

Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ADHAD BÜLTEN
CİLT: 1 SAYI: 4

KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON

KTEPH

KTEPH Medikal Tedavi

KTEPH Cerrahi Tedavi

BPA

Editör :

Prof. Dr. Bedrettin Yıldızeli

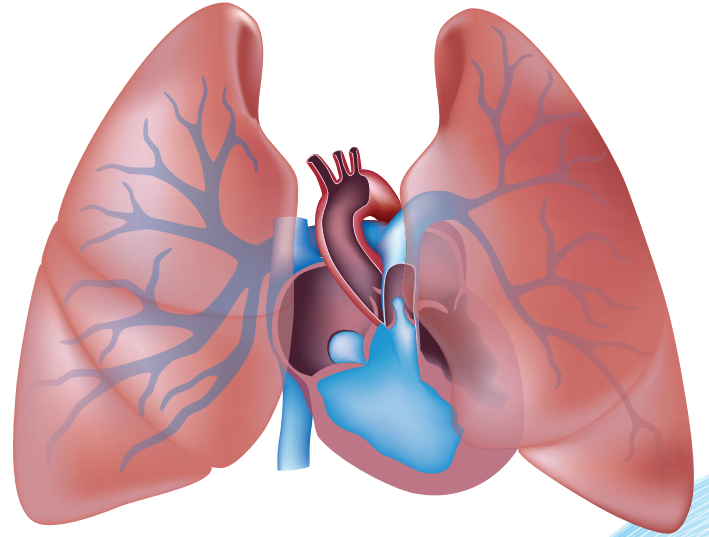
Yazarlar :

Dr. Derya Kocakaya

Doç. Dr. Elif Tanrıverdi, Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya

Doç. Dr. Halil Ataş

Doç. Dr. Serpil Taş





Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ADHAD BÜLTEN

Cilt: 1 • Sayı: 4

İMTİYAZ SAHİBİ : Akciğer Damar Hastalıkları Araştırma Derneği

Editör : Prof. Dr. Bedrettin Yıldızeli

Yazarlar : Dr. Derya Kocakaya
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve
Yoğun Bakım Anabilim Dalı
Doç. Dr. Elif Tanrıverdi, Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya
SBÜ.Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği 1
SBÜ.Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği 2
Doç. Dr. Halil Ataş
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı
Doç. Dr. Serpil Taş
SBÜ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği

Baskı : Seçil Ofset
100. Yıl Mahallesi Matbaacılar Sitesi
4. Cad. No: 77 Bağcılar / İSTANBUL
Tel: 0212 629 06 15
www.secilofset.com
Sertifika No: 44903

Baskı Tarihi : Ağustos 2022

Yayın Türü : Süreli Yayın

ISSN : 2792-010

İletişim Adresi : Kuzguncuk Mahallesi, İcadiye Cd. No:3, 34674 Üsküdar/İstanbul

Ön Söz

Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH), Pulmoner Hipertansiyon Grup IV olarak sınıflandırılmış, son yıllarda artan farkındalık ile tüm dünya ve ülkemizde sıkça tanı alan bir hastalıktır. Pulmoner Hipertansiyon (PH) grupları içinde cerrahi tedavi ile tam kür sağlanabilen PH olması ve gene son yıllarda yeni kullanılmaya başlanan medikal tedavi ve Balon Pulmoner Anjioplasti (BPA) metodları ile alternatif tedavileri olması ile de popüler bir hastalık olmuştur. Eylül 2009 yılında başlayan Pulmoner Endarterektomi ameliyat maceramızda, bu yazının yazıldığı tarihe kadar 888 KTEPH ameliyatı ve 30'dan fazla uluslararası yayın gerçekleştirdik (Resim 1). Akciğer Damar Hastalıkları Araştırma Derneği olarak da bu bültenimizde KTEPH hastalığını ve 2022 yılı ile tedavi seçeneklerini özetlemeye çalıştık. Konular KTEPH ve tedavileri konusunda uzman ve tecrübeli yazarlar tarafından kaleme alınmıştır. Uluslararası Kılavuzlara bakıldığında, KTEPH tanısı almış veya şüphelenmiş tüm hastaların 'Uzman KTEPH Merkez'leri tarafında değerlendirilmesi önerilmektedir. Burada amaç multidisipliner bir yaklaşım ile KTEPH konusunda pratik ve bilimsel tecrübesi kanıtlanmış hekimlerin, hastalara en iyi tedavi seçeneğini sunmuş olmalarıdır. İlk sözü de ameliyat olmuş bir hastamızın bize yazdığı bir mektup ile kapatmak istiyorum:

Adım Hakan, 2014 yılı öncesi sağlığım gayet iyiydi. 2015 yıllı başlarında itibaren yavaş nefes almalarım zorlanmaya başladı, gittikçe daha çok zorlandım ve sonunda baygınlık geçirdim. Gözlerimi açtığımda kendimi yoğun bakımda buldum. 3 ay kadar hastanede yattım ve çok kötü bir durumdaydım. Benimle ilgilenen doktorum, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olduğu için beni hemen İstanbul'a göndermeye karar verdi. İstanbul'a geldim ve 'ameliyat olmam gerektiği ve durumumun ciddi olduğu' söylendi. Bende hocamın bana verdiği güven ve merkezin tecrübesiyle ameliyatı kabul ettim. 27.10.2015 yılında başarılı ve tecrübeli ellerde ameliyat olduktan sonra çok rahatladım en az 10 yıl önceki sağlığıma kavuştum. Şu an çok sağlıklı, çok mutluyum. Tüm ekibe çok minnettarım, Allah hepsine uzun ömürler versin.

Prof. Dr. Bedrettin YILDIZELİ

Resim 1





NE ile YOLA ÇIKTIĞINIZ

FARK YARATIR

OPSUMIT başlangıç kombinasyonu pulmoner vasküler rezistansta iyileşme sağlamıştır¹

26 haftada PVR'de

%50

azalma

Referans: 1. Chin KM et al. Presented at ATS 2020; abstract A2928.

OPSUMIT KÜB Özeti

OPSUMIT® mg film kaplı tablet.

Bileşim: Her film kaplı tablet 10 mg masitentan içerir. Terapötik endikasyonlar: OPSUMIT, monoterapi veya kombinasyon halinde, WHO Fonksiyonel Sınıfı (FS) II veya III olan pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH, WHO Grup 1) yetişkin hastaların uzun süreli tedavisinde endikedir. **Pozoloji ve uygulama şekli:** OPSUMIT, yemede birlikte veya yemekten bağımsız olarak günde bir kez 10 mg dozunda oral yolla alınır. Film kaplı tabletler kırılmamalı ve bütün halinde suyla birlikte yutulmalıdır. **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:** **Böbrek yetmezliği:** Farmakokinetik verilerle dayalı olarak, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Diyalize giren hastalarda OPSUMIT kullanımı önerilmemektedir. **Karaciğer yetmezliği:** Farmakokinetik verilerle dayalı olarak, hafif, orta derece veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. OPSUMIT şiddetli karaciğer yetmezliği veya klinik olarak anlamlı ölçüde yüksek hepatik aminotransferaz düzeyleri (Normalin Üst Sınırının (NÜS) 3 katından fazla (> 3 x NÜS)) olan hastalarda başlatılmamalıdır. **Pediyatrik popülasyon:** Masitentanın çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. **Geriatrik popülasyon:** 65 yaş üzeri hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. **Kontrendikasyonlar:** Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık, gebelik, güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, emzirme, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar (siroz ile birlikte veya siroz olmadan), yüksek hepatik aminotransferaz başlangıç değerleri (> 3xNÜS değerinde AST ve/veya ALT). **Özel kullanımı uyarıları ve önlemleri:** Karaciğer fonksiyonu; Karaciğer aminotransferazlarındaki (AST, ALT) artışlar, PAH ve endotelin reseptör antagonizantları (ERA) ile ilişkilendirilmiştir. OPSUMIT şiddetli karaciğer yetmezliği veya > 3xNÜS aminotransferaz düzeyleri olan hastalarda başlatılmamalıdır ve orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir. OPSUMIT başlatılmadan önce karaciğer enzim testleri yapılmalıdır ve aylık ALT ve AST izlenmesi önerilmektedir. Hemoglobin konsantrasyonu; Diğer ERA'lar da olduğu gibi, masitentan tedavisi de hemoglobinin konsantrasyonunda düşüş ile ilişkilendirilmiştir. Şiddetli anemisi olan hastalarda OPSUMIT'in başlatılması önerilmemektedir. Tedavi başlatılmadan önce hemoglobinin konsantrasyonunun ölçülmesi ve tedavi sırasında klinik olarak endike olduğunda testlerin tekrarlanması önerilmektedir. Pulmoner veno-öklüzif hastalık; Masitentan PAH hastalarına uygulanırken pulmoner ödem belirtileri meydana gelirse pulmoner veno-öklüzif hastalık olasılığı değerlendirilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımı; OPSUMIT tedavisi yalnızca gebelik olmadığı doğrulandıktan, doğum kontrolüne ilişkin uygun öneri verildikten ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanıldıktan sonra başlatılmalıdır. Kadınlarda, OPSUMIT tedavisi sonlandırıldıktan sonra 1 ay boyunca gebe kalmamalıdır. Gebeliğin erken tespiti için OPSUMIT tedavisi sırasında her ay gebelik testi yapılması önerilmektedir. Güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile eş zamanlı kullanımı; Masitentan ile güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin (ör. rifampisin, sırt kantaron, karbamazepin ve fenitoin) kombinasyonundan kaçınılmalıdır. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı; Masitentan güçlü CYP3A4 inhibitörleri (ör. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromisin, telitromisin, nefazodon, ritonavir ve sakınavir) ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalar; Böbrek yetmezliği olan hastaların masitentan tedavisi sırasında hipotansiyon ve anemi yaşamaya riski yüksek olabilir. Bu nedenle, kan basıncı ve hemoglobinin izlenmesi düşünülmelidir. **Yardımcı maddeler:** Laktöz monohidrat (şeker kaynağı). Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir. Soyada aşırı duyarlılığı olan hastalar OPSUMIT kullanmamalıdır. **Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri:** Masitentan ağırlıklı olarak CYP3A4 (yaklaşık %99) olmak üzere sitokrom P450 sistemine bağlıdır. Masitentan ve aktif metabolitinin sitokrom P450 enzimleri üzerinde klinik olarak ilişkili inhibe edici veya indükleyici etkisi yoktur. Masitentan ve aktif metaboliti, pasif difüzyonla karaciğere girer ve safra tuzu eksport pompası (BSEP) ve sodyuma bağlı taurokolat kotransport polipeptidi (NTCP) ile etkilenebilir. Masitentan ve aktif metaboliti, pasif difüzyonla karaciğere girer ve safra tuzu eksport pompası (BSEP) ve sodyuma bağlı taurokolat kotransport polipeptidi (NTCP) ile etkilenebilir. Masitentan ve aktif metaboliti, pasif difüzyonla karaciğere girer ve safra tuzu eksport pompası (BSEP) ve sodyuma bağlı taurokolat kotransport polipeptidi (NTCP) ile etkilenebilir. **Gebelik ve laktasyon:** Gebelik kategorisi X'dir. **Gebelik dönemi:** Masitentanın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur. Laktasyon: OPSUMIT emzirme sırasında kontrendikedir. **Üreme yeteneği/fertilite:** Masitentan tedavisinden sonra erkek hayvanlarda testiküler tübüler atrofi gelişimi gözlemlenmiştir. Spermatogenezde kötüleşme olasılığı göz ardı edilemez. **Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler:** Masitentanın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif etkisi olabilir. Hastanın klinik durumu değerlendirilmelidir. **İstenmeyen etkiler:** En sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları nazofarenjit, baş ağrısı ve anemidir. Advers reaksiyonların büyük kısmı hafif ila orta şiddettedir. Çok yaygın görülen bronşit, nazofarenjit, anemi, baş ağrısı, ödem, sıvı tutulumu ve yaygın görülen olaylar farengit, grip, idrar yolu enfeksiyonu, hipotansiyon, nazal konjesyon, yaygın olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Ayrıca lökosit ve trombosit sayılarında azalma görülebilir. **Doz aşımı ve tedavisi:** OPSUMIT, sağlıklı gönüllülere 600 mg'a kadar tekli dozlarda uygulanmıştır. Baş ağrısı, mide bulantısı ve kusmayı içeren advers reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Aşırı doz durumunda, gerekirse standart destekleyici önlemler alınmalıdır. Masitentanın yüksek protein bağlanma derecesi nedeniyle, diyaliz etkililiği düşüktür. **Gecimsizlikleri:** Geçirdiği değildir. **Raf ömrü:** 60 ay. **Saklamaya yönelik özel tedbirler:** 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. **Ambalajın niteliği ve içeriği:** 28 film kaplı tablet içeren karton kutularda beyaz, opak PVC/PE/PVdC/Alüminyum folyo blister. (KDV dahil perakende satış fiyatı ve onay tarihi: 10.799,18 TL, 20.02.2021) **Ruhsat tarihi ve numarası:** 07.10.2015 ve 2015/804 KÜB onay tarihi: 17.02.2021 **Üretim Yeri:** Patheon Italia S.p.A. Viale G.B. Stucchi 110 20900 Monza (MB) Italya. **Ruhsat sahibi ve adresi:** Johnson and Johnson Şhhi Mal. San. ve Tic Ltd. Sti. Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 34810 Kavacık/Beykoz/İstanbul Türkiye. Telefon: 0216 538 20 00 **Reçete ile satılır. SGK Geri ödeme koşulları:** Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) Madde 4.2.30.A'da belirtilen kullanımı ilkeleri doğrultusunda geri ödenmektedir. Hasta kalıtım payından muaftır. Daha geniş bilgi ve Kısa Ürün Bilgisi için firmamıza başvurunuz.

