gecikmeli görünümü ekokardiyografi ile saptanır. İntrakardiyak veya intrapulmoner şant yokluğunda, pulmoner kılcallar mikro kabarcıkları filtreler ve kalbin sol tarafında görülmezler. Yüksek duyarlılık ve güvenilirliğe sahip olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür (41,42).

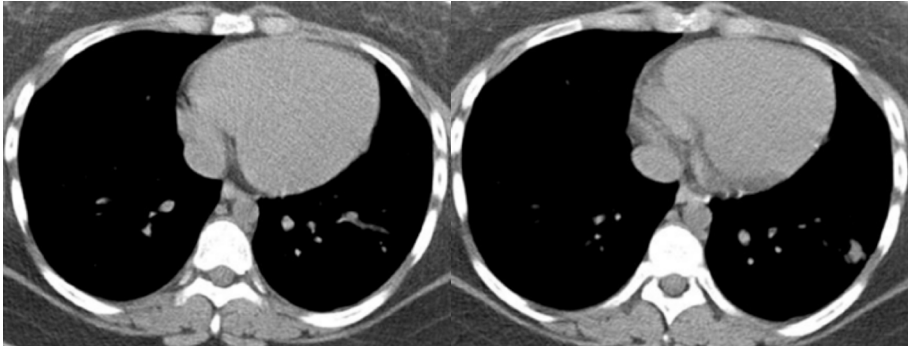
Bilgisayarlı tomografi, genellikle PAVM'leri teşhis etmek ve tedaviden önce boyutları ve yerleşimi göstermek için standart olarak kullanılmaktadır. Remy ve arkadaşları, kontrastlı bilgisayarlı tomografiyi selektif pulmoner anjiyografi ile karşılaştırmışlar ve bilgisayarlı tomografinin PAVM'in saptanmasında konvansiyonel anjiyografiden (%98'e karşılık %60) daha üstün olduğunu bulmuşlardır (35). PAVM'lerin klasik görünümleri, yuvarlak veya multilobuler olabilen, beslenme arteri ve drenaj venleri

ile birlikte iyi tanımlanmış bir periferal nodül şeklindedir (**Şekil 1**). Boşaltıcı venler, besleme arterlerinden tipik olarak 1-2 mm daha büyüktür. Olguların çoğunda, tanı basit olmakla birlikte, <2 mm küçük malformasyonları teşhis etmek daha zor olabilir fakat bu boyuttaki lezyonlarda bile aksiyel görüntülerde ve/veya multiplanar rekonstrüksiyonlarında besleyici ve boşaltıcı damarlar görülebilir.

Kompleks PAVM'ler bir veya daha fazla lobüle venöz keselerden meydana gelebilir. Kompleks PAVM'in iki daha az yaygın şekli vardır: diffüz ve telanjiektatik PAVM'ler. BT'de etkilenen akciğerde anormal derecede kıvrımlı arter ve ven dilatasyonu vardır. Telanjiektatik PAVM'ler çoğunlukla çocuklarda fokal buzlu cam odağı veya bazen bir nodül olarak görünür, sıklıkla çokludurlar. PAVM'ler ile birliktelik gösterenler daha klasik bir görünüme sahiptir ve en sık HHT'li hastalarda görülürler (33,34).

PAVM tanısı için manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) kullanım alanı sınırlıdır. Akciğerdeki çoğu lezyon nispeten uzun bir gevşeme süresine sahiptir ve orta-yüksek yoğunluklu sinyaller üretir. Aksine, lezyonda hızlı kan akışı olan PAVM'ler ve anevrizmalar bir sinyal boşluğuna yol açar ve düşük yoğunluklu sinyaller üretir. Hava kisti, kalsifiye lezyonun Ğbröz skarı, kistik lezyon ve hematoma gibi diğer düşük sinyal yoğunluklu lezyonlardan PAVM'leri standart manyetik rezonans görüntüleme tekniği ile ayırt etmek zor olabilmektedir (3,43,44).

Albümin partiküllerinin Teknesyum-99m (99mTc) ile işaretlenerek intravenöz uygulandığı perfüzyon sintigrafisinde PAVM'nin oluşturduğu sağ-sol şantın boyutlarını belirlemek mümkündür. Akciğerler ve sağ böbrekten gama kamera ile yapılan ölçümlerde şant fraksiyonu saptanmaktadır. Pahalı ve rutinde kullanılmayan bir yöntemdir (20,35,45).

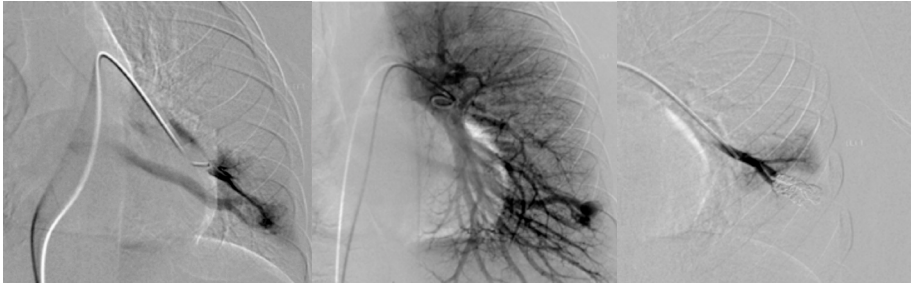


Şekil 1: Bilgisayarlı tomografide sol alt lobda, genişlemiş pulmoner ven ile ilişkili lobüle kontürlü nonkalsifiye nodül şeklinde görülen pulmoner arteriovenöz malformasyon izleniyor. (Dr. Andrew Lawson, Radiopedia.org; rID: 25293).

Pulmoner anjiyografi genellikle tek başına bir tanı prosedürü olarak değil, tanı konulduktan sonra terapötik amaçlı kullanılmaktadır. Tanıda altın standart yöntem olmakla birlikte, diğer yöntemler ile tanı konulamayan durumlarda kullanılmaktadır (16).

Tedavi

Pulmoner arteriyovenöz malformasyonun ilk başarılı cerrahi tedavisi 1942'de yapılan pnömonektomidir (46). Torasik cerrahide ilerlemelerle birlikte, 1959'da lokal eksizyon tercih edilen tedavi seçeneği haline gelmiştir (47). İlk olarak 1977'de tarif edilen embolizasyon tedavisi, 1983'ten beri PAVM'lerin tedavisinde altın standart olarak kabul edilmiştir (48,49). Randomize kontrollü çalışmalar olmamakla beraber, gözlemsel çalışmalardan toplanan veriler embolizasyonun morbiditeyi azalttığını göstermektedir (50) ve PAVM tedavisinde % 85-98 vaka başarısı ile daha az invaziv bir tekniktir (51). Bir çalışmada, 8 mm'den büyük PAVM'si bulunan 45 hasta, emboloterapi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş ve sadece % 16'sında kalıcı PAVM'ler veya tekrarlayan embolizasyon gerekmiştir (52). Silikon balonlar, bobinler ve son zamanlarda vasküler tıkaç cihazları dahil olmak üzere transkateter embolizasyon tedavisi için çeşitli cihazlar kullanılmıştır. PAVM'leri tıkmak için kullanılan silikon balonlar, artık günümüzde kullanım için uygun görülmemektedir. Bobin cihazları, mikro-moleküller aracılığıyla trombosit tıkaçının oluşumunu sağlamak üzerine tasarlanmıştır (16,53). Son zamanlarda geliştirilen vasküler tıkaçlar, tek bir seansta çoklu venöz malformasyonların embolizasyonunu azaltan geniş çaplı bir arteri tıkmak için kullanılabilir ve maruz kalınan Göroskopik radyasyon süresini azaltır (54). Embolizasyon tedavisi, besleyici damarlarının büyüklüğünün 3 mm ve üzeri olduğu olgularda kullanılır (55) (**Şekil 2**).



Şekil 2: Sol ve ortadaki resimlerde, pulmoner anjiyografide sol alt lobda iki besleyici damara sahip pulmoner arteriovenöz malformasyon görülüyor. Sağdaki resimde ise başarılı coil embolizasyon sonrası görünüm izleniyor. (Dr. Andrew Lawson, Radiopedia.org; rID: 25293).

Transkateter embolizasyonun en sık görülen komplikasyonları, kontrast allerjisi, ponksiyon bölgesinde lokal hematoma ve plörezidir. Nadiren, PAVM kesesinden embolizasyon için kullanılan aracın pulmoner vene migrasyonu paradoksal emboli ile sonuçlanabilir (53,56).

Transkateter embolizasyon başarısızlığında PAVM'nin cerrahi rezeksiyonu önerilebilir. Teşhis edilmemiş masif hemoptizi olan hastalarda, cerrahi rezeksiyonun perioperatif mortalite yüzdesi %0-9'dur (57,58). Akciğer nakli tartışmalı bir seçenek olmaya devam etmektedir (59). Uygun hasta popülasyonunda gerçekleştirildiğinde, çok düşük operasyon komplikasyonu ve nüks oranı izlenmiştir (56).

Pulmoner arteriyovenöz malformasyonun medikal yönetimi, enfeksiyon riskini en aza indirmek ve özellikle hamile olan hastalar için hipoksi ve demir eksikliği semptomlarını hafifletmeye yöneliktir (60). Düşük demir seviyesi olan hastalara demirden zengin diyet ya da demir takviyesi yarar sağlayabilir. PAVM'li hastalarda dental işlemlerde oral bakterilerin neden olabileceği serebral apse oluşumu potansiyel bir komplikasyondur. Bu nedenle, diş tedavisi öncesi profilaktik antibiyotik kullanımı ve ayrıca diş hijyenine dikkat edilmesi önerilir (61). Gebe hastalarda hem boyut hem de PAVM sayısında artışlar olduğu bilindiğinden acil durumlar dışında, PAVM embolizasyonu üçüncü trimestra kadar ertelenmelidir (62).

KAYNAKLAR

1. Stringer CJ, Stanley AL, Bates RC, Summers JE. Pulmonary arteriovenous fistulas. *Am J Surg* 1955; 89: 1054-80.
2. Le Roux BT. Pulmonary hamartomas. *Thorax* 1964; 19: 236-43.
3. Khurshid I, Downie GH. Pulmonary arteriovenous malformation. *Postgrad Med J* 2002; 78: 191-7.
4. Borrero CG, Zajko AB. Pulmonary Arteriovenous malformations: clinical features, diagnosis, and treatment. *J Radiol Nurs* 2006; 25: 33-7.
5. Fuchizaki U, Miyamori H, Kitagawa S, Kaneko S, Kobayashi K. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-OslerWeber disease). *Lancet* 2003; 362: 1490-4.
6. Dines DE, Deward JB, Bernatz PE. Pulmonary arteriovenous fistula. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 176-81.
7. Dines DE, Arms RA, Bernatz PE, Gomes MR. Pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin Proc* 1974; 49: 460-5.
8. Sluiter-Eringa H, Orië NGM, Slutier HJ. Pulmonary arteriovenous fistula: diagnosis and prognosis in non-complaint patients. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100: 177-84.
9. Berg JN, Guttmacher AE, Marchuk DA, Porteous ME. Clinical heterogeneity in hereditary haemorrhagic telangiectasia: are pulmonary arteriovenous malformations more common in families linked to endoglin? *J Med Genet* 1996; 33: 256-7.
10. Shovlin CL, Jackson JE. Pulmonary vascular abnormalities. In: Mason R, Broaddus VC, Martin T, King T, Schraufnagel D, Murray J, et al, editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1081-95.

11. Monsour KA, Hatcher CR Jr, Logan WD, Abbott OA. Pulmonary arteriovenous fistula. *Am Surg* 1970; 37: 203-8.
12. Kartaloğlu Z. Pulmonary arteriovenous malformations. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012; 20: 410-7.
13. Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 643-61.
14. Prager RL, Law KH, Bender HW Jr. Arteriovenous fistula of the lung. *Ann Thorac Surg* 1983; 26: 231-9.
15. Boshier LH Jr, Blake DA, Byrd BR. An analysis of the pathologic anatomy of pulmonary arteriovenous aneurysms with particular reference to the applicability of local excision. *Surgery* 1959; 45: 91-104.
16. Cartin-Ceba R, Swanson KL, Michael J, Krowka MJ. Pulmonary Arteriovenous Malformations *CHEST* 2013; 144: 1033-44.
17. Anabtawi IN, Ellison RG, Ellison LT. Pulmonary Arteriovenous Aneurysms and Fistulas. Anatomical Variations, Embryology, and Classification. *Ann Thorac Surg* 1965; 1: 277-85.
18. Cooley DA, McNamara DG. Pulmonary telangiectasia: report of a case proved by pulmonary biopsy. *J Thorac Surg* 1954; 27: 614-22.
19. Lovering AT, Romer LM, Haverkamp HC, Pegelow DF, Hokanson JS, Eldridge MW. Intrapulmonary shunting and pulmonary gas exchange during normoxic and hypoxic exercise in healthy humans. *J Appl Physiol* 2008; 104: 1418-25.
20. Shovlin CL, Jackson JE. Pulmonary arteriovenous malformations and other pulmonary vascular abnormalities. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King TE, Schraufnagel DE, Murray JF, et al, editors. *Mason: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 2963-89.
21. Yenigün BM, Yüksel C, Enön S, Kayı Cangır A, Atasoy KC. Pulmonary arteriovenous malformation: two sibling cases. *Tüberk Toraks* 2011; 59: 81-4.
22. Hodgson CH, Kaye RL. Pulmonary arteriovenous fistula and hereditary telangiectasia. *Dis Chest* 1963; 43: 449-55.
23. Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, Lasjaunias P, Jackson JE, Sheppard MN. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG* 2008; 115: 1108-15.
24. de Gussem EM, Lausman AY, Beder AJ, Edwards CP, Blanker MH, Terbrugge KG, et al. Outcomes of pregnancy in women with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 514-20.
25. Santhirapala V, Chamali B, McKernan H, Tighe HC, Williams LC, Springett JT, et al. Orthodeoxia and postural orthostatic tachycardia in patients with pulmonary arteriovenous malformations: a prospective 8-year series. *Thorax* 2014; 69: 1046-7.
26. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, Jenkins IH, Benjamin AR, Ramadan H, et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax* 2008; 63: 259-66.
27. Kjeldsen AD, Tørring PM, Nissen H, Andersen PE. Cerebral abscesses among Danish patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Acta Neurol Scand* 2014; 129: 192-7.
28. Marziniak M, Jung A, Guralnik V, Evers S, Prudlo J, Geithoff UW. An association of migraine with hereditary haemorrhagic telangiectasia independently of pulmonary right-to-left shunts. *Cephalalgia* 2009; 29: 76-81.
29. Post MC, van Gent MW, Plokker HW, Westermann CJ, Kelder JC, Mager JJ, et al. Pulmonary arteriovenous malformations associated with migraine with aura. *Eur Respir J* 2009; 34: 882-7.

30. Elphick A, Shovlin CL. Relationships between epistaxis, migraines, and triggers in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2014; 124: 1521-8.
31. Shovlin CL. Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 1217-28.
32. Puskas JD, Allen MS, Moncure AC, Wain JC Jr, Hilgenberget AD, Wright C, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: therapeutic options. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 253-8.
33. White Jr RI, Mitchell SE, Barth KH, Buescher PC, Farnlett EJ, Charnas L, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. *Radiology* 1988; 169: 663-9.
34. Gill SS, Roddie ME, Shovlin CL, Jackson JE. Pulmonary arteriovenous malformations and their mimics. *Clin Radiol* 2015; 70: 96-110.
35. Remy J, Remy-Jardin M, Wattinne L, Deffontaines C. Pulmonary arteriovenous malformations: evaluation with CT of the chest before and after treatment. *Radiology* 1992; 182: 809-16.
36. Thompson RD, Jackson J, Peters AM, Doré CJ, Hughes JM. Sensitivity and specificity of radioisotope right-left shunt measurements and pulse oximetry for the early detection of pulmonary arteriovenous malformations. *Chest* 1999; 115: 109-13.
37. Iqbal M, Rossoff LJ, Steinberg HN, Marzouk KA, Siegel DN. Pulmonary arteriovenous malformations: a clinical review. *Postgrad Med J* 2000; 76: 390-4.
38. Chiang ST. Anomogram for venous shunt (Qs/Qt) calculation. *Thorax* 1968; 23: 563-5.
39. Haitjema TJ, Overtom TTC, Westermann CJ, Lammers JW. Embolization of pulmonary arteriovenous malformations: results and follow up in 32 patients. *Thorax* 1995; 50: 719-23.
40. Wagner PD, Laravuso RB, Uhl RR, West JB. Continuous distributions of ventilation-perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100% O₂. *J Clin Invest* 1974; 54: 54-68.
41. Al-Saleh S, Dragulescu A, Manson D, Golding F, Traubici J, Mei-Zahav M, et al. Utility of contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformation screening in pediatric hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Pediatr* 2012; 160: 1039-43.
42. van Gent MW, Post MC, Luermans JG, Snijder RJ, Westermann CJ, Plokker HW, et al. Screening for pulmonary arteriovenous malformations using transthoracic contrast echocardiography: a prospective study. *Eur Respir J* 2009; 33: 85-91.
43. Silverman JM, Jubien PJ, Herkens RJ, Pelc NJ. Magnetic resonance imaging evaluation of pulmonary arteriovenous malformation. *Chest* 1994; 106: 1333-8.
44. Rotondo AM, Scialpi M, Scialpic C. PAVM: evaluation by MR angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 847-9.
45. Whyte MKB, Peters AM, Hughes JMB, Henderson BL, Bellingan GJ, Jackson JE, et al.
46. Quantification of right-to-left shunt at rest and during exercise in patients with pulmonary arteriovenous malformations. *Thorax* 1992; 47: 790-6.
47. Hepburn J, Dauphinee JA. Successful removal of hemangioma of the lung followed by the disappearance of polycythemia. *Am J Med Sci* 1942; 204: 681.
48. Hodgson CH, Burchell HB, Good CA, Clagett OT. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous fistula: survey of a large family. *N Engl J Med* 1959; 261: 625-36.
49. Porstmann W. Therapeutic embolization of arteriovenous pulmonary fistula by catheter technique. *Current Concepts in Pediatric Radiology* 1977: 23-31.
50. Terry PB, White RI Jr, Barth KH, Kaufman SL, Mitchell SE. Pulmonary arteriovenous malformations. Physiologic observations and results of therapeutic balloon embolization. *N Engl J Med* 1983; 308: 1197-200.
51. Hsu CC, Kwan GN, Thompson SA, Evans-Barns H, van Driel ML. Embolisation for pulmonary

- arteriovenous malformation. Cochrane Database Syst Rev 2015; 1: CD008017.*
52. Miyoshi K, Moriyama S, Nawa S. Bronchial arteriovenous malformation with large aneurysm, resected by videoassisted thoracic surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57: 162-5.
 53. Lee DW, White RI Jr, Egglin TK, Pollak JS, Fayad PB, Wirth JA, et al. Embolotherapy of large pulmonary arteriovenous malformations: long-term results. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 930-40.
 54. Goodenburger DM, Chakinala M. Pulmonary arteriovenous malformations. In: McGraw-Hill, editor. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 5th ed. New York; 2015.*
 55. Shovlin CL, Wilmschurst P, Jackson JE. Pulmonary arteriovenous malformations and other pulmonary aspects of HHT. *Eur Respir Mon* 2011; 54: 218-45.
 56. Trerotola SO, Pyeritz RE. PAV Membolization: an update. *AJR AmJ Roentgenol* 2010; 195: 837-45.
 57. Rauh N, Gurley J, Saha S. Contemporary Management of Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Int J Angiol* 2017; 26: 205-11.
 58. Georghiou GP, Berman M, Vidne BA, Saute M. Pulmonary arteriovenous malformation treated by lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 328-30.
 59. Choong CK, Goodenberger DM, Picus D, Meyers BF. Surgical treatment of recurrent transient ischemic attacks and hemoptysis in a young man with multiple pulmonary arteriovenous malformations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 1456-8.
 60. Reynaud-Gaubert M, Thomas P, Gaubert JY, Garbe PL, Giudicelli R, Orehek J, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: lung transplantation as a therapeutic option. *Eur Respir J* 1999; 14: 25-28.
 61. Howard LSGE, Santhirapala V, Murphy K, Mukherjee B, Busbridge M, Tighe HC, et al. Cardio-pulmonary exercise testing demonstrates maintenance of exercise capacity in patients with hypoxemia and pulmonary arteriovenous malformations. *Chest* 2014; 146: 709-18.
 62. Finnamore H, Le Couteur J, Hickson M, Busbridge M, Whelan K, Shovlin CL. Hemorrhage-adjusted iron requirements, hematinics and hepcidin define hereditary hemorrhagic telangiectasia as a model of hemorrhagic iron deficiency. *PLoS One* 2013; 8: e76516.

