

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

**Dr. Nick H. Kim,* Dr. Marion Delcroix,[†] Dr. David P. Jenkins,[‡] Dr. Richard Channick,[§]
Dr. Philippe Dartevelle,^{||} Dr. Pavel Jansa,[¶] Dr. Irene Lang,[#] Dr. Michael M. Madani,*
Dr. Hitoshi Ogino,** Dr. Vittorio Pengo,^{††} Dr. Eckhard Mayer^{‡‡}**

*Kaliforniya Üniversitesi, San Diego, La Jolla, Kaliforniya, ABD;

[†]Leuven Üniversite Hastanesi, Pnömoloji Departmanı, Leuven, Belçika;

[‡]Papworth Hastanesi, Kardiyotorasik Cerrahi, Cambridge, İngiltere;

[§]Massachusetts Genel Hastanesi, Pulmoner Yoğun Bakım, Boston, Massachusetts;

^{||}Kardiyotorasik Cerrahi, Paris-Sud Üniversitesi, Le Plessis Robinson, Fransa;

[¶]Charles Üniversitesi, Prag, Çek Cumhuriyeti;

[#]Viyana Tıp Üniversitesi, Kardiyoloji, Viyana Avusturya;

^{**}Tokyo Tıp Üniversitesi, Kardiyak Cerrahi, Tokyo, Japonya;

^{††}Padova Üniversitesi, Kardiyak, Torasik ve Vasküler Bilimler, Padova, İtalya;

^{‡‡}Kerckhoff-Klinik, Torasik Cerrahi, Bad Nauheim, Almanya

Özet– 2008'teki pulmoner hipertansiyonla ilgili son Dünya sempozyumundan beri, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda (KTEPH) çok sayıda ve heyecan verici gelişmelere şahit olduk. Ortaya çıkan klinik bilgiler ve teknolojideki gelişmeler, pulmoner hipertansiyonla ilgili diyagnostik yaklaşımlar üzerinde güçlenmiş ve güncellenmiş, KTEPH'nin zamanında teşhis edilmesi ve daha iyi tanınmasını neden olacağını umduğumuz kılavuzlar sağlamıştır. Pulmoner endarterektomi ile tedavi edilen ya da edilmeyen KTEPH hastalarının uzun dönem sonuçlarının yanı sıra tedavi uygulamalarıyla ilgili yeni bilgilerimiz vardır. Ayrıca seçilmiş KTEPH hastaları için tıbbi tedaviyle ilgili çoklu klinik çalışmalar, yakın zamanda yapılan önemli bir çalışma ve perkütan pulmoner anjiyoplastiyle ilgili olgu serilerinden elde edilen bilgilerle dayalı alternatif tedavi seçenekleri hakkında veriler elde edilmiştir. Son olarak, opere edilebilen KTEPH için tedavi tercihi olan pulmoner endarterektomiyle ilgili daha geniş uluslararası ölçekte deneyim elde ettik. Bu rapor, bizim KTEPH ile ilgili önemli gelişmeleri özetliyor ve vurguluyor olup, 2013'te Fransa'nın Nice kentinde düzenlenen Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda da sunuldu. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D92–9) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Summary– Since the last World Symposium on Pulmonary Hypertension in 2008, we have witnessed numerous and exciting developments in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Emerging clinical data and advances in technology have led to reinforcing and updated guidance on diagnostic approaches to pulmonary hypertension, guidelines that we hope will lead to better recognition and more timely diagnosis of CTEPH. We have new data on treatment practices across international boundaries as well as long-term outcomes for CTEPH patients treated with or without pulmonary endarterectomy. Furthermore, we have expanded data on alternative treatment options for select CTEPH patients, including data from multiple clinical trials of medical therapy, including 1 recent pivotal trial, and compelling case series of percutaneous pulmonary angioplasty. Lastly, we have garnered more experience, and on a larger international scale, with pulmonary endarterectomy, which is the treatment of choice for operable CTEPH. This report overviews and highlights these important interval developments as deliberated among our task force of CTEPH experts and presented at the 2013 World Symposium on Pulmonary Hypertension in Nice, France. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D92–9) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 18.10.2013 *Kabul tarihi:* 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Nick H. Kim. University of California San Diego, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, 9300 Campus Point Drive, MC 7381, La Jolla, California 92037. e-posta: h33kim@ucsd.edu.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), pulmoner hipertansiyonun (PH) potansiyel olarak tedavi edilebilir bir sebebidir. 2008'de Kaliforniya, Dana Point'te düzenlenen bir önceki sempozyum olan 4. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda, bu konu iki görev birimince ele alındı: 1) Pulmoner Hipertansiyon Tedavisinde Girişimsel ve Cerrahi Yöntemler ve 2) Pulmoner arteriyel hipertansiyon dışı (Non-PAH) Pulmoner Hipertansiyonun teşhisi, değerlendirilmesi ve tedavisi.^[1,2] Mevcut güncel sempozyum için, hem tıbbi hem cerrahi uzmanlardan oluşan özel bir görev birimi, bu özel ve önemli PH nedeni üzerinde odaklanmak için oluşturuldu. Bu görev biriminin hedefleri önemli güncellemeleri sağlamak, en iyi uygulamaları güçlendirmek ve gelecek yönelimleri tartışmak ve teşvik etmektir. Bu hedefleri kolaylaştırmak için, bu panel günümüzde, KTEPH ile ilgili dört önemli konuyu önerdi ve inceledi.

KTEPH tanısı

Yıllar boyunca, PH değerlendirmesi için çok sayıda ve gelişen diyagnostik algoritmalar olmuştur. Bu algoritmalar kronik tromboembolik hastalıkların taranması için belirgin olarak radyonüklid ventilasyon/perfüzyon (VQ) taraması kullanımını önerdi.^[3-6] Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeledeki gelişmelere rağmen, VQ taraması kronik tromboembolik hastalık için tercih edilen test olmaya devam etmektedir ve KTEPH teşhisinde ilk adım olarak görülmelidir (Şekil 1).

Kronik tromboembolik hastalık tespiti için bilgisayarlı tomografi ile pulmoner anjiyogram (BTPA) kullanımının sınırlamaları Tunariu ve ark. tarafından yayınlanan raporda vurgulandı.^[7] Kronik tromboembolik hastalık tespitinde VQ taramada >96%'dan fazla ve BTPA ile %51 değerinde duyarlılık oranı bildirdi.

