

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Dr. Meral Kayıkçıoğlu,¹ Dr. Lewis J Rubin²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir;

²Kaliforniya Üniversitesi Vasküler Pulmonoloji Bölümü, San Diego, La Jolla, ABD

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) mortalitesi yüksek, ciddi bir hastalık olmasına rağmen, pulmoner hipertansiyonun potansiyel olarak tedavi edilebilir bir türüdür. Tek veya tekrarlayan pulmoner embolilerin organize olması veya *in situ* tromboz sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Kesin tedavi için tromboembolik materyalin cerrahi olarak çıkarılması gerekir. Tanı erken konursa, pulmoner tromboendarterektomi hemodinami ve fonksiyonel kapasiteyi düzeltecek, sağ kalımı uzatacaktır. Tedavi edilmediğinde ise, pulmoner hipertansiyon ilerleyecek, sağ kalp yetersizliği ve ölümler sonuculanacaktır. Bu yazıda, KTEPH'nin kısa bir özetinin yapılması, tanıda kullanılan güncel yöntemlerin gözden geçirilmesi ve bazı ilaç ve girişimlerin KTEPH tedavisindeki etkilerinin özetlenmesi amaçlanmıştır; pulmoner tromboendarterektominin tedavideki etkileri ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Kronik hastalık; endarterektomi/yöntem; hipertansiyon, pulmoner/komplikasyon/cerrahi; pulmoner dolaşım; pulmoner embolizm/komplikasyon/cerrahi; tromboembolizm/komplikasyon; vasküler açıklık.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), pulmoner hipertansiyonlu hastalar arasında tedavisi mümkün olan bir klinik patoloji olmasına rağmen günümüzdeki mortalitesi hala yüksektir. Bu durum öncelikle yeterli tanı konamamasına ve cerrahi riskin yüksek olmasına bağlanmaktadır. Aslında, bu konu üzerine özelleşmiş merkezlerde mortalite düşük, cerrahi başarı yüksektir. Medikal tedavi prognoza etkisiz kalırken, cerrahi tedaviyle pulmoner hemodinamik durum hızla düzelmekte, fonksiyonel kapasite artmakta ve uzun dönem prognoz iyileşmektedir.^[1]

Although chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a serious disease with high mortality, it is potentially a curable form of pulmonary hypertension. It is thought to develop from organized pulmonary arterial obstructions by single and recurrent pulmonary thromboemboli or from *in situ* thrombosis. Definitive treatment requires surgical resection of the thromboembolic material. Early diagnosis and pulmonary thromboendarterectomy may improve hemodynamics and functional capacity, and thus survival. Without treatment, progressive pulmonary hypertension, right heart failure, and death will ensue. The purpose of this article is to provide a brief overview of CTEPH, to review current methods of diagnosis, and to summarize the effects of drug therapy and interventions on CTEPH, together with a detailed account on the effects of pulmonary endarterectomy.

Key words: Chronic disease; endarterectomy/methods; hypertension, pulmonary/complications/surgery; pulmonary circulation; pulmonary embolism/complications/surgery; survival rate; thromboembolism/complications; vascular patency.

Pulmoner arterlerde kronik trombotik tıkanma olabileceği ilk kez 1950'lerde *antemortem* çalışmalarda bildirilmiştir.^[2,3] Bu hasta grubuna tanısal amaçlı kardiyak kateterizasyon ve pulmoner anjiyografi de ilk kez 1950'de uygulanmış,^[4] ilk cerrahi tedavi ise 1963'de gerçekleştirilmiştir.^[5] Hastalığın dünya literatüründe önem kazanması ise ancak 1985'de, Chitwood ve ark.nın^[6] 85 olguluk pulmoner tromboendarterektomi çalışmalarını yayımlamaları ile olmuştur. Ancak, bu olgulardaki mortalite %22 gibi yüksek orandaydı. Dünyada belirli merkezlerin bu konuda özelleşmesi ve deneyim kazan-

ması ile 1980'lerden sonra KTEPH tanısı artmıştır. Bu durum hastalığın görülmesindeki artıştan ziyade hekimlerin doğru tanı koyma becerilerindeki artışı yansıtmaktadır. Özellikle de cerrahi tedavideki gelişmeler sayesinde KTEPH'nin "ölümcül bir hastalık" olduğu yargısı kaybolmaya başlamıştır. Günümüzde cerrahi endarterektomi ile KTEPH'li olgularda mortalite belirgin olarak azalmıştır. Bu hastalığın görülme sıklığı tartışmalı olmakla birlikte, ABD'de %0.1-0.5 olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'deki durum ise bilinmemektedir. Bugüne dek yerli ve yabancı literatürde Türkiye'den sadece bir olgu olması^[7] hastalığın tanı ve tedavisindeki yetersizliği ortaya koymaktadır.

Etyoloji ve hastalığın doğal seyri

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Olguların çoğunun, hastalığın ilerlemiş dönemlerinde karşımıza çıkması ve çoğunun öyküsünde geçirilmiş venöz tromboembolik olay olmamasının bunda katkısı büyüktür. Gelişiminin akut pulmoner emboli (PE) zemininde olduğunu düşünmek mantıklı bir yaklaşım olacaktır. Akut PE tanısı ile tedavi edilen ve sağ kalan olguların iki yıllık izleminde KTEPH gelişme sıklığı %3.8 olarak bildirilmiştir.^[8] Ancak bu oranı doğru kabul etmek mümkün değildir; çünkü, KTEPH'li olguların çoğunluğunda semptomatik veya saptanmış akut PE öyküsü yoktur.^[9] Bu durum, akut tromboembolik olayların pek çoğunun kendiliğinden rekanalizasyonla ve sessiz seyretmesiyle açıklanabilir. Yeni veriler ise, tedaviye rağmen akut PE'li olguların çoğunluğunda anatomik rekanalizasyonun yetersiz olduğunu göstermektedir.^[10,11] Gerek semptomatik gerekse asemptomatik akut PE'de yanlış tanı olasılığı da yüksek olduğundan^[12] olayın kronikleşme olasılığının yüksek olduğu düşünülmektedir.^[13]

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun etyolojisinde trombofilik faktörlerin varlığı kesin bir görüş olmakla birlikte, olguların sadece az bir kısmında anormal fibrinolizis veya protrombotik bir risk faktörü varlığı gösterilebilmiştir.^[14,15] Olguların %10-24'ünde lupus antikoagülanı veya antikardioli-pin antikorları pozitifdir.^[16] Venöz tromboembolilerin önemli bir nedeni olan kalıtsal trombofililerden faktör V Leiden mutasyonuna %4-6.5 oranında rastlanırken, protein C, protein S ve antitrombin III eksiklikleri %0.5'den daha az görülmektedir.^[16,17] Protrombin mutasyonu, hiperhomosisteinemi, artmış faktör VIII düzeyleri gibi diğer trombofilik durumların sıklığı ise yeterince aydınlatılamamıştır.^[17]