Pulmoner Hipertansiyon

Serap Argun Barış
İlknur Başyiğit

A. Tanım ve Sınıflama

1. Tanım

Pulmoner hipertansiyon (PH), istirahat halindeki bir kişide sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile belirlenen ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) ≥ 25 mmHg olması olarak tanımlanır (1).

Sağlıklı bireylerde istirahatte pulmoner arter basıncı 14 ± 3.3 mmHg aralığında beklenmekte olup normalin üst sınırı 20.6 mmHg'dır, 21-24 mmHg basınç değerleri "borderline pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH) olarak tanımlanır (2). Bu sınırdaki basınç artışının özellikle skleroderma ve ailesel PAH hastalarında prognostik önemi olduğu ortaya konduğu için risk grubunda olan bu hastaların yakın takibi önerilmektedir (3). Bununla birlikte 6. Pulmoner Hipertansiyon Dünya Sempozyumu'nda sağlıklı bireylerde normal basınç aralığına ilişkin kanıtlar nedeniyle PH tanımı için oPAB > 20 mmHg değerinin sınır olarak alınması önerilmiştir. Şu andaki kılavuzlar ile kabul edilen PH tanımına girmediği için prognozu etkileyebilecek anormal basınç artışı olduğu halde tedavisiz bırakılan hastalar olduğu vurgulanmıştır (4). Güncel literatürde oPAB değeri 20-24 mmHg arasında bulunan hastalarda PAH spesifik tedavinin etkisine ilişkin kanıt yeterli olmadığından bu grupta PAH spesifik tedavi önerilmemektedir (1).

Egzersizde pulmoner arter basıncının > 30 mmHg bulunması olarak tanımlanan egzersiz pulmoner hipertansiyon kavramı, yeterli klinik kanıtın olmayışı ve sağlıklı bireylerde de egzersiz ile pulmoner arter basınçlarında bu düzeyde artışın tespit edilebilmesi nedeniyle 4. Pulmoner Hipertansiyon Dünya Sempozyumu'nda kılavuz-

lardan çıkarılmıştır (3). Bununla birlikte, son yıllarda egzersize anormal pulmoner hemodinamik yanıtın prognostik önemine dikkat çeken ve egzersizde pulmoner hemodinami değerlendirilmesinin pulmoner hipertansiyonun erken tanısında önemli olduğunu ortaya koyan yayınların varlığı, bu kavramın tekrar göz önüne alınması gerektiğini düşündürmüştür. Sağlıklı bireylerde kardiyak 'output'ta bir litre artış, pulmoner arter basıncında ≥ 1 mmHg basınç artışına neden olurken, pulmoner vasküler hastalıkta ≥ 3 mmHg artış bulunabilmektedir (5). Patofizyolojik olarak vasküler direnç artışı, sol atrium, sol ventrikül diyastol sonu basıncında artış ve/veya egzersize bağlı hava hapsinin neden olduğu volüm artışına bağlı olduğu düşünülen bu klinik durum için yeni tanımlama egzersizde ortalama PAB >30 mmHg bulunması ile birlikte total pulmoner direncin $>3WU$ olmasını içermektedir (6). Patofizyolojiden de anlaşılacağı üzere egzersizde pulmoner hipertansiyon, yaşlılık, artmış kardiyak output ve/veya sol kalp hastalığına bağlı gelişebilir. Bu nedenle egzersizde pulmoner arter basıncının yüksek bulunması her zaman erken dönem pulmoner vasküler hastalık olarak yorumlanmamalıdır. Egzersizde basınç ölçümlerinin teknik zorlukları da göz önünde bulundurulduğunda bu grup hastalar için gelecekte yapılacak ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır (4). Şu andaki klinik kanıtlar ile PH erken tanısı için rutin egzersizde hemodinami değerlendirilmesi ve bu hastalara PAH spesifik tedavi başlanması önerilmemektedir (1).

Pulmoner hipertansiyon hemodinamik olarak prekapiller ve postkapiller PH olarak sınıflandırılmaktadır (**Şekil 1**).

2. Sınıflama

Pulmoner hipertansiyona yol açan çok sayıda hastalık bulunmaktadır. Bu nedenle pulmoner hipertansiyon yönetiminde hastaların klinik durumu, patolojik bulguları, hemodinamik özellikleri ve tedavi stratejilerine göre sınıflandırılması ihtiyacı doğmuştur. Pulmoner hipertansiyonun en sık nedeni sol kalp yetmezliği yani grup 2 pul-



Şekil 1: Pulmoner hipertansiyon hemodinamik tanımları.

moner hipertansiyondur. İkinci en sık görülen grup ise akciğer hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyondur (7).

Pulmoner hipertansiyon ile ilgili ilk sınıflama 1973 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılmıştır. Bundan 25 yıl sonra Evian'da primer ve sekonder pulmoner hipertansiyon olarak sınıflandırılmış, 2003 yılında idiopatik PAH (IPAH) tanımı sınıflandırmaya dahil olmuştur. Güncel sınıflama 2008'de Dana Point 4. Dünya Sempozyumu'nda kabul edilmiş olup kanıtlar ışığında modifiye edilerek 2015 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu'ndaki halini almıştır (1,3).

Fransa'nın Nice şehrinde 2018 yılında yapılan 6. Pulmoner Hipertansiyon Dünya Sempozyumu'nda ise bu sınıflamada bazı değişiklikler yapılması önerilmiştir. En önemli değişikliklerden biri PH nedeni olan ilaç ve toksinlerin sınıflandırması olup **Tablo 1**'de verilmiştir (4). Ayrıca Grup 1 PAH grubuna kalsiyum kanal blokleri tedavisi ile bir yıl boyunca stabil seyreden hastalar için bir alt başlık eklenmiştir. Bu tedaviye uzun dönem cevap kriterleri ise, tedavi ile bir yıl boyunca fonksiyonel sınıf I-II olarak stabil seyir ve akut vazoreaktivite değerlendirmesinde saptanan hemodinamik bulguların benzer veya daha iyi bulunması olarak tanımlanmıştır (4). Nitrik oksit, epoprostenol, iloprost veya adenozin ile yapılan akut vazoreaktivite testi, sadece IPAH, kalıtsal PAH ve ilaç veya toksinlere bağlı PAH hastalarında önerilmektedir. IPAH hastalarında vazoreaktivite pozitifliğinin %12.5 civarında olduğu ve bu hastaların %6.8'inin kalsiyum kanal blokleri ile uzun dönem tedaviye olumlu yanıt verdiği bildirilmiştir (8).

Tablo 1: PAH ile ilişkili ilaç ve toksinler	
Kesin	Olası
Aminorex	Kokain
Fenfluramin	Amfetamin
Deksfenfluramin	Fenilpropanolamin
Metamfetamin	L-triptofan
Benfluorex	St. John's Wort
Dasatinib	İnterferon alfa ve beta
Toksik kolza tohumu yağı	Alkilleyiçi ajanlar
	Bosutinib
	HCV tedavisinde kullanılan direkt antiviraller
	Leflunomid
	İndirubin (Çin kökenli bitkisel ilaç- Qing-Dai)

Tablo 2: Kalıtsal PAH nedeni olan genlerin kanıt düzeylerine göre sınıflandırılması

Kanıt düzeyi yüksek olanlar	Kanıt düzeyi düşük olanlar
BMPR2; EIF2AK4; TBX4; ATP13A3; GDF2; SOX17; AQP1; ACVRL1; SMAD9; ENG; KCNK3; CAV1	SMAD4; SMAD1; KLF2; BMPR1B; KCNA5

Grup 1 PAH nedenleri arasında yer alan kalıtsal PAH ile ilgili bilgilerimiz son 20 yılda belirgin olarak artmış, IPAH tanısı alan hastaların %25-30 kadarında genetik mutasyon olduğu ortaya konmuştur. İlk olarak tanımlanan genetik mutasyon BMPR2 gen mutasyonu olup ailesel PAH hastalarında %70-80, IPAH hastalarında ise %10-20 oranında tespit edilmiştir. Teknolojik gelişmeler PAH hastalarında yeni genetik mutasyonların varlığını ortaya koymuştur (**Tablo 2**) (9).

Sınıflamada bir diğer değişiklik ise PAH nedeni olan pek çok hastalıkta belirgin venöz ve kapiller etkilenme izlenmesi nedeniyle pulmoner veno-oklusif hastalık (PVOD) ve pulmoner kapiller hemanjiomatozun (PCH) ayrı bir alt başlık olmaktan çıkarılmasıdır. PAH hastasında venöz/kapiller tutulum düşündürülen bulgular; düşük DLCO, ciddi hipoksemi, radyolojik olarak septal çizgiler, mediastinal lenf nodları ve/veya sentrilobular buzlu cam/nodül varlığı, PAH spesifik tedavi ile pulmoner ödem gelişmesi, genetik olarak EIF2AK4 mutasyonu ve organik solventlere temas olarak belirtilmiştir (4).

Grup 5’de ise splenektomi ve tiroid hastalıklarının sınıflandırmadan çıkarıldığı, lenfanjioleiomyomatozis ile ilişkili PH alt başlığının grup 3 içerisinde değerlendirilmesine karar verildiği görülmektedir. Altıncı Pulmoner Hipertansiyon Dünya Sempozyumu’nda güncellenen PH sınıflaması **Tablo 3**’de verilmiştir (4).

Pulmoner hipertansiyon yaygın görülen bir hastalık değildir; genel popülasyonun %1’ini etkilemektedir. Ancak 65 yaş üzeri olgularda pulmoner hipertansiyon sıklığı %10 civarındadır (10). Pulmoner hipertansiyonun değişik formlarında insidans ve prevalans değişkenlik göstermektedir. Pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH) ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ile ilgili epidemiyolojik veriler olmasına karşın, diğer pulmoner hipertansiyon gruplarında prevalans sadece tahmin edilmektedir.

Grup 1 PAH sınıfında ilişkili hastalıklar alt grubunda yer alan doğuştan kalp hastalıkları ile ilişkili pulmoner hipertansiyonun güncel sınıflaması **Tablo 4**’de verilmiştir (1).

B. Patobiyoloji

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner vasküler yatağın remodelingi ya da kaybına bağlı pulmoner arter basıncı ve pulmonervasküler rezistansta progresif artış ve bun-

Tablo 3: Pulmoner hipertansiyon klinik sınıflaması (4)**1. Pulmoner arteryel hipertansiyon**

- 1.1. İdiyopatik (IPAH)
- 1.2. Kalıtsal (Tablo 2)
- 1.3. İlaçlara ve toksinlere bağlı (Tablo 1)
- 1.4. Diğer hastalıklarla ilişkili
 - 1.4.1. Bağ dokusu hastalığı
 - 1.4.2. HIV enfeksiyonu
 - 1.4.3. Portal hipertansiyon
 - 1.4.4. Doğuştan kalp hastalığı (Tablo 4)
 - 1.4.5. Şistozomiyazis
- 1.5. Uzun dönem kalsiyum kanal blokerleri tedavisine olumlu yanıt veren
- 1.6. Venöz ve kapiller tutulumun (PVOD, PCH) belirgin özelliklerini taşıyan
- 1.7. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu

2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon

- 2.1. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu
- 2.2. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu
- 2.3. Kapak hastalıkları
- 2.4. Doğuştan/edinsel sol kalp giriş/çıkış yolu tıkanmaları ve doğuştan kardiyomiyopatiler
- 2.5. Doğuştan/edinsel pulmoner ven darlığı

3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon

- 3.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- 3.2. İntersitsiyel akciğer hastalığı
- 3.3. Mikst restriktif ve obstrüktif yapıda diğer akciğer hastalıkları
- 3.4. Uykuda solunum bozuklukları
- 3.5. Alveoler hipoventilasyon bozuklukları
- 3.6. Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalma
- 3.7. Gelişimsel akciğer hastalıkları

4. Pulmoner arter obstrüksiyonuna bağlı pulmoner hipertansiyon

- 4.1. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
- 4.2. Diğer pulmoner arter tıkanmaları
 - 4.2.1. Sarkom veya anjiosarkom
 - 4.2.2. Diğer malign tümörler (böbrek, uterus, testis germ hücreli tümörü, diğer)
 - 4.2.3. Non-malign tümörler (uterin leiomyom)
 - 4.2.4. Arteritler (bağ dokusu hastalığı olmaksızın)
 - 4.2.5. Doğuştan pulmoner arter darlıkları
 - 4.2.6. Parazitler (hidatidoz)

5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon

- 5.1. Hematolojik bozukluklar: Kronik hemolitik anemi, Myeloproliferatif bozukluklar
- 5.2. Sistemik ve metabolik bozukluklar: Pulmoner langerhans hücreli histositoz, Gaucher hastalığı, Glikojen depo hastalıkları, Nörofibromatozis, Sarkoidoz
- 5.3. Diğer: Kronik böbrek yetmezliği, Fibrozan mediastinit
- 5.4. Kompleks konjenital kalp hastalıkları

PVOD: Pulmoner veno-okluzif hastalık, PCH: Pulmoner kapiller hemajiomatozis

Tablo 4: Doğuştan kalp hastalığı ile ilişkili pulmoner hipertansiyon sınıflaması (11)**1. Eisenmenger Sendromu**

Sistemik-pulmoner şantlarla başlayan ve zaman içinde şiddetli PVD artışına ve akımın tersine dönüşüne (pulmoner-sistemik) ya da iki yönlü şanta ilerleyen tüm geniş kalp içi ve dışı defektleri içerir. Tabloda genellikle siyanoz, sekonder olarak eritrositoz ve çoklu organ tutulumu vardır.

2. Süregelen sistemik-pulmoner şantlarla ilişkili PAH

(Düzeltilbilir/ Düzeltilemez)

Orta genişlikte ya da geniş defektler içerir. PVD hafif-orta düzeyde artmıştır; sistemik-pulmoner şant hala devam ederken, dinlenme sırasında siyanoz görülmez.

3. Küçük/rastlantısal defektlerle birlikte olan PAH

PVD artışını açıklamayan küçük kalp defektleri varlığında (EKO ile ASD için <2 cm, VSD için <1 cm) PVD'de belirgin artış. Klinik tablo İPAH'a çok benzer. Defektlerin kapatılması kontrendikedir.

4. Defekt onarımı sonrasında PAH

Doğuştan kalp hastalığı onarılmıştır; ancak PAH, onarımdan hemen sonra devam etmektedir ya da postoperatif anlamlı hemodinamik bozukluk olmaksızın, onarımdan aylar ya da yıllar sonra tekrarlar/gelişir.

ların sonucunda sağ kalp yetmezliği gelişimi ile karakterizedir. PAH patobiyolojisi çok fazla anlaşılmamış olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda pulmoner vasküler yatağın geri dönüşümsüz yeniden şekillenmesine neden olabilecek veya hızlandırabilecek genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerle (virüsler, ilaçlar, toksinler, hipoksi ve inflamasyon) ilişkilendirilmiştir. Patogenezi karmaşıktır (12);

- Pulmoner arterlerde remodeling
- Endotel disfonksiyonu
- Doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sisteminin düzensizliği
- Vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve adventisyal fibroblastların birikimi
- Moleküler mekanizmalar
- Reseptör ve reseptör olmayan kinaz sinyallerinin düzensizliği
- Ortaya çıkan iyon kanalı hedefleri
- Anahtar transkripsiyon faktörleri ve transkripsiyonel çekirdek düzenleyiciler
- Epigenetik disregülasyon
- Metabolik remodeling ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu

PAH'da pulmoner vasküler remodeling sadece pulmoner arter duvarında farklı

hücrelerin (pulmoner arter düz kas hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastlar, miyo-fibroblastlar ve perisitler) birikimi ile karakterize değildir. Bunun yanı sıra prekapiller arterlerin kaybı ve inflamatuvar hücrelerin (B ve T lenfositleri, mast hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar vb.) abartılı perivasküler infiltrasyonu da remodelingte rol almaktadır (12).

Elastik ana, lobar ve segmental pulmoner arterlerin sertleşmenin yanısıra insanlarda çapı 500 μm ila 70 μm arasında değişen distal tip musküler arterlerde meydana gelen medial hipertrofi / hiperplazi, intimal ve adventisyal fibroz (in situ) trombotik lezyonlar ve pleksiform lezyonlar PH'da görülebilir (12). Pleksiform lezyon; dezorganize damarlar, çoğalan endotel, düz kas, miyofibroblast ve makrofaj hücrelerinden oluşan bir komplekstir ve lümeni kısmi ya da tamamen tıkayabilir.

Pulmoner hipertansiyon patogenezindeki en önemli basamaklardan biri endotel disfonksiyonudur. Damar duvarının en iç tabakası olan endotel, bir bariyerden ziyade vasküler tonusun ayarlanması, büyüme ve farklılaşma gibi rolleri de üstlenmektedir. Pulmoner hipertansiyonda, pulmoner vasküler endotelde bulunan eNOS tarafından sentez edilen güçlü bir vazodilatör olan nitrik oksit (NO) sentezi azalır. Yine vazodilatör etkili prostasiklin (PG I₂) seviyesi azalır. Endotelden salınan diğer vazoaaktif maddeler olan endotelin 1 (ET-1), tromboksan A₂ (TX A₂) düzeyi artar (13). PH'de, endotel disfonksiyonu; endotel bağımlı vazodilatasyonun vazokonstriksiyon lehine bozulmasını belirtmek için kullanılmış, fakat aynı zamanda antikoagülan özelliklerinin azalması, aktif metabolik değişiklikler, reaktif oksijen türlerinin üretimi, artmış adezyon moleküllerinin (E- selektin, hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM1) ve farklı kemokinler, sitokinler ve büyüme faktörlerinin) lokal olarak açıklanmayan salınımı anlamına da gelmektedir. Bu son değişiklikler, anjiyogenezde bozulmalara ve pulmoner vasküler yeniden yapılanmada primer rol oynayan onarım mekanizmalarına neden olur (14).

Pulmoner arter mikro ortamının, çeşitli içsel anormalliklerin ve düzensiz sinyallerin varlığının, vasküler düz kas hücre proliferasyonuna ve adventisyal fibroblastların ileri birikimine neden olduğu düşünülmektedir (12).

C. Patofizyoloji

Pulmoner hipertansiyonda; kardiyopulmoner ünite, her biri kendine özgü özelliklere sahip olan iki ana fonksiyonel alt sistemden, yani sağ ventrikül ve pulmoner damarlardan oluşur. Sağ ventrikül fizyolojisini anlamada ventriküler basınç-hacim döngüsü analizi önemliyken pulmoner hemodinamiyi anlamada basınç-akım analizi önem taşır. Sağ ventrikül için, yapısal özellikler arasında kontraktilete, sertlik ve ventriküler

relaksasyon zaman sabiti (τ); pulmonervasküler sistem için direnç ve kompliyans önemlidir (15).

