

# Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

## Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Buket Mermit Çilingir<sup>1\*</sup>, Hülya Günbatar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Van

<sup>2</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Van

### ÖZET

Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon akut pulmoner embolinin nadir görülen ancak önemli mortalitesi ve morbiditesi olan bir komplikasyondur. Pulmoner vasküler yataktaki yüksek rezistansa karşı çalışan sağ ventrikülde ilerleyici dilatasyon ve disfonksiyon gelişir. Nonspesifik bulgu ve semptomlardan dolayı tanı gecikir. Ana tedavi yöntemi cerrahidir ve pulmoner tromboendarterektomi olarak isimlendirilir. Pulmoner endarterektomi adaylarını belirleme komorbidite ve prognoz açısından önemlidir. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon modifiye ajanlarının kullanımı fonksiyonel kapasite ve hemodinamiği kısa vadede iyileştirebilir ancak KTEPH'de mortalite hala yüksektir. Perkütan pulmoner anjioplasti kullanımı, PTE için uygun olmayan hastalarda hemodinamik ve semptomatik iyileşme sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Pulmoner arteriyel hipertansiyon, tanı, tedavi

### ABSTRACT

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is an uncommon complication of acute pulmonary embolus, with serious mortality and morbidity. Right ventricular dilatation and dysfunction develops against the high resistance in the pulmonary vascular bed. Because of presenting signs and symptoms are nonspecific the diagnosis delays. The diagnostic evaluation confirms the diagnosis of CTEPH. The mainstay of therapy is surgery, namely PTE. Use of pulmonary arterial hypertension modifying agents may improve hemodynamics and functional capacity but their role is yet to be determined and mortality is high. The use of percutaneous pulmonary angioplasty may improve hemodynamics and functional capacity in patients who are not surgical candidates.

**Key Words:** Pulmonary arterial hypertension, diagnosis, therapy

### Giriş

Pulmoner arter basınç yüksekliği ile karakterize ciddi bir durum olan pulmoner hipertansiyon (PH), sağ ventrikül yetmezliğine ve ölüme neden olabilen bir hastalıktır. Akut pulmoner emboliyi takiben genellikle pulmoner hemodinami, gaz değişimi, egzersiz toleransı normale döner (1,2). Ancak nadiren Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH) gelişebilir (3).

Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon pulmoner vasküler yatak içinde organize nonakut trombüs varlığı ile birlikte ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg'dan büyük olması olarak tanımlanır. Kronik tromboembolik sendromda sadece tromboembolik PH ve sağ kalp disfonksiyonu değil, aynı zamanda ölü boşluk ventilasyonu ve tromboemboli ilişkili solunum yetmezliği vardır (4). Geniş damarlarda daralma, distal küçük damar vaskülopatisi ve sonuç olarak pulmoner arter basıncında artma gibi

patofizyolojik değişikliklerin genetik bir temele sahip olup olmadığı, anatomiyle veya fibrinolitikteki değişikliklerle ilişkisi açık değildir.

### Epidemiyoloji

Pulmoner emboli çoğunlukla akut ve geri dönüşümlü bir hastalık gibi düşünülmekte ve hastaların uygun antitrombotik tedavi ile tümüyle iyileşebildikleri kabul edilmekle birlikte, son zamanlarda yapılan bir derlemede akut PE'den 6 ay sonraki kontrollerinde, hastaların yarısından fazlasında hala rezidüel perfüzyon defektine rastlandığı bildirilmektedir (2). Bu nedenle geniş perfüzyon defektlerinin ve tam rezolüsyonu olmamış PE'nin KTEPH gelişimi için risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. KTEPH insidansının genel popülasyonda bir milyonda 3-30 arasında olduğu tahmin edilmektedir. İki yüz yirmi üç olgunun dahil edildiği akut pulmoner emboli tanılı hastalarla yapılan prospektif bir çalışmada, olgular