VQ tarama eklenen nedenler için de tarama için tercih edilen testtir. BTPA ile karşılaştırıldığında, VQ taramada daha az radyasyona maruz kalınır, intravenöz kontrastla oluşan komplikasyonlardan korunulur ve insidental bulguların daha az saptanması nedeniyle potansiyel olarak maliyet düşüşü avantajı bulunmaktadır.^[8] Ayrıca, VQ tarama yorumlama için daha az ek eğitime gerek vardır. Diğer bir deyişle, VQ taramada tespit edilen perfüzyon defektleri diğer pulmoner emboli ya da kronik hastalıklakilerle aynı görünür.^[9] Bununla birlikte, BTPA ile kronik hastalıklakilerdeki defektler

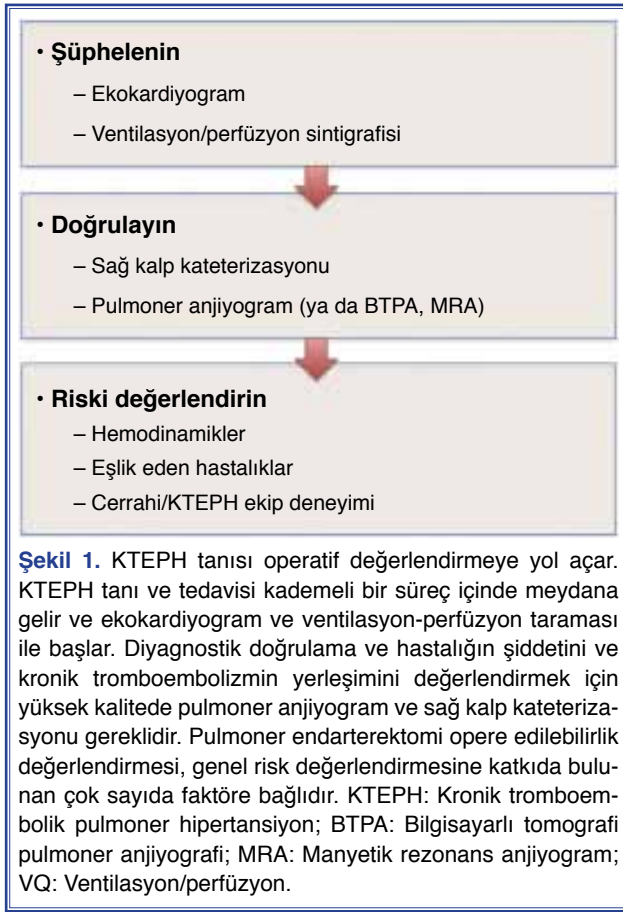
pulmoner emboliden daha farklı görünümüne sahiptir, bundan dolayı ek eğitim ve bu tip farklılıkları tespit etmek için dikkat gerektirir.^[10] PH taramasında BTPA kullanımıyla ilgili başka bir sıkıntı kronik tromboembolik hastalığı taklit eden durumlardan gelen yanlış-pozitifliktir. Bu durumlara örnek olarak proksimal segmenti kapsayan çizgisel trombüsün olduğu pulmoner arter hipertansiyonu ya da konjenital kalp defektleri bulunmaktadır.^[11] Pulmoner arter sarkomu da kronik trombüs şeklinde yanlış olarak algılanabilir. Bu yüzden, BTPA'ya aşırı güven yanlış-pozitif kronik tromboembolik hastalık teşhisine yol açabilir.

KTEPH tanısı ve taramasında BTPA'ya güvenle ilgili diğer bir önemli endişe de opere edilebilirliğin değerlendirilmesinin yapılması zorluğudur. BTPA, sıklıkla deneyimli pulmoner endarterektomi cerrahisi (segmental, lobar ya da ana pulmoner arterler) için ulaşılabilir olarak görünen kronik tromboembolik hastalığı tespit eder. Çok uç segmentte ya da subsegmental pulmoner arterlere (inoperabl olması daha muhtemel yerler) sınırlı hastalık BTPA ile taranır atlanabilir. Aslında, en son kullanılan 320-kesitli BT teknolojisi ile bile, segmental damarlardaki kronik hastalığı tespit duyarlılığı, ana ya da lobar dallarda bulunan hastalığa göre daha düşük olarak bildirilmiştir (%86'ya %97).^[13] Buna göre, deneyimli ya da yüksek hacimli endarterektomi merkezleri için, BTPA ile teşhis edilen KTEPH teknik olarak opere olabilir kabul edilecektir. Ayrıca, tarama için sadece BTPA'ya güven, tıbbi çalışma için düşünülmesi gereken ya da uygun klinik incelemeye katılabilecek potansiyel olarak opere edilemeyen KTEPH hastalarını kaçırabilir.

PH taramasında VQ tarama testinden yeteri kadar yararlanılmaması PAH'ın potansiyel olarak yanlış tanılarına davetiye çıkarıyor. Pulmoner Arter Hipertansiyonu Kalite Geliştirme Araştırma Girişimi kaydından bildirilen yakın zamanlı raporda, kayıttaki

Kısaltmalar:

| | |
|-------|--|
| ACP | Anterograd serebral perfüzyon |
| BT | Bilgisayarlı tomografi |
| KTEPH | Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon |
| BTPA | Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyogram |
| DHCA | Derin hipotermik dolaşım aresti |
| ECMO | Esktrakorporiyel membran oksijenasyonu |
| MRG | Manyetik rezonans görüntüleme |
| PAH | Pulmoner arter hipertansiyonu |
| PAB | Pulmoner arter basıncı |
| PEA | Pulmoner arter endarterektomi |
| PH | Pulmoner hipertansiyon |
| PTPA | Pulmoner perkutan translüminal pulmoner anjiyoplasti |
| PVD | Pulmoner vasküler direnç |
| RKÇ | Randomize kontrollü çalışmalar |
| VQ | Ventilasyon/perfüzyon |



hastaların PAH tanısı alırken %43'üne hiç VQ tarama testi yapılmadığını öğrendik.^[14] KTEPH tespitinde BTPA'nın düşük duyarlılığı düşünüldüğünde, PAH olarak kabul edilen bu hastaların bazılarının aslında KTEPH'i bulunmaktadır. Ayrıca bu raporda, VQ taraması bulunmayan hastaların kabaca üçte birlik bölümünde, VQ taraması raporunun güvenilir olmaması nedeniyle kayda alınmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle KTEPH taraması için BTPA'nın VQ taraması üzerine teknik ve yorumsal kısıtlılıklarının yanında, hekim eğitimi ve PH değerlendirmesi için en iyi uygulamanın vurgulanması için devam eden bir ihtiyaç vardır.