Sağ ventrikül fonksiyonu, şiddetli pulmoner hipertansiyonda hastalığın sonucunu belirlediği için büyük klinik öneme sahiptir. PH'de sağ kalp yetmezliği miyokardiyal hastalıktan çok, artmış afterloadın sonucudur (15). PH'de vazokonstüksiyon ve vasküler remodeling sonucu pulmoner vasküler direnç ve sağ ventrikülün afterloadı artar. Sağ ventrikülde bu artışa cevap olarak duvar kalınlık artışı ve kontraktilite artışı görülür. Ayrıca sağ ventrikülün yeniden şekillenmesi sonucu anüler dilatasyon ve triküspit yetersizliği gelişir. Ancak çoğunlukla kompensatuvar mekanizma yetersiz kalır. Sağ ventrikül uzun süreli basınç yükselmesine dayanıklı olmadığından, miyositlerde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olur. Sonuç olarak kontraktilesi azalır, sağ ventrikül dilate olur ve sonuçta sağ ventrikül yetmezliği gelişir. Netice olarak, azalan kardiyak output ve venöz yatakta göllenme sonucu, egzersiz kapasitesinde azalma ve ödem meydana gelir (16).

D. Tanı

1. Klinik Tanı

Pulmoner hipertansiyon hastalarında semptomlar nonspesifiktir ve erken dönemde herhangi bir belirti göstermeyebilir. Semptomların hastalığa özgül olmaması, erken dönemde sadece eforla semptom varlığı hasta başvurusunda ve tanıda gecikmeye neden olmaktadır (7). Pulmoner hipertansiyonda semptomların başlamasından tanıya kadar geçen ortalama süre ortalama 2,06 yıldır. Bu nedenle pulmoner hipertansiyon tanısında klinik şüphe önemlidir. Ailede pulmoner hipertansiyon varlığı, iştah baskılayıcı ilaç kullanma öyküsü, DVT veya pulmoner tromboemboli öyküsü, altta yatan akciğer hastalığı, HIV enfeksiyonu varlığı, bilinen karaciğer hastalığının varlığında klinik olarak pulmoner hipertansiyondan şüphelenilmelidir (1).

PH hastalarında en sık ve en önemli başvuru semptomu nefes darlığıdır. Nefes darlığı erken evrelerde efor sırasında gelişirken, ileri evrelerde istirahatte bile ortaya çıkar. Stres veya egzersiz sırasında pulmoner arteriyollerdeki obstrüksiyon sonucu kardiyak debide azalma nefes darlığı gelişiminden sorumludur. Nefes darlığı dışında halsizlik, yorgunluk, göğüs ağrısı, çarpıntı ve nadiren senkop eşlik edebilir. Senkop olumsuz prognoz göstergesi olup, efor sırasında kardiyak debi yetersizliği ve kardiyak aritmilere bağlıdır. Sol kalp yetmezliği ve pulmoner konjesyona bağlı olarak ortopne ve paroksizmal noktürnal dispne görülebilir.

Fizik muayene tamamen normal bulunabileceği gibi hastalığın ileri evresinde sağ kalp yetmezliği gelişen hastalarda pretibial ödem, asit, juguler venöz dolgun-

luk ve yüzde pletore görülebilir. Kardiyak muayenede S2 pulmoner komponentinde sertleşme (en sık bulgu), sağ ventrikül S3 ve triküspit yetersizliğine bağlı sol alt sternal kenarda pansistolik üfürüm tespit edilebilir (17). Solunum sistemi muayenesi genellikle normaldir ancak grup 2 (sol kalp yetmezliğine bağlı) PH'de konjesyona bağlı raller işitilebileceği gibi, grup 3 (akciğer hastalıklarına bağlı) PH'de hava yolu darlığı eşlik ediyorsa ronküs, parankimal hastalıklara bağlı olarak velkro raller işitilebilir. Sklerodaktili, Raynaud fenomeni ve dijital ülserlerin varlığı sklerodermayı akla getirmelidir (1).

2. Elektrokardiyogram ve Ekokardiyografi

Elektrokardiyogram (EKG), PH tanısını destekleyebilir ancak normal olması PH'yi dışlamaz. Hastalığın ileri aşamasında bulguların görülme ihtimali artar. P pulmonale, sağ eksen sapması, sağ ventrikül hipertrofisi, sağ dal bloğu, QTc uzaması gibi bulgular izlenebilir. QRS genişlemesi ve QTc uzaması ağır hastalığı akla getirmelidir. İleri evre hastalıkta supraventriküler aritmiler ve atriyal flutter görülebilir (1).

Ekokardiyografi (EKO), PH tanısından şüphelendiren ilk testlerden biridir. PH'nin kalp üzerine etkilerini değerlendirmede ve pulmoner arter basıncını tahmin etmekte kullanılır. Kolay uygulanabilen ve non invazif bir test olan EKO ile pulmoner HT olasılığı değerlendirilir (**Tablo 5**). Sistolik PAB hesaplanmasında, sağ atriyum basıncı göz önünde bulundurularak, zirve triküspit akım hızı esas alınır. Ayrıca triküspit yetersizlik akım hızı yanı sıra PH düşündürülen diğer EKO bulguları da değerlendirilir (**Tablo 6**).

3. Radyolojik Tanı

Radyolojik görüntüleme klinik ve fonksiyonel değerlendirmeye ek olarak PH tanısının da önemli rol oynar.

Zirve triküspit yetersizlik akım hızı (m/s)	Diğer EKO PH bulguları	Ekokardiyografik olarak PH olasılığı
≤2.8 ya da ölçülemeyen	Yok	Düşük
≤2.8 ya da ölçülemeyen	Var	Orta
2.9–3.4	Yok	
2.9–3.4	Var	Yüksek
>3.4	Gerekli değil	

Tablo 6: Triküspit yetersizlik akım hızına ek olarak PH'yi düşündüren EKO bulguları

A: Ventriküler	B: Pulmoner artera	C: Vena cava inferior ve sağ atriya
Sağ ventrikül / sol ventrikül bazal çap oranı >1.0	Sağ ventrikül çıkış akımı Doppler hızlanma zamanı <105 m/sn ve/veya midsistolik çentiklenme	Azalmış inspiratuar kolapsla birlikte inferior vena cava çapı >21 mm, (bir burun çekmeyle <%50 ya da sessiz solunumla <%20)
İntraventriküler septumun düzleşmesi (Sol ventrikül eksantrite indeksi sistol ve/veya diyastolde >1.1)	Erken diyastolik pulmoner yetersizlik akım hızı >2.2 m/sn	Sağ atriya alanı (sistol sonu) >18 cm ²
	PA çapı >25 mm	
(a: EKO bulgularına göre olasılık düzeyini değiştirmek için, listedeki en az farklı 2 kategoriden (A/B/C) bulgular mevcut olmalıdır).		

Akciğer Grafisi

Göğüs radyografisi PH'nin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Akciğer grafisinde santral pulmoner arterlerde genişleme buna karşılık periferde bu vasküler yapılarda periferde ani olarak daralma (budanmış ağaç görünümü) izlenir. Santral pulmoner arter çapı PH açısından uyarıcı olmalıdır. Sağ hilusta interlober arter çapının kadınlarda 15 mm, erkeklerde ise 16 mm üzerinde olması PH lehine değerlendirilir (18). Kardiyak silüetin genişlemesi ve lateral radyografide retrosternal açık alanın obliterasyonu ile ileri evrelerde sağ ventrikül genişlemesi görülür. Sağ kalp sınırı sağ atriyal genişleme nedeniyle belirgindir. Normal bir akciğer grafisi özellikle hafif hastalığı olan hastalarda PH'ı dışlamamaktadır (1).

Göğüs radyografisi ayrıca amfizem, diffüz parankimal akciğer hastalığı, göğüs duvarı deformateleri ve sol kalp hastalığı gibi PH nedenlerinin tanısında da yararlıdır. Sol kalp hastalıklarına bağlı PH'da venöz konjesyona ait bulgular izlenirken, akciğer hastalıklarına bağlı PH'da KOAH'ta; diyaframda düzleşme, retrosternal havalanma artışı, kostalarda paralelleşme, parankimde havalanma artışı, diffüz parankimal hastalıklarda intersitisyel/retiküler/nodüler dansite artışları, KTEPH'de fokal oligemi (Westermarck işareti) ve pulmoner infarkta bağlı Hampton hörgücü görülebilir (18).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi incelemesi vasküler, parankimal, kardiyak ve mediastinal anor-

mallikler hakkında bilgi veren, kolay uygulanabilen bir tetkiktir. Pulmoner arterde veya sağ ventrikülde genişleme PH açısından yol göstericidir.

Santral pulmoner arterlerin dilatasyonu PH'nin ortak bir özelliğidir. Ana pulmoner arter (APA) çapının >29 mm olması, %89 özgüllük ve %97 pozitif prediktif değere sahiptir. Aynı aksiyal planda APA'nın asendan aort çapına oranının ≥ 1 olması (özellikle <50 yaş ve aort ektazisi olmayan hastalarda) PH için tanısaldır. Dilate APA ile birlikte üç veya dört lobda segmental arter-bronş çapı oranının $>1:1$ olması PH tanısında neredeyse %100 özgüllüğe sahiptir. Aortik ark seviyesinde görülebilen ana pulmoner arter yumurta ve muz işareti olarak tanımlanmıştır (18).

KTPEH'in radyolojik bulguları arasında APA'nın düzensiz genişlemesi, ağlar, bantlar, intimal düzensizlikler, geniş açılı trombüs, kalsifikasyonlar, ani kesikler, kese oluşumu, stenoz ve post-stenotik dilatasyon yer alır. Aynı zamanda fokal atelektazi, pulmoner infarkt, plevral kalınlaşma ve mozaik atenüasyon gibi parankimal bulgular da görülebilir (18).

Kardiyak bulgularda, aksiyel planda sağ ventrikül hipertrofisi (duvar kalınlığı >4 mm) vesağ ventrikül dilatasyonu (Sağ V / Sol V oranı >1) görülebilir. Ayrıca, PH'de eşlik edebilen ve hastalık kötüleşmesini gösteren perikardiyal efüzyon da görülebilir (19).

Yüksek çözünürlüklü toraks BT (YÇBT) özellikle KOAH ve akciğer parankimal hastalıkları gibi olmak üzere grup 3 ve grup 5 PH'nin tanısında yardımcıdır. Ayrıca PAH ayırıcı tanısında ipuçları sağlayabilir, örneğin özofagus dilatasyonu varlığı akciğer hastalığı ve PH nedeni olarak sklerodermayı düşündürülebilir (18). Radyolojik olarak septal çizgiler, mediastinal lenf nodları ve/veya sentrilobular buzlu cam/nodül varlığı PAH hastalarında pulmoner venöz ve kapiller tutulum açısından şüphe uyandırmalıdır (4).

Yeni modalitelerden olan dual enerji BT pulmoner vasküler yatağın morfolojik görünümünü ve perfüzyon anomalilerinin görüntülenmesini sağlar. KTEPH hastalarında perfüzyon defektlerini göstermek açısından V/Q sintigrafisi ile korele olduğu gösterilmiştir. Akciğerde parankim ve vasküler yapıların birlikte değerlendirilmesini sağlaması açısından umut vaat etmektedir (17).

Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntülemesi

Kardiyak MR hem anatomik hem fonksiyonel değerlendirmeye olanak sağlayan, tekrarlanabilir bir yöntemdir. Sağ ventrikül boyutları, şekil ve işlevi, duvar hareket anormallikleri, ventrikül hacimleri, ejeksiyon fraksiyonu ve miyokard kitlesi değerlendirilebilir (20). Tanıda ≥ 29 mm APA çapı veya APA/asendan aort çapı oranı >1 olması anlamlıdır. Sağ ventrikül/sol ventrikül çapı >1 olması sağ ventrikül dilatasyonunu, sağ ventrikül duvar kalınlığının >4 mm olması sağ ventrikül hipertrofisini gösterir.

Septumda düzleşme ve sistolde sol ventriküle doğru eğilme izlenir. Sonuç olarak, sol ventrikül D şeklinde olur ve sağ ventrikül ilerleyici olarak konsantrik hale gelir (18).

Akciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde MR öncelikli değildir ancak vasküler hastalıkların tanısında kullanılabilir. KTEPH'de, MR'da ağ yapılar, bantlar, düzensizlikler, daralma, obstrüksiyon ve post-stenotik dilatasyon alanları görülebilir. Perfüzyon MR, perfüzyon defektlerini gösterebilir ve V/Q sintigrafisiyle korelasyonu iyidir (21).

MR, prognostik faktörlerin değerlendirilmesi ve risk tahmininde de yarar sağlar. Örneğin, geç godolinyum tutulumunun artışı, sağ ventrikül hacmi, disfonksiyonu ve remodelingi ile korelasyon gösterir ve kötü prognoz kriteridir (18). Sağ ventrikül strain (gerginlik) değerlendirmesi de bölgesel miyokard fonksiyonlarını göstermesi açısından önemlidir ve EKO ile olduğu gibi son yıllarda MR ile de değerlendirilebildiği ve prognoz öngörmek açısından önemli olduğu ifade edilmektedir (17).

MR, radyasyon içermemesi açısından avantajlı olması yanısıra pahalı oluşu, pacemaker cihazı ve bazı metalik implant olan hastalarda ve klostrofobik hastalarda kullanılamaması nedeniyle bazı dezavantajlara sahiptir.

4. Nükleer Değerlendirme

Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi (V/Q)

Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi KTEPH tanısında sıklıkla kullanılmaktadır. KTEPH'i IPAH'dan ayırt etmede duyarlılığı %90-100 ve özgüllüğü %94-100'dür (18). KTEPH tanısı, ventilasyon normalken bir veya daha fazla segmental veya daha büyük uyumsuz perfüzyon defekti olduğunda konulur. Düşük olasılık veya normal V/Q taraması, %100'e varan duyarlılık ve özgüllükle KTEPH'i dışlar (22).

18F-FDG PET-BT

PH'in değerlendirilmesinde 18F-FDG PET'in sınırlı bir rolü vardır. Özellikle PET-BT'de yüksek tutulum izlenebilen pulmoner sarkom ve Takayasu arteritini KTEPH'den ayırt etmede yardımcıdır (18). IPAH'lı hastalarda, sağ ventrikül miyokardında ve aynı zamanda akciğerlerde yüksek FDG tutulumu gösterilmiştir (22).

5. Solunum Fonksiyon Testleri ve Arter Kan Gazı

Solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazı bulguları, altta yatan hava yolu ya da akciğer parankim hastalığının tabloya katkısı konusunda fikir verir. PAH hastalarında genellikle hastalığın ağırlık derecesine bağlı olarak akciğer volümlerinde hafif azalma mevcuttur (1). Karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO) genellikle düşmüştür. İstirahatte alveoler hiperventilasyon nedeniyle, PaO₂ normal ya da hafif düşüktür,

PaCO₂ ise azalmıştır (23). Difüzyon testinde belirgin azalma ve egzersizde ciddi hipoksemi PVOD/PCH açısından şüphe uyandırmalıdır (17).

Grup 3 PH nedenlerinden KOAH'ta geri dönüşsüz hava yolu obstrüksiyonu, rezidüel volüm artışı, DLCO değerinde düşme görülürken, interstisyel hastalıklarda restriktif solunum testi, total akciğer kapasitesinde azalma ve DLCO düşüşü görülür.

PH hastalarında kardiyopulmoner egzersiz testi, altta yatan kardiyopulmoner etkilenmenin patofizyolojisini aydınlatmak, fonksiyonel etkilenmenin ağırlığını ortaya koyarak prognoz değerlendirmesi yapmak, tedavi yanıtını değerlendirmek ve PAH gelişme riski olan semptomatik hastalarda egzersiz kısıtlılığının etyolojisini belirlemek için kullanılabilir. Maksimal oksijen uptake değerinin (VO₂max) düşük, dakika ventilasyonu/CO₂ üretim oranının yüksek bulunması pulmoner vasküler hastalığı daha ön planda düşündürür (17).

6. Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite Testi

Sağ kalp kateterizasyonu (SKK) pulmoner hipertansiyonun tanısı ve sınıflandırılması için altın standarttır (24). Ekokardiyografide orta veya yüksek olasılıklı hastalarda, diğer non-invazif çalışmalarda belirsiz olgularda ve yüksek klinik şüphe sahip hastalarda PH tanısı için kullanılır (22). SKK ayrıca, prognozu belirlemede ve tedaviye yanıtı öngörmede PH'nin şiddetini değerlendirmede yardımcı olur (25).

Vazoreaktivite testi; SKK sırasında pulmoner vazodilatör yanıtın akut olarak değerlendirilmesidir. İPAH, kalıtsal PAH ya da ilaca bağlı PAH tanılı hastalar için yapılması önerilmektedir. Pozitif akut yanıt; kalp debisinin arttığı ya da değişmediği durumlarda, ortalama PAB'in ≥ 10 mmHg azalarak, mutlak ortalama PAB'in ≤ 40 mmHg değerine ulaşması olarak tanımlanır (1). İPAH'lı hastaların ancak %10'unda vazoreaktivite testi pozitif bulunmaktadır. Vazoreaktif saptanan olgulara yüksek doz kalsiyum kanal blokleri tedavisi başlanmalıdır. Vazoreaktivite testi için standart uygulama inhale nitrik oksit (NO) kullanımındır. Ancak iv epoprostenol, iv adenozin ya da inhale iloprost da kullanılabilir (Tablo 7). Kalsiyum kanal blokleri, ok-

Tablo 7: Vazoreaktivite testinde kullanılan ajanlar

İlaç	Uygulama şekli	Yarılanma ömrü	Doz	Süre
Nitrik oksit	İnhale	15-30 sn	10-20 ppm	5 dk
Epoprostenol	İntra venöz	3 dk	2-12 ng/kg/dk	10 dk
Adenozin	İntra venöz	5-10 sn	50-350 μ g/kg/dk	2 dk
İloprost	İnhale	30	dk	5-20

sijen, fosfodiesteraz 5 inhibitörleri ya da diğer vazodilatörlerin vazoreaktivite testi için kullanımı önerilmez.

7. Kan Tetkikleri ve İmmünoloji

Kan tetkikleri PH tanısı koydurmaz fakat PH tiplerinin etyolojisinin aydınlatılmasında yardımcıdır. Bütün hastalarda rutin biyokimya tetkikleri, hemogram ve tiroid fonksiyon testleri istenmelidir. Altta yatan bağ dokusu hastalığını değerlendirmek için romatolojik belirteçler bakılmalı, HIV için serolojik inceleme yapılmalıdır. KTEPH şüpheli hastalarda lupus antikoagülanı, anti kardiyolipin antikor ve trombofili paneli bakılmalıdır. N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-pro BNP), PH hastalarında yükselmiş bulunabilir ve risk öngörmede faydalıdır (1,17).