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenliğin bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijlans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

KTEPH: EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE TANI

Doç.Dr. Elif Tanrıverdi, Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya

SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), sıklıkla akut pulmoner embolinin (PE) bir komplikasyonu olarak nadir görülen, ilerleyici pulmoner vasküler hastalıktır. KTEPH'nin kesin küresel insidansı ve prevalansı bilinmemektedir ve ülkelere özgü tahminler değişiklik göstermektedir (1). KTEPH epidemiyoloji tahminlerinin yakın zamanda yapılan bir değerlendirmesi, hem insidansın (yılda milyonda 0,9-39 hasta) hem de prevalansın (yılda milyonda 14.5-144) geniş bir aralıkta olduğunu göstermektedir. Bu geniş tahmin aralığı, kısmen çalışma tasarımları ve sağlık sistemleri arasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. KTEPH epidemiyolojisini daha fazla tanımlamak için yüksek ulusal kapsama sahip ek çalışmalara ihtiyaç vardır (2). Akut PE sonrası KTEPH prevalansı da oldukça tartışmalıdır ve literatürde %0.7 ile %10 arasında değişen oranlar mevcuttur (3-5). Semptomatik bir PE olayından sonraki ilk 2 yıl içinde KTEPH'nin kümülatif insidansı %0,1 ile %9,1 arasında bildirilmiştir (6). İki yıldan fazla takip edilen 4.407 hastayı içeren 16 çalışmanın meta analizi, genel insidansın %0.56 (%95 GA: %0.1-1.0) olduğunu bildirmektedir. Sadece embolik olaydan sonra en az altı ay hayatta kalan hastalar göz önüne alındığında, insidans %3.2 (%95 GA:2.0-4.4) ve bu hastalar arasında sadece majör komorbiditesi olmayanlar düşünüldüğünde, insidans %2.8 (%95 GA: %1,5-4,1) saptanmıştır (7). KTEPH olgularında ortalama tanı yaşı 63 iken kadın ve erkekler eşit olarak etkilenmektedir (8).

KTEPH hastalarının yalnızca üçte birinin teşhis edildiği tahmin edilmektedir. Ayrıca teşhis edilenlerde de tanıya kadar geçen süre ortalama 14 ay gibi oldukça uzun bir süredir. Bu gecikme, tanı anında daha ileri bir hastalık evresinin yanı sıra daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (9).

Yeni tanıli KTEPH olgularının yalnızca %50 ila 75'inde akut pulmoner emboli öyküsü vardır, anamnezde akut pulmoner emboli öyküsünün yokluğunda KTEPH oluşması başka risk faktörlerinin varlığını düşündürmektedir (10). KTEPH ile ilişkili risk faktörleri, akut pulmoner emboli epizoduyla ilişkili olanlar ve idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonu (IPAH) olan hastalarla karşılaştırıldığında KTEPH hastalarında daha yüksek prevalansla ortaya çıkan faktörler olarak ikiye ayrılabilir. Tanı anında EKO'da sPAB >50 mmHg olması KTEPH gelişimi açısından bir risk faktörüdür. Faktör V Leiden ve protrombin G20210A gen mutasyonu gibi bazı kalıtsal trombofililer akut venöz tromboembolizm riskini artırmasına rağmen, KTEPH tanısı alan hastalarda risk faktörü olarak ilişkilendirilememiştir. KTEPH'de sık presente olan trombofili durumu, antifosfolipid antikorlarının veya lupus antikoagülanının varlığıdır (11). Ayrıca pulmoner endarterektomi sonrası bile devam eden azalmış ADAMTS13 ve artmış von Willebrand faktör seviyeleri çalışmalarda raporlanmış olup antithrombin 3, protein C veya protein S, faktör V Leiden düzeyleri ve aktive protein C rezistansında değişiklik gözlenmemiştir (12,13) Diğer risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. KTEPH gelişimi için risk faktörleri

Akut PE sırasında saptanan	IPAH ile karşılaştırıldığında KTEPH için risk faktörü olan klinik durumlar
- BTPA’da büyük trombüslerin varlığı - EKO’da PH veya sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları - Geçirilmiş PE ya da DVT atakları - BTPA’da daha önceden var olan kronik tromboembolik hastalık düşündürülen bulgular	- Trombofililer (antifosfolipid antikor sendromu ve yüksek faktör VIII düzeyi) 0 kan grubu harici kan grupları - Ventrikülo-atrial şantlar - Enfekte kronik IV kateter veya kalp pili - Splenektomi hikayesi - Tiroid hormonu ile tedavi edilen hipotiroidizm - Kanser hikayesi - Myeloproliferatif hastalıklar - İnflamatuvar bağırsak hastalıkları - Kronik osteomyelit

BTPA: Bilgisayarlı Toraks Pulmoner Anjiyografi

KTEPH’nin erken teşhisi ayrıca potansiyel olarak tedavi edilebilir tek PH formu olması ile de önemlidir. Ancak sağ kalp yetmezliği belirtileri sadece ileri hastalık evrelerinde belirgin hale geldiğinden ve daha erken hastalık evreleri spesifik olmayan veya hatta semptomların yokluğu ile karakterize olduğundan tanı koymak zorlayıcıdır (14).

KTEPH tanısı, en az üç ay süreyle etkili antikoagülasyon tedavisi görmüş hastalarda Ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisinde en az bir segmental perfüzyon defekti ile birlikte BTPA veya konvansiyonel pulmoner anjiyografide kronik tromboembolizm belirtilerinin (halka stenozu, kronik lezyonlar ve/veya tam tıkanıklıklar) olması ve bu durumlara eşlik eden sağ kalp kateterizasyonunda prekapiller pulmoner hipertansiyon (ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP) ≥ 25 mmHg ve kapiller pulmoner basınç ≤ 15 mmHg olarak tanımlanır) olması ile konur (15). Şekil 1’de gösterildiği gibi KTEPH’den şüphelenildiğinde tanısal inceleme transtorasik Doppler ekokardiyografi (EKO) ile başlar. EKO’da PH olasılığını değerlendirmede pik triküspit regürjitasyon velositesine ek olarak, sağ ventrikül/sol ventrikül bazal çap oranı, interventriküler septumun düzleşmesi, sağ ventrikül akselerasyon süresi ve/veya mid-sistolde çentiklenme, inspiratuar kollaps azalması ile birlikte inferior vena kava çapı ve sağ atriyal alan ölçümü kullanılır (14,16)

KTEPH’i dışlamak için V/P sintigrafisi en etkili tarama aracı olmaya devam etmektedir. V/P tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografinin (SPECT) düzlemsel görüntülemeye üstün olduğu gösterilmiştir ve seçili merkezlerde kullanılmaya başlanmıştır. Normal bir V/P sintigrafisi %90-100 duyarlılık ve %94-100 özgüllük ile KTEPH’i dışlar. Ancak perfüzyon-ventilasyon uyumsuzluğu pulmoner arter sarkomu, vaskülit, venooklüzif hastalık, fibrozan mediastinit ve konjenital pulmoner vasküler anormallikler dahil olmak üzere çeşitli koşullarda ortaya çıkabileceği için tanısal değildir (17). Dual enerjili bilgisayarlı tomografi (DECT) ve manyetik rezonans (MR) perfüzyonu gibi alternatif perfüzyon teknikleri, V/P sintigrafisine göre sayısız teorik avantaja sahiptir, ancak teknik olarak daha zorlu ve pahalı olmasıyla sınırlı kullanılabilirliğe sahiptir ve henüz çok merkezli doğrulamadan yoksundur. Bu nedenle, mevcut klinik uygulamada V/P sintigrafisinin yerini alamamışlardır. Yüksek kalitede çekilen bir BT pulmoner anjiyografi (BTPA) proksimal KTEPH tanısı için yeterlidir, ancak yüksek kalitede olsa bile negatif bir BTPA, distal hastalığı gözden kaçırabileceğinden KTEPH’yi dışlamaz. BTPA’da akut PE ile karşılaştırıldığında trombüsün kronikliğini ayırt etmeye yardımcı olabilecek farklı özellikler tanımlanabilir. Dolum defekti trombozun kısmen rekanalize olmasıyla genellikle eksantrik ve ağ benzeri olabilir, kalsifikasyonlar içerebilir. Diğer radyolojik belirtiler arasında, silindirik bronşektazi, kalsifiye trombüs, genişlemiş pulmoner arterler, mozaik atenuasyon ve bronşiyal kollateraller yer alır (18). Kama şeklinde dansiteler, parankimal bantlar ve kaviteler akciğer infarktüsü ile ilişkili bulgular olarak gözlemlenebilir (19). KTEPH’de görülebilecek BTPA bulguları tablo 2’de özetlenmiştir (20).

Tablo 2. BTPA'da KTEPH düşündürülen bulgular

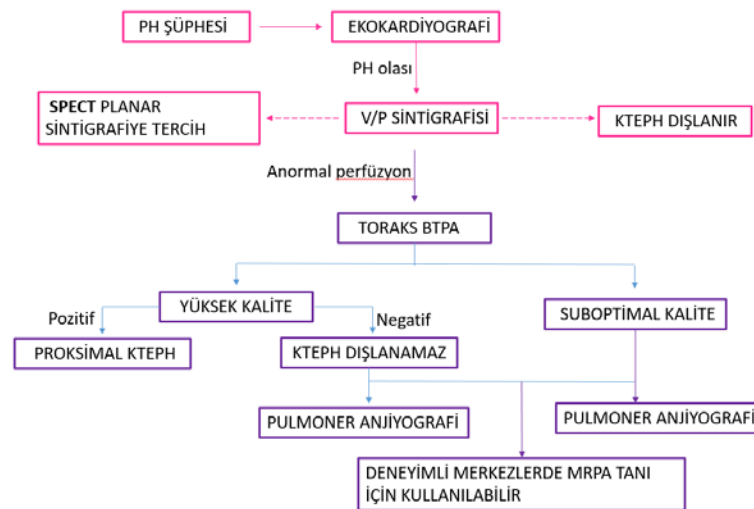
Direkt vasküler bulgular
- Dilate lümen içinde, damar lümeninin merkezindeki dolum kusurlarından farklı olarak, damar duvarına yapışan ve kalsifikasyon gösterebilen eksantrik dolum kusurları - Damarın ani sonlanması - Tam damar tıkanıklığı veya konkav veya kese benzeri dolum kusurları - İntimal düzensizlik - Lineer intraluminal dolum kusurları (bantlar veya ağlar gibi) - Stenoz veya poststenotik dilatasyon - Vasküler tortüozite
İndirekt vasküler bulgular
- Belirgin sağ ventrikül hipertrofisi, sağ atriyal dilatasyon - Perikardiyal efüzyon - Pulmoner arter dilatasyonu (erkeklerde > 29 mm ve kadınlarda > 27 mm) veya pulmoner arter duvar kalsifikasyonu - Obstrükte damarlardan kaynaklanan bronşiyal arterlerin poststenotik dilatasyonu
Parankimal değişiklikler
Perfüzyondaki coğrafi dağılımın bir sonucu olarak parankimde mozaik atenüasyon

Cone beam (CBCT) ve alan dedektörlü CT (ADCT), subsegmental damar sisteminin daha doğru görüntülenmesine olanak tanır ve balon pulmoner anjiyoplasti (BPA) için prosedürel rehberlikte yararlı olduğu gösterilmiştir. Ancak, rutin klinik kullanımda tavsiye edilmeden önce ileriye dönük denemelerle doğrulama gerektirmektedir. MR görüntüleme, kullanımı büyük ölçüde yerel uygulamaya bağlı olduğundan yalnızca deneyimli uzman ekiplerin olduğu kurumlarda uygulanabildiğinden, henüz KTEPH tanı algoritmasına tam olarak entegre edilmemiştir (16).