Bu sınırlamaları dikkate alınmadığında, BTPA'nın, geleneksel pulmoner anjiyografiye göre bazı faydaları vardır. Anormal bir VQ taramayla birlikte, diyagnostik algoritma bir sonraki adım olarak hastalığın doğrulanması için pulmoner anjiyografiyi öneriyor (Şekil 1). BT tarayıcıların iyileşmesiyle birlikte, daha yüksek çözünürlüklü görüntüler, vasküler duvar kalınlığı ve geleneksel anjiyografi ile değerlendirilmeyen çevre yapılar gibi ek detaylar sağlar.^[15,16] Ayrıca, BTPA ile direkt

kateter girişi ihtiyacı, selektif anjiyografi uygulama imkanı ve tecrübesine gerek duyulmaz. Bu nedenlerle, yüksek kalitede BTPA, özellikle, kronik tromboembolik hastalık konusunda uzman merkezlerde, KTEPH değerlendirmesinde pulmoner anjiyografiye alternatif olabilir. BT'nin bronkiyal arter kollateralleri ve mozaik perfüzyon paterni gibi kronik tromboembolik hastalığı düşündürülen ilişkili bulguları açığa çıkarma avantajı vardır. BT aynı zamanda altta yatan mediastinal hastalık ya da kronik tromboembolik hastalığı taklit eden diğer durumların taraması için hizmet edebilir.^[17] Son olarak, dual-enerjili BT ve akciğer perfüzyon MRG gibi umut vaat edici yöntemler ile birlikte pulmoner vasküler görüntüleme yenilik ve büyüme potansiyeli görünmektedir.^[18,19]

BT ve MRG taramalarındaki bu gelişmelere rağmen, kateter tabanlı selektif pulmoner anjiyografi (özellikle damar kontrastını iyileştirmek için dijital subtraksiyon anjiyografi) kronik tromboembolik hastalık teşhis ve doğrulanmasında altın standart olarak kalmaktadır ve KTEPH'de, diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında referans tekniktir.^[20,21] Kateter bazlı pulmoner anjiyogramın büyük bir avantajı da sağ kalp kateterizasyonu kullanarak hemodinamik parametrelerin değerlendirmesi ve görüntüleri birleştirebilmesidir. Kontrast maruziyetini azaltırken en uygun görüntü kalitesini elde etmek için kardiyak debi ölçümü kullanılarak kontrast miktarı ayarlanabilir. Subplevral perfüzyon skoru (yani, pulmoner anjiyografik "budama"nın kalitatif ölçümü) gibi anjiyografik görünüm ve dağılım postoperatif sonuçla ilişkilidir.^[22] Hastalığın radyolojik yükünün hemodinamik verilerle karşılaştırılması PEA öncesi cerrahi riskin yanı sıra opere edilebilirliği belirlemede kritik bir egzersizdir.^[23] Tüm bunlarla beraber nihayi genel opere edilebilirliği değerlendirmede, eşlik eden hastalıklar gibi hasta faktörleri, PEA cerrahi ve destekleyici KTEPH takımının tecrübe seviyesi gibi etmenlerin dahil edilmesi gerekmektedir.

Böylece KTEPH tanı konusundaki öneriler aşağıdaki gibidir:

- PH'li hastalarda VQ tarama kronik tromboembolik hastalıkta tercih edilen ve önerilen tarama testidir. Tarama için BTPA kullanılması distal hastalığı olan hastaların yanlış PAH tanısı almasına ve KTEPH'nin tanısının atlanmasına neden olabilir.
- Pulmoner anjiyografi (dijital subtraksiyon an-

jiyografi) tromboembolik hastalığın operasyon açısından değerlendirilmesi ve tanısının doğrulanması için altın standart olarak kalmaya devam etmektedir.

- Yüksek kalitede multidetektör BTPA, KTEPH konusunda uzman merkezlerde pulmoner anjiyografiye uygun alternatif olabilir.

Cerrahi tedavide güncellemeler

Son 5 yılda standart PEA cerrahi tekniği değişmedi. Prensipleri San Diego'daki grup tarafından oluşturulmuştur.^[24] Kardiyopulmoner baypas ve her iki akciğere yaklaşım için median sternotomi gereklidir ve 20 santigrad dereceye soğutma ile dolaşımın durması sağlanır. Subsegmental dallara diseksiyonla birlikte tam bir endarterektomi yapılabilmesi için açık bir operasyon alanı sağlamaya yönelik derin hipotermik dolaşım durması (DHCA) gereklidir. Bu tekniğin güvenli ve tekrarlanabilir olduğu kanıtlanmıştır ve PEA cerrahisini uygulayan çoğu merkezde kullanılmaktadır. Aslında, San Diego'dan yayınlanan en son serilerde hastane içi mortalitenin son 500 ardışık hastada %2.2 olduğu bildirildi.^[25] Avrupa KTEPH kaydında, 17 cerrahi merkezde, bazı merkezlerin daha az deneyim ve düşük hacimli olmasına rağmen, hastane içi mortalite %4,7 idi.^[26] Bununla birlikte, Avrupa'dan, tam DHCA yapmadan PEA'nın mümkün olduğunu ve çoklu kısa DHCA epizodlarında oluşan diğer bir önerinin mümkün olduğunu belirten bir dizi bildirim vardır.^[27-31] Bunlar, teknik hakkındaki tartışmayı ve onların daha da geliştirilebileceğiyle ilgili soruyu teşvik etmek için hizmet etmektedir. DHCA azaltılabilir ya da hatta önlenebilir mi? DHCA ile birlikte gizli bilişsel hasar var mı ve biraz beyin perfüzyonu sağlama girişiminin herhangi bir faydası var mıdır? Daha temel olarak, İşlemin amacı pulmoner vasküler direnci azaltmaktır ve DHCA yapılmayan tüm hastalarda tam bir endarterektominin uygulanabilir olup olmadığı belli değildir.

The PEACOG (Circulatory Arrest Versus Cerebral Perfusion During Pulmonary Endarterectomy Surgery) çalışması bu sorulara cevap vermeye çalıştı.^[32] Bu prospektif kontrollü çalışmada, hastalar DHCA'lı PEA operasyonu ya da beyin kan akımının korunduğu antegrad serebral perfüzyon (ACP) yöntemleri olarak randomize edildi. Bilişsel fonksiyon çoklu testlerle, bağımsız kör bir gözlemci tarafından, cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 3. ay ve 1. yılda değerlendirildi. Bu çalışma,

herhangi bir cerrahi girişimde ACP ve DHCA'nın direkt karşılaştırıldığı ilk çalışma olup bunun yanında yetişkenlerdeki DHCA'yı içeren en geniş ve PEA sonrası bilişsel fonksiyonu en eksiksiz değerlendiren çalışmaydı. Yetmiş dört hasta tedavi grubuna randomize edildi ve hastanede sadece 1 ölüm oldu (%1,4) ve 1 yıllık sağkalım %96 olarak saptandı. Kognitif fonksiyon ile ilgili beklenmedik bulgular saptandı. 3. ayda ve 1. yılda, gruplar arasında fark yoktu ve daha önemli olarak, aslında ana parametreler için ortalama skor cerrahi sonrası iyileşti. Bu bulgu muhtemelen iyileşmiş kardiyak debinin bir sonucudur. Protokol başına veya intention to treat bazında analiz edildiğinde sonuçlar değişmedi. Önemli olarak, PEA'yı tamamlamak için tam dolaşım aresti olmaksızın operasyon alanındaki görüş tehlikeye girdiği için 9 hasta ACP grubundan DHCA grubuna geçmek zorunda kaldı. Bu nedenle, hastalar ve refere eden doktorlar, şu anda yapılan PEA işleminin güvenli ve uzun kardiyopulmoner dolaşım by-pass zamanına ve DHCA'ya rağmen bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olmadığı konusunda ikna edilebilir. Cerrahlar, standart DHCA işleminin tam endarterektomiye izin veren en iyi teknik olduğu konusunda emin olabilirler ve bu önerilen prosedür olarak kalmaya devam etmektedir. Herhangi bir başka modifikasyonun, tercihen randomize kontrollü ortamda, standart yöntemle direkt karşılaştırılması gereklidir.