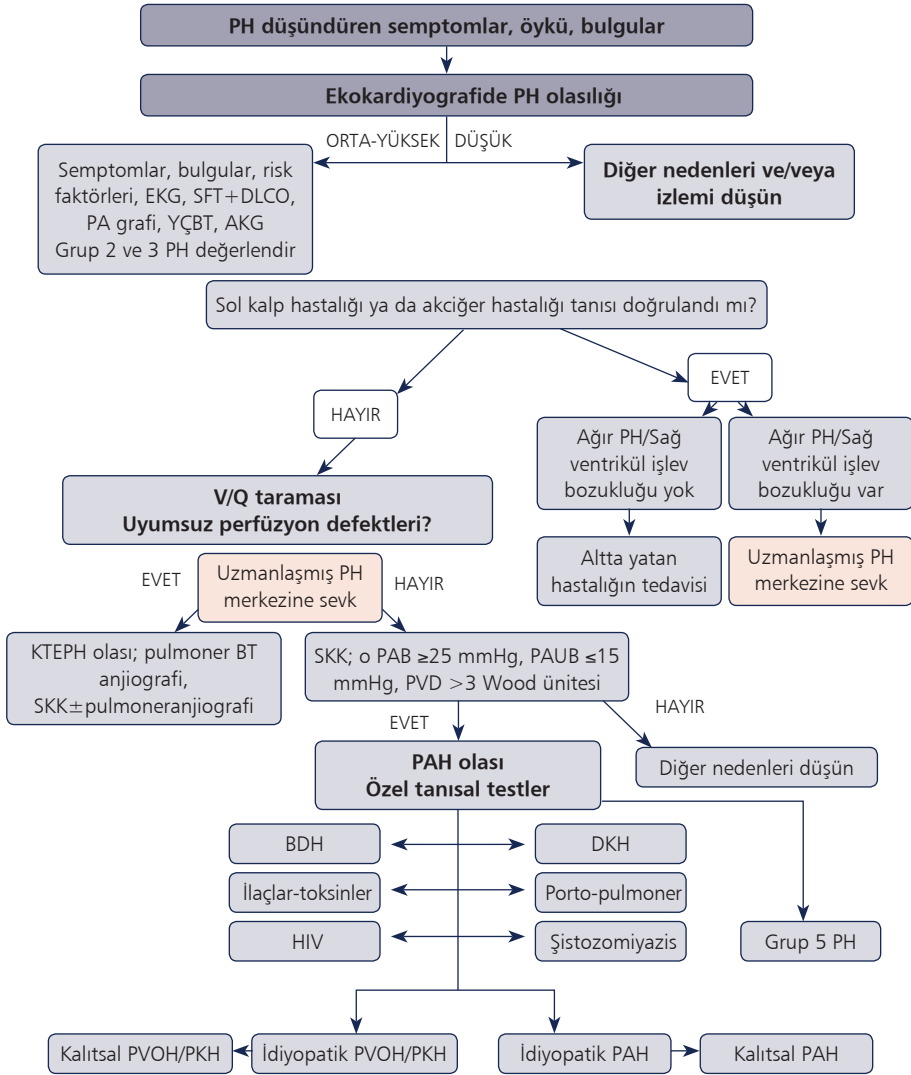
8. Genetik Testler

Tüm idiopatik, ailesel, ilaç veya toksinlere bağlı PAH hastalarına ve asemptomatik dahi olsalar genetik mutasyon izlenen hastaların birinci derece yakınlarına genetik danışmanlık ve tarama yapılması, mutasyon tespit edilen hastaların ise PAH açısından ileri tetkiklerinin değerlendirilmesi önerilmektedir (17).

E. Tanısal Algoritma

Pulmoner HT tanısal algoritması klinik PH kuşkusu ve EKO ile PH uyumlu bulguların saptanmasıyla başlar (**Şekil 2**). Transtorasik ekokardiyografide orta ya da yüksek PH olasılığı saptanırsa; öncelikle sık rastlanan grup 2 ve grup 3 PH olasılığı değerlendirilir. Ekokardiyografi, PH değerlendirmesi açısından en önemli tarama aracı olmasının yanı sıra grup 2 PH değerlendirilmesinde de yararlıdır. Akciğer grafisi, toraks BT, solunum fonksiyon testleri ve uyku çalışmaları pulmoner ve hipoksik bozuklukları değerlendirmek için yapılırken KTEPH'yi değerlendirmek için V/Q taraması ve/veya BT anjiyo kullanılır. Grup 1 PAH veya grup 5 PH ayırıcı tanısı için HIV testi, otoantikolar ve karaciğer fonksiyon testleri dahil olmak üzere seroloji kullanılır. Bütün bu koşullar dışlandığında, İPAH tanısı konulabilir.

Tanısal algoritma 6. Pulmoner Hipertansiyon Dünya Sempozyumu'nda modifiye edilmiş ve PH uzman merkezi dışında ve PH uzman merkezinde pulmoner hipertansiyon tanı yaklaşımı olmak üzere ikiye ayrılmıştır. PH uzman merkezi dışında yapılan değerlendirmede ekokardiyografik olarak orta veya yüksek şüphesi olan bazı hastalarınağer PAH açısından yüksek riskli olarak değerlendiriliyorsa hızlıca uzman merkezlere yönlendirilmeleri önerisi yer almaktadır. Daha sonra PH sık nedenleri olan KTEPH, sol kalp ve akciğer hastalıklarının tanısı için değerlendirme önerilmekte, bu



Şekil 2: Pulmoner hipertansiyon tanı algoritması.

aşamadan sonra nadir PH nedenleri için hastanın uzman merkeze yönlendirilmesi önerisi vurgulanmaktadır (17).

Grup 1 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon, istirahatte sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının ≥ 25 mmHg bulunması olarak tanımlanır. Pulmoner ar-

teriyel hipertansiyon (PAH) ise hemodinamik olarak pulmoner arteriyel uç basıncın (PKUB) ≤ 15 mmHg ve pulmoner vasküler direncin (PVR) >3 WU bulunduğu prekapiller pulmoner hipertansiyondur. PAH tanısı için akciğer hastalıkları, tromboembolik PH gibi diğer prekapiller PH nedenleri ekarte edilmiş olmalıdır (1). PAH tanımında PVR kriterinin bulunması, PAH patofizyolojisinde vasküler direncin önemini belirtiyor olmasının yanı sıra hastalık tanısının konması için sağ kalp kateterizasyonu yapılmasının zorunlu olduğunu vurgulamaktadır (3).

Yukarıda da ifade edildiği gibi 6. Pulmoner Hipertansiyon Dünya Sempozyumunda sağlıklı bireylerde normal basınç aralığına ilişkin kanıtlar nedeniyle PH tanımı için $\text{oPAB} >20$ mmHg değerinin sınır olarak alınması önerilmiştir. Fakat bu bölümün yazılması sırasında güncel PH kılavuzlarında sınır değer ≥ 25 mmHg olarak alındığı, tedaviye ve sağ kalıma ilişkin kanıtlar bu sınır değer üzerinden değerlendirildiği için buradaki tanımda $\text{oPAB} \geq 25$ mmHg değerinin korunması uygun görülmüştür.

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Pulmoner arteriyel hipertansiyon sıklığı ve sağ kalımını belirlemek için birçok uluslar arası kayıt çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalar ışığında PAH insidansının yılda 5-10 vaka/milyon, prevalansının ise yılda 15-60 vaka/milyon olduğu ortaya konmuştur (1). PAH kayıt çalışmalarının ilki olan US National Institute of Health (NIH) kayıt çalışması 1981 yılında yapılmıştır. Bu tarihten günümüze 11 önemli kayıt çalışması tamamlanmış olup zaman içerisinde PAH epidemiyolojisinde bazı farklılıklar dikkati çekmektedir. İlk kayıt çalışmasında PAH için ortalama yaş 30'lu yaşlar olup ortalama sağ kalım 2.8 yıl olarak bildirilmiştir. Günümüz kayıt çalışmalarında ise ortalama yaşın beşinci dekatlara kaydığı ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri sayesinde sağ kalımın arttığı ortaya konmuştur (26) **(Tablo 8)**.

PAH kayıt çalışmalarında tüm PAH nedenleri arasında en sık görülen idiopatik PAH olup bağ doku hastalığı ile komplike PAH (BDH-PAH) sıklığının ikinci sırada yer aldığı görülmektedir. BDH-PAH tüm vakaların yaklaşık %25 kadarını oluştururken, altta yatan BDH arasında sistemik skleroz %75 ile ilk sırada yer almaktadır. Bunu SLE (%8-19), karma bağ dokusu hastalığı (KBDH) (%8-9), romatoid artrit (RA) (%3-5), polidermatomyozit (%4) ve Sjögren (%1) takip etmektedir (27). Çalışmalarda kullanılan tanı yöntemine ve hastalık tanımına göre değişmekle birlikte sklerodermada PAH sıklığı %5-12 arasında bildirilmektedir (28,29). Sınırlı sklerodermada (CREST sendromu: kalsinozis, Reynoud fenomeni, özafagus disfonksiyonu, sklerodaktili, tenosinoviyozis) PAH sıklığı daha yüksektir (30).

PAH gelişimi için risk faktörleri arasında BMPR2 gen mutasyonu başta olmak üzere bazı genetik faktörler, ilaç ve toksinler yer almaktadır. Grup 1 PH sınıflama-

Tablo 8: PAH kayıt çalışmaları (26)

Kayıt çalışması	Çalışma popülasyonu	Çalışma dizaynı ve yılı	Hasta sayısı	İnsidans/Prevelans (milyon)	PAH etyolojisi
US NIH	IPAH	Prospektif, 1981-85	187	Veri yok	Veri yok
US PHC	Grup 1 PH, yaş > 18	Retrospektif, 1982-2004 Prospektif, 2004-6	578	Veri yok	IPAH %48, BDH %30, DKH %23
İskoç- SMR	Grup 1 PH, 16-65 yaş	Retrospektif, 1986-2001	374	PAH 7.6/26 vaka IPAH 2.6/9 vaka	IPAH %47, BDH %30, DKH %23
Fransız	Grup 1 PH, yaş > 18	Prospektif, 2002-3	674	PAH 2.4/15 vaka IPAH 1/5.9 vaka	IPAH %39, BDH %15, DKH %11
Çin	IPAH, HPAH	Prospektif, 1999- 2004	72	Veri yok	Veri yok
REVEAL	Grup 1 PH	Prospektif, 2006-9	3515	PAH 2/10.6 vaka IPAH 0.9 vaka	IPAH %46, BDH %25, DKH %10
İspanyol	Grup 1 PH, KTEPH yaş > 14	Retrospektif, 1998-2006 Prospektif, 2007-8	1028	PAH 3.2/16 vaka IPAH 1.2/4.6 vaka	IPAH %30, BDH %15, DKH %16
İngiliz	IPAH, HPAH, anoreksijen PAH	Prospektif, 2001-9	482	1.1/6.6 vaka	Veri yok
Yeni Çin kayıt	Grup 1 PH, yaş > 18	Prospektif, 2008-11	956	Veri yok	IPAH %35, BDH %19, DKH %43
Mayo	Grup 1 PH	Prospektif, 1995-2004	484	Veri yok	IPAH ve HPAH %56, BDH %24, Diğer %20
COMPERA	IPAH yaş > 18	Prospektif, 2007-11	587	Veri yok	IPAH %100

NIH: National Institute of Health (Ulusal Sağlık Enstitüsü); PHC: Pulmonary Hypertension Connection (Pulmoner Hipertansiyon Bağlantısı); SMR: Scottish Morbidity Record (İsko. Morbidite Kaydı); IPAH: İdiopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon; HPAH: Herediter Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon; KTEPH: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon; PH: Pulmoner Hipertansiyon; PAH: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon; BDH: Bağ Doku Hastalığı; DKH: Doğumsal Kalp Hastalığı.

sında yer alan baş dokusu hastalıkları, HIV enfeksiyonu, doğumsal kalp hastalıkları, portal hipertansiyon ve şistozomiyaz enfeksiyonu gibi PAH ile ilişkili durumlarda da PAH sıklığı artmış bulunur (1,31,32).

PH mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Tüm klinik gruplarda pulmoner hipertansiyon varlığı sağ kalımı olumsuz etkiler. Bununla birlikte son 30 yılda PAH hastalarında yaşam beklentisi ilk kayıt çalışmalarına göre belirgin artmıştır. İlk kayıt çalışmalarında üç yıllık sağ kalım %40 olarak bildirilirken yakın zamanda yapılan kayıt çalışmalarında %70-80 oranında bulunmaktadır (7,26).

Grup 1 PH nedenleri arasında sağ kalım farklılıklar göstermektedir. İPAH sağ kalımı BDH-PAH hastalarına daha iyi olmakla beraber en iyi sağ kalımın doğumsal kalp hastalıklarına bağlı PH hastalarında olduğu bilinmektedir. En kötü prognoz ise halen etkin bir tedavileri olmadığı için Pulmoner Venoklüzif Hastalık (PVOD) ve Pulmoner Kapiller Hemanjiomatozis (PCH) hastalarında izlenmekte ve bu hastaların transplantasyona yönlendirilmeleri önerilmektedir (1).

Klinik

PAH hastalarında hastalığın ciddiyeti, iyileşmekte olan, stabil veya progrese hastalık olup olmadığı konusunda bilgi veren ayrıntılı bir klinik değerlendirme, en önemli değerlendirme araçlarından biridir. Takipte egzersiz kapasitesinde değişme, göğüs ağrısı, hemoptizi veya senkop gibi yakınmaların eklenmesi, sağ kalp yetmezliği bulgularının izlenmesi hastalık progresyonu açısından önemlidir (1). Hastalarda en sık ve en önemli yakınma nefes darlığıdır. Buna halsizlik, göğüs ağrısı ve nadiren senkop eşlik edebilir. Fizik muayene tamamen normal bulunabileceği gibi sağ kalp yetmezliği gelişen hastalarda ödem, asit, juguler venöz dolgunluk gibi bulgular ve kardiyak muayenede S2 pulmoner komponentinde sertleşme, sağ ventriküler S3 ve triküspit yetersizlik üfürümü tespit edilebilir (33,34).

Hastaların fonksiyonel değerlendirilmesi için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması kullanılmaktadır (**Tablo 9**). PAH risk değerlendirmesinde fonksiyonel sınıf önemli bir parametre olup tanı anında veya takipte fonksiyonel sınıf III ve/veya IV bulunan hastaların mortalite riskleri yüksektir (1).

Klinik semptom ve fizik muayene bulguları ile pulmoner hipertansiyon düşünülen bir hastada ilk yapılması gereken non-invazif tetkik ekokardiyografi (EKO) olmalıdır. EKO bulguları PH için orta veya yüksek riskli bulunursa öncelikle grup 2 ve 3 PH araştırılmalı, V/Q sintigrafisi ile KTEPH olasılığı değerlendirilmelidir. PH şüphesi olan hastalarda ekokardiyografik olarak PH olasılığının değerlendirilmesi **Tablo 5**'te verilmiştir.

PAH tanısı için altın standart sağ kalp kateterizasyonudur. Bu şekilde PH tanısı doğrulanabilir, pre-post kapiller PH ayrımı yapılabilir ve vazoreaktivite değerlendirilir.

Tablo 9: DSÖ fonksiyonel sınıf değerlendirmesi

Sınıf 1	Pulmoner hipertansiyona bağlı fiziksel aktivite kısıtlanması olmayan hastalar. Olağan fiziksel aktiviteler nefes darlığı, halsizlik, göğüs ağrısı veya bayılma hissine neden olmaz.
Sınıf 2	Pulmoner hipertansiyona bağlı hafif derecede fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar. Hasta dinlenirken rahattır fakat olağan fiziksel aktiviteler sırasında nefes darlığı, halsizlik, göğüs ağrısı veya bayılma hissi gelişir.
Sınıf 3	Pulmoner hipertansiyona bağlı belirgin fiziksel aktivite kısıtlanması olan hastalar. Hasta dinlenirken rahattır fakat olağan düzeyden daha hafif fiziksel aktiviteler sırasında nefes darlığı, halsizlik, göğüs ağrısı veya bayılma hissi gelişir.
Sınıf 4	Pulmoner hipertansiyonu olan herhangi bir fiziksel aktiviteyi yerine getiremeyen hastalar. Nefes darlığı ve/veya halsizlik istirahatte bile bulunabilir. Genellikle sağ kalp yetmezliği bulguları mevcuttur.

riilebilir. Tanı doğrulandıktan sonra, PH gelişiminden sorumlu olan asıl etyolojiye göre klinik sınıflama, fonksiyonel ve hemodinamik etkilenmeye göre PH ağırlığı ve risk değerlendirmesi yapılmalıdır (**Şekil 2**) (1). PH tanısında kullanılan tanı yöntemleri **Tablo 10'**da gösterilmiştir.

PH klinik sınıflamasının yapılması, tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından çok önemlidir. Bağ doku hastalığı ile ilişkili PH yaklaşımında, grup 3 olarak değerlendirilen interstisyel tutulumla bağlı PH ile vaskülopatiye bağlı gelişen grup 1 PAH ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Solunum fonksiyon testlerinde restriksiyonun izlendiği (FVC ve/veya TLC <%60) ve ortalama pulmoner arter basıncının 35 mmHg'dan düşük bulunduğu durumlarda pulmoner hipertansiyonun bağ doku hastalığının interstisyel tutulumuna bağlı olma olasılığı yüksektir (33).

Tarama

Konjenital kalp hastalıkları, bağ dokusu hastalıkları, HIV ve porto-pulmoner hipertansiyon hastaları PH gelişimi açısından yüksek risklidir ve son dünya sempozyumunda bu hasta gruplarının aktif olarak taranması önerilmiştir (17).

Skleroderma ile ilişkili PAH tanısı konan hastaların çoğunun fonksiyonel sınıf III ve IV hastalar olması, hastalığın erken tanısı için aktif tarama yapılmasının sürviye katkısı olabileceği düşüncesine yol açmıştır (34). Aktif taramanın sağ kalıma etkisini değerlendirmek üzere, Fransız PAH kayıt çalışması ile sklerodermada PAH taraması yapılan ItinerAIR kohortları karşılaştırılmış ve 5 ve 8 yıllık sağ kalım rutin takip hastalarında %25 ve %17 bulunurken, aktif tarama yapılan grupta %73 ve %64 olarak tespit edilmiştir (35).

Tablo 10: PAH şüphesi olan hastalarda kullanılan tanı yöntemleri

Tetkik	Yorum
EKG	Sağ yüklenme bulguları, iskemik değişiklikler Normal olması PH ekarte ettirmez
Akciğer grafisi	Pulmoner arter ve/veya sağ boşluklarda genişleme Normal olması PH ekarte ettirmez
Bilgisayarlı tomografi	Pulmoner arter ve sağ boşluklarda genişleme KTEPH; mozaik perfüzyon, tromboemboli bulguları Parankim tutulumu; interstisyel izlerde artış PVOH; Lenf nodu, buzlu cam
V/Q Sintigrafisi	Segmental perfüzyon defektlere, ventilasyon normal KTEPH tanısında önemli
Solunum Fonksiyon Testi	İzole DLCO azalması Parankim tutulumu; volümlerde azalma
Arter Kan Gazı	Hipoksemi
Egzersiz Testleri	Egzersizde desatürasyon 6 dakika yürüme mesafesi
BNP, N-terminal proBNP	PAH ve sol kalp yetmezliğinde yüksek
Ekokardiyografi	Tarama açısından önemli Sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliği, sağ boşluklarda genişleme
Sağ Kalp Kateterizasyonu	Tanının doğrulanması için gerekli

**EKG: Elektrokardiyografi; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; PVOH: Pulmoner veno-oklüzif hastalık; V/Q: Ventilasyon/Perfüzyon; DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi; BNP: Brain natriüretik peptid.*

Tarama metotlarının iki aşamalı olarak kombine edildiği ve tüm vakaların SKK ile doğrulandığı önemli klinik çalışmalardan biri olan DETECT çalışmasında; ilk aşamada telenjiyektazi, antrisentromer antikor, EKG de sağ aks deviasyonu varlığı, FVC/DLCO oranının >1.6 olması, ürik asit ve NT-proBNP seviyeleri değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeden sonra, triküspit yetersizlik akımı ve sağ atrium alanı gibi EKO bulgularına göre SKK için yönlendirilen hastalarda yanlış tanı oranlarının %4'e kadar azalmış olduğu gösterilmiştir (36). PAH görülme sıklığı skleroderma kadar yüksek olmadığı için diğer bağ dokusu hastalıklarında aktif tarama önerilmemektedir (1).