Akut PE tanısı ile takip edilen hastalarda 3-6 aylık antikoagülan tedavi sonrası nefes darlığı ve fonksiyonel kısıtlılık olması durumunda veya semptom olmaksızın KTEPH için risk faktörlerinin varlığında EKO ile değerlendirme yapılmalıdır, tanısal algoritma Şekil 3'de verilmiştir (16).

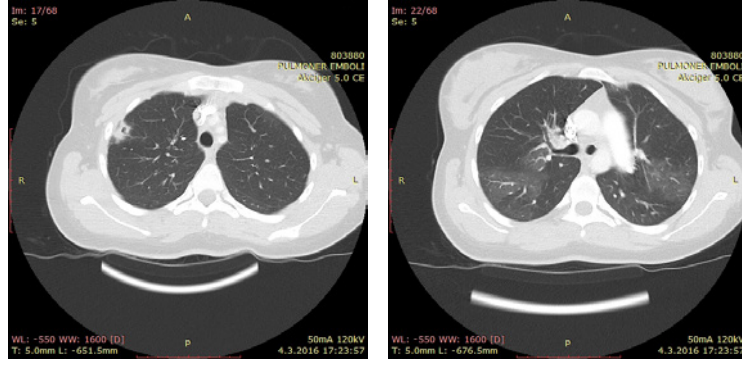
Sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ve selektif pulmoner anjiyografi KTEPH kesin tanısı ve operabilite değerlendirme için yapılır. Vasküler webler, şerit şeklinde daralmalar, intimal düzensizlikler, kese tarzı boşluklar, damarda ani kesilme ve pulmoner arterde proksimal tıkanıklık pulmoner anjiyografi ile görülebilecek defektlerdir (21).

Şekil 1. KTEPH şüphesi olan hastaya tanısal yaklaşım

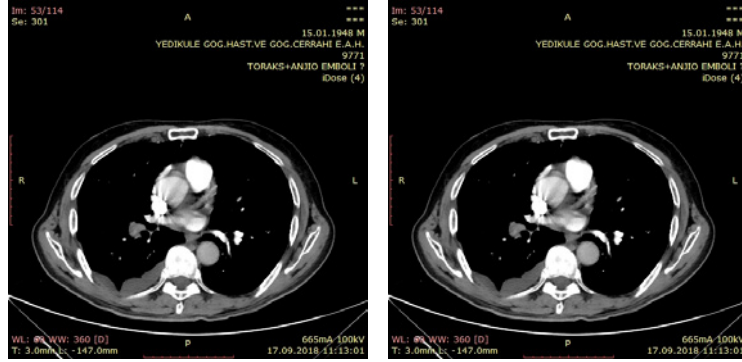


MRPA: Magnetik Rezonans Pulmoner Anjiyografi

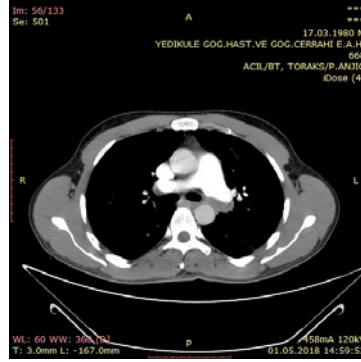
Şekil 2. BTPA'de KTEPH için önemli olabilecek ipucu bulgular



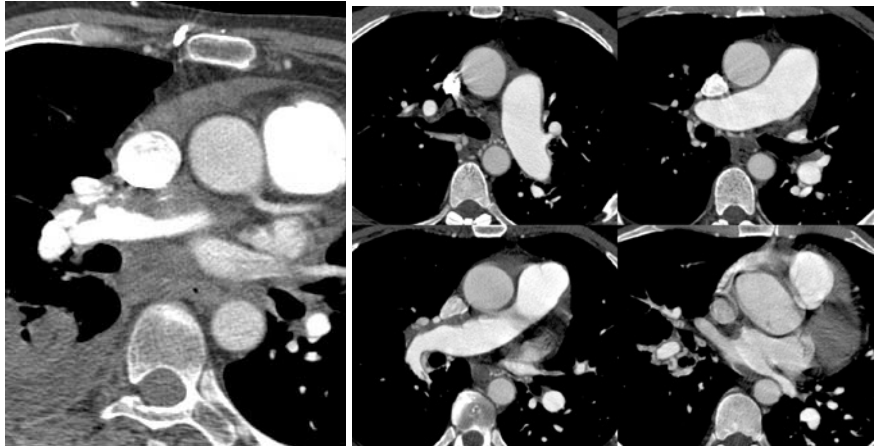
Şekil 2A ve B. Antifosfolipid antikor sendromu tanısı alan ve KTEPH nedeniyle endarterektomi uygulanan hastanın BTPA'sında parankimal infarkt alanı ve mozaik atenuasyon bulguları izlenmektedir



Şekil 2C ve 2D. Akut PE tanısıyla 6 ay antikoagülan tedavi sonrası çekilen BTPA seri kesitlerinde damarın ani kesilmesi izlenmektedir

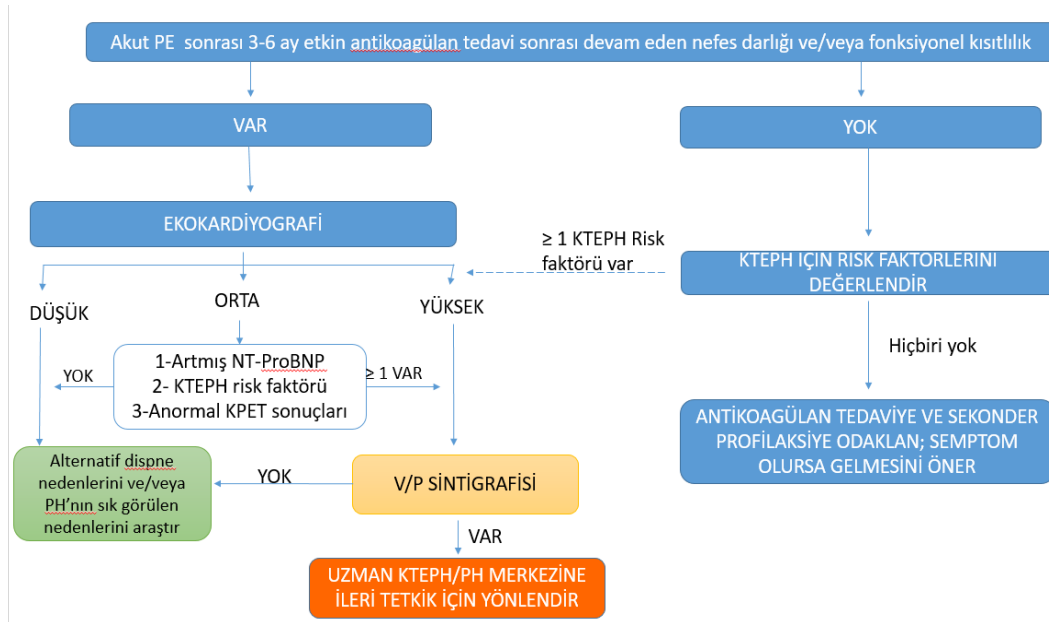


Şekil 2E. Sol ana pulmoner arterde damar duvarına geniş açıyla uzanan kronik trombus



Şekil 2F ve 2G. Sağ pulmoner arter lümeninde kalsifiye trombus ve KTEPH sonucu aorta etrafında belirginleşen bronşiyal arterler

Şekil 3. Akut PE tanılı hastada KTEPH için tanısal yaklaşım



KPET: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

KAYNAKLAR

1. Jansa P, Ambrož D, Kuhn M, Dytrych V, Aschermann M, Černý V, Gressin V, Heller S, Kunstýř J, Šíranec M, Song C, Linhart A, Lindner J, Muller A. Epidemiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in the Czech Republic. *Pulm Circ.* 2022 Mar 28;12(1):e12038. doi: 10.1002/pul2.12038. PMID: 35506113; PMCID: PMC9052983
2. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ.* 2021;11: 2045894020977300–12
3. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, Popov V, Azzola A, Fellrath JM. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2018;51(4):1702505–1702505. doi: 10.1183/13993003.02505-2017
4. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2257–2264. doi: 10.1056/NEJMoa032274
5. Martí D, Gómez V, Escobar C, Wagner C, Zamarro C, Sánchez D. Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension [Article in Spanish] *Arch. Bronconeumol.* 2010;46(12):628–633. doi: 10.1016/j.arbres.2010.07.012
6. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J.* 2013 Feb;41(2):462-8. doi: 10.1183/09031936.00049312. Epub 2012 Jun 14. PMID: 22700839
7. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, Huisman MV, Klok FA. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017 Feb 23;49(2):1601792. doi: 10.1183/13993003.01792-2016. PMID: 28232411
8. Klok FA, Barco S, Konstantinides SV, et al. Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the European CTEPH Registry. *Eur Respir J* 2018; 52: 1801687 [https://doi.org/10.1183/13993003.01687-2018]

9. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–1981
10. Mullin CJ, Klinger JR. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Heart Fail Clin*. 2018 Jul;14(3):339-351. doi: 10.1016/j.hfc.2018.02.009. PMID: 29966632
11. Papamatheakis DG, Poch DS, Fernandes TM, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 3;76(18):2155-2169. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.074. PMID: 33121723
12. Newnham M, South K, Bleda M, Auger WR, Barbera JA, Bogaard H, et al. The ADAMTS13-VWF axis is dysregulated in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(3)
13. Matusov Y, Singh I, Yu YR, Chun HJ, Maron BA, Tapon VF, Lewis MI, Rajagopal S. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: the Bedside. *Curr Cardiol Rep*. 2021 Aug 19;23(10):147. doi: 10.1007/s11886-021-01573-5. PMID: 34410530; PMCID: PMC8375459
14. Nossent EJ, Meijboom LJ, Bogaard HJ, Klok FA. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension anno 2021. *Curr Opin Cardiol*. 2021 Nov 1;36(6):711-719. doi: 10.1097/HCO.0000000000000907. PMID: 34433194
15. Ruaro B, Baratella E, Caforio G, Confalonieri P, Wade B, Marrocchio C, Geri P, Pozzan R, Andrisano AG, Cova MA, Cortale M, Confalonieri M, Salton F. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Update. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jan 19;12(2):235. doi: 10.3390/diagnostics12020235. PMID: 35204326; PMCID: PMC8871284
16. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, Jenkins D, Kim NH, Humbert M, Jais X, Vonk Noordegraaf A, Pepke-Zaba J, Brénot P, Dorfmueller P, Fadel E, Ghofrani HA, Hoeper MM, Jansa P, Madani M, Matsubara H, Ogo T, Grünig E, D'Armini A, Galie N, Meyer B, Corkery P, Meszaros G, Mayer E, Simonneau G. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021 Jun 17;57(6):2002828. doi: 10.1183/13993003.02828-2020. PMID: 33334946
17. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017 Mar 15;26(143):160108. doi: 10.1183/16000617.0108-2016. PMID: 28298387
18. Al Abri Q, Lu AJ, Ramchandani MK. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Comprehensive Review and Multidisciplinary Approach to Surgical Treatment. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2021 Jul 1;17(2):e18-e28. doi: 10.14797/IQTU6714. PMID: 34377353; PMCID: PMC8331206
19. Fernandes CJCDS, de Oliveira EP, Salibe-Filho W, Terra-Filho M, Jardim CVP, Kato-Morinaga LT, Hoette S, de Souza R. Lung Cavities in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020 Jan 10;75:e1373. doi: 10.6061/clinics/2020/e1373. PMID: 31939560; PMCID: PMC6945287
20. Fernandes CJCDS, Ota-Arakaki JS, Campos FTA, Correa RA, Gazzana MB, Jardim CVP, Jatene FB, Alves Junior JL, Ramos RP, Tannus D, Teles C, Terra Filho M, Waetge D, Souza R. Brazilian Thoracic Society recommendations for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Bras Pneumol*. 2022 Jun 24;46(4):e20200204. doi: 10.36416/1806-3756/e20200204. PMID: 35766678; PMCID: PMC9233986
21. Lang IM, Campean IA, Sadushi-Kolici R, Badr-Eslam R, Gerges C, Skoro-Sajer N. Chronic Thromboembolic Disease and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Clin Chest Med*. 2021 Mar;42(1):81-90. doi: 10.1016/j.ccm.2020.11.014. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33541619

KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON: MEDİKAL TEDAVİ

Dr. Derya KOCAKAYA

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Anabilim Dalı, İstanbul

Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH) nadir görülen ancak mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Tüm KTEPH hastaları ömür boyu antikoagülan tedavi almalıdır. Antikoagülan tedavide amaç hem in-situ trombozun hem de rekürren tromboembolinin önlenmesidir. Ayrıca oksijen desteği ve diüretik tedaviler semptom kontrolünü sağlamak amacı ile kullanılmaktadır (1).