\*Sorumlu Yazar: Dr. Buket Mermit Çilingir, Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Süphan Mahallesi Havayolu Kavşağı 1. Km, 65100, Edremit/ VAN

Tel: 0 (432) 216 76 00, Cep: 0 (505) 723 89 20, E-mail: buketmermitcilingir@gmail.com

Geliş Tarihi: 16.01.2015, Kabul Tarihi: 16.04.2015

10 yıl takip edilmiş, nontrombotik PH'ye yatkınlığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma sonunda KTEPH'de kümülatif insidans 6 ayda % 1, 1 yılda % 3,1 ve 2 yılda % 3,8 olarak bildirilmiştir. İki yıldan sonraki takipte yeni KTEPH olgusu tespit edilmemiştir (5). Genel olarak KTEPH insidansının akut pulmoner emboli sonrası % 0,5-3,8, PE'nin tekrarlaması halinde ise % 33 civarında olduğu tahmin edilmektedir (6). Yetmiş sekiz hastanın izlendiği bir kohort çalışmasında, tanı anında pulmoner arter basıncında anlamlı yükseklik olanların, bir yıl sonra bakılan pulmoner arter basıncında yüksekliğin devam ettiği görülmüştür (7). İlk başvuruda anlamlı PH'si olanlarda, litik tedavi kullanımının pulmoner arter basınçlarını azalttığına dair kanıtlar vardır, ancak bu durum tartışmalıdır (8).

Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon oluşumunda bağımsız risk faktörleri; tiroid hormon replasmanı, malign öykü, ventriküloatrial şant, infekte pacemaker ve splenektomi öyküsü varlığıdır. Diğer risk faktörleri arasında antifosfolipid antikorları, lupus antikoagülanları, inflamatuvar kemik hastalıkları, kronik osteomyelit, infekte tünelli kateter sistemleri, lizise rezistan fibrinojen varyantları, histokompatibilite lokus antijen (HLA) polimorfizmleri ve 0 kan grubu dışındaki gruplar sayılabilir (9). Nontrombotik PH'lu hastalara ve sağlıklı kontrollere göre KTEPH'li bireylerin büyük bir bölümünde (% 41) artmış faktör VIII düzeyi tesbit edilmiştir (10). Doğuştan trombotik bozukluklar olan FV Leiden, Protein C ve S eksikliği ve AT III eksikliği ile KTEPH gelişimi arasında bir ilişki kurulmamıştır (11). Antikoagülasyona rağmen ortalama Pulmoner Arter Basıncı (mPAP) değeri 30 mmHg'dan yüksek olan hastalarda 3 yıllık mortalite oranının yaklaşık % 90 olduğu tahmin edilmektedir (2).

Mortalitenin bu denli yüksek olması nedeniyle merkezi damarlarda trombüs, önemli hemodinamik değişiklikler (veya sağ ventrikül disfonksiyonu kanıtı) ve kanıtlanmış trombofili varlığı gibi gruplara tarama yapılması önerilebilir. Seri transtorasik ekokardiyografi için zaman aralığı kesin değildir, ancak takipli KTEPH vakaları için akut olaydan sonra 2 yıl yeterli olabilir çünkü PE'li olguların takibinde 2. yıldan sonra KTEPH saptanmamıştır (5).

## Patofizyoloji

Çoğu durumda KTEPH için tetiği çeken semptomatik veya sessiz akut trombotik olaydır. Akut pulmoner emboli trombüs rezolüsyonundaki

başarısızlık ile başlar ve trombotik, genetik veya medikal risk faktörlerinin varlığından kaynaklanabilir (12). Pulmoner vasküler değişiklikler geniş ve küçük damar kompartmanı olarak ikiye ayrılır. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon'da geniş damarlar, İdiyopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (IPAH)'dakinden daha fazla etkilenir ve trombüsün yavaş rezolüsyonu, remodelingi beraberinde getirir. Küçük damar kompartmanında görülen değişiklikler PAH'da görülenlere benzerdir (13). Normal koşullar altında trombüsden etkilenen damarların endoteli aktivedir ve trombüse penetredir. Vasküler endotelial growth faktör (gF) ve fibroblastik gF aracılığı ile endotel kaplı boşluk alanları ve vasküler kanallar oluşur. Kollagen sentezleyen hücreler endotelial hücrelerin disfonksiyonuna, inefektif anjiogeneze sebep olarak mevcut inflamatuvar değişiklikler trombüs rezolüsyonunda başarısızlığa katkıda bulunur (14).

Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon'da arteriopatinin anormal endotel fonksiyonu ve proliferasyonu, anormal fibroblast migrasyonu, düz kas hücrelerindeki migrasyon ve proliferasyon, düz kas hücre duvarındaki apoptoz inhibisyonu ve damar içi tromboz sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Persistan vazokonstriksiyon KTEPH patofizyolojisinde rol oynayabilir (15).

Tüm bu değişikliklerin nihai sonucu pulmoner arter basıncında artıştır. Pulmoner vasküler yatak trombüs ile ilk tıkanıklıkta daralır ve bitişik damarlarda remodeling oluşur. Proksimal obstrüksiyon sekonder vaskülopati ile sonuçlanır (6). Pulmoner vasküler yataktaki yüksek rezistansa karşı çalışan sağ ventrikülde ilerleyici sağ ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu gelişir ve tedavissiz kaldığında, hastalar, ilerleyici sağ ventrikül yetmezliğine yenilir.

## Klinik

Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon'lu hastalar ilerleyici dispne ve egzersiz toleransında azalma ile başvurur. Bu semptomlar nonspesifik olduğu için, obstrüktif akciğer hastalıkları, kardiyak anormallikler, obezite, kondüsyonsuzluk gibi daha sık izlenen sebeplere bağlanırlar. Dakika ventilasyon gereksinimi ve ölü boşluk ventilasyonu artar. Semptomlar artmış pulmoner vasküler dirençten kaynaklanan kardiyak output azalmasından doğar (16). Hastalığın erken döneminde fizik muayene bulguları normal olabilir veya kolaylıkla atlanabilen

2. Kalp sesinin pulmonik komponenti hafif bir vuru ile sınırlanabilir.

Hastalık ilerlediğinde egzersiz senkopu ve sağ ventrikül yetmezliğini destekleyen bulgular olan juguler venöz dolgunluk, güçlü sağ ventrikül vurusu, ikinci kalp sesinin pulmoner bileşeninde (P2) sertleşme, sağ ventriküler gallop, triküspit kaçağına bağlı üfürüm, hepatomegali, asit ve ödem görülebilir. Siyanoz, patent foramen ovaleye bağlı sağ-sol şanta ait bir bulgu olabilir (3).

## Tanı

Kronik tromboembolik hastalığın tıkayıcılığını ve hastanın cerrahiye uygunluğunu belirlemek, cerrahi rezeksiyonla oluşacak semptomatik ve hemodinamik faydaları tahmin etmek ve pulmoner endarterektomi cerrahisinin uzun ve kısa dönem sonuçlarının komorbiditeyi etkilemesini değerlendirmek amacı ile tanısal işlemler yapılır. Açıklanamayan PH'li hastalar KTEPH varlığı açısından değerlendirilmelidir. Çünkü öncelikli tedavi diğer PH formlarından farklıdır. Buna ek olarak akut pulmoner emboli sonrası olgular takip edilmelidir. Bu değerlendirme antikoagülasyondan 6-12 hafta sonra yapılabilir (2). Tanısal değerlendirme akciğer radyografisi, ekokardiyografi ve pulmoner fonksiyon testleri ile başlar. Rutin hematolojik ve biyokimyasal analizler genellikle normaldir. Fakat hepatik konjesyona ve azalmış renal perfüzyona bağlı anormallikler izlenebilir. Herediter trombofilik durumların prevalansı (AT III, Pt C, Pt S eksikliği, F II eksikliği, F V Leiden mutasyonları) normal kontrol grupları ile veya PAH'lı hastalar ile benzerdir, antifosfolipid antibodyler (lupus, antikardiolipin antikörleri) KTEPH'li olgularda % 21'in üzerindedir (17).

