

KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON

Pulmoner hipertansiyonun alt sınıflarından biri olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) masif, tekrarlayan ve /veya organize olan trombüslerin ya da damar duvarı yeniden biçimlenmesinin (remodeling) pulmoner damarları tıkaması ve kan akımını yavaşlatması sonucunda oluşan prognozu kötü bir hastalıktır. Hastalıkta pulmoner damar direnci artar, pulmoner arter basıncı yükselir, hastalık giderek ilerleyerek, sağ kalp yetersizliği ve ölümle sonlanır (1). Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun toplum genelindeki insidansı %0,57, idiyo-patik pulmoner tromboembolizm (PTE) geçiren hastalarda ise %1,5'tir (1-5).

Ancak KTEPH hastalarının sadece %75'inde PTE öyküsü vardır (6). Akut PTE sonrası 1 ve 2. yıllarda KTEPH kümülatif insidansı sırasıyla %3,1 ve %3,8 bulunmuştur (4).

KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULAR

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona özgü muayene bulgusu ya da semptom yoktur. Bu nedenle tanısı çoğu zaman gecikir. Venöz tromboembolizm (VTE) geçirmiş ve ilerleyici nefes darlığı tanımlayan her olguda KTEPH de düşünülmelidir. Olguların yaklaşık %25'i, geçirilmiş VTE öyküsü olmaksızın var olan ilerleyici egzersiz dispnesi, senkop ve/veya sağ kalp yetmezliği bulguları (örneğin; yorgunluk, çarpıntı, egzersiz ile ilişkili göğüs ağrısı, nadiren hemoptizi ve senkop) ile başvurabilir.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon oluşmasını kolaylaştıran bazı klinik risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Splenektomi, hidrosefali tedavisi amacı ile yapılan ventrikülo-atriyal şantlar, kronik inflamatuvar barsak hastalığı ve kronik osteomyelit KTEPH için en sık saptanan önemli klinik risk faktörleridir ve bu riskler sonucu oluşmuş KTEPH'in prognozu kötüdür (7-10).

Hastalık ilerledikçe hipoksemi derinleşir ve alveoloarteriyel oksijen gradiyenti artar. Klinik olarak kuşkulanan hastalarda, henüz hipoksemisinin belirgin olmadığı dönemde, altı dakika yürüme testi sırasında oluşan oksijen desatürasyonu uyarıcı olmalıdır. Spirometrik inceleme genellikle normaldir. Difüzyon kapasitesi (DL_{CO}) hafif-orta düzeyde

düşük olabilir (2,11-14). Klinik bulgularla KTEPH kuşkulanan her hastadan akciğer grafisi, ekokardiyografi ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi istenmelidir (15).

Tanısal incelemeler

Akciğer grafisi normal olabileceği gibi, hiler dolgunluk veya oligemi bulguları kuşku uyandırmalıdır (2,11). Ekokardiyografide sağ ventrikül yüklenme ve disfonksiyonu ile birlikte sistolik pulmoner arter basıncında artış saptanır (2,3,11).

Ventilasyon/Perfüzyon sintigrafisi'nde ventilasyon defekti gözlenmeyip, en az bir veya daha fazla segmenter ya da daha geniş perfüzyon defektinin saptanması tanıyı destekler. Yöntemin KTEPH tanısı için duyarlılığı %96, özgüllüğü %90 civarında bulunmuştur (11,13-15).

Bilgisayarlı tomografide KTEPH'a ait bulgular; mozaik perfüzyon, santral pulmoner arterlerde genişleme ile beraber segmenter dalların boyutunda varyasyonlar, arteriyel lümen çapında azalma, sistemik arteriyel dolaşımdan çıkan mediastinal kollateral damarların gelişmiş olması, kontrast verilmesi ile özellikle büyük damarlarda konsantrik veya eksantrik yerleşimli organize trombüs görülmesidir. Ancak bilgisayarlı tomografide bu bulguların saptanmaması KTEPH tanısını dışlamaz. Detektör sayısı arttıkça duyarlılık belirgin olarak artar.

Kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme, çok detektörlü BT anjiyo olanağının olmadığı durumda alternatif olarak kullanılabilir (15).