KTEPH tedavisinde altın standart tromboembolik materyalin pulmoner endarterektomi (PEA) operasyonu ile ortadan kaldırılmasıdır. PEA ile hem hemodinamik parametrelerde düzelme hem de egzersiz kapasitesinde sağlanmaktadır (2). Ancak bazı hastalar ciddi distal hastalık veya eşlik eden komorbiditeler nedeni ile operasyona uygun bulunmamaktadır (3). Ayrıca PEA operasyonuna rağmen %35 hastada persistan/rezidü pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) görülebilmektedir (4).

KTEPH hastalarında anormal endotel fonksiyonu, düz kas hücrelerinin artmış proliferasyonu ve apoptozun inhibisyonu sonucu gelişen vasküler yeniden yapılanma ve mikrotrombüslerin PAH hastalarında görülen distal mikrovaskülopatiyeye benzer küçük damar tutulumuna benzerdir (5-6). Ayrıca yine PAH hastalarına benzer şekilde yüksek plazma Endotelin-1 seviyelerinin neden olduğu vazokonstriktif durum KTEPH hastalarında da görülmektedir (7). Bu bilgiler ışığında PAH spesifik ilaçlar opere edilemeyen distal hastalığı olan veya PEA operasyonuna rağmen persistan/rezidü PAH olan hastalarda öncelikli olarak denenmiştir. Ayrıca balon pulmoner anjioplasti (BPA) yapılan hastalarda tamamlayıcı veya PEA operasyonu öncesi köprüleme tedavi seçeneği olarak da kullanımlarına dair veriler bulunmakla birlikte randomize klinik çalışmalar özellikle opere edilemeyen veya operasyon sonrası rezidü pulmoner hipertansiyonu olan hastalara odaklanmıştır.

KTEPH tedavisinde PAH spesifik ilaçların kullanımına dair ilk klinik çalışma, opere edilemeyen 57 KTEPH hastası ile birlikte, bağ doku hastalığı, anoreksijen kullanımına bağlı PAH hastalarının da dahil edildiği ve inhale İloprost' un etkinliğinin araştırıldığı AIR (Aerolised Iloprost Randomised Study) çalışmasıdır (8). 12 hafta süre ile inhale İloprost kullanımının plasebo ile karşılaştırıldığı bu çalışma sonunda primer sonlanım noktası olan 6 dakika yürüme mesafesinde (6DYM) düzelmenin İloprost kolunda anlamlı olarak sağlandığı görülse de bu düzelmenin KTEPH hasta grubunda diğer gruplar kadar belirgin olmadığı görülmüştür. Prostasiklin analogu Epoprostenol ile yapılan küçük çaplı bir çalışmada pulmoner vasküler rezistans (PVR), ortalama pulmoner arter basıncı (mPAB) ve egzersiz kapasitesinde düzelme gösterilmiştir (9). Benzer şekilde, Treprostinil ile yapılan bir çalışmada da ciddi hemodinamik ve fonksiyonel iyileşme sağlandığı belirtilmiştir (10).

Erken dönemde Fosfodisteraz-5 inhibitörü Sildenafil ile yapılan 104 hastanın dahil edildiği açık uçlu ilk çalışmada, 3 ay süre ile Sildenafil kullanımı sonunda hastalarda tedavi başlangıcına göre PVR' de ve 6DYM' de anlamlı düzelme gösterilmiştir (11). Bu çalışmayı takiben 2004-2007 yılları arasında, İngiltere' de opere edilemeyen 19 KTEPH hastasının Sildenafil ve plasebo kollarına randomize edildiği çalışmada ise 12 hafta sonunda gruplar arasında egzersiz kapasitesinde anlamlı fark izlenmemiş ancak Sildenafil kolunda fonksiyonel sınıfta ve PVR' de düzelme gözlenmiştir. 12 haftadan sonra açık etiketli olarak devam eden çalışma, Sildenafil kullanan hastalarda 12 ay tedavi sonunda 6DYM, fonksiyonel sınıf, PVR, hayat kalitesi skorları ve NT-proBNP (N-terminal pro-Brain Natriüretik Peptid) düzeylerinde anlamlı düzelme olduğunu göstermiştir (12).

KTEPH tedavisinde önemli randomize kontrollü klinik çalışmaların yayınlanmasından önce endikasyon dışı kullanım ile etkinliği denen en önemli ajan Bosentan olmuştur. BENEFiT (Bosentan Effects in iNopEtable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension) çalışması, ilk çok merkezli, sadece KTEPH hastalarının dahil edildiği plasebo kontrollü çalışma olup, opere edilemeyen veya PEA sonrası persistan/rekürren PAH olan hastalarda dual endotelin reseptör antagonisti olan Bosentan tedavisinin etkinliğini araştırmayı amaçlamıştır. 16 hafta tedavi sonunda Bosentan kolunda hemodinamik parametrelerde anlamlı düzelme (pulmoner vasküler dirençte %24 azalma ve kardiyak indekste 0.3L/dk düzelme) saptanmıştır (13). Bu çalışmada 16 hafta sonunda egzersiz kapasitesinde düzelme gösterilmemiştir. Ancak BENEFiT çalışması ile birlikte 10 adet gözlemsel çalışmanın yer aldığı bir sistematik derlemede, oral Bosentan tedavisi ile kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 6DYM’de düzelme, oPAB’da azalma ve kardiyak indekste artma olduğu gösterilmiştir (14).

KTEPH tedavisinde onaylı olarak kullanılan ilk ve tek ajan olan Riosigat’ın etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği ve KTEPH (opere edilemeyen veya PEA operasyonu sonrası rezidü/rekürren PAH) ve PAH hastalarının dahil edildiği açık uçlu bir Faz-2 çalışmada olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Riosigat ile hem PAH hem de KTEPH hastalarında başlangıca göre 6DYM’de düzelme ve PVR’de azalma sağlanmıştır. Ayrıca hastaların %31’inde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) fonksiyonel sınıfta düzelme gözlenmiştir. Güvenilirlik açısından da olumlu sonuçlar gözlenmiş olup ilaç ilişkili istenmeyen etkiler genellikle hafif-orta düzeyde görülmüş ve az sayıda hastada ilacı bıraktıracak kadar ciddi olmuştur. En sık görülen yan etkiler ise dispepsi, baş ağrısı ve hipotansiyon olmuştur (15). Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak dizayn edilen ve Riosigat’ın opere edilemeyen veya PEA operasyonu sonrası rezidü/rekürren pulmoner hipertansiyon görülen hastalarda kullanım onayı almasını sağlayan Faz-3 CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase–Stimulator Trial 1) çalışmasına 261 hasta dahil edilmiş ve hastalar plasebo veya Riosigat koluna randomize edilmiştir (16). Primer sonlanım noktası 16 hafta tedavi sonunda 6DYM’de düzelme olan çalışmanın sonunda 16 hafta süre ile Riosigat alan grupta 6DYM’de 39 metre düzelme görülmüş, plasebo grubunda ise 6 metre düşüş gözlenmiştir. Ayrıca Riosigat kolunda PVR’de ve NT-proBNP seviyelerinde düzelme izlenmiştir (16). Primer ve sekonder sonlanım noktalarındaki düzelmeler opere edilemeyen ve rezidü/rekürren pulmoner hipertansiyonu olan hasta grupları arasında benzer bulunmuştur (17).

CHEST-1 çalışmasını tamamlayan 243 hastadan 237’si açık uçlu devam çalışması olan CHEST-2 çalışmasına dahil edilmiştir. Bir yıl süre ile takip edilen hastaların, CHEST-1 çalışmasında elde edilen 6DYM’deki düzelmeyi koruduğu gözlenmiş ve sağ kalım %97 olarak bulunmuştur (18). 2 yıl sonunda ise %72 hastanın tedaviyi tamamladığı görülmüş, CHEST-1 çalışması sonunda ulaşılan 6DYM’deki ve DSÖ fonksiyonel kapasitedeki düzelmenin devam ettiği gösterilmiştir. Ayrıca uzun dönem güvenlik verileri açısından da oldukça iyi sonuçlar görülmüş, sadece %5 hastada tedavinin kesilmesini gerektirecek derecede istenmeyen etki gözlenmiştir (19). Riosigat’ın onay aldığı CHEST çalışmalarının en önemli özelliği, hastaların çalışmaya dahil edilmeden önce bir merkezi komite tarafından opere edilebilirlik açısından değerlendirilmeleri böylece çalışmaya dahil edilen hasta grubuna bir standardizasyon getirmesi olmuştur. Çalışmanın en önemli kısıtlılığı ise hastaların kombinasyon tedavisi veya BPA açısından değerlendirilmemiş olmasıdır.

Bu dizayndan yola çıkılarak yine opere edilemeyen KTEPH hastalarının dahil edildiği çok merkezli, randomize kontrollü Faz-2 MERIT-1 çalışmasında endotelin reseptör antagonisti Masitentan, plasebo ile karşılaştırılmıştır (20). 2014-2016 yılları arasında devam eden çalışmaya 186 hasta taranmış, %39 hasta opere edilebilir hastalık olması nedeni ile çalışmaya dahil edilmemiştir. Toplam 80 hasta ilaç ve plasebo kolunda eşit olacak şekilde randomize edilmiştir. Bu çalışmanın en önemli özelliği kombinasyon tedavisine izin vermesi olup çalışmaya alınmadan önceki son 1 ayda stabil dozda fosfodiesteraz-5 inhibitörü veya inhale prostasiklin analogu kullanan hastaların çalışmaya alınmasına olanak sağlanmıştır. Primer sonlanım noktası olarak 16 hafta tedavi sonunda PVR’deki değişim hedef alınmış ve çalışma sonunda Masitentan kolunda bu hedefe ulaşılmıştır. Ayrıca Masitentan alan grupta 24 hafta sonunda 6DYM, plasebo ile karşılaştırıldığında başlangıca göre düzelme göstermiştir. Çalışmanın en önemli kısıtlılığı, KTEPH için onaylı Riosigat kullanımı olan ve daha önce PEA veya BPA uygulanmış hastaların çalışma dışı bırakılmasıdır.

Bir başka çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü Faz-3 çalışmada, opere edilemeyen KTEPH hastalarında diğer bir endotelin reseptör antagonisti olan Ambrisentan'ın etkinliği değerlendirilmiştir. 160 hastanın çalışmaya alınması hedeflense de ancak 33 hasta randomize edilebilmiş ve çalışma sonlandırılmıştır (21). Faz-3 CTREPH çalışmasında da opere edilemeyen veya PEA sonrası persistan/rekürren KTEPH hastaları düşük (3ng/kg/dk) veya yüksek doz (30ng/kg/dk) subkutan Treprostinil gruplarına randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası olarak 24 hafta sonunda başlangıca göre 6DYM' de görülen değişikliğin değerlendirildiği bu çalışmaya 105 hasta dahil edilmiş ve çalışma sonunda primer sonlanım noktası hedefine ulaşılmıştır. Ancak bu çalışmada teknik olarak opere edilebilecek olsa da operasyonu kabul etmeyen hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir (22).

Pulmoner hipertansiyona yönelik tedavilerin, PEA endikasyonu olup ciddi hemodinamik instabilitesi olan hastalarda pre-operatif dönemde kullanımını destekleyen yeterli veri yoktur. Randomize kontrollü bir çalışmada çok küçük bir etki görülmüş (23) ancak bir retrospektif çalışmada post-operatif sonlanım üzerinde fark görülmemiş, ayrıca bu hastalarda operasyona kadar geçen sürede ciddi bir artma gözlenmiştir (24). Cerrahi öncesi köprüleme tedavisi olarak PAH spesifik tedavilerin değerlendirildiği kayıt çalışmalarında %28 ila %37 hastanın PEA öncesinde bir PAH spesifik ajan almakta olduğu belirtilmiş ancak bu hastalarda klinik fayda görülmediği gibi cerrahinin de geciktigine dikkat çekilmiştir (24,25). Hatta uluslararası kayıt çalışmasında PEA öncesi tedavi alanlarda bağımsız olarak tedavinin kötü sonuçları predikte ettiği gösterilmiştir (25). PEA öncesi başlanan Riosigat tedavisinin etkinliğinin araştırılması amacı ile dizayn edilen ve hasta alımına başlanan "Riociguat in Patients With Operable CTEPH Prior to Pulmonary Endarterectomy (PEA Bridging Study-NCT03273257)" isimli çalışma COVID döneminde yeterli hasta alınamaması ve operasyonların gecikmesi sebebi ile sonlandırılmıştır.