Sonuçlardaki iyileşmelere rağmen, cerrahi sonrası ölümlerin çoğunu oluşturan spesifik komplikasyonlar vardır: rezidüel PH ve reperfüzyon akciğer hasarı. Genellikle bu ikisi kombine halde bulunurlar ve ciddi olduğunda, geleneksel tedavinin etkisiz olduğu kanıtlanmıştır. Son birkaç yıldır ECMO destek teknolojisi geliştiğinden, PEA hastaları için kullanılmaktadır. Hemodinamik kararsızlık varsa venoarteryel ECMO gereklidir ve mantığı patofizyolojisi için eşsiz şekilde uygundur. Kalbin kanülasyonu ile santral olarak ya da femoral damarların kanülasyonu ile periferik olarak kullanılabilir. Kan sağ kalpten akciğerlere yönlendirilir, pulmoner arter basıncında düşüş sağlanır, sağ ventrikül yükü azalır; aynı zamanda, ECMO devresi kardiyak debi ve gaz değişimi sağlar. Yalnız reperfüzyon hasarı için, veno-venöz ECMO desteği yeterlidir. Potansiyel desteğin zaman dilimi içinde iyileşme ortaya çıkabildiğinde, ECMO kullanımı için önemli prensip tamamlanmış olur. Bugüne kadar, PEA sonrası ECMO ile ilgili üç yayın bildirilmiştir. Bunlardan bazıları ECMO'yu, ciddi reperfüzyon akciğer hasarı ve PEA'dan sonra iyi hemodinamik sonuçları

olan hastalar için rezerve etmiştir.^[33] Diğer gruplar ECMO'yu sağ ventrikül yetersizliği olan hastalarda hemodinamik destek olarak kullanmışlardır.^[34,35] Ortalama destek süresi çoğu seride 5 gün ve bildirilen sağkalım oranı %57 kadardır çıkmaktadır.^[35] Son iki yılda, ECMO kullanımıyla ilgili 4 tane ek olgu sunumu bulunmaktadır.^[36-39] Bu serilerde anlatılan hastaların çoğunun ECMO olmadığına öleceği tahmin edilmektedir ve bu yüzden PEA merkezlerinde, PEA sonrası en ciddi komplikasyonlar için standart bakım olarak ECMO yeteneğinin kazanımı önerilmektedir.

KTEPH için birincil tedavi seçeneği cerrahi olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, 2001 yılında perkütan pulmoner anjiyoplasti hakkındaki orijinal yayından beri, Japonya'dan 3 rapor çıkana kadar, 2012'ye kadar hiçbir vaka raporu bildirilmedi.^[40-43] Toplamda, şu ana dek 127 olgu üzerinden veri yayımlanmıştır. Bazı raporların bazılarında prosedür cerrahi düşünülmeyen adaylar için ayrılırken diğerlerinde herhangi bir cerrahi fikir belgelenmemiştir. Bazı raporlarda, "distal" hastalığı olan, bazı raporlarda ise operable hastalığı olup eşlik eden morbiditeler nedeniyle PEA engellenen hastalar için perkütan pulmoner anjiyoplasti yapıldığı bildirilmiştir. Yayınlardaki görüntülerin bazıları açılan damarların tartışmalı bir şekilde PEA ile cerrahi olarak tedavi edilebilir boyutta olduğunu göstermiştir. Çalışılan hastalarda kadın cinsiyet belirgindi (>%78), oysaki, KTEPH'de tipik olarak cinsiyet eğilimi yoktur, bu yüzden bu durum seçim taraftarlılığını düşündürmektedir. Her seri için ortak nokta, faydalı sonuçlara ulaşmak için aynı hasta için çoklu anjiyoplasti işlemlerine ihtiyaç olduğudur. Bildirilen hemodinamik sonuçlar etkileyici ve deneyimli merkezler tarafından PEA ile elde edilen büyüklükte hemodinamik iyileştirmeleri sunmaktadır. Ayrıca, 6 dakika yürüme mesafesinde ve Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfında iyileşme de gözlemlenmiştir.^[43]

Bununla birlikte, KTEPH tedavisi için bu teknik hakkında çok sayıda cevaplanmamış soru ve endişe vardır. İlk olarak, bu tedavi için, potansiyel olarak küratif bir tedavi olan PEA ile karşılaştırıldığında uygun hasta seçim sürecini ele almak gereklidir. Bu teknik de çoklu işlemler gerekmektedir ve bu durum aralarında en ciddi olanı damar rüptürü olmakla birlikte reperfüzyon akciğer hasarını içeren komplikasyon riskiyle birlikte. Ayrıca, işlem şu anda, PEA ile karşılaştırıldığında uzun dönem takip sonuçları açısından sınırlı

dır. İşlemin dayanıklılığı ve restenoz riski sistematik olarak değerlendirilmeli ve belirlenmelidir. Tüm bunlardan dolayı, bugüne kadarki kayıtlara dayanarak, KTEPH tedavisinde perkütan pulmoner anjiyoplastinin yeri belirsizliğini korumaktadır ve KTEPH için oturmuş bir tedavi olarak önerilmeden önce daha ileri değerlendirmeler gerekmektedir.

Böylece cerrahi tedavi ile ilgili güncellemeler ile ilgili öneriler aşağıdaki gibidir:

- KTEPH tedavisinde DHCA'lı PEA standart ve önerilen operasyon tekniği olarak kalmaya devam etmektedir.
- Ciddi postendarterektomi komplikasyonları olan hastalarda ECMO destekleyici önlem olarak yararlı olabilir ve PEA merkezlerinde standart bir bakım olarak kullanılmalıdır.
- Perkütan pulmoner anjiyoplastinin rolü ileri değerlendirme gerektirir ve KTEPH tedavisi için PEA'nın yerini almamalıdır.
- Deneyimli PEA cerrahı ve KTEPH hekimlerinden oluşan KTEPH ekibi alternatif tedaviler düşünülmeden önce opere olabirliliği değerlendirmelidir. Toplum sağlayıcıları ve KTEPH merkezleri arasında yakın çalışma işbirliği gereklidir.