Pulmoner arter basıncında artış saptanan (EKO ile) ve kronik tromboembolik durumun söz konusu olduğu hastalarda, *sağ kalp kateterizasyonu* yapılarak, pulmoner hipertansiyon tanısı kesinleştirilmeli ve hemodinamik veriler (Pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler direnç, kardiyak indeks) değerlendirilmelidir.

Pulmoner anjiyografi, KTEPH tanısında ve cerrahiye uygun olguların seçiminde sağ kalp kateterizasyonu ile beraber "altın standart" olarak kabul edilir (16).

Sonuç olarak tanıyı doğrulamak için ilk olarak ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi yapılmalıdır. Pulmoner anjiyografi operabilitenin değerlendirilmesi ve tanı için altın standart yöntem olmakla birlikte yüksek kaliteli multidedektör-

Tablo 1. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda risk faktörleri

Klinik risk faktörleri	Medikal risk faktörler
<ul style="list-style-type: none"> Geçirilmiş PTE Yaş >70 ya da çok genç yaş Büyük perfüzyon defektleri İdiyopatik PTE sPAB >50 mmHg (EKO ile) 	<ul style="list-style-type: none"> Myeloproliferatif hastalıklar İnfekte ventrikulo-atrial şant Splenektomi Kanser Kronik inflamatuvar barsak hastalığı Tekrarlayan VTE Kronik osteomyelit Tiroid hastalıkları
Trombotik risk faktörleri	Genetik risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none"> Antifosfolipid sendromu/Lupus antikoagülanları Faktör VIII artışı (>230 IU/dL) Disfibrinojenemi 	<ul style="list-style-type: none"> "0" dışı kan grubu HLA polimorfizmleri Anormal endojen fibrinolizis

PTE: Pulmoner tromboembolizm; VTE: Venöz tromboembolizm

lü spiral bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyo ya da Magnetik rezonans (MR) anjiyo alternatif yöntemdir (Tablo 2) (17).

En az üç aylık etkin antikoagülyasyona rağmen aşağıdaki kriterlerin varlığında KTEPH tanısı kesinleşir (18,19):

1. Pulmoner hipertansiyon semptomlarının bulunması
2. Sağ kalp kateterizasyonunda ortalama PAB \geq 25 mmHg, Pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) \leq 15 mmHg, veya ölçülemeyen PCWP olması
3. Pulmoner arterlerde (ana, lobar, segmenter, veya sub-segmenter) kronik/organize trombüs/embolinin görüntülenmesi.

TEDAVİ

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon kuşku-su olan her hasta, tanının kesinleştirilmesi ve tedavi modalitesinin belirlenmesi için, hızla deneyimli bir pulmoner hipertansiyon merkezine yönlendirilmelidir (Şekil 1) (17).

Pulmoner Endarterektomi

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda birincil tedavi, uygun olgularda pulmoner endarterektomidir (PEA). Pulmoner endarterektomi, genel anestezi altında sternotomi ve kardiyopulmoner bypass ile vücut sıcaklığı 20°C iken bilateral yapılmalıdır. Pulmoner endarterektomi için en uygun hasta, ana pulmoner arterlerde ve segmenter arter proksimalinde organize kronik santral trombüsleri olup, ortalama PAB ve PVR değerleri yüksek olan hastalardır. Preoperatif PVR >12,5 wood olan hastalarda mortalite yüksek (>%20) olmasına karşın, PEA kontrindike değildir (2,17-20). İleri KOAH, koroner arter hastalığı gibi ek hastalıkların varlığında trombüsler santral dahi olsa 'yarar-zarar analizleri' yapılarak PEA kararı verilmelidir. Örneğin, KOAH'lı olgularda PEA sonucunda reperfüze olan akciğer bölgelerinde ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu artar ve hipoksemi derinleşir. Diğer yandan eşlik eden koroner arter hastalığı veya kalp kapa-

