.

Kronik Tromboembolik Hastalık

Dr. Murat MERİÇ

Kronik Tromboembolik Hastalık

Dr. Murat MERİÇ
19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Pulmoner embolinin (PE) az tanınan bir komplikasyonu, anormal perfüzyonla karakterize edilen ancak istirahatte pulmoner hipertansiyonun olmadığı bir durum olan kronik tromboembolik hastalıktır (KTEH). Bu hastalar sıklıkla eforla ortaya çıkan dispne ile başvururlar. Akut PE'den sonraki 6 ay ila 5 yıl arasındaki hastalar üzerinde yapılan geniş kesitsel bir çalışma, hastaların yaklaşık %50'sinde PE öncesi başlangıç değerlerine kıyasla efor sırasında yeni veya kötüleşen dispne olduğunu ortaya çıkardı. Bazı yazarlar akut PE sonrası oluşan bu dispneyi “PE sonrası sendrom” olarak adlandırmışlardır. Akut PE sonrası iyileşme, bir tarafta tam iyileşmeden, diğer tarafta hastaların küçük bir azınlığında kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona (KTEPH) kadar değişen bir spektrumda mevcuttur. Beklenti, hastaların yeterli antikoagülasyon ile perfüzyonlarını tamamen çözeceği yönündeyken, gerçekte hastaların %30 ila %50'sinde, 6 aylık antikoagülasyondan sonra ventilasyon/perfüzyon (V/Q) görüntülemede rezidüel perfüzyon defektleri kalmaktadır. Bu perfüzyon defektlerinin klinik önemi hastadan hastaya değişir. Bazılarında eforla bile semptom görülmeyebilirken bazılarında KTEPH vardır. Bu hastaların birçoğunda egzersiz kısıtlaması ile birlikte efor sırasında nefes darlığı şikayetleri olacaktır, ancak istirahatte yapılan transtorasik ekokardiyogramda belirgin pulmoner hipertansiyon görülmeyecektir. Kalıcı perfüzyon defekti olan, eforla nefes darlığı şikayeti olan ve istirahatte pulmoner hipertansiyon belirtisi olmayan bu hastalarda KTEH tanısı akla getirilir. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu kılavuzları, kardiyopulmoner egzersiz testinin (KPET) bu hastaların değerlendirilmesinde oynadığı önemli rolü kabul etmiştir.Avrupa PE kılavuzları yalnızca semptomatik PE hastalarının 6 ayda TTE ve VQ taramasıyla taranmasını önermektedir. KTEH, KTEPH gibi benzer semptomlar ve perfüzyon kusurlarıyla karekterizedir ancak istirahet halinde pulmoner HT yoktur. KTEH hemodinamik tanımı, pulmoner vasküler obstrüksiyon kanıtı olan ve sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirilen istirahatte ortalama pulmoner arter basıncı <25 mmHg olan hastaları içerir. KTEPH ile uyumlu olarak, KTEH tanısı genellikle tanısal incelemeden önce en az 3 ay antikoagülasyon gerektirir. Tablo 1 de bu farklılıklar özetlenmiştir.
İnvaziv kardiyopulmoner egzersiz testi (iKPET), anormal perfüzyon taramaları olan, ekokardiyogram ile istirahat pulmoner hipertansiyonu olmayan ve eforla dispnenin diğer nedenlerinin küçük bir rol oynadığı düşünülen hastaları değerlendirmek için endikedir. Sağ kalp kateterizasyonu, sırtüstü egzersize izin veren özel bir bisiklet ergometresi ile donatılmış bir masa üzerinde gerçekleştirilir. KTEH'in klinik değerlendirmesi, hastanın dispnesinin nedeninin kronik pıhtı varlığının olduğunun ve hastanın egzersiz sınırlamasının tromboembolik yük ile ilişkili fizyolojik anormalliklerden kaynaklandığının gösterilmesine dayanır. Akut pulmoner emboli tedavisinden sonra nefes darlığı üç süreçten birinden kaynaklanabilir: 1) altta yatan kardiyopulmoner komorbid durumun alevlenmesi; 2) Ölü alan havalandırması; 3) Pulmoner hipertansiyonun gelişmesi ve buna bağlı olarak sağ ventriküler fonksiyonun bozulması. Sağ kalp kateterizasyonuyla birlikte iKPET, KTEH'li hastalarda hastalığı teşhis etme ve farklı fizyolojik anormalliklere dayalı yönetim kararlarını potansiyel olarak bilgilendirme potansiyeline sahiptir. KTEH nedeniyle efor dispnesi olan PE sonrası hastalar tipik olarak iKPET sırasında egzersize verilen normal fizyolojik tepkilerden saparlar. Sapmalar, KTEH'de egzersiz sınırlamasının iki karakteristik fenotipiyle sonuçlanır: pulmoner hipertansif yanıt ve artan ölü alan ventilasyonu. Pulmoner hipertansif yanıt, ortalama PA basıncında ve PVR'de anlamlı artışlarla birlikte kötüleşen uyum ve atım hacmini artıramama ile karakterizedir. Ölü boşluk fenotipi normalin üst sınırında Vd/Vt ile başlar ve eforla PVR'de normal bir azalma olmasına rağmen paradoksal olarak artar. KTEH ile birlikte ortaya çıkabilen efor dispnesinin daha nadir bir başka nedeni, genellikle patent foramen ovale yoluyla sağdan sola şanttan kaynaklanan egzersiz hipoksemisidir. iKPET sırasında sıklıkla görülen iki ek efor dispnesi nedeni egzersize bağlı korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (eiHFpEF) ve hipovolemi ve/veya nörokardiyojenik nedenlerden kaynaklanan kalp debisinde ön yüke bağlı sınırlamalar yer alır. Bu patolojilerin hiçbiri KTEH'e bağlı olmasa da, tercih edilen KTEH yönetimi tipik olarak yüksek riskli cerrahi gerektirdiğinden bunların dışlanması önemlidir.
Dinlenme pulmoner hipertansiyonu olmayan kronik tromboembolik hastalığı olan hastaların optimal tedavisi konusunda tartışmalar mevcuttur. Kılavuzların ameliyat edilebilir hastalığı olan hastalar için pulmoner tromboendarterektomiyi güçlü bir şekilde desteklediği KTEPH'nin aksine, KTEH'li hastalarda cerrahi için fikir birliği önerisi yoktur
KTEH bulunan bazı hastalar Birleşik Krallık referans merkezinde ameliyat olan 1019 hastanın 42’sinden oluşan bir seride gösterildiği gibi pulmoner endarterektomiden (PEA) fayda sağlayabilir. Semptomlarda, fonksiyonel sınıfta ve yaşam kalitesinde ameliyat sonrası iyileşme bildirilmiştir. Buna karşın, hastane içi ölümlerle karşılaşılmasa da, kohortun %40’ında önemli komplikasyonlar (küçük subdural hematomlar, trakeostomi) görülmüştür. Her ne kadar endarterektominin ardışık hastalığı önlemesi amaçlansa da, KTEH’ in doğal öyküsü bilinmemektedir ve KTEH’in KTEPH’e dönüştüğüne dair bulgu yoktur. KTEPH'li hastaların aksine, KTEH hastaları daha genç olma eğilimindedir ve daha az yandaş hastalıkları vardır. Bu, cerrahi komplikasyon açısından daha az risk taşısa da, PE ile ilişkili morbidite ve mortalite, bu genç ve diğer açılardan sağlıklı bireylerde özellikle yıkıcı olabilir. Bu nedenle yalnızca PE konusunda önemli deneyimi olan KTEPH merkezleri KTEH'li hastaları ameliyat etmeyi düşünmelidir. Şu anda KTEH hastaları hem semptomlardan kurtulma hem de hastalıklarının daha iyi anlaşılmasına gerek duyan bir hasta grubudur. KTEPH tedavi kılavuzları KTEH’de de