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda çoğunlukla ilk tromboembolik olay asemptomatiktir; bu nedenle, kardiyopulmoner semptomların ortaya çıkışı aylar, hatta yıllar almaktadır. İlk pulmoner olayın semptomatik olduğu olgularda ise, tipik olarak tedavi sonrasında hafif-orta derecede bir egzersiz intoleransı devam etmekte ve semptomlar yavaş ilerlemektedir. Bu dönemde pulmoner hipertansiyon ortaya çıkmakta ve sağ ventrikülde kompensatuar değişiklikler olmaktadır. Hastalığın seyri, hastanın yaşı, eşlik eden sağlık sorunlarının varlığı (kronik obstrüktif akciğer hastalığı-KOAH, koroner arter hastalığı), yüksek rakımda yaşanıyor olması gibi faktörlere bağlı olarak yavaş veya hızlı olabilir. Pulmoner hipertansiyon gelişiminin mekanizması tam olarak gösterilememiştir. Tekrarlayan tromboemboliler veya *in situ* pulmoner arter trombozunun hemodinamik ilerlemeye yol açtığı düşünülmektedir.^[1] Olguların çoğunda, olasılıkla trombozda yer alan hücrelerden salgılanan mediyatörlerin etkisiyle, distal pulmoner yatakta küçük damarlarda hipertansif arteriyopati gelişmektedir.^[18,19] Ayrıca, ana pulmoner arterdeki trombüsün yaygınlığı ile pulmoner hipertansiyonun derecesi arasında herhangi bir ilişki yoktur. Yani, distal yatakta trombüs olmasa da vazoaaktif mediyatörlerin etkisiyle, tıpkı diğer pulmoner hipertansiyon tiplerinde olduğu gibi vazooklüzif hastalık gelişebilmektedir.^[19]

Tedavi edilmemesi durumunda, KTEPH'de pulmoner hipertansiyon gelişimini sürdürecektir ve sağ ventrikül yetersizliği ve ölümlerine sonucun olacaktır. Tedavi edilmemiş olguların uzun dönemde sağ kalma şansı çok düşüktür ve bu durum doğrudan pulmoner hipertansiyonun derecesi ile ilişkilidir. Olguların 10 yıllık sağkalım şansı, ortalama pulmoner arter basıncı 30-40 mmHg ise %50, 41-50 mmHg ise %20, 50 mmHg'den yüksek ise sadece %5'tir.^[13] Cerrahi tedavi uygulanamayan ve antikoagülan tedavi ile izlenen olgularda prognozu olumsuz etkileyen faktörler sırasıyla pulmoner hipertansiyon, eşlik eden KOAH ve azalmış efor toleransıdır.^[20]

Klinik bulgular ve hastanın değerlendirilmesi

Semptomatoloji. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda ilk bulgu, sıklıkla efor dispnesi ve efor kapasitesinde açıklanamayan azalmadır. Alveoler ölü boşluk artışı sonucunda solunum gereksinimi artar; bu durum pulmoner vasküler direnci artırarak kardiyak performansı azaltır ve semptomlara neden olur. Özellikle eforla birlikte nonproduktif öksürük olabilir. Hemoptizi nadiren gelişir ve genellikle bronşiyal arterlerden köken alır. Plöretik

orijinli atipik göğüs ağrısı, akciğer infarktüsüne bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hastalığın ileri dönemlerinde eforla göğüste sıkıntı hissi olabilir; bu durum sıklıkla koroner arter hastalığı ile karıştırıldığından hekimi yanlış yönlendirebilir. Hastalığın ileri dönemlerinde görülen diğer yakınmalar ise eforla ilişkili presenkop, senkop ve istirahat dispnesidir. Bu semptomlar geliştiğinde artık sağ ventrikülün normal metabolik gereksinimlere yanıt veremediği anlaşılmaktadır.

Semptomların bu derece “non-spesifik” olması kronik tromboembolik hastalarda sıklıkla tanının gecikmesine yol açar. Literatürde kardiyopulmoner semptomların başlamasından doğru tanının konmasına kadar geçen süre ortalama 2-3 yıl olarak belirtilmiştir.^[21] Ülkemizde bu sürenin çok daha uzun olduğunu tahmin etmek yanlış olmayacaktır. İlk semptom gelişimini ve semptomların ciddiyetini etkileyen faktörler, hastanın yaşı, eşlik eden kardiyopulmoner hastalık ve hastanın önceki fiziksel kondisyon durumudur (sedanter veya atletik oluşu gibi). Ayrıca, hastalığın yanlış tanı ile tedavi olasılığı da çok yüksektir. Bu yanlış tanıları sıklıkla fiziksel kondisyon kaybı, hafif-orta KOAH, yeni başlayan astım, kalp kapak hastalığı veya daha nadir olarak, özellikle gençlerde olmak üzere psikojenik dispnedir.^[1]

Fizik baki. Bulgular, hastalığın ileri dönemlerinde belirgindir. Hastalar, ciddi pulmoner hipertansiyon geliştiğinde bile asemptomatik olabilirler. Sağ ventriküler lift, ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinde belirginleşme, sağ ventriküle ait S4 gallo ve triküspid yetersizliği gibi pulmoner hipertansiyon bulgularının ayırt edilmesi tanı için çok önemlidir. Sağ kalp yetersizliğinin gelişmesi ile ciddi triküspid yetersizliği, juguler venöz distansiyon, sağ ventriküler S3 galo, hepatomegali, asit, periferik ödem ve siyanoz ortaya çıkabilir. Bazı olgularda alt ekstremitelerde, önceden geçirilmiş semptomatik venöz tromboza bağlı renk değişimi ve yüzeysel varisler izlenebilir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu olgularda akciğer oskültasyonu tamamen normaldir; ancak, beraberinde parenkimal akciğer hastalığı veya havayolu tıkanıklığı varsa akciğer oskültasyonu bulgu verir. Olguların %30’unda, akciğerlerde daralmış pulmoner damarlardan geçen türbülant akıma bağlı olarak pulmoner akım üfürümü duyulabilir.^[22] Bu üfürüm, KTEPH’ye özgü olmayıp majör pulmoner arterlerdeki fokal daralmanın görüldüğü her türlü patolojide duyulabilir (örn. doğuştan pulmoner arter dal stenozu, vaskülit, vb.); ancak, ufak damarları tutan primer pulmoner hipertansiyonda duyulmaz.