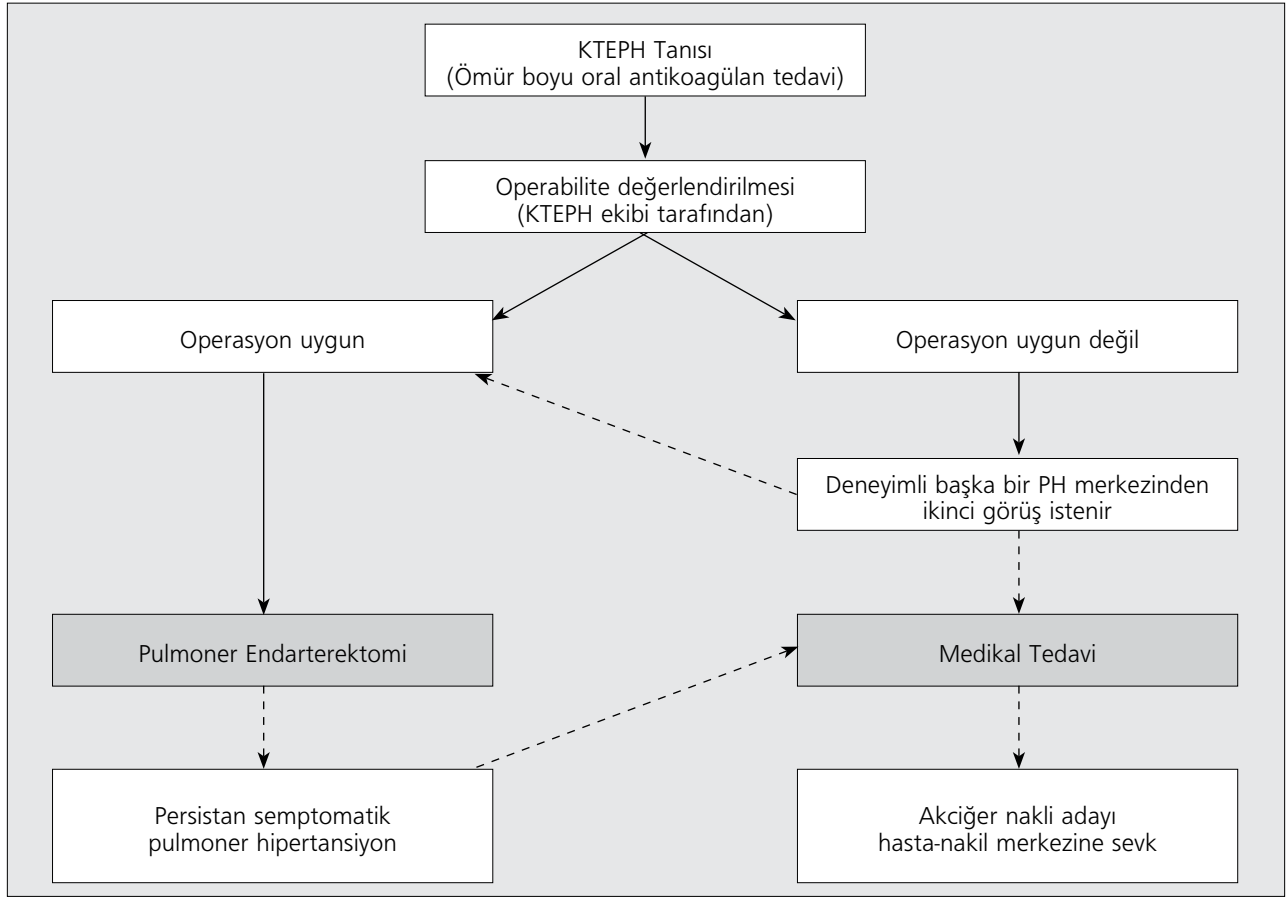
Tablo 2. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastasına yaklaşım

Kuşku
Ekokardiyografi
V/Q sintigrafisi
Tanı
Sağ kalp kateterizasyonu
Pulmoner anjiyografi (ya da BT-anjiyo, MR-anjiyo)
Risklerin değerlendirilmesi
Hemodinamik verileri gözden geçir
Ek hastalıkların varlığını araştır
Cerrahi ekibin deneyimini değerlendir.
V/Q: ventilasyon/perfüzyon; BT: bilgisayarlı tomografi; MR: manyetik rezonans

ğı hastalığı varsa, aynı seansta kalp operasyonları yapılabilir (21,22). İleri yaş, cerrahi riskleri arttırmakla beraber kontrindikasyon oluşturmaz (23).