Akciğer radyografisi ilerlemiş hastalıkta sağ ventrikül genişlemesi, retrosternal havalı alanın kaybı ve sağ kalp sınırının belirginleşmesi şeklinde gözlenebilir. Santral pulmoner arterler genişler, akciğer alanlarında hipoperfüzyon alanları (Westermark işareti) ve önceki enfarktüs bulguları (Hampton kamburu) vardır.

Pulmoner fonksiyon testlerinde KTEPH'yi destekleyecek spesifik bulgu yoktur, daha çok havayolu veya parankimal akciğer hastalıklarını dışlamak için faydalıdır. Yaklaşık % 20 olguda önceki enfarktlerden kaynaklanan parankimal skarlara bağlı orta restriktif defekt izlenebilir (18). DLCO normal, hafif ya da orta derecede azalmış olabilir, şiddetli azalmalar altta yatan parankimal anormallikleri düşündürür (19).

Transtorastik ekokardiyografi açıklanamayan dispneli olgularda kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. Pulmoner arter sistolik basıncı triküspit kaçak analizi ile tahmin edilebilir. İnterventriküler septum paradoksik hareketi, sağ ventrikül volüm yüklenmesi izlenebilir (20). Sol ventrikül disfonksiyonu, kalp kapağı hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları gibi PH nedenlerini dışlamada faydalıdır. Sağ kalp kateterizasyonu tanıyı kesinleştirmek için gereklidir.

Akciğer ventilasyon- perfüzyon(V/Q) sintigrafisi PH'li tüm hastalara yapılmalıdır. Küçük damar hastalığının oluşturduğu PH ile KTEPH'li olguları ayırt eder. KTEPH'de bir veya daha fazla segmental veya geniş perfüzyon defekti gözlenirken, küçük damar hastalığına bağlı PH'da benekli, alacalı perfüzyon defektleri izlenir. Normal bir perfüzyon paterni cerrahi uygulanabilecek kronik tromboembolik hastalık tanısını dışlar. V/Q sintigrafisinin kronik tromboembolik hastalığı tespit etmede pulmoner anjiografiden daha yüksek sensitiviteye sahip olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (21). Akciğer parankimi rölatif hipoperfüzyon veya hiperperfüzyon alanları nedeniyle mozaik perfüzyon ve periferik irregüler kama şekilli lineer opasiteleri içeren pulmoner infarktler şeklinde izlenebilir. Kronik tromboembolik hastalık çoğu hastada bilateraldir, 99 olgunun incelendiği bir çalışmada tek taraflı hastalık %21,8'dir (22) Yani sintigrafi ile tek akciğerde hipoperfüzyon saptanırsa bu CT veya MR ile ileri inceleme gerektirir. Malignensi, mediastinit fibrozisine bağlı pulmoner arter ekstrinsik kompresyonu, geniş damar arteriti, pulmoner arter sarkomu gibi santral pulmoner arter okluzyonu yapan hastalıkları ayırıcı tanıda göz önünde bulundurmak gerekmektedir (23).

Pulmoner vasküler görüntülemeye KTEPH için amaç hastalığın ulaşılabilir bir yerde olduğunu görmektir. Görüntüleme kalitesi, santral pulmoner arterlerden segmental dalların seviyesine kadar kronik tromboembolik hastalığı tespit etmek için yeterli olmalıdır. PH referans merkezlerinde vasküler görüntüleme CT, MR ve pulmoner anjiografi ile yapılabilir.