Laboratuvar testleri. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu olgularda laboratuvar testleri, hastalığın derecesini ve ciddiyetini belirlemek üzere yapılmalıdır. Ciddi sağ ventrikül etkilenimi olan olgularda sekonder organ yetmezliğine bağlı olarak hemogram ve biyokimyasal değerlerde belirgin bozulmalar izlenebilir. Uzun süreli hipoksemi sonucunda polisitemi gelişebilir. Azalmış kardiyak debi renal kan akımında azalmayla beraber kanda üre, kreatinin ve ürik asit düzeylerinde yükselmeye yol açabilir. Hepatik konjesyon sonucunda karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma izlenebilir. Trombositopeni ve uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) varlığında, eğer hasta heparinle antikoagüle edilmemiş ise mutlaka lupus antikoagülanı olasılığı akla gelmelidir.

Akciğer fonksiyon testleri. İzole KTEPH’de akciğer fonksiyon testleri normale yakındır veya önceki pulmoner infarktlara bağlı olarak, parenkimal skarlaşma sonucunda hafif-orta derecede restriktif fizyoloji ile karşılaşılabılır.^[23] Tek nefeslik karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçümünde (DLCO) hafif-orta arası derecede azalma olabilir. Normal DLCO varlığı hastalığı dışlamadığı gibi, ciddi azalmış DLCO varlığında, mutlaka ufak pulmoner vasküler yatağı ilgilendiren başka bir tanı düşünülmelidir.^[24] İstirahat sırasında arteriyel kan gazı analizinde oksijen satürasyonu genellikle normaldir (PaO₂). Ölü boşluk ventilasyonu ölçülürse artmış bulunacaktır. Egzersiz sırasında KTEPH’li hastalarda sıklıkla PaO₂ düzeyi düşer ve ölü boşluk ventilasyonu artar. Bu bulgular aslında ventilasyon-perfüzyon (V/P) dengesizliğini ve egzersize yetersiz kardiyak debi yanıtını yansıtmaktadır. Bu durum, aynı zamanda düşük mikst venöz oksijen satürasyonu varlığının da nedenidir.^[25] Eğer hastada hipoksemi varsa, ya ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmiş ya da foramen ovale açıklığı nedeniyle sağ-sol şant var demektir.

Elektrokardiyografi (EKG). Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun sağ ventriküle etkisini saptamanın bir yolu da EKG değerlendirmesidir. Bu olguların en az %70’inde EKG’de sağ ventrikül yüklenme bulguları izlenir.^[26] Bu EKG bulguları görülme sıklığına göre, prekordiyal V1-V5’de T negatifliği; II, III, aVF’de negatif T dalgaları; P pulmonale ve sağ aks deviyasyonudur.

Radyografik değerlendirme. Hastalığın erken dönemlerinde akciğer grafisi tamamen normal olabilir. Pulmoner hipertansiyon ciddileştikçe sağ ventrikül ve pulmoner çıkış yolundaki genişleme teleradyogramda izlenebilir. Bu dönemdeki bir diğer radyografik bulgu da santral pulmoner damarlardaki genişle-

medir; bu durum sıklıkla hiler adenopati ile karıştırılır. Primer pulmoner hipertansiyondan farklı olarak, KTEPH'li hastalarda proksimal damarlar düzensiz ve asimetrik şekilde genişlemiş izlenir.^[27] Röntgenogramda bazen azalmış veya artmış perfüzyon alanları görülebilirse de, akciğer alanlarında infiltrasyon varsa mutlaka eşlik eden bir parenkim hastalığı akla gelmelidir. Perfüzyonu azalmış akciğer alanlarında periferik alveoler opasiteler ve önceki akciğer enfaktüslerine bağlı çizgisel skar benzeri lezyonlar görülebilir. Sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmiş olgularda plevral effüzyon genellikle izlenir.

Ekokardiyografik değerlendirme. Semptomatoloji şüpheli olan KTEPH'li hastalarda ayırıcı tanıda transtorasik ekokardiyografi (TTE) sık kullanılan ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Transtorasik ekokardiyografi, özellikle yükselmiş pulmoner arter basıncı şüphesini doğrulamak ve pulmoner hipertansiyon etyolojisinde yer alabilecek olası primer sol ventrikül patolojisi ile kapak hastalıklarının veya intrakardiyak şant varlığının dışlanması da değerlidir. Günümüz teknolojisi, triküspid kaçığının Doppler analizi ile pulmoner arter sistolik basıncı ve kardiyak debinin tahmini ölçümüne olanak sağlamaktadır. Ciddi pulmoner hipertansiyon varlığında TTE'de, sağ kalp boşluklarında genişleme, sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalma, interventriküler septumda paradoksik hareket ve genişlemiş sağ ventrikülün, sol ventrikül diyastolünü kısıtlayıcı etkisi görülecektir.^[28] Semptomatik hastalarda TTE'de sadece hafif pulmoner hipertansiyon bulguları veya hafif-orta derecede sağ ventrikül etkilenimi varsa mutlaka efora yanıt araştırılmalıdır. Efor testiyle birlikte yapılacak TTE, pulmoner arter basıncında ve sağ kalp ölçümünde egzersizle oluşan artışı ortaya çıkaracaktır.^[29]

Ventilasyon perfüzyon (V/P) sintigrafisi. Pulmoner hipertansiyon tanısı kesinleşen tüm hastalarda, vasküler patolojinin büyük damarlardaki tıkanmaya

mı, yoksa ufak damar hastalığına mı bağlı olduğunu ayırt etmek için V/P sintigrafisi çekilmelidir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda tipik olarak, normal ventilasyon varlığında, akciğer alanlarında bir veya daha fazla segmental veya daha geniş perfüzyon defektleri izlenir. İdyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi ufak damarların hastalığında ise, tam tersine, normal veya alacalı subsegmental perfüzyon defektleri gözlenir (Tablo 1).^[30] Sintigrafide görülen perfüzyon defektlerinin genişliği veya yaygınlığı vasküler tıkanmanın gerçek derecesini yansıtmada genellikle yetersizdir. Proksimal damarlarda yerleşip organize olan bir tromboemboli rekanalize olduğunda distalinin bir miktar perfüze olmasına izin vereceğinden V/P sintigrafisinde hipoperfüzyonu yansıtan gri alanlar da görülebilir. Aslında, pulmoner hipertansiyonlu hastalarda segmental defektlerdeki V/P uyumsuzluğu sadece kronik tromboembolik hastalığa özgü değildir. Proksimal damarlara dıştan bası yapan herhangi bir patoloji de (mediyastinel adenopati veya fibrozis, primer pulmoner vasküler tümörler, pulmoner veno-okluziv hastalık ve geniş damarları tutan pulmoner arteritler) sintigrafik olarak KTEPH'den ayırt edilemeyebilir.^[31] Bu nedenle, tanıyı kesinleştirmek için diğer incelemelerin yapılması şarttır.