Trombüsler periferikse ve küçük damar vaskülopatisi ağırlıktaysa PEA kontrindikedir. Sintigrafideki perfüzyon defektleri ile hemodinamik bulgular arasında uyumsuzluk olduğunda ya da yeni eklenen perfüzyon defektleri olmasına karşın; hemodinamik verilerin kötüleşmesi halinde küçük damar hastalığından kuşkulananmak gerekir. Bu hasta- lar ilaçla tedavi edilmelidir.

Cerrahi mortalite merkezlerin deneyimine göre %2,2-11,4 arasında değişmektedir (24-26). Kalıcı pulmoner hipertansiyon ve reperfüzyon akciğer hasarı, PEA'nın önemli iki komplikasyonudur. Pulmoner endarterektomi sonrası hastaların %5-33'ünde, persistan-kalıcı pulmoner hipertansiyon devam edebilir (27). Erken postoperatif dönemde bu iki komplikasyon mortalitenin en önemli nedenidir. Hemodinamisi ve oksijenasyonu ileri derecede bozuk, komplike hastalarda ekstrakorporeal membran



Şekil 1. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda tedavi şeması

oksijenasyon (ECMO) desteği mortaliteyi azaltır. Veno-arterial ECMO, hemodinamik destek ihtiyacı olan hastalarda, veno-venöz ECMO ise sadece hipoksinin olduğu durumlarda kullanılır (17).

Medikal tedavi

Medikal tedavi aşağıda tanımlanan olgularda yapılmalıdır (28):

1. *Küçük damar vaskülopatisi ve/veya distal trombüslere olduğu için PEA kontraindikasyonu olan olgular (periferik hastalık):* Küçük damarlardaki yeniden biçimlenme (vasküler remodeling) trombüs ile tıkalı olmayan damarlarda dahi görülebilir ve patolojik özellikler açısından PAH'la büyük benzerlik gösterir. Bu hastalar doğrudan medikal tedavi için uygundur.
2. *PEA için uygun oldukları halde hemodinamisi bozuk hastalar:* İleri derecede hemodinamik bozukluğu olan hastalar, fonksiyonel kapasitesi NYHA IV, sağ kalp kateterizasyonu ile belirlenen ortalama PAB >50 mmHg, kardiyak indeksi <2 L/min¹/m² ve/veya PVR >1200 dyn.s/cm⁵ olan hastalardır. Bu hastalara medikal tedavi başlanır (köprü tedavisi) ve kısa bir süre sonra PEA için yeniden değerlendirilir. Medikal tedavi ile hemodinamik bulgulara düzelmeye elde edilmişse gecikmeden PEA yapılmalıdır.
3. *Pulmoner endarterektomiye rağmen pulmoner hipertansiyonu kalıcı olanlar (persistan PH):* PEA yapılmış

olguların %10-15'inde klinik olarak ciddi kalıcı PHT görülür (11,14,29,30).

4. *Postoperatif mortalite riskini artıracak önemli ek hastalıkları olanlar.*
5. *Pulmoner endarterektomiye kabul etmeyen hastalar.*

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve PAH'ın patogeneziindeki bazı ortak bulgular nedeniyle, PAH spesifik ilaçların bu hastalık grubunda da etkisinin olabileceği düşünülerek çok sayıda araştırma yapılmıştır. Prostanoidler, endotelin reseptör antagonistleri (ERA) ve PDE-5 inhibitörü ilaçlarla yapılmış olan çalışmalarda bazı olumlu sonuçlar alınsa da, anlamlı hemodinamik ya da klinik düzelmeye elde edilememiştir. Bu nedenle, bu ilaçların KTEPH tedavisinde indikasyonları yoktur (2,17,28,31-33). Yeni üretilen bir ilaç olan, çözünür guanilat siklaz stimülatörü riociguat ile yapılan CHEST çalışmasında, bu ilaç tedavisinin fonksiyonel kapasiteyi, hemodinamik bulguları düzelttiği, PVR ve NT-proBNP'yi azalttığı, 6 dakika yürüme mesafesini artırdığı saptanmıştır (34). Riociguat şu anda Avrupa, Amerika ve ülkemizde KTEPH'de indikasyon onayı olan tek ilaçtır. Oral bir ilaç olan riociguat günde üç kez kullanılır. Başlangıç dozu günde 3 kez, 0,5 mg'dır. Yan etkiler kontrol edilerek, titre edilip doz artırılarak, optimum doz olan günde 3 kez 2,5 mg'a ulaştırılmalıdır.