uygulanmamalıdır.
Cerrahi müdahaleye uygun olmayan distal kronik tromboembolik hastalık için balon pulmoner anjiyoplastinin kullanımına ilişkin literatürde daha az deneyim bulunmaktadır. Alman grup, 35 BPA seansı geçiren 10 KTEH hastasıyla ilgili deneyimlerini yayınladı; istirahat PVR'sinde, pulmoner arteriyel kompliyansta iyileşmeler ve fonksiyonel sınıfın dağılımında iyileşme görüldü. Hafif hemoptiziye neden olan tel delinmesine bağlı bir damar yaralanması vakası yaşandı, ancak bunun dışında BPA iyi tolere edildi.
Son olarak, ağırlıklı olarak ölü boşluk ventilasyonunun bozulması nedeniyle kısıtlanan hastaların pulmoner vazodilatörlerle durumu kötüleştirebileceği varsayılabileceğinden; bu fenotipteki hastalarda bu ilaçlardan kaçınılmalıdır
KTEH, iKPET ile tanımlanabilse de, KTEH'in iki ana fenotipinin önemi belirsizliğini korumaktadır. Bu fenotiplere yönelik gelecekteki araştırmalar garanti altındadır ve pek çok cevaplanmamış soru kalmıştır. İki fenotip arasında dispne semptomlarında tedaviye bağlı iyileşme açısından herhangi bir fark var mı? Ameliyat gerekli midir, yoksa egzersize pulmoner hipertansif yanıt veren hastaların riociguat gibi PAH hedefli tıbbi tedaviyle egzersiz hemodinamiklerinde iyileşme görülür mü?
KTEH'in temel fizyolojisi anlaşılsa da, neden benzer derecelerde perfüzyon defekti olan bazı hastalarda egzersize bağlı pulmoner hipertansiyon yaşarken bazılarının yaşamadığı konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Aradaki fark, gizli sağ ventriküler fonksiyon bozukluğunun boyutundan kaynaklanıyor olabilir.