Bilgisayarlı tomografi (BT). Bilgisayarlı tomografi, pulmoner vasküler yatağın değerlendirilmesinde tromboembolik hastalığın tanısına yönelik olarak sık kullanılan, güvenilir bir yöntemdir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda BT bulguları, akciğer parenkiminde mozaik görünümlü perfüzyon, santral pulmoner damarlarda genişleme ile birlikte segmental damarlarda değişik derecede çap farklılaşmaları, düşük attenüasyon gösteren akciğer alanlarında periferik yerleşimli skar dokusu benzeri yoğunlukların varlığı ve mediyastinel kolateral damarların görülmesi olarak özetlenebilir.^[32] Kontrast ajan kullanımı ile, konsantrik veya ekzantrik olarak pulmoner damarı daraltan organize trombüs görülebilir. Bu gö-

Tablo 1. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve tromboembolik olmayan pulmoner hipertansiyonun karşılaştırılması

	Kronik tromboembolik	Tromboembolik olmayan
BMPP-II, Alk-1 mutasyonları	Yok	Var
Ailesel formu	Yok	Olabilir
Cinsiyet dağılımı	Eşit	Kadınlarda daha sık (K=4E)
Komorbidite	Sık	Nadir
Klinik	Epizodik	İlerleyici
Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi	Segmental tutulum	Subsegmental tutulum
Vasküler	Obstrüksiyon(lar)	"Pruning" (budanma) görüntüsü
Pulmoner tromboendarrektomiye yanıt	İyi	Yok

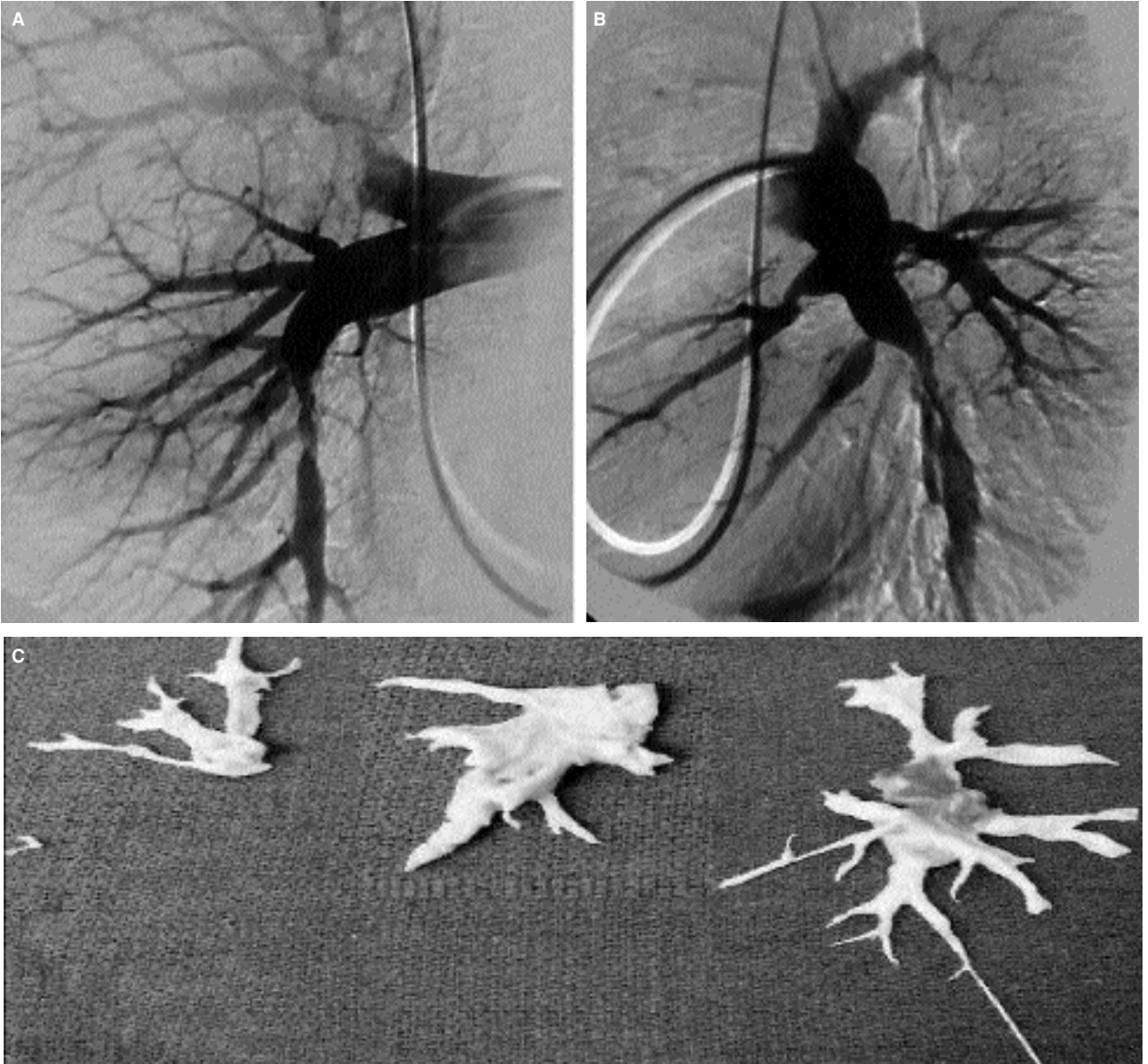
BMPP: Kemik morfolojik protein reseptörü

rünümün, lümende dolma defekti olarak izlenen akut tromboemboliden ayırt edilmesi gerekir. Bilgisayarlı tomografi, akciğer parenkiminde eşlik eden hastalıkları da belirlemede önemlidir. Özellikle tek taraflı santral pulmoner arterlerin tıkanmasına yol açabilen mediastinel patolojilerin ayırıcı tanısında yararlıdır.^[33] Ancak, BT bulguları, tanı koymada ve hastayı cerrahi yönlendirmede asla tek başına yeterli kabul edilmemelidir. Özellikle tromboemboliler organize olup hatta endotelize olduklarında BT anjiyogramda görülemeyebilirler. Bu yüzden, BT anjiyografide santral pulmoner arterde tromboemboli görülmemesi kesinlikle tanıyı dışlamaz. Ayrıca, nadir de olsa, pri-

mer pulmoner hipertansiyon ve diğer son dönem akciğer patolojilerinde de santral pulmoner arterlerde trombüs görülebilir.^[34]

Manyetik rezonans (MR). Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda MR görüntülemenin de kullanımı bildirilmektedir.^[35] Manyetik rezonans anjiyografi ile tipik olarak intralüminal “web” ve bantlar, damarda ani kesilmeler ve organize santral tromboemboliler görülebilir.