Tıbbi tedavinin rolü

KTEPH'da PAH hedefli tedavileri düşünmek için zorlayıcı nedenler vardır. KTEPH'daki distal arterlerin histopatolojik incelemesinde idiyopatik PAH'takine benzer vasküler değişikliklerin ortaya çıktığı görülmektedir.^[44] PAH'ta olduğu gibi, endotelin-1'in plazma düzeyleri hastalığın klinik ciddiyeti ve hemodinami ile yakından ilişkilidir.^[45,46] Ameliyat edilen hastaların önemli bir kısmında persistant PH olup; durumu inopere olan KTEPH hastaları da vardır.^[47] Geniş Avrupa KTEPH kaydında, hastaların %17'sinde, yoğun bakımda son ölçümde ortalama PAP>25 mmHg ile tanımlanan persistant PH'a bulunmaktaydı. Katılımcı merkezlere sevk edilen hastaların %37'si, anatomik olarak periferik hastalığa bağlı ulaşılabilir, eşlik eden hastalıklar ve PH şiddeti ve morfolojik lezyonlar arasındaki uyumsuzluk nedeniyle inopere olarak kabul edildi.

Seçilmiş KTEPH hastalarında PAH-hedefli tıbbi tedavinin rolü olabileceğiyle ilgili destekleyen kanıtlar vardır. Periferik hastalık nedeniyle inopere görülen ve PEA sonrası rezidü ya da persistant PH'ı olan

Tablo 1. KTEPH’da tıbbi tedavinin kısa dönem (3-6 ay) etkileri

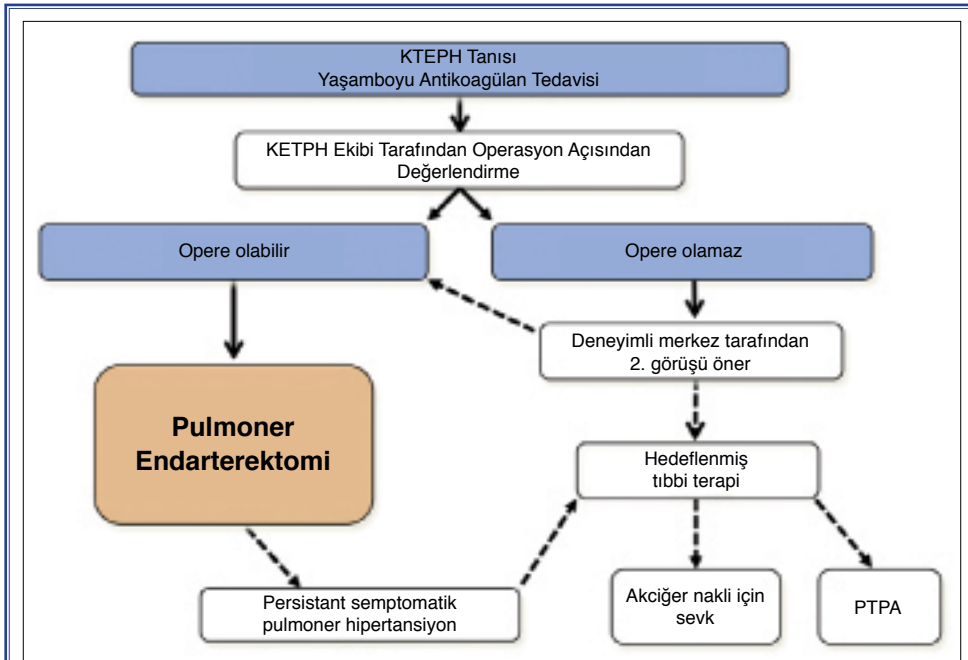
| | İlk yazar (Ref. #), yıl | Çalışma dizaynı | Süre | n | NYHA | 6MWD* | Etki | PVR | Etki |
|-------------------|--|-----------------|------|-----|--------|---------------|---------|------------------------|------|
| Epoprostenol (IV) | Cabrol ve ark., ^[48] 2007 | – | 3 ay | 23 | III–IV | 280±112 | 66 | (T) 29±7 [†] | -21% |
| Treprostinil (SC) | Skoro-Sajer ve ark., ^[49] 2007 | – | 6 ay | 25 | III–IV | 260±111 | 59 | 924±347 | -13% |
| Iloprost (inh) | Olschewski ve ark., ^[50] 2002 | RKÇ | 3 ay | 57 | III–IV | NA | NS | NA | NS |
| Sildenafil (PO) | Ghofrani ve ark., ^[51] 2003 | – | 6 ay | 12 | NA | 312±30 | 54 | 1,935±228 [†] | -30% |
| Sildenafil (PO) | Reichenberger ve ark., ^[52] 2007 | – | 3 ay | 104 | II–IV | 310±11 | 51 | 863±38 | -12% |
| Sildenafil (PO) | Suntharalingam ve ark., ^[53] 2008 | RKÇ | 3 ay | 19 | II–III | 339±58 | 18 (NS) | 734±363 | -27% |
| Bosentan (PO) | Hoepfer ve ark., ^[54] 2005 | – | 3 ay | 19 | II–IV | 340±102 | 73 | 914±329 | -33% |
| Bosentan (PO) | Hughes ve ark., ^[55] 2005 | – | 3 ay | 20 | II–IV | 262±106 | 45 | (T) 1,165±392 | -21% |
| Bosentan (PO) | Bonderman ve ark., ^[56] 2005 | – | 6 ay | 16 | II–IV | 299±131 | 92 | 712±213 | NA |
| Bosentan (PO) | Seyfarth ve ark., ^[57] 2007 | – | 6 ay | 12 | III | 319±85 | 72 | 1,008±428 | NA |
| Bosentan (PO) | Jais ve ark., ^[58] 2008 | RKÇ | 4 ay | 157 | II–IV | 342±84 | 2 (NS) | 783 (703-861) | -24% |
| Riociguat (PO) | Ghofrani ve ark., ^[59] 2010 | – | 3 ay | 41 | II–III | 390 (330-441) | 55 | 691 (533-844) | -29% |
| Riociguat (PO) | Ghofrani ve ark., ^[60] 2013 | RKÇ | 4 ay | 261 | II–IV | 347±80 | 46 | 787±422 | -31% |