Sonuç
Efor dispnesi ve egzersiz kısıtlaması, akut PE'den sonra çok yaygındır ve kronik tromboembolik hastalık dahil çeşitli faktörlere bağlı olabilir. Bu hasta alt grubunda, dinlenme ve egzersiz hemodinamisini elde etmek için sağ kalp kateterizasyonuyla birlikte iKPET, hastanın egzersiz kısıtlamasının nedenini aydınlatmak ve cerrahi müdahaleye iyi yanıt vermeyecek diğer etiyolojileri dışlamak için faydalıdır. KTEH'in iki farklı fenotipi, egzersizle indüklenen pulmoner hipertansiyon ve artan ölü alan ventilasyonu, iKPET'te teşhis edilebilir ve ayrıca egzersizle maskelenmeyen korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği gibi eforla ortaya çıkan diğer dispne nedenlerinin dışlanması da mümkündür. Tartışmalı olmasına rağmen, KTEH nedeniyle fonksiyonel kısıtlılığı olan ve net bir fenotipi olan hastalar için deneyimli merkezlerde pulmoner tromboendarterektominin bir rolü olması muhtemeldir. Balonlu pulmoner anjiyoplastinin ve/veya tıbbi tedavinin rolü daha az açıktır.

Tablo 1. Kronik tromboembolik hastalıkla (KTEH) ile kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun karşılaştırması (KTEPH)

Tanı kriterleri	**KTEPH**	**KTEH**
Semptomlar	Egzersiz dispnesi	Egzersiz dispnesi
PH	Dinlenirken var	Dinlenirken yok
Egzersizde SKK		oPAP/KD eğrisi> 3 mmHg.L-1.min-1
V/Q scan	Herhangi bir uyumsuz perfüzyon defekti	Herhangi bir uyumsuz perfüzyon defekti
Anjiyografi (BTPA veya SÇA)	KTEPH'in tipik bulguları	KTEPH'in tipik bulguları
KPET		Ventilasyon sınırlamaları, kondisyon kaybı hariç
TTE		Sol ventriküler myokard veya valvüler hastalık hariç
Antikoagulasyon	En az 3 ay	En az 3 ay
SKK: sağ kalp kateterizasyonu; V/Q: ventilasyon/perfüzyon; BTPA: bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyogram; SÇA: sayısal çıkarımlı anjiyografi; KPET: kardiyopulmoner egzersiz testi; TTE: transtorasik ekokardiyogram; oPAB: ortalama pulmoner arteryel basınç; KD: kalp debisi.		

Kaynaklar

1. McGuire, W. Cameron, et al. "Chronic thromboembolic disease: epidemiology, assessment with invasive cardiopulmonary exercise testing, and options for management." Structural Heart 5.2 (2021): 120-127.

2. NH Kim, M Delcroix, et al “Chronic thromboembolic pulmonary hypertension”,Eur Respir J. 2019 Jan 24;53(1):1801915. doi: 10.1183/13993003.01915-2018.
3. Galie N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simmonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Eur Respir J 2018.
4. Humbert, Marc, et al. "2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG)." *European heart journal* 43.38 (2022): 3618-3731.
5. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. EurRespir J 2014; 44: 1635–1645
6. Wiedenroth CB, Olsson KM, Guth S, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic disease. *Pulm Circ*. 2018;8(1):2045893217753122.