Kardiyak kateterizasyon ve pulmoner anjiyografi. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon düşünülen tüm hastalara sağ-kalp kateterizasyonu ve



Şekil 1. (A, B) Pulmoner hipertansiyon etyolojisinde kronik tromboemboli olan bir olguda pulmoner anjiyografide tipik olarak her iki akciğerde de pulmoner arterlerdeki vasküler ağ görünümüleri, band benzeri daralmalar, intimal düzensizlik, poş şeklini almış defektler ve ani açılanmalar görülmekte. **(C)** Aynı hastadan çıkarılan pulmoner tromboendarterektomi materyali.

pulmoner anjiyografi yapılması gerekir. Pulmoner anjiyografi, çoğu olguda organize tromboembolinin yaygınlığını ve proksimal yerleşimini saptamada en güvenilir yöntemdir. Auger ve ark.^[36] kronik tromboemboli varlığıyla ilişkili bazı anjiyografik görünüm-ler tanımlamışlardır. Bunlar, pulmoner arterlerde vasküler ağ görünümü (web), band benzeri daralmalar, intimal düzensizlik, poş şeklini almış defektler ve ani açılanmalar olarak özetlenebilir. Bu bulgular akut pulmoner embolilerdeki intraluminal dolma defektlerinden çok farklıdır. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonlu olguların çoğunda iki veya daha fazla bulgu bir arada görülmektedir ve genellikle iki taraflıdır (Şekil 1).

Anjiyoskopi. Pulmoner anjiyografi bu derece değerli olmasına rağmen, bazı hastalarda hem tanı hem de cerrahinin uygulanabilirliği açısından değerlendirme yetersiz kalabilmektedir. Zorlanılan olgularda vasküler intimanın anjiyoskopi ile görüntülenmesi tanıyı kesinleştirmede güvenilir bir yöntemdir.^[37] Anjiyoskopik olarak, organize trombüs, düzensiz veya üzerinde çukurlaşmalar olan bir intimal yüzey olarak görülür; üzerinde vasküler lümeni çaprazlayan bantlar vardır, damar ostiyumu düzensiz bir şekil almıştır. Ayrıca, rekanalizasyona bağlı olarak tek lümen yerine vasküler kanallar izlenir. Deneyimli referans merkezlerinde bile, olguların cerrahiye yönlendirilmesinde anjiyoskopi %20-25 oranında gerekli olmaktadır. Anjiyoskopi işlemi, özellikle orta derecede pulmoner hipertansiyonu olup anjiyografik bulguların hastalığın proksimal yayılımını tam aydınlatamadığı olgularda ve ciddi pulmoner hipertansiyonu olup sadece anjiyografik bulgularla cerrahi önerilemeyen olgularda cerrahi tedavinin hemodinamik olarak yararlı olabileceğine karar vermede yararı gösterilmiş bir yöntemdir.^[37]

Tedavi

Kronik tromboembolik materyal fibrotik yapıda ve vasküler duvarla birleşmiş olduğundan sadece embolektomi yapılması yeterli değildir; organize trombüsün endarterektomi ile mediyaya dek damar duvarından temizlenmesi gerekir. Aksi halde, sağ ventrikül ardyükünde değişme olmamaktadır. Ancak, çok derin yapılan bir diseksiyon da pulmoner arteri perfore etme riski taşımaktadır. Şekil 1c'de endarterektomi ile çıkarılmış bir kronik pulmoner emboli materyali görülmektedir. Pulmoner tromboendarterektomi (PTE), KTEPH'de mortaliteyi önleyen tek tedavi yöntemidir. Pulmoner tromboendarterektomi, medyan sternotomiyle uygulanır; böylece, her iki akciğere ait santral pulmoner damarlara ulaşılmış olu-

nur. Ancak, hastanın cerrahiye gerçekten gereksinimi olup olmadığı, lezyonların cerrahiye uygunluğu ve cerrahi riski değerlendirilmelidir. Tromboembolektomiye giden hastalarda pulmoner vasküler direnç (PVR) sıklıkla >300 dyne/sn/cm⁻⁵'dir. Pulmoner tromboendarterektomi ile ilgili deneyimlerini yayınlayan merkezler ameliyat öncesi PVR'yi tipik olarak 700-1100 dyne/sn/cm⁻⁵ arasında bildirmektedirler.^[21] Bu düzeylere ulaşmış bir pulmoner hipertansiyonda tabii ki hem istirahat hem de eforla ciddi solunum sıkıntısı vardır ve cerrahi yapılmadığı takdirde prognoz çok kötüdür. Pulmoner hipertansiyon derecesi daha düşük düzeyde olan olgularda ise, cerrahi tedaviye hastanın bireysel özellikleri göz önüne alınarak karar verilmelidir. Kronik tromboembolinin sadece tek bir ana pulmoner arteri kapsadığı ve yaşam tarzı olarak ağır efor yapması gereken (örn. profesyonel sporcu) veya yüksek rakımda yaşayan hastalar bu gruba örnek gösterilebilir. Cerrahi tedavi, pulmoner hemodinamisi istirahatte normal olan veya hafif pulmoner hipertansiyonu olup eforla pulmoner basıncın yükseldiği hastalarda da önerilebilir. Bu hastalara cerrahi tedavi uygulanmadığında pulmoner hipertansiyon ilerleyecektir.

Pulmoner anjiyografi veya anjiyoskopide cerrahi olarak ulaşılabilir bir kronik trombüs görülmesi kesin cerrahi endikasyondur. Cerrahi ekibin deneyimi trombüse ulaşılabilirlik anlamında çok önemlidir. Günümüzde, cerrahi tekniklerle, ana pulmoner arter ve lobar arterlerde yerleşmiş proksimal segmental damarlara uzanım gösteren organize trombüsler çıkarılabilmektedir. Segmental düzeydeki trombüsün çıkarılması ise daha fazla cerrahi deneyim gerektirir. Pulmoner kronik tromboembolinin cerrahi olarak başarıyla çıkarılması pulmoner basıncı ve sağ ventrikülün ardyükünü azaltacaktır. Pulmoner tromboendarterektominin başarılı olabilmesi için, lezyonun proksimal ve ulaşılabilir olup olmadığının ve pulmoner hipertansiyonun ciddiyetiyle lezyonun yaygınlığı arasındaki ilişkinin önceden belirlenmesi çok önemlidir. Kronik tromboembolik hastalarda PVR artışı, sadece santral yerleşimli lezyonlardan değil, cerrahi olarak ulaşılabilen distal yerleşimli tromboembolilerden ve sekonder ufak damar arteriyopatilerinden de kaynaklanabilir. Proksimaldeki trombüsün PTE ile çıkarılması, özellikle hastalığın distal yerleşimli olduğu olgularda PVR'yi azaltmada yeterli olamamaktadır. Bu nedenle, ameliyat öncesinde vasküler direncin hastalığın proksimal mi, distal komponentinden mi kaynaklandığının çok iyi belirlenmesi gerekir.^[1] Bunu belirlemeye yönelik teknikler geliştiril-

meye çalışılmaktadır.^[38] Ciddi pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmiş olgularda cerrahi risklidir ve ameliyat sonrası erken dönemde hemodinamik instabilite nedeniyle mortalite yüksektir. Ameliyat sonrası mortaliteyi öngörmek için de çeşitli pulmoner arter oklüzyon teknikleri geliştirilmeye çalışılmaktadır.^[39]