Semptomatik herediter hemorajik telenjiyektazi (HHT) tanılı hastalarda, kalp yetmezliği veya hepatik arterio-venöz malformasyonu olanlarda ya da HHT aile öyküsü olanlarda genetik tarama ve EKO ile PH değerlendirmesi önerilmektedir (17).

Tüm portal HT hastalarında EKO ile tarama yapılması eğer EKO'da PH şüphesi varsa sağ kalp kateterizasyonu açısından değerlendirilerek PAH uzman merkeze sevk edilmesi önerilmektedir (17).

Doğumsal kalp hastalıklarında ise defektin düzeltilmesinden sonra hastaların post-op 3. ve 6. ayda ve sonraki kardiyak takipleri boyunca PAH gelişimi açısından klinik ve ekokardiyografik olarak taranması önerilir (17).

Risk Değerlendirmesi

Pulmoner hipertansiyon tanısı kesinleştirildikten ve klinik sınıf belirlendikten sonra hastalığın ağırlığının değerlendirilmesi gerekir. Böylelikle hastalığın prognozunu öngörmek ve tedavi yöntemi ve yoğunluğuna karar vermek mümkündür. ESC/ERS kılavuzu klinik semptom ve bulguların, egzersiz kapasitesinin, biyobelirteçlerin, EKO bulguları ve hemodinamik verilerin birlikte değerlendirildiği risk değerlendirme yöntemini önermektedir (**Tablo 11**) (1). Prognoz ile ilgili bilgi sağlayabilecek geçerli ve güvenilir tek bir parametre olmadığı için birleşik risk değerlendirmesi yapmak önemlidir (37). Bunların dışında hastanın yaşı, cinsiyeti, komorbiditeleri ve PAH etyolojisi gibi değiştirilemeyen faktörler de PAH prognozunu etkileyen kişisel risk faktörleri arasında yer alır (38,39).

Son yıllarda risk değerlendirme skorlarının sağ kalımı öngörmek açısından etkinliğini değerlendirmek üzere büyük kayıt çalışmalarının verilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmaların üç tanesinde ESC/ERS risk değerlendirme skorları kullanılırken, bir tanesinde ise REVEAL risk değerlendirmesi kullanılmıştır (40-43). Bu çalışmaların sonucunda risk değerlendirmesinin PAH hastalarında sağ kalımı öngörmek için kullanılabileceği ortaya konmuş bununla birlikte tedaviye rağmen düşük risk grubuna ulaşan hasta sayısının hala az olduğuna dikkat çekilmiştir. Ayrıca Fransız kayıt çalışmasında non-invazif parametrelerin kullanıldığı basitleştirilmiş bir risk değerlendirmesi önerilmiş ve bu parametreler ile düşük riskte olan hastalara hemodinamik takip gerekemeyeceği ileri sürülmüştür (42). Yakın zamanda 6 dakika yürüme mesafesi, fonksiyonel sınıf, NT-pro BNP seviyeleri veya sağ atriyum basıncı ve kardiyak indeks veya mikst venöz oksijen seviyesi parametrelerini içeren 4 kategorili basitleştirilmiş risk değerlendirmesi yayınlanmıştır (44).

PAH hastalarında tedavi hedefi hastaları düşük risk grubuna ulaştırmak ve takipte düşük riskte kalmalarını sağlamak olmalıdır. Bu grupta hastaların 5 yıllık mortalite oranları %5'in altındadır. Fonksiyonel sınıf I-II olarak değerlendirilen stabil hastalar, 6 dakika yürüme mesafesi >440 m bulunan ve belirgin sağ yetmezlik bulguları olmayan hastalar düşük risk olarak değerlendirilebilir. Ekokardiyografik olarak sistolik PAB ölçümünün prognostik bir önemi yoktur, takipte artmış bulunması her zaman hastalığın progrese olduğu anlamına gelmez (1).

Tablo 11: ESC/ERS kılavuzu pulmoner arteriyel hipertansiyonda risk değerlendirmesi

Prognoz belirleyicileri (Tahmini 1 yıllık mortalite)	Düşük –risk <%5	Orta-risk %5-10	Yüksek-risk >%10
Sağ kalp yetmezliğinin klinik bulguları	Yok	Yok	Var
Semptomların progresyonu	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Nadiren senkop	Tekrarlayan senkop
WHO fonksiyonel sınıf	I, II	III	IV
6DYT	>440 m	165-440 m	<165 m
Kardiyopulmoner egzersiz testi	Pik VO ₂ > 15 ml/dk/kg (tahm. >%65) VE/VCO ₂ eğim <36	Pik VO ₂ 11-15 ml/dk/kg (tahm. %35-65) VE/VCO ₂ eğim 36-44.9	Pik VO ₂ < 11 ml/dk./kg (tahm. <%35) VE/VCO ₂ ≥45
Kan BNP/NT-proBNP düzeyleri	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/ml	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1400 ng/l
Görüntüleme (EKO, Kardiyak MR)	SA alanı < 18 cm ² Perikardiyal efüzyon yok	SA alanı 18-26 cm ² Perikardiyal efüzyon yok ya da minimal	SA alanı > 26 cm ² Perikardiyal efüzyon var
Hemodinamikler	SAB < 8 mmHg Kardiyak indeks ≥2.5 l/min/m ² SvO ₂ >%65	SAB 8-14 mmHg Kardiyak indeks 2.0-2.4 l/dk./m ² SvO ₂ %60-65	SAB > 14 mmHg Kardiyak indeks <2.0 l/dk./m ² SvO ₂ <%60

WHO: Dünya Sağlık Örgütü; 6DYT: 6 dakika yürüme testi; BNP: Brain Natriüretik Peptid; EKO: Ekokardiyografi; VO₂: Maksimal oksijen tüketimi; VE/VCO₂: Ventilasyon karbondioksit üretim oranı; SA: Sağ atriyum; SAB: Sağ atriyum basıncı.

Tedavi

Geçtiğimiz 20 yıl içerisinde PAH tedavisinde etkili birçok yeni ilaç klinik kullanıma sunulmuştur. Fakat PAH tedavisi sadece ilaç tedavisinden ibaret değildir. Günümüzde PAH tedavi stratejisi çok basamaklı bir yaklaşım içerir ve temelde üç ana gruba ayrılır (1,37):

- Hastanın uzman merkeze yönlendirilmesi, egzersiz önerileri ve rehabilitasyon, doğum kontrol yöntemleri, infeksiyon kontrolü ve aşular, genetik danışma, fizikososyal destek ve antikoagülanlar, diüretikler ve oksijen tedavisinin yer aldığı destek tedavisi bileşenlerini içeren genel tedavi yöntemleri.
- Vazoreaktif hastalarda kalsiyum kanal blokerlerini, diğer hastalarda hedefe yönelik tedavi seçeneklerini içeren ilaç tedavisi.
- Başlangıç tedavisine yanıtı göre kombinasyon tedavisi ve/veya akciğer transplantasyonu seçeneklerini içeren devam tedavisi.

Genel tedavi yöntemlerinde yer alan oksijen tedavisi için hastaların arter kan gazı ile değerlendirilmeleri ve hipoksemi tespit edilirse oksijen tedavisinin planlanması önerilir. Diüretikler sıvı yüklenmesi bulguları olan hastalarda kullanılır. İlk basamakta loop diüretikleri kullanılır, minerolokortikoidler ile kombine edilmeleri de mümkündür. Antikoagülanlar tüm PAH hastalarında kullanılmaz, KTEPH hastalarında ve antikoagülasyon gerektiren komorbid hastalığı olanlarda kullanılmaları önerilmektedir. Solunum rehabilitasyonunun PAH hastalarında yaşam kalitesini iyileştirdiği, egzersiz kapasitesini iyileştirdiği ve kardiyak fonksiyonlarda düzelmeye ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (7).

İdiopatik, herediter ve ilaca bağlı PAH hastalarında sağ kalp kateterizasyonda vazoreaktivite saptandıysa tedaviye kalsiyum kanal blokleri ile başlanması önerilmektedir. Diğer grup 1 PAH hastalarında vazoreaktivite değerlendirilmesi önerilmez. PAH hastalarında kalsiyum kanal blokleri tedavisinden yarar görme olasılığının düşük olduğu ve bu hastaların progresyon açısından yakın takip edilmesi gerektiği unutulmamalıdır (1,7,39). Güncel sınıflamada Grup 1 PAH grubuna kalsiyum kanal blokleri tedavisi ile bir yıl boyunca stabil seyreden hastalar için bir alt başlık eklenmiştir. Bu tedaviye uzun dönem cevap kriterleri ise tedavi ile bir yıl boyunca fonksiyonel sınıf I-II olarak stabil seyir ve akut vazoreaktivite değerlendirmesinde saptanan hemodinamik bulguların benzer veya daha iyi bulunması olarak tanımlanmıştır (4).

PAH tedavisinde hedefe yönelik tedavi seçenekleri, pulmoner vasküler tonus ve vasküler hücre proliferasyonunu kontrolünden sorumlu tutulan endotelin-1, prostasiklin ve nitrik asit yollarından biri üzerinden etki göstermektedir (**Tablo 12**).

Son yıllarda kombinasyon tedavilerinin monoterapiye üstünlüğünü gösteren çalışmaların artması nedeniyle, kılavuzda yüksek riskli fonksiyonel sınıf IV bulunan hastalarda başlangıç kombinasyon tedavisi önerilmekte, fonksiyonel sınıf II ve III hastalarda da hastaya göre başlangıçta oral kombinasyon tedavisi seçilebileceği belirtilmektedir (45,46). Yeni tanı konmuş hastalarda başlangıç kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre semptomlar ve egzersiz kapasitesinde daha belirgin iyileşme ve klinik kötüye gidişte azalma ile ilişkili olduğu, halen tedavi almakta olan

Tablo 12. PAH tedavisinde kullanılan hedefe yönelik ilaçlar

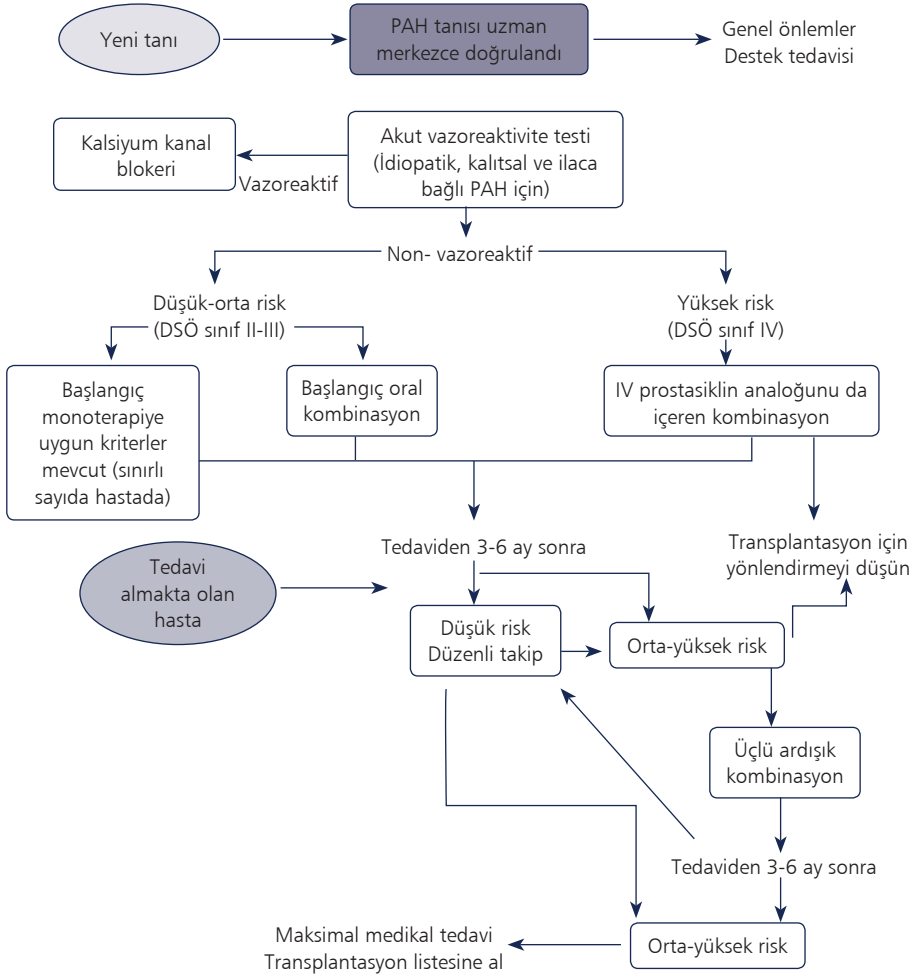
Etki Yolu	Etki mekanizması	Etken madde	Uygulama Yolu
Endotelin Yolağı	Endotelin reseptör antagonistleri	Bosentan	Oral
		Ambrisentan	Oral
		Macitentan	Oral
Prostasiklin Yolağı	Prostasiklin analogları	İloprost Treprostinil Epoprostenol	İnhaler, IV SC, IV, Oral IV
	Prostasiklin reseptör agonisti	Selexipag	Oral
Nitrik oksit Yolağı	Fosfodiesteraz- 5 (PDE-5) enzim inhibitörleri	Sildenafil Tadalafil	Oral Oral
	Guanilat siklaz stimülatörü	Riociguat	Oral

hastalarda ise ardışık kombinasyon tedavisine geçilmesinin var olan tedaviye göre egzersiz kapasitesinde artış ve hemodinamik verilerde düzelme ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (44). PAH hastalarında tedavi yaklaşım algoritması **Şekil 3**'te gösterilmektedir.

Erken dönem çalışmalarda tedavi yanıtı değerlendirmesi için çoğunlukla 6 dakika yürüme mesafesinin primer sonlanım noktası olarak alındığı görülmektedir. Son yıllarda ise morbidite ve mortalite olaylarını içeren olay yönelimli çalışmalar yayınlanmış ve kombinasyon tedavileri ile progresyonsuz sağ kalımda artış, hastalık progresyonunda ve tedavi başarısızlığında azalma olduğu ortaya konmuştur (45,47,48).

Endotelin reseptör antagonistleri: Endotelin-1 endotel hücrelerinden salınan çok güçlü bir vazokonstrüktördür. Endotelinin pulmoner arter düz kaslarında bulunan Endotelin A reseptörüne bağlanması vazokonstrüksiyona, Endotelin B reseptörüne bağlanması ise vazodilatasyona yol açar. Ülkemizde dual (Endotelin A ve B) endotelin reseptör antagonisti (ERA) bosentan ve macitentan ile sadece Endotelin A reseptör blokajı yapan ambrisentan olmak üzere PAH hastalarında kullanılan üç adet endotelin reseptör antagonisti mevcuttur (37).

Bosentan ilk olarak kullanıma sunulan ERA olup randomize kontrollü çalışmalarda fonksiyonel sınıfta, egzersiz kapasitesinde ve hemodinamik bulgularla iyileşme ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zamanda uzama ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (49-52). Önerilen doz ilk 4 hafta günde iki kez 62.5 mg doz titrasyonunu takiben günde iki kez 125 mg'dır. Anemi ve karaciğer fonksiyon testi bozuklukları ilacın önemli yan etkileri arasında olup bu açıdan takip önerilmektedir (1,37). Ayrıca bo-



Şekil 3: PAH hastalarında tedavi algoritması.

sentanın oral kontraseptiflerin etkisini azalttığı bilinmektedir, bu nedenle bosentan kullanan hastaların farklı bir doğum kontrol yöntemine geçmeleri önerilir (53).

Ambrisentan endotelin-A selektif blokleri olup klinik çalışmalarda, PAH hastalarında plasebo ile karşılaştırıldığında 6 dakika yürüme mesafesinde artış ve klinik kötüleşmeye kadar geçen sürede azalma ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (54). Önerilen günlük doz 5 mg olup klinik cevap ve tolerabiliteye göre 10 mg'a çıkabilir. En önemli yan etkileri periferik ödem, baş ağrısı, bulantı ve halsizlik olarak bildirilmiştir (55). Bosentana göre ilaç etkileşimi ve karaciğer fonksiyon testi bozukluğu oluşturma riski düşüktür (37).

Macitentan ise dual endotelin reseptör antagonisti olup ülkemizde iki yıl önce kullanıma sunulmuştur. Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü, olay yönelimli bir çalışma olan SERAPHIN çalışmasında PAH hastalarında mortalite ve morbiditeyi %45 oranında azalttığı ortaya konmuştur (56). SERAPHIN morbidite- mortalite birleşik skorunu primer sonlanım noktası olarak kullanan ilk çalışmadır. Macitentanın önerilen günlük dozu 10 mg'dır. En önemli yan etkiler nazofarenjit, baş ağrısı ve anemi olarak bildirilmiştir. Belirgin hepatotoksik yan etkisi ve ilaç etkileşimi yoktur (37).

Prostanoidler ve prostasiklin reseptör agonisti: PAH tedavisi için onaylanan ilk ilaç grubu arasında olan prostanoidler güçlü bir vazodilatör olan prostasiklin üretimini artırarak etki ederler. Selexipag ise prostasiklin IP reseptör agonisti olarak etki etmektedir.

Epoprostenol DSÖ fonksiyonel sınıf III ve IV hastalarda önerilen sentetik bir prostasiklin analogudur. PAH mortalitesini azalttığı ortaya konmuş tek ilaçtır (37). Oda havasında uzun süre stabilitesini koruyamayan ve yarı ömrü kısa olan epoprostenol kalıcı bir IV kateter ile sürekli infüzyon olarak uygulanmaktadır. Son yıllarda oda havasında stabilitesini daha uzun süre koruyan termostabil formu geliştirilmiştir (57). İnfüzyon yerindeki lokal yan etkiler dışında en önemli yan etkileri baş ağrısı, çene ağrısı, hipotansiyon, bulantı ve diyare olarak bildirilmiştir. En ciddi komplikasyonlar ise kateter ile ilişkili infeksiyon, pnömotoraks, selülit ve tromboz olarak bildirilmiştir. Sürekli infüzyonun ani sonlandırılması, PH semptomlarının tekrarlamasına, ilaç yokluğuna hatta ölüme neden olabilir (37,39).

İloprost inhalasyon yolu veya IV olarak kullanılabilen bir prostanoid olup ağır PAH hastalarında egzersiz kapasitesinde artış ve fonksiyonel sınıfta iyileşmeler ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (58). Önerilen doz, günde 6-9 kez 20 mcg (10 mcg/ml) ampul inhalasyonudur. En önemli yan etkiler öksürük, baş ve çene ağrısı olarak bildirilmiştir (59).

Treprostinil SC, IV veya inhalasyon yolu ile kullanılabilir. İntravenöz kullanım epoprostenol gibi kalıcı kateter ile sürekli infüzyon şeklinde yapılmalıdır. PAH hastalarında 12 hafta boyunca SC infüzyon şeklinde uygulandığı bir çalışmada egzersiz kapasitesinde iyileşme ve hemodinamide düzelme ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. En önemli yan etkisi infüzyon yerinde ağrı olup (%85) hastaların %8'inde tedavinin sonlandırılmasına neden olmuştur (60). İnhaler treprostinilin PAH tedavisi kullanan hastalarda var olan tedaviye eklendiği bir çalışmada inhaler formun iyi tolere edildiği ve 6 dakika yürüme mesafesinde ve yaşam kalitesinde artış ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (61).

Oral olarak kullanılan prostasiklin reseptör agonisti selexipag'ın PAH hastalarında etkinliğinin değerlendirildiği olay yönelimli bir çalışma olan GRIPHON çalışmasın-

da, ERA ve/veya PDE5 inhibitörü kullanmakta olan hastalara eklenen veya hiç tedavi almayan hastalarda monoterapi olarak kullanılan selexipag ile mortalite ve morbidite olaylarında %40 azalma tespit edilmiştir (47). Tedavi etkisinin yaş, cinsiyet, PAH etyolojisi, fonksiyonel sınıf ve maksimal tolere edilen dozdan bağımsız olarak tutarlı bir şekilde tüm alt gruplarda devam ettiği görülmüştür. En önemli yan etkileri prostatik grup etkisi olarak nitelendirilen baş ve çene ağrısı, bulantı ve diyaredir (37).