*Ortalama±SD ya da metre olarak ortanca (çeyreklerarası aralık). Pulmoner vasküler direnç (PVR) dyn.s/cm⁵ in [†]Woods birim, dyn.s/cm⁵/m². Bu tablo, çalışma tasarımı altında belirtilmiş dört randomize kontrollü çalışmayı içeren, seçilmiş KTEPH hastaları için tıbbi tedavi etkilerinin yayınlanmış raporlarını özetliyor. CTEPH: Kronik tromboemboli pulmoner hipertansiyon; inh: İnhalasyon; IV: İntravenöz; NYHA: New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıf; 6MWD: 6 dakika yürüme mesafesi; NA: Uygulanamaz; PO: Ağız yoluyla; RKÇ: Randomize kontrollü çalışma; SC: Subkütan; T: Total pulmoner direnç (ortalama±SD ya da ortanca).

hastaların etkili tedaviye ihtiyacı vardır. Çok sayıda açık etiketli ve 3 ila 6 ay süreli birkaç randomize kontrollü çalışma tıbbi tedaviyle ilgili değişen derecelerde etkinlik bildirmiştir (Tablo 1).^[48–60] Tedavi seçeneğinin bilincinde olarak ve tek potansiyel kür olarak PEA’nın olduğunu bilerek, iki en geniş randomize kontrollü çalışma, bugüne kadar, opere edilebilirlik karar sürecini içeren KTEPH için ayrıldı. KTEPH’ta İlk geniş ölçekli RKÇ bosentanla yapılan BENEFIT (Bosentan Effects in Inoperable Forms of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension) çalışmasıydı. Bu çalışmaya inopere KTEPH olan 157 hasta alındı ve hastaların %28’inde önceden PEA uygulanmıştı. Hastalar plasebo ya da bosentan alanlar olarak randomize edildi ve 16 hafta boyunca takip edildi. İki ortak birincil sonlanım noktasında karışık sonuçları gözlemlendi: tedavi etkisi +2 metre olacak şekilde 6 dakika yürüme mesafesi 2 grup arasında farklı değildi (güven aralığı %95:-22-27; p=0,5449), fakat tedavi ile PVR değerinde %-24 azalma saptandı (%95 güven aralığı:-32-16;p<0.0001).

Bugüne kadarki KTEPH’deki tıbbi tedavinin en son ve en geniş RKÇ’si olan CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial-1) çalışması Ri-

ociguat kullanımı ile klinik açıdan anlamlı birincil sonlanım noktasına ulaşan ilk çalışma oldu.^[60] Riociguat günde üç defa alınan oral terapi olarak yeni çözünebilir guanilat siklaz stimülatörü sınıfına aittir. %27 oranında önceden PEA yapılan hastayı içeren CHEST-1 çalışmasında, 261 inopere KTEPH’li olgu 2:1 oranında prospektif riociguat ya da plasebo kullanımına randomize edildi. Çalışma, sistemik vazodilatör etkisini dengelemek için temkinli bir ilaç titrasyon şemasını kullandı. 16 hafta sonuna, 6 dakika yürüme mesafesi birincil sonlanım noktasında, tedavi grubunda 46 m iyileşme gözlemlendi (%95 güven aralığı: 25-67;9 >0.001). Ayrıca, PVR bir dizi hiyerarşik ikincil sonlanım noktalarının ilkiydi ve tedavi ile PVR’de %-31 oranında düşüş görüldü (p<0.001). N-terminal propeptit ve Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf ek pozitif ikincil sonlanım noktalarıydı. Bununla birlikte, klinik kötüleşme zamanında anlamlı etki gözlemlenmedi. Altgrup analizde, PEA sonrası persistant PH’sı olan hastalarda tedavi etkileri daha az belirgindi. Çift kör döneminde ve açık-etiketli devam çalışma döneminde hemoptizi insidansında artış olsa bile güvenlik profili tatmin ediciydi. Riociguat PAH ve KTEPH tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır ve şu anda her iki endikasyon için Avrupa



Şekil 2. KTEPH: Tedavi algoritması. KTEPH tanısı konulduğunda, kontraendike olmadıkça, tüm hastalar hayat boyu antikoagülan tedavi almalıdır. Tüm KTEPH hastaları, opere ve pulmoner endarterektomi adayı olabilir mi, konusunun operasyon açısından deneyimli bir KTEPH ekibi tarafından belirlenmesi, değerlendirilmeleri için sevk edilmeleri gerekir. Hasta opere olamaz olarak görülürse, deneyimli KTEPH ekibi tarafından ikinci bir görüşün dikkate alınmasını öneriyoruz. Bu öneri, opere edilebilirliğin tanımının sübjektif olduğu ve merkezlerin deneyimine bağlı olduğu bilincinde olmalı ve yakın zamanda tıbbi tedaviyle ilgili randomize kontrol çalışmalarında kullanılan operasyona karar verme sürecini yansıtmalıdır. Opere olamaz olarak görülen ya da PEA sonrası persistant semptomatik PH'lı olan hastalar için PH hedefli tıbbi tedavi ile tedavi önerilir. Akciğer transplantasyonu ya da perkutan translüminal pulmoner anjiyoplasti gibi diğer tedavi seçenekleri seçilmiş vakalarda kullanılabilir. PTPA: Perkutan translüminal pulmoner anjiyoplasti; diğer kısaltmalar Şekil 1'de bulunmaktadır.

İlaç Ajansı tarafından yasal onay sürecini geçirmektedir.

Önceki kılavuzlarda olduğu gibi, KTEPH'de tıbbi tedavide PEA'nın yerine bir tedavi alternatifi olarak düşünülmemelidir. Tıbbi tedavi kanıtı, özellikle periferik hastalığı olan ve PEA uzmanları tarafından inopere olarak görülen ya da PEA sonrası tekrarlayan ya da rezidü PH'sı olan KTEPH'li hasta alt grubuna odaklanmıştır. Buna göre, KTEPH tedavi algoritmasındaki kritik adım, KTEPH ekibi tarafından opere olabirlilik değerlendirmesi olmaktadır (Şekil 2). Operasyon açısından değerlendirme karmaşık olmaya devam ettiği için, KTEPH vakasının inopere olduğu kararını sadece deneyimli bir KTEPH ekibinin vermesi gerektiğini savunuyoruz. Ayrıca, operasyona karar verme sürecinin sübjektif doğasının bilincinde olarak, mümkün olduğunda ve başlangıçta inopere

görülen vakalarda, ikinci bir deneyimli KTEPH merkezi tarafından yeniden değerlendirilme yapılmasını öneriyoruz. Opere olabilen KTEPH vakalarında, tıbbi tedavi PEA'da gecikmeyle ilişkilidir ve hiçbir fayda sağlamaz.^[61] Bundan dolayı, PAH hedefli tıbbi tedavi opere olabilen KTEPH vakalarında önerilmemektedir. Ayrıca, PEA ile kesin tedaviye kadarki gecikmenin potansiyel etkileri PAH hedefli tedavilerin kronik tromboembolik madde ya da cerrahi girişim üzerindeki riskleri yeteri kadar değerlendirilmedi.