BPA ile Riosigat'ın etkinliklerinin karşılaştırıldığı çok merkezli, açık uçlu, randomize, kontrollü RACE çalışmasında, yeni tanı, henüz hiç tedavi almamış, opere edilemeyen KTEPH hastaları Riosigat ve BPA kollarına randomize edilmiş ve 26 hafta süre ile takip edilmiştir. Primer sonlanım noktası PVR' deki değişim, sekonder sonlanım noktaları ise 6DYM, DSÖ fonksiyonel sınıf, NT-proBNP' deki değişim ve klinik kötüleşmeye kadar geçen süre ile güvenilirlik olarak belirlenmiştir. RACE çalışmasının ERS (European Respiratory Society) 2019 kongresinde sunulan sonuçlarında, BPA kolunda PVR' de daha belirgin düzelme olduğunu gösterilmiştir (26). RACE çalışmasının yayınlanması beklenen tüm sonuçları ile opere edilemeyen hastalardaki tedavi stratejileri açısından önemli sonuçlar sağlaması beklenmektedir.

2019 yılında BPA ile riosigat tedavisini karşılaştıran bir meta-analize 1454 hastayı kapsayan 23 çalışma dahil edilmiş ve BPA uygulanan 654 hasta ile riosigat tedavisi alan 823 hasta karşılaştırılmıştır (27). Bu meta-analiz sonucunda BPA uygulanan grupta; sağ atrium basıncı, PVR, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıf ve 6DYM açısından Riosigat alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi düzelme görülmüştür. Ancak kardiyak output (CO), riosigat alan grupta daha belirgin düzelmiştir. Kardiyak indeks (CI) açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır.

KTEPH medikal tedavisine yönelik halen devam eden birçok klinik çalışmaya mevcuttur. SELECT çalışması (Study to Find Out if Selexipag is Effective and Safe in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension When the Disease is Inoperable or Persistent/Recurrent After Surgery - ClinicalTrials.gov NCT03689244) opere edilemeyen veya cerrahi sonrası persistan/rekürren pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda bir prostasiklin reseptör agonisti olan Seleksipag'ın etkinlik ve güvenilirliğini araştırmayı amaçlayan ve halen hasta alımının devam ettiği çok merkezli, uluslararası bir çalışmadır. MACiTEPH çalışması (A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Macitentan 75 mg in Inoperable or Persistent/Recurrent Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension) yine opere edilemeyen veya persistan/rekürren KTEPH hastalarında 75 mg Masitentan'ın etkinliği araştırılmaktadır.

KTEPH tedavisinde bilgi ve tedavi seçeneklerimizi genişletmek için daha çok randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğu bir gerçektir. Ancak faydalı sonuçlar elde edebilmek için daha iyi sorulara ve daha iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR:

1. Cannon JE, Pepke-Zaba J. Is distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension treatable with PAH targeted drugs? *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 620–626
2. Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 263–271.
3. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124:1973–81.
4. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1122–7
5. Humbert M. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. *Eur Respir Rev*.2010;19(115):59–63. doi:http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00007309.
6. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*.1993;103(3):685–92. doi:http://dx.doi.org/10.1378/chest.103.3.685.
7. Reesink HJ, Meijer RC, Lutter R, et al. Hemodynamic and clinical correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2006; 70: 1058–1063.
8. H. Olschewski, G. Simonneau, N. Galiè *et al.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 347 (2002), pp. 322-329
9. Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:357-62.
10. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2007;5:483-9.
11. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922-7.
12. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008;134:229-36.
13. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127–34.
14. Becattini C, Manina G, Busti C, Gennarini S, Agnelli G. Bosentan for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: findings from a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2010;126:e51-6.
15. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J* 2010; 36: 792–799.
16. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–329
17. Mayer E, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Efficacy of riociguat in patients with inoperable CTEPH vs persistent/recurrent PH after pulmonary endarterectomy (PEA): results from the phase III CHEST-1 study. *Eur Respir J* 2013; 42: Suppl. 57, 1781.
18. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J* 2015; 45: 1293–1302.

19. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): 2-year results from the CHEST-2 long-term extension. *Eur Respir J* 2014; 44: Suppl. 58, P1802.
20. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo controlled study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 785–794.
21. Escribano-Subias P, Bendjenana H, Curtis PS, et al. Ambrisentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Pulm Circ* 2019; 9: 2045894019846433.
22. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 239–248.
23. H.J. Reesink, S. Surie, J.J. Kloek, et al., Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 139 (1) (2010) 85–91.
24. K.W. Jensen, K.M. Kerr, P.F. Fedullo, et al., Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy, *Circulation* 2009; 120: 1248–1254
25. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–1981
26. Jais X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the randomised controlled RACE study. *Eur Respir J* 2019; 54: RCT1885.
27. Wang W, Wen L, Song Z, Shi W, Wang K, Huang W. Balloon pulmonary angioplasty vs riociguatin patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2019;42:741–752.<https://doi.org/10.1002/clc.23212>

KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON: CERRAHİ TEDAVİ

Doç. Dr. Serpil TAŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Pulmoner hipertansiyonun alt sınıflarından biri olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), masif tekrarlayan ve /veya organize olmuş trombüslerin pulmoner arter içinde sebat etmesi ve ‘remodeling’ ile gelişen sağ kalp yetmezliği ile karakterize prognozu kötü bir hastalıktır. KTEPH olgularında sağ kalım, değişen derecelerde sağ ventrikül yetmezliği, ileri triküspit yetmezliği, hepatik konjesyon ve düşük kardiyak indeks değerlerine bağlıdır (1). 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 düşünülmelidir.

Semptomatik hastalar mutlaka değerlendirilmelidir: Ortalama pulmoner arter basıncı yüksek (mPAB ≥ 25 mmHg, pulmoner vasküler direnç > 3 wood ünite) ve pulmoner arterlerinde (ana, lobar, segmenter ve sub-segmenter düzeyde) birden çok tıkaçıcı lezyon saptanan hastalar KTEPH tanı ve tedavisi için KTEPH uzman merkezine sevk edilmelidir (2).

KTEPH, Pulmoner hipertansiyon nedenleri arasında cerrahi tedavi ile düzeltilebilen tek patolojidir (3) KTEPH tanılı hastalara uzman KTEPH merkezlerinde, olgu bazında en uygun tedavi seçeneklerinin değerlendirildiği ‘hibrid yaklaşım’ yapılır. Hibrid yaklaşım Pulmoner endarterektomi (PEA), balon pulmoner anjioplasti (BPA) ve medikal tedavi seçeneklerinden bir veya birkaçının hastaya önerilmesidir. KTEPH tanısı konulduğunda birincil tedavi, uygun olgularda pulmoner endarterektomi (PEA) ameliyatıdır (4).

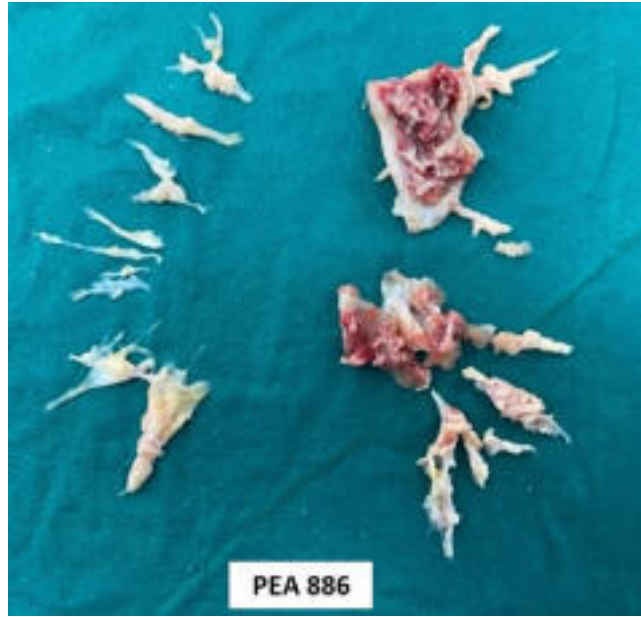
PEA, KTEPH hastalarında pulmoner vasküler direnç ve pulmoner hipertansiyonu azaltarak sağ ventrikül disfonksiyonunu hafifletmek amacı ile obstrüktif tromboembolik materyalin pulmoner arterlerden çıkarılmasıdır. Bu ameliyat, basit bir prensibi olan karmaşık bir cerrahi işlemdir (5).

PEA için kesin kontrendikasyon olmamakla birlikte özel durumlar dikkate alınmalıdır. Parankimal akciğer hastalığı olanlar (şiddetli amfizem veya interstisyel akciğer hastalığı) tipik olarak ameliyattan çok az fayda sağlar. Havalanmayan bir sahanın perfüzyonun sağlanması, semptomları iyileştirmeyebileceği gibi ameliyattan sonra solunum yetmezliği riski mortalite ve morbiditeyi artırır. Bunun dışında ileri derecede sol ventrikül sistlik fonksiyon bozukluğu, sağkalım beklentisi düşük malignite varlığı da rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilir (6).

KTEPH’lu hastalarda ameliyat öncesi risk sınıflandırması önemlidir, ancak Avrupa Kardiyak Operatif Risk Değerlendirme Sisteminin (EuroSCORE) bulunduğu kalp cerrahisinden farklı olarak, KTEPH için karşılaştırılabilir bir objektif değerlendirme aracı yoktur. Ameliyat edilebilir olarak kabul edilmesi için, bir hastanın, pulmoner lezyonları ile orantılı bir pulmoner vasküler direnç (PVR) ile cerrahi olarak çıkarılabilir yeterli tromboembolik materyale sahip olması gerekir (7). Ana, lobar veya segmental arterlerde proksimalde bulunan tromboembolik hastalık, PEA ile nispeten kolay bir şekilde çıkarılabilirken, subsegmental damarlarla sınırlı distal hastalığın temizlenmesi daha zordur ve bu nedenle hastayı inoperabl hale getirebilir. PEA için nihai karar, hasta için risk/yarar oranına bağlıdır ve nihai olarak cerrahın ve merkezin deneyimine göre belirlenir.

PEA da deneyimli cerrah yanı sıra deneyimli anestezi ekibide çok önemlidir. KTEPH olgularında oksijenasyon rezervleri kısıtlı olduğu için, hastalara premedikasyon uygulanmamalıdır. İntraoperatif anestezi hazırlığında supin pozisyonda yatan hastaya 5 derivasyonlu EKG, pulse oksimetre, radyal ya da brakiyal arterden invaziv basınç ölçümü, hipotermideki periferik vazospazmdan etkilenmediği için femoral arteriyel monitörizasyon , idrar output monitörizasyonu ve serebral oksimetre (NIRS) (INVOSTM, Somanetics/ Covidien, Boulder, CO, U.S.A) monitörize edildikten sonra bazal değerleri kaydedilmelidir. Hastalara indüksiyon ve entübasyon sonrası 20 ppm inhale nitrik oksid (iNO) başlanmalı, sağ internal juguler venden santral venöz kateter ve ardından pulmoner arter kateterizasyonu uygulanarak;Kardiyak output (KO) hemodilüsyon tekniği kullanılarak, mean pulmoner arter basınç (mPAB), Pulmoner kapiller oklizon basınç (PKOB), kardiyak indeks (KI), pulmoner vasküler rezistans (PVR), sistemik vasküler rezistans (SVR) ölçümleri yapılarak kaydedilmelidir (8).

Resim 1



PEA kronik tromboembolik lezyonların pulmoner arterlerden çıkarılması işlemi olup, bu operasyon için median sternotomi, kardiopulmoner bypass (CPB), derin hipotermi ve total sirkülatuar arrest (TSA) vazgeçilmezdir (9). Hastaların anestezi hazırlığı sonrası median sternotomi yapılarak perikard açılıp asılır.Hasta heparinize edilerek active pıhtılaşma zamanı (ACT) 400 I/U olduğunda aortik arteriyel , bicaval venöz kanülasyon yapılarak CPB başlatılır. Hasta 20°C ye soğutulurken sağ üst pulmoner ven ve ana pulmoner artere venting kanülü yerleştirilerek,operasyon esnasında kansız görüş alanı sağlanır.Antegrade kan kardiplejisi yoluyla kross klemp sonrası diastolik arrest sağlanır. Sağ pulmoner arteriotomi yapılarak total sirkülatuar arreste girilir.Endarterektomiye arter proximalinden trombotik materyal ile pulmoner arter intiması arasındaki uygun diseksiyon planından başlanır ve bu diseksiyon planı bozulmadan subsegmental dallara kadar devam ederek distal yataktan bir kuyruk gibi trombotik parça çıkarılır. Distal segmentlere kadar başarılı bir endarterektomi derin hipotermide TSA altında tamamlanır (10). Derin hipotermiye rağmen NIRS değerlerinde inisyal serebral oksijen saturasyonun $\geq$ %30 azaldığında hastalarda postoperatif nörokognitif bozukluk oluşmasını engellemek amacıyla TSA'ye son verip perfüzyona geçilmelidir. Aynı nedenle genellikle TSA sürelerinin 10 dk.'yı aşmaması önerilmektedir.10 dakikada tamamlanamayan endarterektomi vakalarında 10 dakikalık perfüzyon desteği sonrası tekrar TSA yapılabilir. Sağ pulmoner endarterektomi bitirilince CPB desteği yine başlatılır. Sağ pulmoner arteriyotomi kapatılıp, kross klemp konularak kardiyopleji verilir.Bizim tercih ettiğimiz gibi aralıklı kross klemp tekniği yanı sıra kontinüe kross klemp teniği kullanan merkezlerde mevcuttur. Ardından sol pulmoner arteriotomi yapılarak PEA için aynı işlemler yinelenir. Endarterektomi sonrası yaklaşık 60 dakikada ısıtılan hastalar dekanüle edilerek sternotomi kapatılır.