Fosfodiesteraz-5 (PDE-5) enzim inhibitörleri ve guanilat siklaz stimülatörü: Bu grup ilaçlar güçlü bir vazodilatör olan nitrik oksit (NO) üzerinden etki etmektedir. NO guanilat siklazı stimülasyonu ile cGMP oluşumunu sağlayarak vazodilatör etki göstermektedir. cGMP PDE-5 tarafından parçalanır. PDE-5 enzim inhibitörleri sildenafilafil, tadalafil ve guanilat siklaz stimülatörü riociguat, NO yolağı üzerinden etki eden vazodilatör ajanlar olarak PAH tedavisinde kullanılmaktadır (1,62).

Sildenafilafil, PAH hastalarında en çok kullanılan PDE5 enzim inhibitörüdür. Monoterapi olarak kullanıldığı randomize kontrollü çalışmalarda egzersiz kapasitesinde artış ve semptomatik iyileşme ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (63,64). Önerilen günlük doz günde üç kez 20 mg'dır. En önemli yan etkileri vazodilatasyona bağlı olup flushing, burun kanaması, sistemik hipotansiyon ve baş ağrısı olarak bildirilmiştir (37).

PAH tanılı hastalarda PDE-5 inhibitörü tadalafilin etkisinin değerlendirildiği PHIRST çalışmasında, 40 mg/gün tadalafil alan grupta egzersiz kapasitesinde artış, klinik kötüleşmeye kadar geçen sürede uzama ve ortalama pulmoner arter basıncında düşme tespit edilmiştir (65). Tadalafil ile ambrisentan başlangıç kombinasyon tedavisinin, her iki ilacın monoterapi olarak kullanımı ile kıyaslandığı AMBITION çalışmasında kombinasyon tedavisi morbidite-mortalite olaylarında %50 risk azalması ile ilişkili bulunmuştur (45). Tadalafilin yan etki profili sildenafilafil ile benzerdir.

Yakın zamanda kullanıma sunulan solubl guanilat siklaz stimülatörü riociguat tedavisinin değerlendirildiği PATENT çalışmalarında, 6 dakika yürüme mesafesi ve fonksiyonel sınıfta kaydedilen iyileşmelerin 2 yıl boyunca devam ettiği ve iki yıllık sağ kalımın %93 olduğu rapor edilmiştir (66,67). Önerilen doz günde üç kez 1 mg ile başlayıp tolere edildikçe dozun artırılmasıdır. Maksimum hedef doz günde üç kez 2,5 mg'dır. En sık yan etki hipotansiyon, baş ağrısı ve gastro intestinal yan etkiler olarak bildirilmiştir. Riociguat ile PDE5 inhibitörlerinin kombine kullanılması önerilmez (37).

Kombinasyon tedavisi: Son yıllarda, birden çok tedavi yolağını hedef alarak klinik etkinliği artırmayı amaçlayan kombinasyon tedavileri PAH hastalarında kanıt düzeyi yüksek klinik çalışmalar ile desteklenmekte ve önerilmektedir (56,68-70). Daha önce hiç tedavi almayan hastalarda başlangıç ambrisentan + tadalafil kombinasyonunun monoterapi ile karşılaştırıldığı AMBITION çalışması, bu hastalarda başlangıç kombi-

nasyon tedavisinin etkinliğine ilişkin güçlü bir kanıt oluşturması açısından önemlidir (45,68). ESC/ERS PH Kılavuzunda, fonksiyonel sınıf IV hastalarda intravenöz prostasiklin analogunu da (tercihen epoprostenol) içeren başlangıç kombinasyon tedavisi önerilmektedir (1). Güncellenen tedavi algoritmasında başlangıç monoterapi sınırlı sayıda hasta için önerilmiş olup monoterapiye uygun bulunma kriterleri; vazoreaktif hastada kalsiyum kanal blokerleri, uzun yıllardır (5-10 yıl) monoterapi alan düşük risk profilindeki hastalar, diastolik kalp yetersizliği açısından multipl risk taşıyan >75 yaş IPAH tanılı hastalar, PVOD/PCH şüphesi olan hastalar, başlangıç kombinasyon tedavisi çalışmalarında yer almadıkları için kanıtların kapsamadığı HIV, portal HTve opere edilmemiş konjenital kalp hastalıkları, fonksiyonel etkilenmesi çok hafif olan PAH hastaları ve kombinasyon tedavisine ulaşamaması veya kombinasyonun kontrendike olduğu durumlar olarak sıralanmıştır (44).

Balon atriyal septostomi: İnteratriyal septumda sağ-sol şant oluşturmak sağ kalp boşluklarında basınç azalmasına ve sol ventrikül dolumu ve kardiyak outputun artmasını sağlayabilir. Bu prosedürün DSÖ fonksiyonel sınıf IV, medikal tedaviye dirençli hastalarda yapılması önerilir. Uygulamadan önce hasta IV prostasiklin de dahil olmak üzere optimal medikal tedavi alıyor olmalıdır. Transplantasyon öncesi köprü tedavisi olarak uygulanabilir. Uzun dönem surviyeye katkısı halen bilinmemektedir (1).

Akciğer transplantasyonu: Tedaviye dirençli PAH hastaları için en önemli fakat en az başvurulan yöntemdir. Hastalığın seyrini öngörmek zor olduğu için orta ve yüksek riskli olarak değerlendirilen tüm hastaların transplantasyon açısından uygun merkezlere yönlendirilmeleri önerilmektedir (1,39). Deneyimli merkezlerde yapıldığında PAH hastalarında transplantasyon sonrası bir yıllık sağ kalım %90'nın üzerinde bildirilmiştir. Önerilen yaklaşım bilateral akciğer transplantasyonu olup kalp-akciğer nakli, cerrahi olarak düzeltilemeyen konjenital kalp hastalıklarında veya eşlik eden ağır sol kalp yetersizliği varlığında önerilmektedir (39).

Takip

Hastaların PAH uzman merkezlerinde 3-6 aylık süreler ile düzenli olarak takip edilmeleri önerilmektedir. Takipte son değerlendirmeden sonra klinik bir kötüleşme olup olmadığı, kötüleşme varsa PAH progresyonundan mı komorbiditelerden mi kaynaklandığı, sağ ventrikül fonksiyonlarının yeterli olup olmadığı ve hastanın düşük risk profilinde olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Rutin takipte klinik değerlendirme, 6 dakika yürüme testi, EKG ve BNP değerlerini de içeren laboratuvar tetkiklerini içermesi önerilir. Bunun dışında tedavi değişikliğinden 3-6 ay sonra ve klinik kötüleşme durumunda yapılacak değerlendirmenin sağ kalp kateterizasyonunu da içerebileceği belirtilmektedir (**Tablo 13**) (1).

Tablo 13: PAH hastalarında takipte önerilen tetkikler ve takip aralıkları (1)					
	Başlangıçta	3-6 ayda bir^a	6-12 ayda bir^a	Tedavi değişiminden 3-6 ay sonra	Klinik kötüleşme olduğunda
Medikal değerlendirme ve fonksiyonel sınıf	+	+	+	+	+
EKG	+	+	+	+	+
6 DYT	+	+	+	+	+
KPET	+		+		+ ^e
EKO	+		+	+	+
Temel lab. ^b	+	+	+	+	+
Ayrıntılı lab. ^c	+		+		+
Arter kan gazı ^d	+		+	+	+
SKK	+		+ ^f	+ ^e	+ ^e

EKG: Elektrokardiyografi; 6 DYT: 6 dakika yüreüme testi; KPET: Kardiyopulmoner egzersiz testi; EKO: elektrokardiyografi; SKK: Sağ kalp kateterizasyonu

*a*Takip aralıkları hastanın ihtiyaçlarına göre belirlenebilir.

*b*Temel laboratuvar değerlendirmesi kan sayımı, INR (varfarin kullananlarda), kreatinin, sodyum, potasyum, karaciğer fonksiyon testleri (endotelin reseptör antagonisti kullananlarda), BNP/NT-proBNP içermelidir.

*c*Ayrıntılı laboratuvar değerlendirmesi TSH, troponin, ürik asit, demir, ferritin, transferrin tetkiklerini ve hastanın ihtiyacına göre gereken diğer tetkikleri içerir.

*d*Stabil hastada arter kan gazı yerine pulse oksimetri ile satürasyon tetkiki de kullanılabilir

*e*Yapılması düşünülmelidir.

*f*Bazı merkezlerde SKK takipte düzenli olarak yapılmaktadır.

Grup 2 Sol Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon

Sol kalp hastalıkları pulmoner hipertansiyonun en sık sebebi olup vakaların %48-80'inden sorumludur (71). Pulmoner hipertansiyon kapak hastalıkları ve konjenital defektlerde dahil olmak üzere pek çok sol kalp hastalığında görülebilir fakat bu konudaki çalışmaların çoğunluğu sistolik ve/veya diastolik kalp yetmezliği hastalarında yapılmıştır (1,71). PH korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (EF) kalp yetmezliği hastalarının %50-60'ında, azalmış EF olanların ise %60 kadarında görülebilir. Bu hastalarda PH varlığı prognozu olumsuz etkiler (72). Sol kalp hastalığına bağlı PH hastaları PAH hastalarına göre daha yaşlı ve genellikle metabolik sendrom bulguları da olan kadın hastalardır (1,71).

Sol kalp hastalığında pulmoner hipertansiyon, sol kalp dolum basıncı artışının geriye doğru pulmoner dolaşıma pasif olarak yansması sonucu gelişen postkapiller

pulmoner hipertansiyondur. Hemodinamik olarak ortalama PAB ≥ 25 mmHg ve pulmoner kapiller uç basıncın (PKUB) > 15 mmHg bulunması olarak tanımlanır. PKUB ölçümünün istirahatte, diastol ve ekspiryum sonunda yapılması önemlidir. Güncellenmiş ESC/ERS PH kılavuzunda izole postkapiller PH ile kombine prekapiller ve postkapiller PH ayırıcı tanısı için diastolik pulmoner gradient (DPG) ve PVR değerlerinin birlikte kullanılması önerilmektedir. DPG diastolik PAB ile ortalama pulmoner kapiller uç basınç arasındaki farkı ifade etmektedir (1). Sağlıklı bireylerde PKUB diastolik pulmoner arter basıncına yakın olup DPG değerinin 0-2 mmHg olması beklenir (73). Bu nedenle oPAB ≥ 25 mmHg, PKUB > 15 mmHg, DPG ≥ 7 mmHg ve/veya PVR ≥ 3 WU bulunursa kombine pre-postkapiller PH düşünülmelidir (1).

Güncellenen sınıflamada kombine pre-postkapiller PH için hemodinamik tanımlama oPAB > 20 mmHg, PKUB > 15 mmHg ve PVR ≥ 3 WU olarak belirtilmiş, DPG kriteri kaldırılmıştır. Bununla birlikte ayırıcı tanı için bu kriterler dışında DPG de dahil olmak üzere ek hemodinamik verilerin, kardiyopulmoner egzersiz testlerinin, sağ ventrikül

Tablo 14: Pulmoner hipertansiyonda sol kalp hastalığına bağlı fenotip olasılığı

	Yüksek olasılık	Orta olasılık	Düşük olasılık
Yaş	> 70 yaş	60-70 yaş	< 60 yaş
Obezite, sistemik HT, dislipidemi, diyabet	> 2 faktör	1-2 faktör	Risk faktörü yok
Önceki kardiyak girişim	Evet	Hayır	Hayır
Atriyal fibrilasyon	Mevcut	Paroksizmal	Hayır
Yapısal sol kalp hastalığı	Var	Yok	Yok
EKG	Sol dal bloğu veya sol ventrikül hipertrofisi	Hafif sol ventrikül hipertrofisi	Normal veya sağ ventrikül strain
EKO	Sol atriyal dilatasyon, > 2 grade mitral akım	Sol atriyum normal, < 2 grade mitral akım	Sol atriyum normal, $E/e' < 13$
KPET	Hafifçe artmış VE/VCO ₂ , EOv	Artmış VE/VCO ₂ veya EOv	EOv yok, Yüksek VE/VCO ₂
Kardiyak MR	Sol atriyal strain veya LA/RA > 1		Sol kalp bozukluğu yok

KPET: Kardiyopulmoner egzersiz testi; VE/VCO₂: Dakika ventilasyon/üretilen karbondioksit oranı; EOv: Egzersiz osilatuar ventilasyon; LA: Sol atriyum; RA: Sağ atriyum.

disfonksiyon belirteçlerinin, sağ ventrikül/pulmoner arter uyumunun (coupling) ve bazı biyobelirteçlerin değerlendirilmesinin önemli olduğu vurgulanmıştır (73).

Tedaviye karar verebilmek için prekapiller PH ile postkapiller PH ayırımının iyi yapılması gerekmektedir. Sol kalp hastalığına bağlı PH düşündürecek bulgular **Tablo 14**'te verilmiştir. Sol kalp hastalığı açısından orta olasılıklı olarak değerlendirilen grupta sağ kalp disfonksiyonu bulguları veya PAH/KTEPH açısından risk faktörleri varsa sağ kalp kateterizasyonu yapılması önerilmektedir. Sol kalp hastalığı açısından orta-yüksek olasılıklı olarak değerlendirilen bir hastada PKUB 13-15 mmHg aralığında bulunursa sıvı yüklenmesi ile (5 dakika içerisinde 500 ml serum fizyolojik) provakasyon düşünülmelidir. Sıvı yüklenmesi sonrası PKUB >18 mmHg bulunması anormal olarak değerlendirilir (73).

Sol kalp hastalığına bağlı PH tedavisinin temelini altta yatan hastalığın etkin tedavisi oluşturmaktadır. Bu tedavi sistolik kalp yetmezliğinin optimal tedavisini ve gerekirse kapak hastalığının cerrahi tedavisini içermektedir. Bazı hastalar nitrat ve hidralazin gibi non-spesifik vazodilatörlerden de yarar görebilir. Bu grup hastalarda PAH spesifik tedavinin yeri yoktur. Bununla birlikte kombine prekapiller ve postkapiller PH hastalarının uzman merkezlere yönlendirilmeleri, bu hastaların klinik çalışmalara katılmalarının sağlanması ve tedavide PAH spesifik tedavinin yerinin saptanması açısından önemlidir (1).

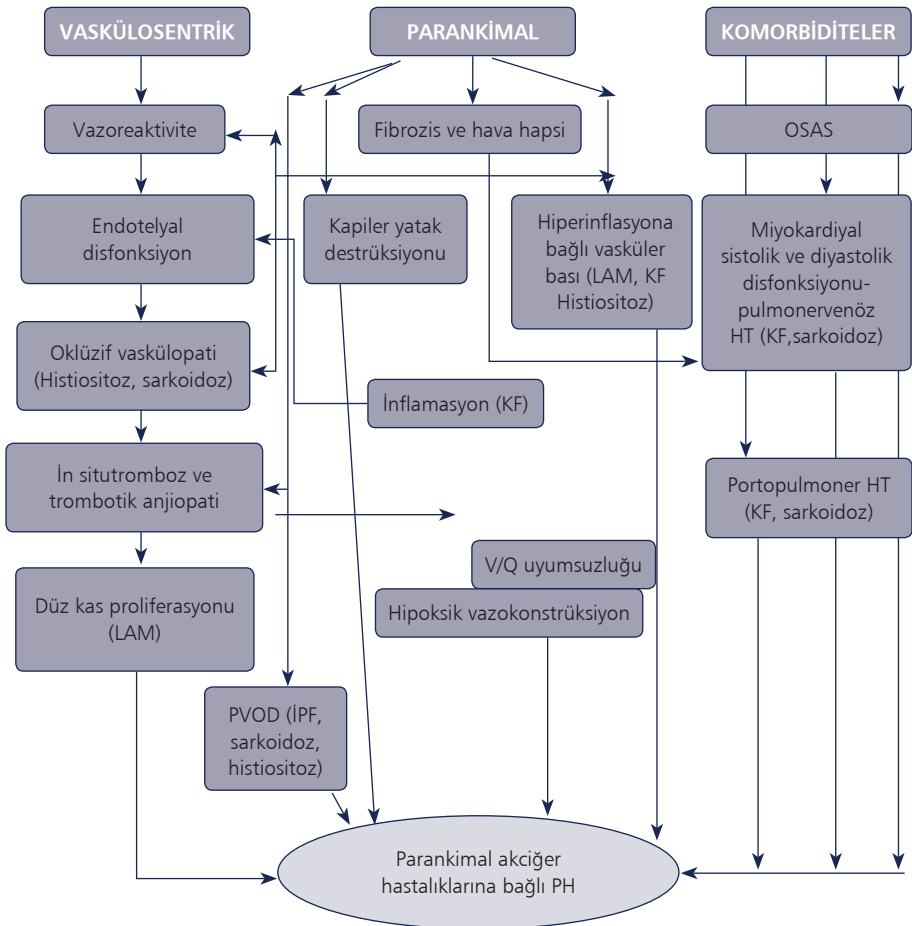
Tablo 15: Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PH nedenleri

Obstrüktif Akciğer Hastalıkları	İnterstisyel Akciğer Hastalıkları	Mikst Obstrüktif/ Restriktif Yapıda Akciğer Hastalıkları	Akciğer Hastalığı olmadan Alveoler Hipoksi	Gelişimsel Akciğer Hastalıkları
KOAH	İdiopatik interstisyel pnömoniler	Kombine pulmoner fibrozis amfizem (CPFE)	Uyku ile ilişkili hastalıklar	Konjenital akciğer hastalıkları
Bronşiolitis obliterans	Kronik HP	Kistik fibroz ve non kistik fibroz bronşektazi	Göğüs duvarı anomalileri	Bronko-pulmoner displazi
	Meslek hastalıkları	Lenfanjiyoleyomiyomatozis (LAM)	Obezite-hipoventilasyon	
		Sarkoidoz	Kronik yüksek irtifa maruziyeti	
		Diğer destrüktif akciğer hst	Diğer alveoler hipoventilasyon hst	

Grup 3 Akciğer Hastalıklarına ve/veya Hipoksiye Bağlı Pulmoner Hipertansiyon

Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon grup 3 olarak tanımlanmaktadır (**Tablo 15**). Bu grupta en sık PH nedenleri kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve obstrüktif uyku apne sendromudur (OSA)(1).

Grup 3 PH, genellikle hafif-orta düzeyde PAB yüksekliği ile ilişkilidir. Ancak prognozu olumsuz yönde etkiler. KOAH hastalarında hafif pulmoner hipertansiyon sık görülürken, ciddi PH %1-5 civarındadır. İdiopatik interstisyel pnömonilerde PH



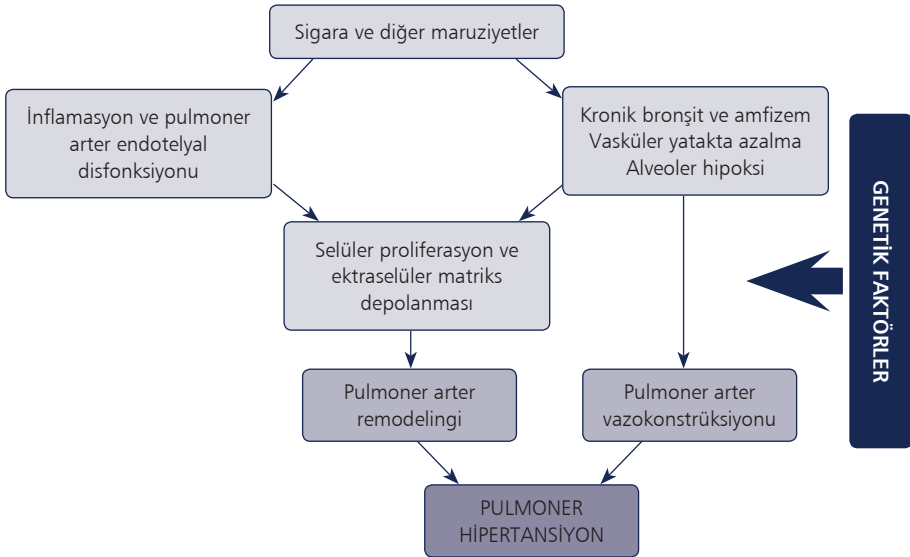
Şekil 4: Parankimal akciğer hastalıklarına bağlı PH patogenezi (75).

sıklığı %30-50 civarındadır ve ileri hastalıkta sıklık artmaktadır. Kombine fibrozis amfizem birlikteliği olan hastaların %50'sinde PH olup, olguların 2/3'ü ciddi PH'a sahiptir. OSAS'lı hastaların ise %27-47'sinde PH bildirilmiştir (74).