Cerrahiye yönlendirilecek olgularda eşlik eden hastalıkların varlığı da cerrahi başarıyı etkileyen önemli bir faktördür. Özellikle koroner arter hastalığı, parenkimal akciğer hastalığı, böbrek yetersizliği, hepatik disfonksiyon veya hiperkoagülabilitate varlığı ameliyat sonrası mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Pulmoner tromboendarrektomi ile pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül disfonksiyonu gerilemekte ve ameliyat sonrasında hepatik ve renal fonksiyonlar genellikle düzelmektedir. Ancak, koroner arter hastalığı ve valvüler kalp hastalığı varsa aynı seansta koroner baypas veya kapak replasmanı yapılmalıdır. Embolektomi ve kalp cerrahisinin aynı seansta uygulanması cerrahi riski artırmamaktadır.^[40] İleri yaş PTE için kesinlikle bir kontrendikasyon değildir. Ciddi parenkimal veya tıkaçıcı akciğer hastalığı varlığı cerrahi başarıyı olumsuz etkilemektedir.

Pulmoner hipertansiyonun derecesi ameliyat sonrası mortalite ile doğrudan ilişkilidir. Özellikle ameliyat öncesi PVR'nin >1100 dyne/sn/cm⁻⁵ ve ortalama pulmoner arter basıncının >50 mmHg olması ameliyat sonrası yüksek mortaliteyle ilişkili bulunmuştur.^[40] Ameliyat öncesi PVR'nin düşük olması halinde %1.3 olan ameliyat sonrası mortalite, PVR'nin >1000 "dyne"/sn/cm⁻⁵ olduğu olgularda %10'a yükselmektedir. Bu nedenle, PTE öncesinde sıklıkla pulmoner vazodilatör tedavi (İV prostasiklin) kullanılmaktadır. Ancak, vazodilatör tedavinin cerrahi başarı ve prognoz üzerine etkisini araştıran yeterli çalışma yoktur.

Pulmoner tromboendarrektomi yapılan hastalarda perioperatif komplikasyonlar diğer kardiyak ameliyatlarda görülen komplikasyonlarla aynıdır: aritmiler, koagülasyon bozukluğu, yara infeksiyonları, deliryum, nozokomiyal pnömoni, vb. İşlem sonrasında ise iki farklı komplikasyon ciddi sorun yaratabilir; bunlar, reperfüzyona bağlı akciğer hasarı ve pulmoner arterde kaçak (steal) gelişmesidir.

Reperfüzyona bağlı akciğer hasarı, klinik ve biyokimyasal olarak artmış permeabilite ve nötrofil kaynaklı akciğer hasarı olarak tanımlanabilir. Akciğerlerde gelişen reperfüzyon hasarı, PTE sonrasında olguların 1/3'ünde uzamış mekanik ventilatör ihtiyacı-

na (>2 gün) neden olmaktadır; ayrıca, ameliyat sonrası ölümlerin %50'sinden sorumludur. Patobiyolojik temeli tam olarak bilinmemekle birlikte, klinik tablonun özellikleri net olarak aydınlatılmıştır. Akciğerdeki hasarlanma tipik olarak ameliyattan sonra ilk 24 saatte başlar; ancak, bulguların ortaya çıkışı 72 saati bulabilir. Tablonun ciddiyeti değişkendir: Hastaların çoğunda hafif-orta derecede hipoksemi görülürken, akut, hemorajik ve ölümcül formlarıyla da karşılaşılabılır. Akciğerdeki reperfüzyon hasarı tipik olarak endarterektomi yapılan akciğer alanlarıyla sınırlıdır. Bu alanlarda pulmoner arter akımında bozulma olmuş, transpulmoner şant ve hipoksemi artmıştır. Bu hastalara yaklaşımda destek tedavisi ön plandadır. Yüksek doz kortikosteroidler inflamatuvar süreç karşı kullanılmışsa da etkinliği şüphelidir. Pozisyonel değişiklik V/P uyumsuzluğunu düzeltebilirse de genel olarak pek etkin olamamaktadır. "Inverse-ratio" ventilasyon ve düşük volümlü ventilasyon uygulamaları devam eden alveoler hasarı azaltmaya yöneliktir; tedricen artılan pozitif ekspiratuvar basınç (PEP) uygulaması da akciğerlerde V/P uyumsuzluğunu gidermektedir. Kırk yedi olgulu bir PTE çalışmasında, ameliyat sonrasında inotropik katekolamin ve vazodilatörlerden kaçınılması ve düşük volümlü ventilasyon (<8 ml/kg) stratejisi reperfüzyon hasarı oranını azaltmıştır.^[41] Nitrik oksit inhalasyonunun da ameliyat sonrası gaz değişimini düzelttiği bildirilmekle birlikte, etkisi kısa süreli olduğundan klinik seyri değiştirmemektedir.^[42] Tedaviye yanıt alınmayan ağır olgularda, oksijenasyonu sürdürmeyi amaçlayan ekstrakorporeal destek uygulanabilir.

Pulmoner tromboendarrektomi sonrasında V/P uyumsuzluğunun ikinci nedeni ise pulmoner arterin çalma fenomenidir. Çalma olayı, yeni tromboemboliktomi yapılan pulmoner damarların daha önce iyi perfüze olan bölgelerden akımı çalması olarak açıklanabilir. Mekanizması bilinmemekle birlikte, bu durum PTE sonrasında çok sık gelişmekte; ancak, kan akımındaki dağılım zamanla düzelmektedir.^[41]

Pulmoner tromboendarrektomi yapılan KTEPH'li olguların çoğunda kısa ve uzun dönem hemodinamik seyir çok iyi olmaktadır. Tıkalı akciğer segmentlerinin reperfüzyonu sonucunda, sağ ventrikül ardyükü hemen azalarak, kardiyak debinin yükselmesine yol açar. Bu konuda referans merkez olarak kabul edilen San Diego Tıp Fakültesi'ne bağlı Thorton Hastanesi damar cerrahisi merkezinde 1998-2002 yıllarında ameliyat edilen ardışık 500 olgunun cerrahi öncesi ve sonrası hemodinamik parametreleri sırasıyla şöyledir: Ortalama pulmoner arter basıncı,

46±11.0 mmHg ve 28±10.1 mmHg (p<0.0001); kardiyak debi, 3.8±1.3 l/dak ve 5.5±1.5 l/dak (p<0.0001); vasküler direnç, 893±443.5 dyne/sn/cm⁻⁵ ve 285±214.7 dyne/sn/cm⁻⁵ (p<0.0001).^[43] Endarterektomi sonrasında elde edilen bu düzelmelerin uzun izlemlerde de sürdüğü görülmektedir.