TSA e bağlı nörokognitif bozukluk insidansını araştırmak amacı ile,TSA yerine selektif serebral perfüzyon ile yapılan çalışmaya göre TSA ve selektif perfüzyon grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir (11).

Hastada KTEPH a eşlik eden ve müdahaleyi gerektiren koroner ve/ve ya kapak patolojisi mevcut ise,PEA işleminin tamamlanmasını takiben hastanın ısıtılması esnasında kardiyak cerrahi işlemler güvenle yapılabilir (12).

PEA sonrası sonrası açık kalp ameliyatının klasik komplikasyonları kabul edilen kanama, aritmi, mediastinit, yara yeri enfeksiyonu, nörolojik ve renal komplikasyonlar görülebilse de,PEA operasyonunun kendine özgü komplikasyonları vardır. Bunlar; persistan pulmoner hipertansiyon, reperfüzyon akciğer hasarı ve masif hemoptizi dir.

Persistan pulmoner hipertansiyon, PEA sonrası PHT nun sebat etmesi ve PVR nin düşmemesi olup, bunun nedeni yetersiz endarterektomi veya önemli distal vaskülopati varlığıdır (13). Persistan pulmoner hipertansiyon gelişen hastalarda hedef tedavi, gelişebilecek sağ kalp yetmezliğine yönelik olmalıdır. Bu amaçla inhale Nitrik Oksit (NO)kullanılması rutin bir uygulamadır. Ayrıca pulmoner vazodilatör ajan olarak ilioprost ve sağ kalp yetmezliğine yönelik milrinon ve diğer inotropik ajanlar kullanılabilir.

Resim 2



Ameliyat sonrası akut akciğer hasarı, persistan pulmoner hipertansiyon kadar önemli ölüm nedenidir. Jamieson ve ark.(14) 1500 hastalık çalışmalarında ölüme yol açan en sık komplikasyonun akciğer reperfüzyon hasarı olduğunu bildirmişlerdir. Akciğer reperfüzyon hasarı reperfüzyon ödemi olarak da adlandırılabilir Postoperatif 48 saat içerisinde ortaya çıkabilen ve revaskülerize edilen pulmoner yatakta pulmoner hiperemi ile karakterize, akut akciğer hasarına benzeyen ve çeşitli derecelerde şiddeti değişebilen bir komplikasyondur (15). Pulmoner endarterektomi hastalarında özenli mekanik ventilasyon desteği ve sıvı kısıtlaması özel önem taşır. Yaklaşık insidansı %10-15 arasında bildirilen reperfüzyon ödeminin nonagresif mekanik ventilasyon uygulaması ile (tidal volüm ≤ 8 ml/kg, inspirasyon/ekspirasyon oranı 3/1, peak inspirasyon basıncı ≤ 18 cmH₂O) ve inotropik ajan kullanımından kaçınılmasıyla daha düşük oranda görüldüğü ve daha düşük sağ ventrikül yetersizliği insidansı ve daha düşük mortalite ile birlikteliği yayınlanmıştır.(16) Negatif sıvı dengesi ve diüretik tedaviye ek olarak reperfüzyon sonrası serbest oksijen radikallerinin ve diğer inflamatuvar ajanların etkisini azaltmak amacıyla tüm hastalara metilprednizolon ve inhale NO tedavisi rutin olarak uygulanmaktadır. Ayrıca serbest oksijen radikallerinin oluşumunu önlemek amacıyla yüksek FiO₂ seviyesinden kaçınılmalıdır Bu önlemlere rağmen hipoksinin düzeltilemediği hastalarda ekstra corporeal membran oksijenasyon (ECMO) desteği gerekir.Sadece hipoksi sorunu olan hastalarda veno-venöz ECMO önerilirken, hemodinamik instabilitesi olan has-

talarda arterio-venöz ECMO desteği kullanılmalıdır.(17)Erken ECMO kararı ve desteği post PEA reperfüzyon hastalarında kurtarıcı tedavidir (18).

Masif pulmoner hemoraji PEA cerrahisinde daha az görülmesine rağmen yönetimi en zor komplikasyondur. Kanama odağının bulunabilmesi ve tedavi edilebilmesinde bronkoskopi vazgeçilmezdir. Bronkoskopi ile yeri saptanan kanama odağı cerrahi olarak onarılmaya ve ya distal segment kanaması ise biyolojik glue ile durdurulmaya çalışılır, onarılamaz ise bronkoskopi eşliğinde kanamanın olduğu segmentlere endobronşial bloker yerleştirilerek diğer akciğer sahaları izole edilir. Masif kanamalarda ise çift lümenli endobronşial tüp uygulanarak karşı akciğer izolasyonu sağlanır. Endobronşial blokör kullanarak yapılan izolasyonların amacı sağlam akciğer sahalarının kan ile dolarak gaz değişiminin daha da bozulmasının önlenmesidir (19). Buna ek olarak, konservatif tedavide PEEP uygulaması, heparinin antagonize edilmesi, koagülopatilerin düzeltilmesi ve adrenalin gibi topikal vazokonstriktörler ile yıkama yapılmalıdır. Hemodinaminin bozulduğu ve yeterli kan gaz değişiminin sağlanmadığı olgularda ise santral veno-arteriyal ECMO kullanılmalıdır.

Sonuç olarak, KTEPH nun tedavisi pulmoner endarterektomidir. Pulmoner dolaşımın normale dönmesi ile kardiyak hemodinami düzelir ve hastalarda görülen kalp yetmezliği bulguları kaybolur. Hastalara ameliyat sonrası yaşamlarında sadece antikoagülasyon tedavisi uygulanır. Distal lezyonu olan inoperabl kabul edilen hastalarda medikal tedavi, BPA ya da akciğer nakli düşünülmelidir. Pulmoner endarterektomi komplike bir kardiyotorasik cerrahidir. Ameliyat başarısı cerrahi ekibin deneyimine, hemodinamik bozukluğun derecesine ve tıkanıklığın yerine bağlıdır. Farkındalığın artması ve ileri tanı yöntemlerinin kullanılması ile KTEPH hastalarının tanınması ve doğru endikasyonlar konulup, hastaların pulmoner endarterektomiden yararlanması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR.

1. Banks DA, Pretorius GVD, Kerr KM, Manecke GR. Pulmonary Endarterectomy: Part II. Operation, anesthetic management, and postoperative care. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2014;18(4):331-40. <https://doi.org/10.1177/1089253214537688>
2. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2009;34:1219-63
3. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini MA, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev. 2017;26(143):160111. <https://doi.org/10.1183/16000617.0111-2016>
4. Yıldızeli ŞO, Kepez A, Taş S, Yanartaş M, Durusoy AF, Erkılnç A ve ark. Pulmonary endarterectomy for patients with chronic thromboembolic disease. Anatol J Cardiol. 2018;19(4):273-8.
5. David Jenkins . Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension . European Respiratory Review 2015 24: 263-271; DOI: 10.1183/16000617.00000815
6. Michael Madani , Eckhard Mayer , Elie Fadel , David P Jenkins. Pulmonary Endarterectomy. Patient Selection, Technical Challenges, and Outcomes. Ann Am Thorac Soc. 2016 Jul;13 Suppl 3:S240-7. doi: 10.1513/AnnalsATS.201601-014AS
7. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al.
8. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation 2011; 124: 1973–1981.
9. Atakan Erkılnç ,Pınar Karaca Baysal. Pulmoner Endarterektomi Ameliyatlarında Anestezi ve Komplikasyonların Yönetimi. GKDA Derg 2021;27(2):139-46 doi: 10.5222/GKDDA.2021.43760
10. Sunar H, Yıldızeli B, Taş S, Yanartaş M, Saçlı H, Kış M ve ark. Pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2013;21(1):7-13. <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2013.7625>

11. Madani MM, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic disease. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 11:264–274.
12. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, Wheaton E, Klein A, Arrowsmith J, Hall R, et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:1379–1387
13. Hasan Erdem , Oktay Korun , Mehmed Yanartaş , Serpil Taş , Benay Erden , Onur Yerlikhan, Atakan Erkılınç , Cihangir Kaymaz , Hasan Sunar , Bedrettin Yıldızeli. Outcomes of Pulmonary Endarterectomy Operation Concomitant with Cardiac Procedures. *Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 69(03): 279-283 DOI: 10.1055/s-0040-1710580
14. Kim NHS, Fesler P, Channick RN, Knowlton KU, BenYehuda O, Lee SH et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109(1):18-22
15. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1457-62.
16. Lee KC, Cho YL, Lee SY. Reperfusion pulmonary edema after pulmonary endarterectomy. *Acta Anaesthesiol Sin* 2001;39(2):97-101.
17. Mares P, Gilbert TB, Tschernko EM, Hiesmayr M, Muhm M, Herneth A, et al. Pulmonary artery thromboendarterectomy: a comparison of two different postoperative treatment strategies. *Anesth Analg* 2000;90:267-73.
18. Thistlethwaite PA, Madani MM, Kemp AD, Hartley M, Auger WR, Jamieson SW. Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2139-45.
19. Berman M, Tsui S, Vuylsteke A, Snell A, Colah S, Latimer R, Hall R, Arrowsmith JE, Kneeshaw J, Klein AA, et al. Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1261–1267
20. Olgun Yıldızeli Ş, Erkılınç A, Yanartaş M, Taş S, Sunar H, Gürcü E, Yıldızeli B. Perioperative management of massive pulmonary hemorrhage after pulmonary endarterectomy. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2018 Jul 3;26(3):429-435. [https://doi.org/ 10.5606/tgkdc.dergisi.2018.15404](https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2018.15404).

KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYONDA BALON PULMONER ANJİYOPLASTİ TEDAVİSİ

Doç. Dr. Halil ATAŞ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

GİRİŞ

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) pulmoner arterlerin organize olmuş pıhtı ile tıkanması sonucu ortaya çıkan nadir ve ilerleyici bir hastalıktır. Geçirilmiş akut akciğer embolisinin nadir görülen bir komplikasyonudur. Akciğer embolisi geçiren hastalardan sağ kalanların %0.9-9.1 inde KTEPH geliştiği varsayılmaktadır. Tanı konulamayan ya da yanlış tanı alan olgular da göz önünde bulundurulduğunda gerçek KTEPH sıklığının daha yüksek olduğu varsayılmaktadır.

Tanı en az üç ay etkili antikoagulasyon tedaviden sonra, sağ kalp kateterizasyonunda (SKK) ortalama pulmoner arter basıncının 20 mmHg'dan büyük olması, akciğer kapiller uç basıncının 15 mmHg'dan küçük olması, akciğer damar direncinin 3 Wu büyük saptanması, görüntüleme yöntemleri ile akciğer atardamarlarındaki tıkaçıcı ya da akımı engelleyici materyalin gösterilmesi ile konur (1).