Akciğer hastalıklarında pulmoner HT semptom ve bulgularını fark etmek güç olabilir. Herhangi bir akciğer hastalığına pulmoner HT eklendiğinde egzersiz kapasitesi azalır ve hipoksemi belirginleşir. Altta yatan hastalık şiddeti ile uyumsuz nefes darlığı, fizik muayenede sert P2, sağ kalp yetmezliği bulguları, EKG de sağ aks deviasyonu, BNP/ NT-ProBNP yüksekliği, nispeten korunmuş solunum fonksiyonlarına rağmen düşük DLCO seviyesi pulmoner hipertansiyonu akla getirmelidir. Solunum fonksiyon testine göre klinik semptomları beklenenden ağır olan hastalar, eşlik eden sol kalp hastalığı ya da PH açısından özellikle EKO ile değerlendirilmelidir (1).

Akciğer hastalıklarına bağlı pulmoner HT patogenezi komplekstir (**Şekil 4**) (75).

KOAH'da PH gelişiminde; parankimal kayıp ve eşlik eden alveoler hipoksi, hava hapsi ve hiperinflasyona bağlı anormal pulmoner mekaniklerin etkisi, hipoksemi ve hiperkapniye bağlı pulmoner vasküler kesit alanının azalması, hiperviskozite ve hipervolemiye yol açan polisitemi ve sigarayla ilişkili inflamasyon kaynaklı vasküler remodeling rol oynamaktadır (**Şekil 5**). Vasküler remodeling, küçük pulmoner arterlerin intimal medial hipertrofiye yol açan kronik hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon ile de tetiklenir. Pulmoner vasküler dirençte artış gelişir (**Tablo 16**).



Şekil 5: KOAH'ta pulmoner hipertansiyon gelişimi (76).

Tablo 16: KOAH'ta pulmoner vasküler rezistans artışını etkileyen faktörler

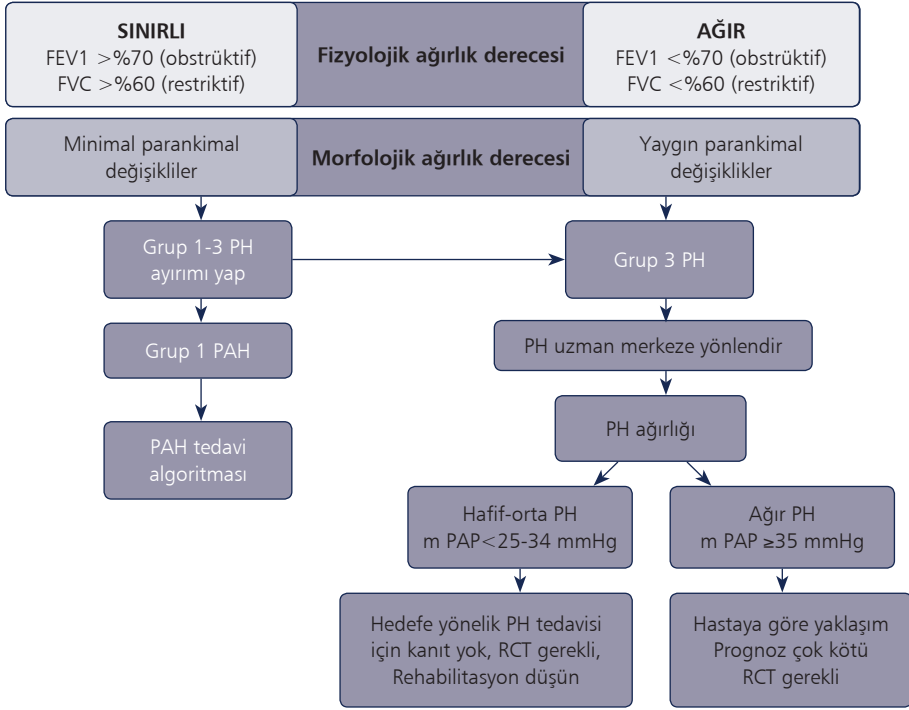
Etkili faktörler	Sonuçları
Hava akımı kısıtlanması	Alveoler hiperinflasyon
Kronik hipoksi Serotonin (5-HT) LL-genotip polimorfizmi ADORA 2B artmış ekspresyonu Sigara hasarı Kemik iliği endojen prekürsör hücre proliferasyonu Havayolu ve vasküler duvar inflamasyonu	Pulmoner vasküler remodeling
Hipoksi ve asidoz	Refleks pulmoner vazokonstrüksiyon
Polisitemi	Kan vizkozitesinde artış

Tablo 17: Akciğer hastalıklarına bağlı PH sınıflaması

PH olmaksızın kronik akciğer hastalığı	$\text{oPAB} > 20 \text{ mmHg}$ veya $\text{oPAB} 21\text{-}24 \text{ mmHg}$ ve $\text{PVR} < 3 \text{ WU}$
Pulmoner hipertansiyon ile birlikte kronik akciğer hastalığı	$\text{oPAB} 21\text{-}24 \text{ mmHg}$ ve $\text{PVR} \geq 3 \text{ WU}$ veya $\text{oPAB} 25\text{-}34 \text{ mmHg}$
Ciddi pulmoner hipertansiyon ile birlikte kronik akciğer hastalığı	$\text{oPAB} \geq 35 \text{ mmHg}$ veya $\text{oPAB} \geq 25 \text{ mmHg}$ ve kardiyak indeks $< 2 \text{ l/dk/m}^2$

Kronik akciğer hastalıklarında pulmoner HT sınıflaması **Tablo 17'**de verilmiştir. Bu hastalarda pulmoner HT tanısını koymak için öncelikle biyobelirteçler, solunum fonksiyon testleri, EKO ve görüntüleme yöntemleri gibi non-invazif tetkikler ile PH varlığından şüphe edilmelidir. Sağ kalp kateterizasyonu, ciddi PH varlığında veya kateter sonuçlarının hastanın tedavisini değiştireceği durumlarda yapılmalıdır. Fonksiyonel etkilenmenin hafif olduğu, radyolojik olarak parankim ya da hava yolu hastalığı bulgularının izlenmediği ya da hafif düzeyde izlendiği hastalarda, HIV, skleroderma, genetik mutasyon gibi PAH gelişimi açısından risk faktörlerinin bulunduğu hastalarda ve KPET ile dolaşım bozukluk bulgularının tespit edildiği hastalarda daha ön planda grup 1 PAH düşünülmelidir. Bazı hastalarda ise akciğer hastalığına ağır PH eşlik etmektedir. Bu hastalarda prognoz çok kötüdür ve hastaların PH konusundan uzmanlaşmış merkezlere yönlendirilmesi önerilmektedir. Akciğer hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyonun değerlendirilmesi **Şekil 6'**da verilmiştir (77).

Halen akciğer hastalıklarıyla ilişkili PH için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Altta yatan hastalığın tedavisi, oksijen tedavisi ve pulmoner rehabilitasyon tedavinin önemli bileşenleridir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında uzun süreli oksijen



Şekil 6: Akciğer hastalıklarında pulmoner hipertansiyonun değerlendirilmesi.

tedavisi, pulmoner hipertansiyonu iyileştirir. Alveoler hipoksi ve pulmoner hipertansiyonun düzeltilmesi sadece kısmi olmakla birlikte, sağkalımı büyük ölçüde artırır.

Grup 3 PH'da PAH spesifik tedavinin yeri kısıtlı, etkisi tartışmalıdır. Yayınlanmış randomize kontrollü çalışmalar, genel olarak az sayıda hasta içermektedir ve hastalığı düzelttiğine dair kanıtlar bulunamamıştır. Bu nedenle Grup 3 PH'li hastalarda PAH spesifik tedavilerin kullanımını önerilmemektedir (1,78). Grup 3 PH'li ve PAH spesifik tedaviden yarar görebilecek hastaların belirlenmesi için gelecek çalışmalar gereklidir. Bu nedenle şiddetli PH'si olan hastaların pulmoner HT uzman merkezlerine yönlendirilmeleri ve klinik çalışmalara kayıt yapılması önerilmektedir (79).

Grup 4 Kronik Tromboembolik PH ve Diğer Pulmoner Arter Tıkanmalarına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon

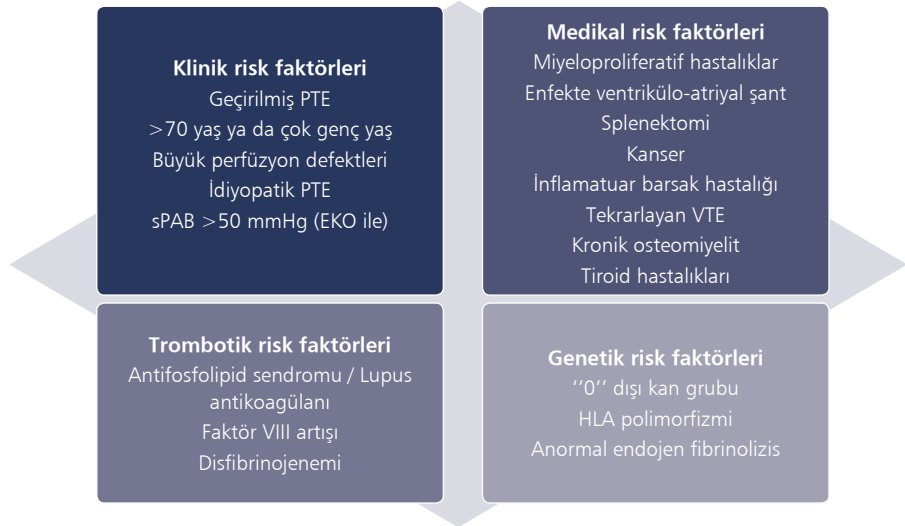
Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), akut veya tekrarlayan tromboemboliler sonucu pulmoner arterin tam veya kısmi tıkanması; ilerleyen süreçte organize veya fibrotik rezidü trombüse bağlı pulmoner arter obstrüksiyonu,

vasküler dirençte artış ve pulmoner hipertansiyon gelişimi ile karakterizedir (80). Pulmoner vasküler yataktaki yüksek rezistansa karşı çalışan sağ ventrikülde progresif sağ ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu gelişir (81).

KTEPH patofizyolojisi, hasta karakteristikleri ve tedavi açısından diğer pulmoner hipertansiyon gruplarından ayrılan bir subgruptur (82). Günümüzde KTEPH'in görülme sıklığı ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda pulmoner emboli sonrası KTEPH insidansı yaklaşık %1.5 olarak saptanmıştır (83). Kayıt çalışmalarında, genel popülasyonda KTEPH prevalansı milyonda 3-30 olarak bulunmuştur (84).

KTEPH tanısı zordur ve sıklıkla atlanmaktadır (85). Semptomların nonspesifik olması, hastalığın ciddiyetine göre değişkenlik göstermesi ve sağ kalp yetmezliği bulgularının ileri aşamalarda ortaya çıkması tanıda gecikmeye neden olmaktadır. Pulmoner tromboemboli sonrasında egzersizde nefes darlığı olan hastalarda KTEPH akılda tutulmalıdır (1). Semptom ve bulgular diğer PH formları ile benzer olduğundan, PH şüphelenilen hastalar KTEPH yönünden araştırılmalıdır (82). KTEPH genellikle pulmoner emboli atağını izlese de öncesinde VTE öyküsü olmayan hastalarda da KTEPH görülebileceği unutulmamalıdır (80).

KTEPH gelişimi için bazı risk faktörleri tespit edilmiştir ve birçoğu doğrudan trombofil ile ilişkili değildir (81,86) (**Şekil 7**). Yetersiz antikoagülan tedavi, büyük trombüs kitlesi, tamamen gerilemeyen trombüs materyali ve tekrarlayan venöz tromboemboli atakları KTEPH oluşumundaki önemli etkenler arasındadır (87). Bununla birlikte



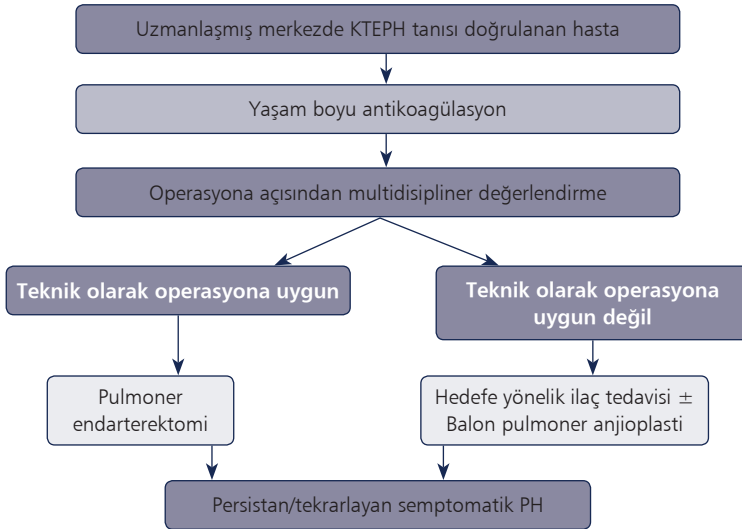
Şekil 7: KTEPH gelişiminde rol alan risk faktörleri.

akut tromboemboli hastalarında trombolitik kullanımının KTEPH gelişimini önlemediği gösterilmiştir (88). Splenektomi, ventrikülo-atriyal şantlar, inflamatuvar barsak hastalığı ve kronik osteomyelit KTEPH için en sık saptanan önemli klinik risk faktörlerdir ve bu riskler sonucu oluşmuş KTEPH'in prognozu kötüdür (86).

KTEPH tanısı, klinik, radyolojik ve hemodinamik incelemeler ile konulur (89). V/Q sintigrafisinde perfüzyon defektleri saptanan, toraks görüntülemesi ya da pulmoner anjiyografisinde kronik trombüs bulguları olan hastalarda en az 3 ay etkin antikoagülasyon sonrası SKK'de oPAB ≥ 25 mmHg, PVR ≥ 3 Wood Ünitesi olması ve PKUB ≤ 15 mmHg bulunması KTEPH tanısını doğrular (80). Konik tromboembolik hastalık (KTED) kavramı ise KTEPH ile benzer semptomları olan ve perfüzyon defektleri saptanan fakat istirahatte PH tespit edilmeyen hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır (90).

KTEPH, mortalitesi yüksek bir pulmoner vasküler hastalıktır (89). KTEPH hastalarında artmış pulmoner arter basıncına bağlı gelişen sağ kalp yetersizliği en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (87). Hastaların tedavi kararı mutlaka göğüs hastalıkları uzmanı, kardiyolog, radyolog ve cerrahdan oluşan deneyimli, multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmelidir. KTEPH için pulmoner endarterektomi (PEA), balon pulmoner anjiyoplasti (BPA) ve medikal tedavi gibi tedavi seçenekleri mevcuttur (**Şekil 8**) (90).

Mevcut kılavuzlar, pulmoner endarterektomiye (PEA) teknik açıdan uygun olan hastalarda kesin tedavi olarak önermektedir. KTEPH'in primer ve optimal tedavi-



Şekil 8: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tedavi algoritması.

si cerrahi pulmoner endarterektomidir (82,89). Pulmoner endarterektomide derin hipotermi ve sirkülatuar arrest altında, damar intimasına yapışmış organize trombus çıkarılır (91). PEA için hastane içi mortalite oranları $< \%5$ ve bir yıllık sağ kalım $> \%90$ olarak bildirilmiştir (84). KTEPH hastalarının operabilitesi hastanın uygunluğu, cerrahi ekibin tecrübesi ve hastane kaynakları ile ilgilidir. KTEPH'li hastalar PEA konusunda deneyimli bir cerrah tarafından değerlendirilmedikçe inoperabl olarak kabul edilmemelidir. Preoperatif WHO fonksiyonel kapasite sınıfı II-IV olan hastalar ve pulmoner arterlerin ana, lobar ya da segmental dallarında cerrahi olarak ulaşılabilen trombus varlığı olan hastalar operasyon açısından uygundur. İleri yaş, tek başına kontrendikasyon değildir. Pulmoner endarterektomi için kontrendikasyon oluşturacak pulmoner vasküler rezistans (PVR) için bir eşik değeri yada sağ ventriküller disfonksiyon ölçümü yoktur (91).

Pulmoner endarterektominin KTED'li hastalarda etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, KTED'li seçilmiş hastalarda da PEA'nın semptomlarda belirgin iyileşme sağladığı gösterilmiştir (92).

Bununla birlikte KTEPH hastalarının bir kısmı; hastanın cerrahi müdahaleyi kabul etmemesi, eşlik eden komorbiditeleri nedeniyle cerrahinin kontrendike olması ve ağırlıklı olarak distal pulmoner arter tutulumuna bağlı çıkarılabilir trombus yükünün az olması nedeniyle opere edilememektedir. Ya da opere olan hastaların %5-35'inde persistan pulmoner hipertansiyon izlenebilmektedir (93). Medikal tedavi ve balon pulmoner anjiyoplasti (BPA), inoperabl KTEPH hastaları için alternatif tedavi seçenekleri sağlamıştır (94,95).

Balon pulmoner anjiyoplasti, son 5 yıl içinde Japon kardiyologlar tarafından geliştirilmiştir. Bu teknik, inoperabl hastalarda daha distal alt segment lezyonları hedeflemek için tasarlanmıştır ve deneyimli merkezlerde düşük komplikasyon oranları ile cerrahiye eşdeğer hemodinamik düzelme sağladığı gösterilmiştir, ancak uzun dönem sonuçları bilinmemektedir (96). BPA, inoperabl vakaların yanı sıra pulmoner endarterektomiye rağmen PH devam eden hastalarda da uygulanmaktadır (82,85). PEA sonrası rezidüel pulmoner hipertansiyon için BPA'nın etkisini değerlendiren bir çalışmada, BPA sonrası ortalama pulmoner arter basıncının ve pulmoner vasküler direncin düştüğü ve 6 dakika yürüme mesafesinin arttığı ortaya konmuştur (93).

Inoperabl veya girişim sonrası rezistan ya da rekürren KTEPH saptanan hastalar hedefe yönelik medikal tedavi açısından değerlendirilmelidir (80,82,89). Günümüzde KTEPH tanısında kullanım endikasyonu olan tek ilaç çözünür guanilat siklaz stimülatörü Riociguat olup KTEPH hastalarında egzersiz kapasitesinde, fonksiyonel sınıfta ve hemodinamik verilerde düzelme ile birlikte PVR ve NT-proBNP seviyelerinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (97).

Bu tedavi seçeneklerinin yanında tüm KTEPH hastalarına ömür boyu antikoagulan tedavi önerilmektedir. Ayrıca hastalarda genel medikal önlemler ile semptomatik iyileşme sağlanabilir. Kalp yetmezliği olan ve hipoksemisi olan hastalara oksijen desteği ve kalbin ön yükünü azaltmak için diüretik verilebilir (1).