Pulmoner tromboendarterektomi sonrasında hastaların %10-15'inde PVR yüksek kalabilmektedir (>500 dyne/sn/cm⁻⁵). Ancak, bunların da 2/3'ünde ameliyat sonrasında anlamlı hemodinamik düzelmeye görülmektedir; olguların sadece %3-5'inde düzelmeye çok az veya hiç olmamaktadır. Cerrahiden yararlanamamanın nedeni altta yatan distal vaskülopati varlığıdır. Distal vaskülopati gelişmiş olgularda, proksimal pulmoner arterdeki lezyonların çıkarılması pulmoner basıncı ve kardiyak fonksiyonları etkilemektedir. Bu hastaların ameliyat sonrası tedavileri de özellikle zor ve risklidir. Rezidüel pulmoner hipertansiyon düzeyi ölçüsünde, cerrahi tedavi sonrasında hemodinamik instabilite görülebilmektedir. Bu hemodinamik instabilitenin nedeni, yükselmiş sağ ventrikül ardyükü ve kardiyopulmoner bypassın fizyolojik sonuçları, derin hipotermi, rezidüel metabolik asidoz ve hipoksi olabilir. Bu dönemdeki hastalara yaklaşımın hedefi, sistemik oksijen tüketimini en aza indirmek, sağ ventrikül önyükünü en uygun düzeye getirmek ve inotropik destek sağlamaktır. Ancak, bu yaklaşımlar sırasında, sistemik hipotansiyondan ve koroner perfüzyon basıncındaki düşüşten sakınılmalıdır. Pulmoner vasküler direnç sabit olduğundan, sağ ventrikül ardyükünü düşürmeye yönelik farmakolojik yaklaşımlar etkisiz kalmaktadır ve tabii ki, sistemik vasküler dirençte düşüşe neden olma riski de vardır. Nitrik oksit inhalasyonunun sistemik vasküler etkileri ihmal edilebilir olduğundan teorik olarak avantaj sağlayabilir. Ancak, bu yaklaşım ameliyattan sonra varlığını sürdüren pulmoner hipertansiyonda işe yaramamıştır. Hasta, ameliyattan sonraki bu komplikasyonlu dönemi atlatabilirse, uzun dönemde pulmoner vazodilatör tedaviye (intravenöz epoprostenol veya endotelin antagonisti) mutlaka başlanmalıdır.^[44]

Pulmoner tromboendarterektomi, 1997 yılından bu yana tüm dünyada 2500'den fazla olguda uygulanmıştır. Bu konuda özelleşmiş cerrahi merkezlerin deneyimlerinin artması ile son yıllarda mortalite oranları düşmeye başlamıştır. 1997'den sonrasını içeren çalışmalarda mortalite oranları %4.4 ile %24 arasında bildirilmektedir.^[1] Mortalite cerrahi deneyimle doğrudan ilişkilidir. Mortaliteyi etkileyen faktörler tam açıklık kazanmamakla birlikte, hastanın fonksiyonel sınıfının IV derece olması, >70 yaş, cerrahi öncesi pulmoner vasküler direncin ciddiyeti, sağ kalp yetersizliğinin varlığı (sağ atriyal basınç yüksekliği ile ilişkili olarak), morbid obezite ve pulmoner hipertansiyonun süresidir.^[43]

Pulmoner tromboendarterektomiye takiben gelişen mortalitenin nedenleri ise değişkendir. Kardiyak arrest, çoklu organ yetersizliği, kontrol altına alınmayan mediastinel kanama, sepsis veya yoğun pulmoner kanamalar bildirilen nedenler arasında yer almaktadır.^[41] Geniş çaplı çalışmalarda mortaliteye en çok katkıda bulunan nedenler ise ameliyat sonrası akciğerde gelişen ciddi reperfüzyon hasarı, rezidüel pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül disfonksiyonudur.^[43] Ancak, bu hastalara sistematik yaklaşım ve cerrahi merkezin deneyimi mortaliteyi en fazla etkiliyor gibi görünmektedir. Bunun en güzel örneği de San Diego Üniversitesi'nde görülmektedir. Pulmoner tromboendarterektomi programı geliştirildikten sonra, başlangıçta %17'nin üzerinde olan operatif mortalite %4'lere kadar düşürülmüştür. Ameliyat sonrası uzun dönem sağkalım ise ilk altı yılda %75'in üzerindedir.^[45] Cerrahi başarının artmasındaki çok önemli bir başka neden de hekimler tarafından konan KTEPH tanısının artması (farkındalığın artması) ve hastaların ciddi sekonder periferik arteriyopati ve sağ kalp yetersizliği gelişmeden deneyimli cerrahi merkezlere yönlendirilmesidir.

Cerrahi tedavi uygulanamayan hastalarda tedavi seçenekleri konusunda arayışlar sürmektedir. Son iki yılda, özellikle cerrahi uygulanamayan distal lezyonlu olgularda epoprostenol (sürekli infüzyon),^[46] oral kullanılan bir prostasiklin analogu olan beraprost sodyum,^[47] inhale ilioprost^[48] ve oral sildenafil^[49] kullanımının yararlı olduğuna dair sonuçlar bildirilmektedir. Ancak, bu medikal tedavilerin hiçbirinin sonuçları cerrahi ile elde edilen başarıyı yakalayamamaktadır. Cerrahi uygulanamayan olgularda pulmoner balon anjiyoplastinin de başarıyla uygulanabileceğine dair iki olgu sunulmuştur.^[50] Ancak, bu hiçbir zaman cerrahi yerine geçecek bir yöntem değildir.

Sonuç olarak KTEPH, pulmoner hipertansiyonlu hastalar arasında tedavisi mümkün olan bir klinik patolojidir. Özellikle tanıda gecikme ve cerrahi riskin yüksekliğine bağlı olarak KTEPH'de mortalite yüksektir. Deneyimli merkezlerde PTE ile mortalitede belirgin düşüşler elde edilmiştir. Türkiye'de de bu konuda deneyimli bir merkez olmadığı gibi, hekimlerin hastalık hakkında farkındalığı da oldukça düşük düzeydedir.