Normal bir hastada akciğer embolisi sonrası antikoagulasyon tedavi ile 3 ya da 6 içerisinde pıhtının çözülmesi ve normal kan akımının sağlanması gerekir. Ancak bazı hastalarda pıhtı tamamen çözülmez ve kalan bu pıhtı artıkları organize olarak akımı kısıtlayıcı fibrotik bir materyale dönüşür. Akciğer damar yatağındaki direncin artması ile sağ ventrikülün iş yükü artar ve bir süre sonra sağ kalp yetmezliği meydana gelir. Klinik bulgular ve ölüm sağ kalp yetmezliği ve komplikasyonları sonucu gelişir. KTEPH, pulmoner hipertansiyon sebepleri arasında küratif tedavi seçeneği olan tek hastalıktır. Tedavi edilmeyen hastalarda 5 yıllık sağ kalım ortalama akciğer atardamar basıncı 40 mmHg'dan büyük olan hastalarda %30; 50 mmHg'dan büyük olan hastalarda ise %10 dur (2,3). Ömür boyu antikoagulasyon tedaviye ek olarak her KTEPH hastası kılavuzların önerdiği birinci seçenek tedavi olan pulmoner endarterektomi (PEA) için değerlendirilmelidir. Her ne kadar PEA küratif olsa da karmaşık ve yüksek riskli bir cerrahi yöntemdir. KTEPH hastalarının önemli bir kısmı cerrahi olarak ulaşılması zor distal lezyonlara sahiptir. Hastaların bir kısmı cerrahi girişimin yapılmasına engel teşkil edecek düzeyde eşlik eden hastalıklara ve risk faktörlerine sahiptir. Tecrübeli merkezlerde bile KTEPH hastalarının yaklaşık üçte biri ameliyat için uygun bulunmamaktadır. PEA her zaman tam anlamıyla küratif değildir. Ameliyat edilen hastaların %35'inde tüm materyal uygun olarak çıkarılamaz ya da eşlik eden distal hastalıktan dolayı pulmoner hipertansiyon devam eder (4,5). PEA yapılan hastaların bir kısmında tekrar KTEPH gelişir. Pulmoner mikrovasküler hastalık KTEPH hastalarında endikasyon dışı olarak pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) için spesifik ilaçların kullanılmasını sağlamıştır. Riociguat operasyona uygun olmayan KTEPH hastalarında hemodinamik parametrelerde ve efor kapasitesinde iyileşme sağlamış ve kullanım onayı almıştır (6). Teknik olarak PEA operasyonuna uygun olmayan hastalarda, eşlik eden hastalıklar ve risk faktörleri nedeniyle ameliyat olamayan hastalarda ya da ameliyat olmasına rağmen pulmoner hipertansiyonu devam eden hastalarda bu tedavi halihazırda kullanılmaktadır. Ancak medikal tedavi hastalığın asıl fizyopatolojisinden sorumlu olan mekanik darlıkları ve tıkanıkları tedavi edemeyeceğinden etkisi sınırlıdır. Dolayısıyla BPA tedavisi, PEA gibi hastalığın mekanik komponentini hedeflediği için yeni ve umut vaadeden bir tedavi yöntemidir.

PATOFİZYOLOJİ

KTEPH patofizyolojisi hala tam olarak açıklanamamıştır. Niçin bazı hastalarda akciğer embolisi sonrası tam düzelme görülürken bazı hastalarda pıhtının çözülmeyip KTEPH e dönüştüğü açık değildir.

Öne sürülen teorilerden birisi fibrinoliz mekanizmasının bozulması sonucu yeterli pıhtı erimesinin gerçekleşmemesidir. Ancak bu hipotez çalışmalarla desteklenmemiştir. Bunun yanında, moleküler seviyede gerçekleşen bazı metabolizma bozukluklarının yetersiz pıhtı erimesine yol açtığı yönünde bulgular mevcuttur. Yeniden damarlanma sürecinin (anjyogenesis), vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve basic fibroblast growth faktör (bFGF) üzerinden pıhtı çözülmesini sağladığı gösterilmiştir. KTEPH hastalarında VEGF ve bFGF eksikliğinin saptanmış olması bu hipotezi desteklemektedir. İltihap ile giden hastalıklar yetersiz pıhtı çözülmesine yol açabilir. Birkaç çalışmada, KTEPH hastalarından alınan doku örneklerinde, kompleman sisteminde, immün kaskatta ve inflamatuvar yanıtta etkili yollarda protein birikimi olduğu gösterilmiştir (7,8).

KTEPH patofizyolojisindeki önemli mekanizmalardan birisi de distal pulmoner mikrovaskülopati sürecidir. Büyük akciğer atardamarlarında oluşan akımı kısıtlayıcı pıhtılar kan akımının daha ince mikrovasküler yatağa doğru yönlenebilmesi (redistribution) ile sonuçlanır. Akciğer mikrovasküler yataktaki ince atardamarlarda artmış akımın etkisi ile basınç artar ve bir süre sonra bu atardamarların duvarında yeniden şekillenme (remodelling), intimal kalınlaşma ve fibrozis süreci başlar. Mikrovasküler yataktaki tüm bu değişimlerin akımın yeniden dağılımı (redistribution) sonucu ortaya çıkan yüksek basınç ve shear stres sonucu olduğu ve akciğer damarlarında direnç artışıyla sonuçlandığı varsayılmaktadır. Akciğer atardamarlarındaki direnç artışı sonucu sağ ventrikül ardyükü artar ve sağ ventrikül hipertrofisi gelişir. Ancak sağ ventrikül yapı itibarı ile sol ventrikülden farklıdır. Uzun süre yüksek basınç altında kalınca genişlemeye başlar ve duvar gerimi artar. Bunların sonucunda sağ ventrikül oksijen ihtiyacı artar ve beslenmesi bozulur. Sağ ventrikül kasılma kusurları ortaya çıkar, kalp debisi ve akciğer akımı azalır, sonuç olarak sol ventrikül doluşu azalır. Tüm bu olaylar sistemik hipotansiyon, sağ ventrikül kanlanmasında daha da bozulma ve sağ ventrikül yetersizliğinin artması ile sonuçlanır (9).

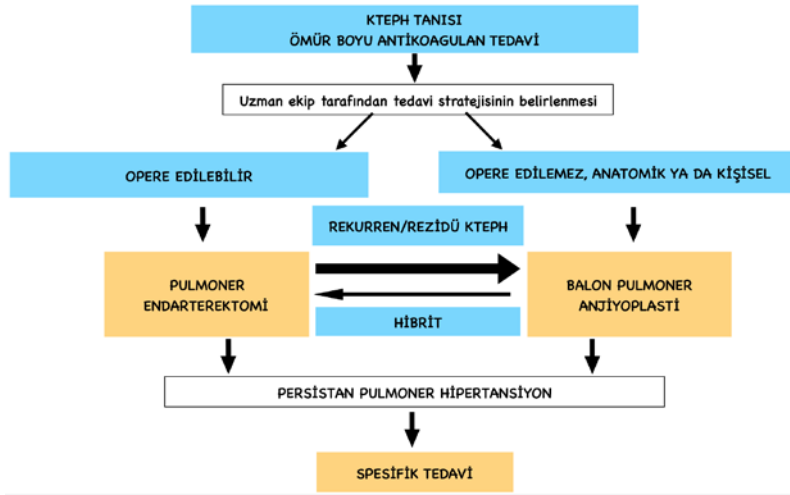
KTEPH lezyonların yeri itibarı ile proksimal ve distal hastalık olarak sınıflandırılabilir. KTEPH tedavisinde tercih edilen tedavi yöntemi PEA ameliyatıdır. Özellikle proksimal tutulum olan hastalarda PEA etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir. Distal tutulumun baskın olduğu hastalarda PEA tedavisinin etkinliği de düşmektedir. Distal tutulum, PEA sonrası tekrarlayan ya da rezidü KTEPH ve eşlik eden hastalıklar nedeniyle yüksek cerrahi risk durumlarında BPA tedavisi cerrahiye alternatif bir tedavi yöntemidir (10).

KLİNİK BULGULAR VE TANI

KTEPH hastalarında hastaneye başvuru sebebi genellikle efor ile ortaya çıkan ilerleyici nefes darlığı ve egzersiz kapasitesinin düşmesidir. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte sağ kalp yetersizliği bulguları kliniğe hakim hale gelir ve bu dönemde halsizlik, bacaklarda ve karında şişkinlik tabloya eklenir. Şüphe durumunda ilk istenmesi gereken test akciğer ventilasyon ve perfüzyon sintigrafisidir. İki ya da daha fazla segmentte dolum defekti varsa kesin tanı için bilgisayarlı tomografi (BT) ile akciğer anjiyografisi ve/veya selektif akciğer anjiyografisi ile beraber yapılacak SKK ile tanı konur.

KTEPH tedavisinde en önemli adım hastanın PEA ameliyatına uygunluğunun belirlenmesidir. Bu karar PEA cerrahisi için tecrübeli en az bir cerrahın, tecrübeli bir radyoloğun, BPA tecrübesi olan girişimsel bir kardiyoloğun ve KTEPH uzmanlarının bulunduğu bir multidisipliner ekip tarafından alınmalıdır. Merkezimizde KTEPH hastalarında kullandığımız tedavi algoritması şekil 1’de özetlenmiştir. Önce lezyonların yeri belirlenmelidir. Ana atardamar, lobar, segmental ve subsegmental tutulumun derecesi saptanmalı ve lezyonlara cerrahın ulaşabilirliği değerlendirilmelidir. Genellikle proksimal lezyonlara cerrahi erişim daha kolay iken tecrübeli merkezlerde segmental ve subsegmental lezyonu olan bazı hastalarda da cerrahi tedavi mümkündür. Cerrahin erişemeyeceği distal lezyonlar BPA için asıl hedef lezyonlardır .

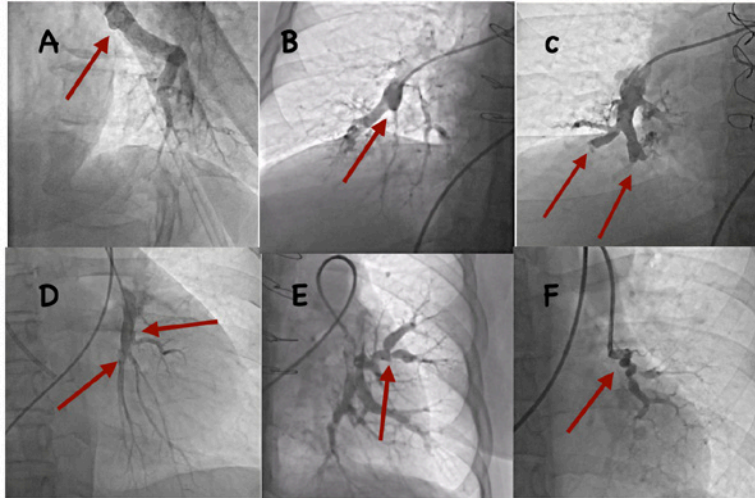
Şekil 1 Tedavi algoritması



Akciğer damar anatomisini ve lezyonların yerini gösteren görüntüleme tetkikleri tanı ve tedavi şeklinin belirlenmesinde anahtar rolü oynar. Bunun için en sık kullanılan test BT akciğer anjiyografisidir. Sonraki adım sağ kalp kateterizasyonu ile tıkanıkların ve darlıkların hemodinamik etkilerini ortaya çıkarmak ve selektif akciğer anjiyografisi ile tanıyı doğrulamaktır. Lateral ve anterior-posterior projeksiyonlarla lezyonların yeri ve tipi belirlenir.

KTEPH hastalarının lezyonları kısaca web, band, ring-like, tortuoz ya da poş tipi lezyonlar olarak sınıflandırılır. (Şekil 2).

Şekil 2 lezyon tipleri



A: Poş tipi lezyon (total tıkalı), B: Subtotal tıkalı poş, C: Total tıkanıklık D: Web ve band tipi lezyonlar E: Ring-like lezyon, F: Tortuoz lezyon

TARİHSEL ÖYKÜ

İlk BPA vaka serisi 2001 yılında Feinstein tarafından yayınlanmıştır. PEA ye uygun olmayan 18 hastada BPA ile anlamlı hemodinamik düzelme ve WHO fonksiyonel sınıfında iyileşme sağlanmasına rağmen yüksek komplikasyon oranları ve akciğer hasarı nedeniyle girişim terk edilmiştir (11). 2012 yılında Japonya’da yapılan çalışmalar sonucu işlem tekrar tanımlanmış, her seansta tek loba ait damarlara müdahale ve işlemi seanslara bölerek başlangıç seanslarda daha küçük balon kullanmanın komplikasyon ve yeniden kanlanmaya bağlı akciğer hasarı riskini azalttığı ortaya konmuştur (12,13) Japonya’daki merkezlerden sonra Avrupa’dan bir çok merkezden gelen veriler, BPA nın tekrar bir tedavi stratejisi olarak kabul edilmesini sağlamış ve PEA ye uygun olmayan KTEPH hastalarında yeni bir tedavi yöntemi olarak pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzlarına girmiştir (14,15). Yayınlanan ilk vaka serilerinden sonra ilk kez Japonya’daki 7 merkezden toplam

308 hasta ve 1408 seansın alındığı çok merkezli bir kayıt çalışmasının sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmaya alınan 308 hastanın 249'u semptomatik olarak ve hemodinamik parametrelere bakıldığında fayda görmüş ve bu hastaların 196'sında takip sürecinde bu faydanın devam ettiği görülmüştür. Ortalama akciğer atardamar basıncı 43.2 ± 11 den, 24.5 ± 6.4 mmHg ya düşmüş ve takiplerde de 22.5 ± 5.4 mmHg da kalmıştır. Hastalarda kullanılan PAH-spesifik ilaç sayısı ve evde ek oksijen gereksinimi anlamlı olarak azalmıştır. Komplikasyonlara bakıldığında toplam 1408 seans işlemin 511'inde (%36.3) komplikasyon gelişmiştir. En sık görülen komplikasyonlar; akciğer hasarı (%17.8), hemoptizi (%14), pulmoner arter perforasyonu (%2.9) dır. 3 yıllık takip sürecinde 12 hasta (%3.9) hayatını kaybetmiş; bu ölümlerden 8'i BPA işleminden sonraki ilk bir ay içerisinde gerçekleşmiştir. Üç yıllık takip süreci için sağ kalım oranı %96.8 olup PEA ye benzerdir (16).