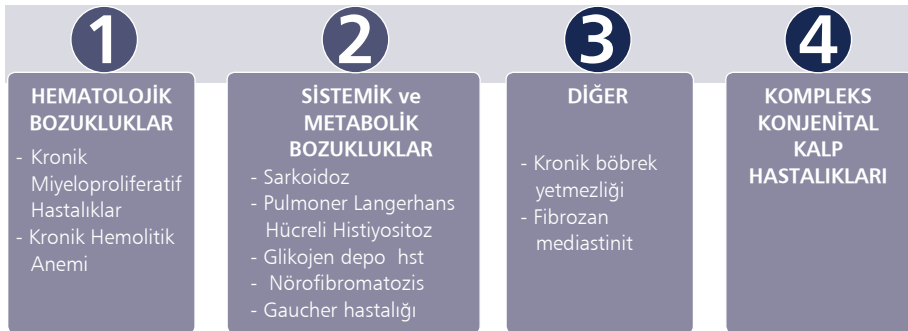
Grup 5 Mekanizmaları Belirsiz ve/veya Çok Faktörlü Pulmoner Hipertansiyon

Grup 5 PH heterojen bir hastalık grubudur (**Şekil 9**). Nedeni genellikle multifaktöriyeldir ve pulmoner vasküler yapı üzerinde doğrudan etkilerin yanı sıra prekapiller ve postkapiller basınç artışına sekonder olabilir. Bu bozukluklarda PH'nin gerçek insidansı genellikle bilinmemektedir. Ancak, çalışmalar PH'nin yaygın olabileceğini, artan morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Grup 5 PH tedavisini araştıran çalışmalar nadirdir ve sınırlı sayıda hasta içerir. PAH tedavilerinin yararı gösterilememiştir. Genel olarak tedavi altta yatan bozukluğun tedavisine yöneliktir (98).

5.1. Hematolojik Bozukluklar

• Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar

Kronik miyeloproliferatif hastalıklardan; polisitemi vera, esansiyel trombositemi ve primer miyelofibrozis gibi hastalıklar PH ile ilişkilendirilmiştir. PH'nin gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte, küçük vaka raporlarında, EKO ile olguların %36-48'inde PH saptanmıştır. PH'un etiyolojisi multifaktöriyeldir; KTEPH, vasküler yeniden yapılanma, pulmoner veno-oklüzif hastalık, tümör mikroembolizmi ve ilaca bağlı PH ile ilişkilidir. Polisitemi vera ve esansiyel trombositemi, arteriyel ve venöz trombozlarla bağlı olabileceği düşünülmektedir (98). Tirozin kinaz inhibitörü dasatinib ile teda-



Şekil 9: Grup 5 pulmoner hipertansiyon grupları.

vi edilen kronik miyeloproliferatif hastalarda PAH bildirilmiştir (31). Kronik miyeloproliferatif hastalıklarla ilişkili PH'nin bilinen etkili bir tedavisi yoktur. Tromboz ve vasküler olay riskini azaltmak için hidroksiüre ve antiplatelet ajanların kullanımını destekleyen minimum kanıt vardır.

• Kronik Hemolitik Anemi - Talasemi

Talasemi, hemolitik anemiye ve etkisiz eritropoeze yol açan, 1 veya daha fazla α -globin veya β -globin zincirinin azaltılmış veya hiç üretilmemiş bir spektrumundan kaynaklanır. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte, hemoliz, hipoksi, hiperkoagülasyon ve yüksek CO seviyesinin rolü olduğu düşünülmektedir (98).

5.2. Sistemik ve Metabolik Bozukluklar

• Sarkoidoz

Sarkoidozlu hastalarda PH insidansının %5 ile %28 arasında olduğu, ancak akciğer transplantasyonu bekleyen hastalarda %75 gibi yüksek bir orana sahip olabileceği tahmin edilmektedir (99). Semptomlar genellikle nonspesifiktir. Sarkoidoz ile ilişkili pulmoner hipertansiyon en çok pulmoner fibrozisli hastalarda görülür.

Sarkoidoz ile ilişkili pulmoner hipertansiyon etiyojisi genellikle çok faktörlüdür (Tablo 18). Mekanizmalar arasında pulmoner vasküler yatağın tahribatına yol açan fibrotik akciğer tutulumu, pulmoner damarların ekstrinsik kompresyonu, intrinsik vaskülopati, pulmoner damarların vaskülitik tutulumu, pulmoner veno-oklüzif hastalık, porto-pulmoner hipertansiyon ve sol ventrikül disfonksiyonu yer alır. Sarkoidoz, miyokardiyal granümatöz inflamasyon ve fibrozis gelişimine, mitral kapak patolojilerine ve sistolik veya diyastolik kalp yetmezliğine neden olabilir (99).

Tablo 18: Sarkoidoz ilişkili PH gelişiminde sorumlu mekanizmalar

Akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yapılarda fibrozis
Sol ventrikül sistolik ya da diyastolik disfonksiyonu
Granümatöz pulmoner vaskülopati
Pulmoner vasküler yapıların lenfadenopati ya da mediastinal fibrozis nedeniyle basıya uğraması
Pulmoner vaskülit
Pulmoner veno-oklüzif hastalık
Pulmoner vazoreaktivite artışı
Porto-pulmoner hipertansiyon

Tanımlanan mekanizma ne olursa olsun, PH sarkoidozda önemli bir prognostik faktördür ve hastaların fonksiyonel kapasitesini bozar. PH'nin varlığı artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (100). Sarkoidoz ilişkili PH'lı hastaların 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %50 civarında bulunmuştur (101).

Sarkoidoz ile ilişkili PH tedavisinde PAH spesifik ajanların kullanımı önerilmemektedir. Çünkü parankimal akciğer hastalığı olanlarda PAH spesifik tedavi ile artmış ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu nedeniyle gaz değişiminin kötüleşme riski bulunmaktadır. Bu nedenle tedavi altta yatan hastalığa yönelik olmalıdır. Sarkoidoza bağlı PH'de yüksek mortalite oranları nedeniyle, refrakter olgular akciğer transplantasyonuna erken dönemde yönlendirilmelidir (100-102).

• Pulmoner Langerhans Hücre Histiositoz

Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz (PLCH), sigara içimi ile ilişkili, akciğerde nodül ve kistik lezyonlarla karakterize nadir bir hastalıktır. Bu hastalarda PH'un gerçek insidansı bilinmemektedir, ancak çalışmalar bunun yaygın ve yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. PLCH-PH'nin etyolojisi bilinmemektedir, ancak bazı çalışmalar prekapiller PH'a yol açan pulmoner vasküler patolojiyi göstermektedir (98).

• Glikojen Depo Hastalıkları

Glikojen depo hastalıkları (GSD'ler), kusurlu glikojen sentezine yol açan enzimatik eksiklikler ile karakterize, 11 farklı tipi olan hastalık grubudur. Öncelikle kas ve karaciğerde anormal glikojen birikmesine yol açar. PH özellikle GSD tip 1'de (von Gierke hastalığı) tanımlanmıştır. GSD tip 1'deki PH insidansı tam olarak bilinmemektedir, ancak artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. GSD-PH'nin etyolojisi bilinmemektedir; serotonin metabolizmasındaki anormalliklerin katkıda bulunabileceği varsayılmıştır. GSD-PH'nin bilinen tedavisi yoktur (98).

• Gaucher Hastalığı

Gaucher hastalığı (GD) en sık görülen lizozomal depo hastalığıdır, öncelikle makrofajlarda daha sonra organlarda glucocerebroside birikmesine yol açan glucocerebroside enziminin eksikliğinden kaynaklanan genetik bir bozukluktur. Tip 1 GD PH ile ilişkilendirilmiştir. Ekokardiyografik inceleme ile PH, tedavi edilmemiş hastaların %30 kadarında ortaya konmuştur. Etiyolojisi bilinmemektedir ancak direkt pulmoner kapiler infiltrasyonun yanı sıra vaskülopatiye yol açan kemik iliği mikroembolisine sekonder olabileceği düşünülmektedir. GD-PH genellikle enzim replasman

tedavisi ile düzelir ve bazı ciddi vakalarda pulmoner vazodilatör tedavi kullanıldığı bildirilmiştir (98).

5.3. Diğer Bozukluklar

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), fibrozan mediastinit, tümör embolisi ve mekanik vasküler obstrüksiyonun neden olduğu PH'ü kapsar.

• Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)

KBY'e bağlı PH gerçek insidansı bilinmemektedir. Bununla birlikte, ekokardiyografik taramaya dayanan önceki çalışmalar, PH'nin yaygın olduğunu ve artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Diyaliz süresi ile PH prevalansı arasında pozitif ilişki saptanmıştır (103). Etiyoloji multifaktöriyel olup; sol ventrikül disfonksiyonuna, hipervolemiye ve anemiye sekonder pulmoner venöz hipertansiyonu içerir.

Tedavi yönetimi, sol ventrikül sistolik veya diyastolik disfonksiyonu tedavi etmek, övolemi elde etmek için sıvı dengesini optimize etmek, anemiyi önlemek için demir ve/veya eritropoetin takviyesi ve vasküler kalsifikasyonu sınırlamak için fosfat bağlayıcılardan oluşur (98).

KAYNAKLAR

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46: 903-75.
2. Kovacs G, Avian A, Tscherner M, Foris V, Bachmaier G, Olschewski A, et al. Characterization of patients with borderline pulmonary arterial pressure. *Chest* 2014; 146: 1486-93.
3. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, Greiner S, Grünig E, Hager A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; 272S: 11-19.
4. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53.
5. Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, Saggari R, Saggari R, Vachiery JL, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 576-83.
6. Lau EM, Chemla D, Whyte K, Kovacs G, Olschewski H, Herve P. Does exercise pulmonary hypertension exist? *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22: 400-7.
7. Hoepfer MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hyper-

- tension. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 73-84.
8. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-11.
 9. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53.
 10. Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 306-22.
 11. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(Suppl 1): S5-S12.
 12. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019; 53.
 13. Oğuz D, Keleş İ. Pulmoner arteriyel hipertansiyon etiyopatogenezi. In: Keleş İ, editor. *Pulmoner hipertansiyon*. 2nd ed. İstanbul: Ömür Matbaacılık; 2015. p. 9-19.
 14. Huertas A, Guignabert C, Barbera JA, Bärtzsch P, Bhattacharya J, Bhattacharya S, et al. Pulmonary vascular endothelium: the orchestra conductor in respiratory diseases: highlights from basic research to therapy. *Eur Respir J* 2018; 51: 1700745.
 15. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J* 2019; 53.
 16. Akyüz A. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda sağ kalp yetersizliği ve sağ ventrikülün durumu. In: Keleş İ, editor. *Pulmoner hipertansiyon*. 2nd ed. İstanbul: Ömür Matbaacılık; 2015. p. 57-9.
 17. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53.
 18. Goerne H, Batra K, Rajiah P. Imaging of pulmonary hypertension: an update. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018; 8: 279-96.
 19. Lewis G, Hoey ET, Reynolds JH, Ganeshan A, Ment J. Multi-detector CT assessment in pulmonary hypertension: techniques, systematic approach to interpretation and key findings. *Quant Imaging Med Surg* 2015; 5: 423-32.
 20. Cimşit Ç, Çiçin A, Sarı İ. Pulmoner hipertansiyonda radyolojik tanı. In: Keleş İ, editor. *Pulmoner Hipertansiyon*. 2nd ed. İstanbul: Ömür Matbaacılık; 2015. p. 84-7.
 21. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, Hurdman J, Marshall H, Lorenz E, et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2013; 68: 677-8.
 22. Sirajuddin A, Donnelly EF, Crabtree TP, Henry TS, Iannettoni MD, Johnson GB, et al. Expert Panel on Thoracic Imaging, ACR Appropriateness Criteria® suspected pulmonary hypertension. *J Am Coll Radiol* 2017; 14: 350-61.
 23. Hoepfer MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 944-50.
 24. D'Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG, Kovacs G, Rosenkranz S, Naeije R. Right heart catheterization for the diagnosis of pulmonary hypertension: Controversies and practical issues. *Heart Fail Clin* 2018; 14: 467-77.
 25. Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterization: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 642-52.
 26. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013; 24: 62(25 Suppl):

- D51-9.
27. Thakkar V, Lau EMT. Connective tissue disease-related pulmonary hypertension. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30: 22-38.
 28. Athanasiou KA, Sahni S, Rana A, Talwar A. Diagnosing and managing scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *JAAPA* 2017; 30: 11-8.
 29. Seyahi E, Uğurlu S. Romatolojik hastalıklarda pulmoner arteriyel hipertansiyon. In: Kaymaz C, Küçüköğlü SM, editor. *Pulmoner Hipertansiyon*. İstanbul: Aves Yayıncılık, 2012. p. 186-94.
 30. Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, Buckley LM, Leib ES, Beglin PA, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest* 1996; 110: 1515-9.
 31. Nishimori M, Honjo T, Kaihitsu K, Sone N, Yoshikawa S, Imanishi J, et al. Dasatinib induced pulmonary arterial hypertension treated with upfront combination therapy. *Case Rep Cardiol* 2018: 3895197.
 32. Kayıkçıoğlu M, Kültürsay H. Ege Üniversitesi Hastanesi'nde pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarla 7 yıllık deneyimimiz: Tek merkezin tanısalla yaklaşımı. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 279-85.
 33. Aithala R, Alex AG, Danda D. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update. *Int J Rheum Dis* 2017; 20: 5-24.
 34. Khanna D, McLaughlin V. Screening and early detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases: It is time to institute it. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1032-33.
 35. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3522-30.
 36. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1340-9.
 37. Sahay S, Humbert M, Sitbon O. Medical treatment of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38: 686-700.
 38. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoan M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010; 138: 1383-94.
 39. Hoeper MM, Apitz C, Grünig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; 2725: 37-45.
 40. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 4175-81.
 41. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700740.
 42. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700889.
 43. Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, Frost AE, Badesch DB, Benton WW, et al. Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: a Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 356-61.

44. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53.
45. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, et al. AMBITION Investigators. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 834-44.
46. Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L, Savale L, Cottin V, Jaïs X, et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016; 1727-36.
47. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522-33.
48. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809-18.
49. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.
50. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
51. Galiè N, Hinderliter AL, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Pulido T, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1380-6.
52. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-9.
53. Chaumais M-C, Guignabert C, Savale L, Jaïs X, Boucly A, Montani D, et al. Clinical pharmacology of endothelin receptor antagonists used in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015; 15: 13-26.
54. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010-9.
55. Badesch DB, Feldman J, Keogh A, Mathier MA, Oudiz RJ, Shapiro S, et al. ARIES-3: Ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ther* 2012; 30: 93-9.
56. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809-18.
57. Greig SL, Scott LJ, Plosker GL. Epoprostenol (Veletri®, Caripul®): a review of its use in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 463-70.
58. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
59. Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1866-70.
60. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-4.
61. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Addition of

- inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1915-22.
62. Grünig E. Treatment of pulmonary arterial hypertension in connective tissue disease. *Drugs* 2012; 72: 1039-56.
 63. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149-53.
 64. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
 65. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894-903.
 66. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, Grimminger F, He JG, Riemekasten G, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 422-6.
 67. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330-40.
 68. Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1219-27.
 69. Johnson SR, Brode SK, Mielniczuk LM, Granton JT. Dual therapy in IPAH and SSC-PAH. A qualitative systemic review. *Respir Med* 2012; 106: 730-9.
 70. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50.
 71. Rosenkranz S, Lang IM, Blindt R, Bonderman D, Bruch L, Diller GP, et al. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; 272S: 53-62.
 72. Franco V. Management of pulmonary hypertension: Associated with left heart disease. *Heart Fail Clin* 2018; 14: 545-51.
 73. Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019; 53.
 74. Harari S, Elia D, Humbert M. Pulmonary Hypertension in Parenchymal Lung Diseases: Any Future for New Therapies? *Chest* 2018; 153: 217-23.
 75. Shlobin OA, Brown AW, Nathan SD. Pulmonary hypertension in diffuse parenchymal lung diseases. *Chest* 2017; 151: 204-14.
 76. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1371-85.
 77. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019; 53.
 78. Tomic R, Hertz MI. Secondary pulmonary arterial hypertension: to treat or not to treat? *Curr Opin Organ Transplant* 2018; 23: 324-9.
 79. Opitz, Ulrich S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema patients: prevalence, therapeutic options and pulmonary circulatory effects of lung volume reduction surgery. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 23): S2763-74.
 80. Mullin CJ, Klingler JR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart Fail Clin* 2018;

- 14: 339-51.
81. Günbatar H, Özbay B. Akciğer embolisi ve pulmoner hipertansiyon. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2015; 8: 29-35.
 82. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; 272S: 69-78.
 83. Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, 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: 598-605.
 84. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017;26.
 85. Mahmud E, Madani MM, Kim NH, Poch D, Ang L, Behnamfar O, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Evolving Therapeutic Approaches for Operable and Inoperable Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2468-86.
 86. Arseven O, Okumuş G, Öngen G, Müsellim B. Türk Toraks Derneği pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. İstanbul: Aves Yayıncılık, 2015. p. 65-9.
 87. Sünbül M, Mutlu B. Akut Pulmoner embolinin gözardı edilen bir komplikasyonu: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, epidemiyoloji, patogenezi ve tanı algoritmaları. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2015; 8: 126-33.
 88. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertozzi 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: 1536-44.
 89. Elwing JM, Vaidya A, Auger WR. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Update. *Clin Chest Med* 2018; 39: 605-20.
 90. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53.
 91. Yıldızeli B. Pulmoner Endarterektomi. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2016; 9: 44-53.
 92. Olgun Yıldızeli Ş, Kepez A, Taş S, Yanartaş M, Durusoy AF, Erkılınc A, et al. Pulmonary endarterectomy for patients with chronic thromboembolic disease. *Anatol J Cardiol* 2018; 19: 273-8.
 93. Araszkiwicz A, Darocha S, Pietrasik A, Pietura R, Jankiewicz S, Banaszkiwicz M, et al. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol* 2019; 278: 232-7.
 94. Phan K, Jo HE, Xu J, Lau EM. Medical therapy versus balloon angioplasty for CTEPH: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2018; 27: 89-98.
 95. Miwa H, Tanabe N, Jujo T, Kato F, Anazawa R, Yamamoto K, et al. Long-Term outcome of chronic thromboembolic pulmonary hypertension at a single Japanese pulmonary endarterectomy center. *Circ J* 2018; 82: 1428-36.
 96. Jenkins D. New interventions to treat chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2018; 104: 1480-3.
 97. Okumuş NG. Endarterektomi yapılamayan veya ameliyat sonrasında sebat eden veya nüksetmiş kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon olgularında riociguat ve diğer tedaviler. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2015; 8: 143-5.
 98. Kalantari S, Gombert-Maitland M. Group 5 Pulmonary Hypertension: The orphan's orphan disease. *Cardiol Clin* 2016; 34: 443-9.
 99. Corte TJ, Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM, Wort SJ. Pulmonary hypertension in sarcoidosis: a review. *Respirology* 2011; 16: 69-77.

100. Shino MY, Lynch Iii JP, Fishbein MC, McGraw C, Oyama J, Belperio JA, et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension and lung transplantation for sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35: 362-71.
101. Weatherald J, Savale L, Humbert M. Medical Management of pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms (Group 5): Is there a role for pulmonary arterial hypertension medications? *Curr Hypertens Rep* 2017; 19: 86.
102. Duong H, Bonham CA. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Clin Pulm Med* 2018; 25: 52-60.
103. Afzal A, Bhatti MA, Manzoor S. Pulmonary hypertension: An emerging problem in patients undergoing regular hemodialysis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2018; 28: 594-6.