Medikal tedavi altında olan, ya da PEA yapılmış olan hastalar, nüksleri önlemek amacıyla ek olarak oral antikoagülan ilaç kullanılmalıdır.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon medikal tedavisinde kullanılabilecek olan ERA ve PDE-5 inhibitör grubu ilaçlar, yeni oral antikoagülanlardan, faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban ve apiksaban ile etkileşime girecek (ilaç-ilaç etkileşimi), bu YOAK'ların konsantrasyonlarını azaltır. Bu nedenle ve YOAK'ların (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban) KTEPH hastalarında etkili ve güvenli olduklarına ilişkin yeterli kanıt olmadığından KTEPH hastalarında kullanılmazlar (6,35,36).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tedavi edilmezse; progresif pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve ölümlerle sonuçlanmaktadır (3). Konvansiyonel destek tedavisi ile beş yıllık sağkalım PAB <40 mmHg olan olgularda %30 iken, PAB >50 mmHg olan olgularda %10'dur (37,38).

KAYNAKLAR

1. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:564-7.
2. Auger WR, Kim NH, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28:255-69.
3. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: one year follow-up with echocardiographic Doppler and five year survival analysis. *Circulation* 1999;99:1325-30.
4. Klok F, van Kralingen KW, van Dijk APJ, et al. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010;95:970-5.
5. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, et al. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:281-8.
6. Delcroix M. Chronic post-embolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2013;22:258-64.
7. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;115:2153.
8. Natali D, Jais X, Abraham M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension associated with indwelling Port-A-Cath central venous access systems. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:A2409.
9. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005;93:512-6.
10. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:325-31.
11. Darteville P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637-48.
12. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. for the Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
13. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Kim NH. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:273-85.
14. Auger WR, Kerr KM, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 2004;22:453-66.
15. Coulden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:577-83.
16. Bozlar U, Gaughen JR, Nambiar AP, Hagspiel KD. Imaging diagnosis of acute pulmonary embolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;5:519-29.
17. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl 25):D92-9.
18. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990;81:1735-43.
19. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Jason XJ. Yuan Series "Chronic Thromboembolic Pulmonary hypertension" Edited by J. Pepke-Zaba, M.M. Hoeper and M. Humbert Number 2 in this Series Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding "Eur Respir J" 2013;41:462-8.
20. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patient. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97-103.
21. Thistlethwaite PA, Auger WR, Madani MM, et al. Pulmonary thromboendarterectomy combined with other cardiac operations: indications, surgical approach, and outcome. *Ann Thorac Surg* 2001;72:13-9.
22. Kunihara T, Gerds J, Groesdonk H, et al. Predictors of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:154-61.
23. Berman M, Hardman G, Sharples L, et al. Pulmonary endarterectomy: outcomes in patients >70. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:e154-60.
24. Marshall PS, Kerr KM, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2013;34:779-97.
25. Yildizeli B, Taş S, Yanartaş M, et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:e219-27.
26. Oh SJ, Bok JS, Hwang HY, et al. Clinical outcomes of thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: 12-year experience. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;46:41-8.
27. Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:383-7.
28. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, et al. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:601-7.
29. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013;41:985-90.
30. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113:2011-20.
31. Bresser P, Pepke-Zaba J, Jais X, et al. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an evolving treatment paradigm. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:594-600.
32. Reichenberger F, Voswinkel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil treatment in chronic thromboem-

- bolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922-7.
33. Coddiffe R, Kieley DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Crit Care Med* 2008;177:1122-7.
 34. Ghofrani HA, D'Armini A, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-29.
 35. Bertolotti L, Delavenne X, Montani D. Major bleeding with vitamin K antagonist anticoagulants in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;41:872-8.
 36. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:455-66.
 37. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151-8.
 38. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001;119:818-23.