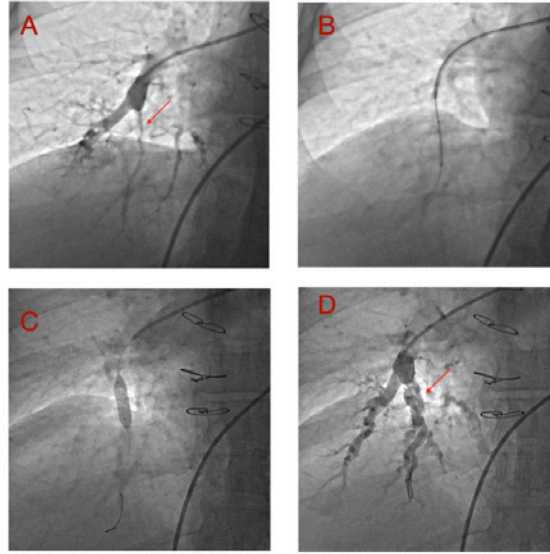
Avrupa'daki en büyük seri Fransa'dan yayınlanmıştır. Toplam 184 hasta ve 1006 seansın incelendiği yayında ortalama akciğer pulmoner arter basıncında %30 azalma, akciğer damar direncinde %49 azalma ve altı dakika yürüme mesafesinde 45 metre artış saptanmıştır. 1006 seansın 113'ünde (%11.2) komplikasyon görülmüştür. En sık görülen komplikasyon olan akciğer hasarının sıklığı %9.1'dir. BPA işleminden sonra ilk 30 günde 4 hasta hayatını kaybetmiştir (%4.4). Sonuç olarak PEA ye uygun olmayan hastalarda BPA ile kabul edilebilir bir risk-fayda oranıyla anlamlı iyileşme sağlanmıştır (15).

Ülkemizde ise KTEPH hastalarında BPA tedavisi ile ilgili ilk veriler merkezimizden yayınlanmıştır. Toplam 26 hasta ve 91 seansın incelendiği ilk olgularımızdan oluşan seride ortalama akciğer atardamar basıncı 47.5 ± 13.4 den 38 ± 10.9 a, akciğer damar direnci 9.3 ± 4.7 den, 5.8 ± 2.8 Wu'ne düşmüş, 6-dakika yürüme mesafesi ise 315 ± 129 metre den 411 ± 140 metreye yükselmiştir. BPA öncesi evde oksijen gereksinimi olan hasta sayısı 11 (%42.3) iken; BPA sonrası 5 (%19) dir. Toplam 91 seansın 20'sinde (%22) en az bir komplikasyon görülmüş olup en sık görülen komplikasyon hemoptizidir. En çok korkulan komplikasyonlardan biri olan yeniden kanlanmaya bağlı akciğer hasarı tüm seansların %3.3'ünde görülmüştür (17).

BPA İŞLEMİ

BPA işlemi genellikle femoral ven ya da internal juguler ven yoluyla yapılır. Merkezimizde tercih ettiğimiz giriş yolu femoral ven yoludur. Uzun bir kılıf (65cm ya da 90 cm, Destination, Terumo, Tokyo, Japan) femoral ven yoluyla ana akciğer atardamarına kadar açılı bir pig tail kateter yardımıyla ilerletilir. Pig tail kateter geri çekildikten sonra bir guiding kateter, uzun kılıf (Med tronic; multipurpose, Judkins right 4, Left Amplatz 1, Medtronic Dublin, Ireland) içerisinden gönderilerek segmenter akciğer atardamarları kanule edilir. Destek amaçlı uzun kılıf hedef atardamara en yakın konuma kadar ilerletilir. Selektif anjiyografi ile hedef damarlar görüntülenir. Lezyonlar uygun bir 0.014inch kılavuz tel ile geçilerek 1.25-4.00 mm semi-kompliyan balonlarla genişletilir (Şekil 3). İlk seanslarda özellikle ciddi pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda yeniden kanlanmanın yol açacağı akciğer hasarından kaçınmak için damar çapına göre daha küçük balonlar tercih edilir, sonraki seanslarda damar çapına uygun balonlarla işlem tekrarlanır. İlk seanslarda genellikle her iki alt lobu besleyen atardamarlar hedeflenir. Amaç, alt lobların kanlanması daha iyi olduğundan daha iyi bir basınç ve direnç düşüşü sağlamaktır. Ring-like, web ve band tipi lezyonlara müdahale, teknik olarak daha kolay ve başarı şansı daha yüksek iken poş tipi lezyonlar ve tortuoz lezyonlarda başarı şansı daha düşük; komplikasyon oranı daha yüksektir. Merkezimizde ilk seansta tek akciğeri besleyen tüm hedef atardamlara küçük balonlarla müdahale edilir. Komplikasyon gelişmezse 2-4 gün sonra karşı taraftaki akciğeri besleyen tüm atardamlara küçük balonlarla müdahale edilir. Bu iki seanstan sonra hasta taburcu edilir ve 4-6 hafta sonra hedef damar çapına uygun balonlarla aynı işlem tekrarlanır. Kontrast nefropati riskini azaltmak için serum fizyolojik ile 1:1 seyreltilmiş kontrast kullanılır. İşlem süresi ortalama 60-90 dk, radyasyon miktarı 1000 mGy ve opak miktarı 300 ml ile sınırlandırılır. Amaç, tüm lezyonlara 4 seansta müdahale etmektir. Ancak bazı hastalarda birkaç ek seans gerekebilir. BPA'da başarı, müdahale edilen damar sayısı ile orantılıdır. Ne kadar çok lezyona müdahale edilirse o kadar iyi yanıt alınır.

Şekil 3. BPA



A: Sağ A10 segmentinde subtotal tıkanıklık B: Kılavuz tel ile lezyonun geçilmesi ve ilk seansta küçük balon ile dilatasyon C: Son seansta damar çapına uygun balon ile dilatasyon D: Balon sonrası anjiyografi

Tekrarlayan veya rezidü KTEPH hastalarında yapılan BPA işlemi ameliyat öyküsü olmayanlara göre farklılıklar arz eder. Bu konuda literatürde sınırlı sayıda çalışma olsa da hemodinamik parametrelerde ve efor kapasitesinde BPA'nın tek başına ilaç tedavisine göre daha üstün olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Bunlarda hastalık daha uzun süreli ve yaygındır. Hastalar daha sıkı, tortuoz, uzun ve çok sayıda poş tipi lezyona sahiptir. Uzun süre yüksek basınca maruz kalan atardamarlarda gelişen tortuozite ve anevrizmalar kateter manipülasyonunu zorlaştırır. Bu lezyonların standart 0.014 inch kılavuz tellerle geçilmesi daha zordur. Genellikle uç ağırlığı daha fazla ve hidrofilik kılavuz teller ile daha büyük çapta balon kullanmak gerekir. Tüm bunlar başarılı bir şekilde tedavi edilen lezyon sayısını azaltırken komplikasyon riskini de artırır. BPA'nın faydası sadece egzersiz kapasitesinde ve hemodinamik parametrelerde düzelme ile sınırlı değildir. Hipoksiyi de anlamlı ölçüde azaltarak hastaların evde oksijen kullanma gereksinimini de azaltır.

KOMPLİKASYONLAR

Akciğer damarlarında kılavuz tellerin yol açtığı hasara bağlı olarak hemoptizi en sık görülen komplikasyondur. Genellikle iyi seyirlidir herhangi bir müdahale gerekmez. Yeniden kanlanmaya bağlı akciğer hasarı, akciğer ödemi, diseksiyon, rüptür ve ölüm potansiyel görülebilecek diğer komplikasyonlardır. Bunların dışında kontrast kullanımına bağlı nefropati ve giriş yeri komplikasyonları görülebilecek diğer komplikasyonlardır. Yeniden kanlanmaya bağlı akciğer hasarı sıklığı işlemin seanslara bölünerek, başlangıçta küçük çapta balon kullanılmasıyla azalmıştır. Akciğer hasarı riskinin en yüksek olduğu hastalar ciddi pulmoner hipertansiyonu olan hastalardır. Ortalama pulmoner atardamar basıncı 40 mmHg dan ve akciğer damar direnci 7 Wu den büyük olan hastalarda risk daha fazladır (16).

BPA işlemine bağlı tüm komplikasyonların görülme oranı %10 dur. Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde işleme bağlı ölüm oranı %2.9 dur. Japon serilerinde ise ölüm riski %2.6; mekanik ventilasyon ihtiyacı ise %5.5 bulunmuştur (16). Burada önemli olan bu komplikasyonların yönetilebilmesi becerisidir. Perforasyon durumlarında mikrokoil embolizasyonu ya da jel formları ile perfore olan damarın kapatılması ya da kaplı stent uygulanması gerekebilmektedir. Merkezin bu yöntemler için yeterince donanımlı ve tecrübeli olması gereklidir. Komplikasyon oranlarını azaltmak için uç ağırlığı 1 g altında olan kılavuz teller kullanılmalı, başlangıç dilatasyonu çapı 2 mm yi geçmeyen balonlarla yapılmalı, damar çapı ve lezyon karakterine göre ilerleyen seanslarda büyük çaplı balonlar kullanılmalıdır.

SONUÇ

BPA'nın KTEPH tedavisinde etkili bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiş olmasına rağmen hala cevap bekleyen bazı sorular vardır. BPA için uygun hasta popülasyonunun belirlenmesi, uzun dönem sonuçların ortaya konması ve PEA ile hibrit tedavideki yeri hala araştırılması gereken önemli başlıklardır. Ayrıca işlem standardizasyonu ile ilgili merkezler arasındaki büyük farklılıklar devam etmektedir. BPA'nın etkinliğini ve güvenli olduğunu gösteren çok sayıda gerçek yaşam verisi olmasına rağmen hala çok merkezli geniş bir hasta popülasyonu ile yapılmış araştırmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

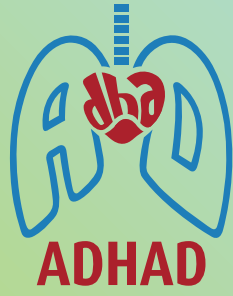
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Resp J*. 2015;46(4):903–75.
- Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982;81:151–8.
- Hirakawa K, Yamamoto E, Takashio S, Hanatani S, Araki S, Suzuki S, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiovascular Intervention and Therapeutics* (2022) 37:60–65.
- Karyofyllis P, Demerouti E, Papadopoulou V, Voudris V, Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty as a treatment in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: past, present, and future. *Curr Treatment Options Cardiovasc Med*. 2020;22(3):7.
- Olgun Yildizeli S, Kepez A, Tas S, Yanartas M, Durusoy AF, Erkilinc A, et al. Pulmonary endarterectomy for patients with chronic thromboembolic disease. *Anatol J Cardiol*. 2018;19(4):273–8.
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New Engl J Med*. 2013;369(4):319–29.
- Mahmud E, Madani MM, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evolving therapeutic approaches for operable and inoperable disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(21):2468–2486.
- Halliday SJ, Matthews DT, Talati MH, et al. A multifaceted investigation into molecular associations of chronic thromboembolic pulmonary hypertension pathogenesis. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2020;9:1–10.
- Helwa Taweel , Ihab Haddadin, Gustavo Heresi. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JAAPA*. 2022 Jan 1;35(1):21–27.
- Yildizeli B, Tas S, Yanartas M, Kaymaz C, Mutlu B, Karakurt S, et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: an institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(3):e219–27. discussion e27.
- Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;103(1):10–3.
- Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):748–55.
- Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2012;76(2):485–8.
- Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, Breithacker A, Fuge J, Krombach GA, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Resp J*. 2017;49(6).
- Brenot P, Jais X, Taniguchi Y, Garcia Alonso C, Gerardin B, Mussot S, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Resp J*. 2019;53(5).
- Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(11).
- Atas H, Mutlu B, Akaslan D, Kocakaya D, Kanar B, Inanc N, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Inoperable or Recurrent/Residual Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Single-Centre Initial Experience. *Heart Lung Circ*. 2022 Apr;31(4):520–529.

YOL AÇIK | Upravi seleksipag

%64
AZALMA
(HR: 0.36, %95 GA: 0.14-0.91)

▼ Bu ilaç etkenemeyebilir. Bu yüzden yeni güvencilik bilginin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık meslekleri mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ISSN 2792-0100



9 772792 010000