KAYNAKLAR

1. Auger WR, Fedullo PF, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: Peacock AJ, Rubin LJ. Pulmonary circulation: diseases and their treatment. 2nd ed. London: Edward Arnold Publishers; 2004. p. 440-52.
2. Owen WR, Thomas WA, Castleman B, Bland EF. Unrecognized emboli to the lungs with subsequent cor pulmonale. *N Engl J Med* 1953;249:919-26.
3. Dartevelle P, Yıldızeli B. Pulmoner tromboemboli. In: Yüksel M, Kalaycı NG, editörler. Göğüs cerrahisi. İstanbul: Bilmedya Grup Yayınevi; 2001. s. 689-706.
4. Carroll D. Chronic obstruction of major pulmonary arteries. *Am J Med* 1950;9:175-85.
5. Houk VN, Hufnagel CA, McClenathan JE, Moser KM. Chronic thrombotic obstruction of major pulmonary arteries. Report of a case successfully treated by thromboendarterectomy and a review of the literature. *Am J Med* 1963;35:269-82.
6. Chitwood WR Jr, Sabiston DC Jr, Wechsler AS. Surgical treatment of chronic unresolved pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1984;5:507-36.
7. Kuçukaksu S, Ulaş MM, Tarcan O, Çağlı K, Bardakçı H, Tüfekçioğlu O ve ark. Kronik pulmoner embolisi olan genç bir hastaya cerrahi yaklaşım. Pulmoner tromboendarterektomi: Olgu Sunumu. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004;4:96-8.
8. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
9. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465-72.
10. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999;99:1325-30.
11. Peterson KL. Acute pulmonary thromboembolism: has its evolution been redefined? *Circulation* 1999;99:1280-3.
12. Ryu JH, Olson EJ, Pellikka PA. Clinical recognition of pulmonary embolism: problem of unrecognized and asymptomatic cases. *Mayo Clin Proc* 1998;73:873-9.
13. 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.
14. Rich S, Levitsky S, Brundage BH. Pulmonary hypertension from chronic pulmonary thromboembolism. *Ann Intern Med* 1988;108:425-34.
15. Olman MA, Marsh JJ, Lang IM, Moser KM, Binder BR, Schleef RR. Endogenous fibrinolytic system in chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1992;86:1241-8.
16. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000;15:395-9.
17. Sompradeekul S, Fedullo PF, Le DT. Congenital and acquired thrombophilias in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A358.
18. Kim H, Yung GL, Marsh JJ, Konopka RG, Pedersen CA, Chiles PG, et al. Pulmonary vascular remodeling distal to pulmonary artery ligation is accompanied by upregulation of endothelin receptors and nitric oxide synthase. *Exp Lung Res* 2000;26:287-301.
19. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993;103:685-92.
20. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wojciak S, Sobkowicz B, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001;119:818-23.
21. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Kim NH. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2003;24:273-85.
22. Auger WR, Moser KM. Pulmonary flow murmurs: a distinctive physical sign found in chronic pulmonary thromboembolic disease. *Clin Res* 1989;37:145A.
23. Morris TA, Auger WR, Ysrael MZ, Olson LK, Channick RN, Fedullo PF, et al. Parenchymal scarring is associated with restrictive spirometric defects in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1996;110:399-403.
24. Steenhuis LH, Groen HJ, Koeter GH, van der Mark TW. Diffusion capacity and haemodynamics in primary and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000;16:276-81.
25. Kapitan KS, Buchbinder M, Wagner PD, Moser KM. Mechanisms of hypoxemia in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1149-54.
26. Lewczuk J, Ajlan AW, Piszko P, Jagas J, Mikulewicz M, Wrabec K. Electrocardiographic signs of right ventricular overload in patients who underwent pulmonary embolism event(s). Are they useful in diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *J Electrocardiol* 2004;37:219-25.
27. D'Alonzo GE, Bower JS, Dantzker DR. Differentiation of patients with primary and thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1984;85:457-61.
28. Dittrich HC, McCann HA, Blanchard DG. Cardiac structure and function in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Card Imaging* 1994;8:18-27.
29. Fedullo PF, Auger WR, Moser KM, Watt CN, Buchbinder M, Peterson KL. Hemodynamic response to exercise in patients with chronic, major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993;103:685-92.

- boembolic pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:A890.
30. Rich S, Pietra GG, Kieras K, Hart K, Brundage BH. Primary pulmonary hypertension: radiographic and scintigraphic patterns of histologic subtypes. *Ann Intern Med* 1986;105:499-502.
 31. Bailey CL, Channick RN, Auger WR, Fedullo PF, Kerr KM, Yung GL, et al. "High probability" perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1974-8.
 32. Tardivon AA, Musset D, Maitre S, Brenot F, Darteville P, Simonneau G, et al. Role of CT in chronic pulmonary embolism: comparison with pulmonary angiography. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:345-51.
 33. Bergin CJ, Hauschildt JP, Brown MA, Channick RN, Fedullo PF. Identifying the cause of unilateral hypoperfusion in patients suspected to have chronic pulmonary thromboembolism: diagnostic accuracy of helical CT and conventional angiography. *Radiology* 1999;213:743-9.
 34. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, Golden J. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation* 1995;91:741-5.
 35. Kreitner KF, Ley S, Kauczor HU, Mayer E, Kramm T, Pitton MB, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pre- and postoperative assessment with breath-hold MR imaging techniques. *Radiology* 2004;232:535-43.
 36. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992;182:393-8.
 37. Sompradeekul S, Fedullo PF, Kerr KM, Channick RN, Auger WR. The role of pulmonary angioscopy in the preoperative assessment of patients with thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A456.
 38. Fesler P, Kim HS, Channick RN, Rubin LJ, Naeije R. Partition of pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:A332.
 39. Kim NH, Fesler P, Channick RN, Knowlton KU, Ben-Yehuda O, Lee SH, et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:18-22.
 40. Thistlethwaite PA, Auger WR, Madani MM, Pradhan S, Kapelanski DP, Jamieson SW. Pulmonary thromboendarterectomy combined with other cardiac operations: indications, surgical approach, and outcome. *Ann Thorac Surg* 2001;72:13-9.
 41. Fedullo PF, Auger WR, Dembitsky WP. Postoperative management of the patient undergoing pulmonary thromboendarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999;11:172-8.
 42. Pinelli G, Mertes PM, Carteaux JP, Hubert T, Dopff C, Burtin P, et al. Inhaled nitric oxide as an adjunct to pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 1996;61:227-9.
 43. 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;76:1457-64.
 44. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Hess DM, Rich S. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series. *Ann Intern Med* 1999;130:740-3.
 45. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kerr KM, Jamieson SW, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:523-8.
 46. Scelsi L, Ghio S, Campana C, D'Armini AM, Serio A, Klersy C, et al. Epoprostenol in chronic thromboembolic pulmonary hypertension with distal lesions. *Ital Heart J* 2004;5:618-23.
 47. Kurzyna M, Florczyk M, Fijalkowska A, Kuca P, Szewczyk G, Burakowski J, et al. Effect of long-term therapy with oral Beraprost on survival of patients with arterial and inoperable thromboembolic pulmonary hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 2004;111:477-82. [Abstract]
 48. Ono F, Nagaya N, Okumura H, Shimizu Y, Kyotani S, Nakanishi N, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* 2003;123:1583-8.
 49. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139-41.
 50. Pitton MB, Herber S, Mayer E, Thelen M. Pulmonary balloon angioplasty of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in surgically inaccessible cases. *Rofo* 2003;175:631-4.