Böylece tıbbi tedavinin rolüyle ilgili öneriler aşağıdaki gibidir:

- Opere olabirliliği belirlenmesi KTEPH'de kritiktir ve sadece deneyimli KTEPH ekibi tarafından yapılmalıdır.
- İnopere KTEPH ve PEA sonrası rezidü hastalık için, tıbbi tedavi önerilir. Riociguat o endikasyon-

lar için pozitif birincil sonlanım noktaları gösteren ilk ilaçtır.

- Opere olabilen KTEPH vakaları gecikme olmadan PEA için sevk edilmelidir. Tıbbi tedavi ile köprülemenin rolü yeterince çalışılmamıştır ve kontrollü inceleme için saklanmalıdır.

Tedavi sonucuyla ilgili hususlar

KTEPH için yapılan PEA'nın erken yıllarında, mantıklı alternatif tedaviler yoktu. Buna ilaveten PEA mortalite oranı modern çağda görülenden daha yüksekti. Buna göre, erken ya da geleneksel odaklanma, erken postoperatif hemodinamik iyileşme ve hastane içi mortaliteyle ilgiliydi.^[62] PH'ta küresel farkındalık ve klinik deneyimdeki artış nedeniyle KTEPH klinik deneyiminde ve biliminde paralel gelişmelere tanık olduk. KTEPH tanısı konulan hastaların artan talebine kısmen yetişmek için, yeni merkezler PEA cerrahisini uygulamaya başladı.^[63] Aynı zamanda, deneyimli ve oturmuş merkezler daha çok cerrahi girişim yapmakta, tecrübelerini arttırmakta ve operasyon sonrası sonuçlarını iyileştirmektedir.^[25] Bu büyüme ve eğilimin tanınması ve beklentisiyle birlikte, Kaliforniya Dana Point'teki dördüncü Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda, %7'den az hastane içi mortalite oranı hedefine ulaşma, PEA yapılan merkezler için ulaşma önerisiydi.^[1] Bu noktada, Biz bu tedavi hedeflerinin yeniden gözden geçirilmesini ve ek tedavi hedefleri ve beklentilerinin desteklenmesini öneriyoruz.

Avrupa KTEPH kaydı, KTEPH alanında ileriye dönük olarak kılavuzluk edecek değerli bilgiler sağladı.^[26,47] Bu kayıt, bir Kanada merkezi ve 26 Avrupa merkezinden (17 PEA merkezini içeren) 679 KTEPH tanısı konulan insidental vakaları birleştirdi. KTEPH tedavisinde PEA'nın önemini güçlendirdi ve merkez deneyimine dayanan ve yıllık uygulanan PEA vakalarına göre ölçülen cerrahi sonuçları iyileştirdi. PEA sonrası sonuçlarla ilgili bilgiler önemli bir şekilde, tipik hastane içi mortalite ve yakalanan uzun dönem mortalitenin ötesine geçti. Üç yılda gözlemlenen sağkalımdaki farklılık opere olan KTEPH için %89 ve opere olmayan grupta %70 idi ($p<0.0001$).^[64] Benzer bir şekilde, PEA sonrası uygun sağkalım oranları Archibald ve arkadaşları tarafından bildirildi^[65] ve bu sonuçlar cerrahi değerlendirme ve KTEPH'lı tüm hastalar için tedavinin önemini yeniden vurgulamıştır.

Uzun dönem sağkalımın kritik önemi olmasına rağmen, ek konular olmadan yeterli olmayabilir. Bi-

reysel KTEPH hastaları için, herhangi bir tedavinin etkinliği, yararın devamlılığını ve iyileşmiş yaşam kalitesini göstermelidir. PEA yapılacak hastalar için PAH hedefli tedaviden, oksijen desteği ve akciğer transplantasyonundan kurtulma hastane içi ya da uzun dönem sağkalımın ötesinde tedavi başarısının önemli bir ölçütünü ifade ediyor. İnopere KTEPH vakaları için, hem hastalar hem de tedavi eden klinisyenler, egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi ve sağkalımı uzatacak ve en az yan etkili ve en az tedavi riski olan etkili tedavi alternatifleri istemektedir. Bu sırada, toplam kanıt ve deneyim kesin olarak opere olabilen KTEPH hastalarında PEA'yı tedavi seçeneği olarak desteklemektedir. Buna göre, tüm KTEPH hastalarına, KTEPH ekibince operasyon açısından değerlendirme yapılmalı ve opere edilebilir ise PEA yapılmalıdır.

Böylece tedavi sonuç konularıyla ilgili öneriler aşağıdaki gibidir:

- Opere olabilen KTEPH, PEA ile tedavi edilen hastalar, tıbbi tedavi ile tedavi edilen ve inopere kabul edilenlerden daha iyi uzun dönem sağkalım oranına sahiptir.
- Gelişen PEA merkezleri PEA sonrası erken hemodinamik iyileşmeler ve düşük (<%7) hastane içi mortalite oranlarına ulaşmak için çaba sarfetmelidir. Bununla birlikte, Başarılı PEA tanımının uzun vadeli sonuçları içermesi gerekir.
- KTEPH merkezleri KTEPH'nın anlaşılmasında ve tedavisinde belirsizlikleri giderilmesi ve yeterli uzun vadeli sonuçlarının değerlendirilmesinde mevcut ve gelecekteki ortak çalışmalara katılmaya teşvik edilmektedir.

Dr. Kim, Actelion ve Bayer'in yürütme kurullarındaki çalışmaları için danışmanlık ücretleri almış, Actelion, Aires, Gilead Sciences, Lung LLC ve United Therapeutics'den araştırma desteği verilmiştir. Dr. Delcroix'a Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer ve United Therapeutics, araştırmacı, konuşmacı, danışman veya yürütme kurulu üyesi görevleri için ücret ödenmiş, Actelion, Glaxo-SmithKline ve Pfizer'den eğitime destek fonu ve araştırma fonları almıştır. Ayrıca, KU Leuven'de Pulmoner Hipertansiyon Actelion Kürsüsü (Actelion Chair for Pulmonary Hypertension) ve GlaxoSmithKline pulmoner vasküler patoloji araştırma ve eğitim kürsüsü başkanıdır. Dr. Jenkins, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline ve Pfizer yürütme kurulu üyesi olup konferans

verdiği ve/veya çalışmalarını değerlendirdiği için ücret almıştır. Dr. Channick, Actelion Pharmaceuticals, Bayer, United Therapeutics ve Gilead dahil olmak üzere pulmoner hipertansiyon tedavileriyle ilgilenen firmalardan araştırma fonları almış ve/veya onlara danışmanlık hizmeti vermiştir. Dr. Jansa, Actelion, Bayer, United Therapeutics, AOP Orphan Pharmaceuticals, Pfizer ve GlaxoSmithKline'da araştırmacı, danışman ve konuşmacı, yürütme kurulu üyeliği görevleri karşılığında ücret almıştır. Dr. Lang, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, AOP Orphan Pharmaceuticals ve United Therapeutics'den araştırmacı, danışman ve konuşmacı, yürütme kurulu üyeliği görevleri karşılığında ücret almıştır. Ayrıca kendisine Actelion'dan eğitim fonları, Actelion, AOP Orphan Pharmaceuticals, Bayer ve United Therapeutics'den araştırma fonları sağlanmıştır. Dr. Madani Bayer ve GlaxoSmithKline için danışmanlık yapmış, Bayer için konuşmacı olarak ücret almıştır. Dr. Pengo, Daiichi-Sankyo'nun danışma kurulunda olup Bayer AG ve Roche Diagnostics'den konferansları için ücret almıştır. Dr. Mayer, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Pfizer ve AOP Orphan Pharmaceuticals'dan konuşmacı, danışman, yürütme ve değerlendirme üyesi görevleri için ücret almıştır. Diğer yazarların tümü bu makalenin içeriğiyle ilişkili olarak açıklayacakları herhangi bir dış bağlantıları olmadığını bildirmiştir.

KAYNAKLAR

- Keogh AM, Mayer E, Benza RL, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S67-77.
- Hoepfer MM, Barbera JA, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S85-96.
- Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2009;30: 2493-537.
- Jaff MR, McMurtry S, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 2011;123:1788-830.
- Mehta S, Helmersen D, Provencher S, et al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. Can Respir J 2010;17:301-34.
- Wilkens H, Lang I, Behr J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. Int J Cardiol 2011;154:S54-60.
- Tunari N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. J Nucl Med 2007;48:680-4.
- Freeman JM. Don't bury the V/Q scan: it's as good as multidetector CT angiograms with a lot less radiation exposure. J Nucl Med 2007;49:5-8.
- Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. J Nucl Med 2000;41:1043-8.
- Bergin CJ, Sirlin S, Hauschildt J, et al. Chronic thromboembolism: diagnosis with helical CT and MR imaging with angiographic and surgical correlation. Radiology 1997;204:695-702.
- Perloff JK, Hart EM, Greaves SM, Miner PD, Child JS. Proximal pulmonary arterial and intrapulmonary radiologic features of Eisenmenger syndrome and primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 2003;92:182-7.
- KauczorHU, SchwickertHC, Mayer E, KersjesW, MollR, Schweden F. Pulmonary artery sarcoma mimicking chronic thromboembolic disease: CT and MRI findings. Cardiovasc Interv Radiol 1994;17:185-9.
- Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, et al. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 2013;143:1070-7.
- McLaughlin VV, Langer A, Tan M, et al. Contemporary trends in the diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: an initiative to close the care gap. Chest 2013;143:324-32.
- Coulden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Proc Am Thorac Soc 2006;3:577-83.
- Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Eur Radiol 2012;22:607-16.
- Bailey CL, Channick RN, Auger WR, et al. High probability perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1974-8.
- Hoey ET, Mirsadraee S, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Gopalan D, Sreaton NJ. Dual-energy CT angiography for assessment of regional pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: initial experience. AJR 2011;196:524-32.
- Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. Thorax 2013;68:677-8.

20. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2009;71:49–54.
21. He J, Fang W, Lv B, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 2012;33:459–63.
22. Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, et al. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2012;141:929–34.
23. Auger WR, Kim NH, Trow TK. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2010;31:741–58.
24. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000;37:165–252.
25. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97–103.
26. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702–10.
27. Hagl C, Khaladj N, Peters T, et al. Technical advances of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:776–81.
28. Mikus PM, Dell'Amore A, Pastore S, et al. Pulmonary endarterectomy: is there an alternative to profound hypothermia with cardiocirculatory arrest? *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:563–5.
29. Macchiarini P, Kamiya H, Hagl C, et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: is deep hypothermia required? *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:237–41.
30. Thomson B, Tsui SS, Dunning J, et al. Pulmonary endarterectomy is possible and effective without the use of complete circulatory arrest: the UK experience in over 150 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:157–63.
31. Morsolini M, Nicolardi S, Milanese E, et al. Evolving surgical techniques for pulmonary endarterectomy according to the changing features of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients during 17-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:100–7.
32. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:1379–87.
33. 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;82:2139–46.
34. Ogino H, Ando M, Matsuda H, et al. Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2006;82:630–6.
35. Berman M, Tsui S, Vuylsteke A, et al. Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1261–7.
36. Mydin M, Berman M, Klein A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary endarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2011;92:e101–3.
37. Faggian G, Onorati F, Chiominto B, et al. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to and support for pulmonary thromboendarterectomy in misdiagnosed chronic thromboembolic hypertension. *Artif Organs* 2011;35:956–60.
38. Hou X, Xing J, Hao X, Li H, Gan H. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for two patients after pulmonary thromboendarterectomy. *Can J Anaesth* 2012;59:622–3.
39. Kolnikova I, Kunstyr J, Lindner J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation used in a massive lung bleeding following pulmonary endarterectomy. *Prague Med Rep* 2012;113:299–302.
40. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;103:10–3.
41. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012;76:485–8.
42. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:756–62.
43. 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;5:748–55.
44. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993;103:685–92.
45. Langer F, Bauer M, Tscholl D, et al. Circulating big endothelin-1: an active role in pulmonary thromboendarterectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1342–7.
46. Reesink HJ, Meijer RC, Lutter R, et al. Hemodynamic and clinical correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2006;70:1058–63.
47. 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.
48. Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous epoprostenol in

- inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:357–62.
49. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2007;5:483–9.
50. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–9.
51. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, et al. Sildenafil for long-term treatment of non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139–41.
52. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2007;30:922–7.
53. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008;134:229–36.
54. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:2363–7.
55. Hughes R, George P, Parameshwar J, et al. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;60:707.
56. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:2599–603.
57. Seyfarth HJ, Hammerschmidt S, Pankau H, Winkler J, Wirtz H. Long-term bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration* 2007;74:287–92.
58. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebocontrolled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127–34.
59. 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;36:792–9.
60. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319–29.
61. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary endarterectomy. *Circulation* 2009;120:1248–54.
62. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465–72.
63. Kirson NY, Birnbaum HG, Ivanova JI, Waldman T, Joish V, Williamson T. Prevalence of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the United States. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1763–8.
64. Simonneau G, Delcroix M, Lang I, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of an international prospective registry comparing operated versus nonoperated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A5365.
65. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:523–8.

Anahtar sözcükler: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; pulmoner endarterektomi; ventilasyon/perfüzyon taraması; pulmoner anjiyogram.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; pulmonary endarterectomy; ventilation/perfusion scan; pulmonary angiogram.