Pulmoner anjiografi (CTPA) akut pulmoner emboli tanısında sıklıkla kullanılan bir metod olup, KTEPH'da sensitivitesi konvansiyonel anjiografiye göre daha düşüktür. Kronik tromboembolik hastalığın karakteristik bulguları akut PE'den farklıdır, tam veya parsiyel vasküler tıkanıklıkla, vasküler damar kalınlaşmasını taklit eden organize trombüsle, eksantrik dolma defektleriyle ya da ani

damar sonlanmasıyla gidebilir (23).Akciğerin sistemik dolaşımından kaynaklanan kollateral arterler ve genişlemiş bronşial arterler KTEPH'ı destekleyen diğer bulgulardır (24).CTPA, akciğer parankimi, havayolları, mediasten, plevra ve göğüs duvarının görüntülenmesinde ek fayda sağlar.

Kronik tromboembolik hastalığı saptamaktan ziyade sağ ventrikül fonksiyonunu ve tedaviye cevabı değerlendirmede, Manyetik Resonans (MR) kullanılır. Kardiyak MR sağ kalp fonksiyonlarını değerlendirmede, anatomik anormallikleri ayırt etmede, ayrıca sağ ventrikül volümleri, sol ventrikül septal yaylanması, kas kütlesi ve stroke volüm ölçümünde kullanılabilir. MR, ekokardiyografisi suboptimal yapılabilmüş hastalarda avantajlıdır, radyasyon ve iyonize kontrast maruziyeti olmadan pulmoner anjiyografi görüntüleme imkanı sağlar (25).

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, KTEPH tanısında altın standarttır. Vasküler cepler veya band gibi darlıklar, intimal düzensizlikler, torba defektleri, ani damar daralması ve pulmoner arterlerin proksimal obstrüksiyonu izlenebilir (25).

Kardiyak kateterizasyon, PH şiddetini ve kardiyak disfonksiyon derecesini ölçer ve cerrahi riskini değerlendirir. İstirahatte pulmoner hipertansiyonu olmayan semptomatik hastalara ve anjiyografik olarak kronik tromboembolik hastalığı kanıtlanmış hastalara, hemodinamik egzersiz ölçümleri uygulanabilir.

## Tedavi

**Cerrahi Tedavi:** Cerrahi için uygun hastayı değerlendirme tecrübeli merkezlerde yapılmalıdır (26). Cerrahiye kabul edilecek olgularda kronik tromboembolik hastalık cerrahi olarak ulaşılabilir olmalıdır ki bu tanım cerrahın klinik tecrübesine ve becerisine bağlı olarak değişebilir. Ek olarak trombüsün lokalizasyonu, damar tıkanıklığının boyutu, hemodinamik uyum cerrahi adayları belirlemede önemlidir. Radyolojik görüntüleri yorumlama ve postoperatif hemodinamik sonucu tahmin etme çoğunlukla subjektiftir ve yine klinik tecrübeye dayanır. Proksimal organize trombüsler cerrahi için idealdir. Distal tıkanıklıklarda ise genellikle hemodinamik yarar sağlar (27). Hemodinamik bulguları stabil olan hasta, artmış ölü boşluk ventilasyonundan dolayı semptomatik ve bir ana pulmoner arterde önemli obstrüksiyon ve egzersizle ciddi pulmoner HT varsa, cerrahi düşünülebilir (28). Artmış ventilasyon perfüzyon dengesizliği hipoksemiye kötüleştirme potansiyeline sahiptir ve bu nedenle alta yatan

parankimal hastalık endarterektomi ile reperfüze olacak alanları içeriyorsa bu cerrahi için kontrendikedir. İleri yaş perioperatif riskleri artırır ancak kesin kontrendikasyon değildir.

**Pulmoner Tromboendarterektomi:** En iyi cerrahi seçenek olarak kabul edilir. Tıkalı, yapışık kronik tromboembolik lezyonları pulmoner vasküler yataktan kaldırmak için yapılan cerrahi müdahaledir. Median sternotomi her iki akciğerin santral pulmoner damarlarına erişimi sağlar. Pulmoner arter tıkanıklığını takiben uzun vadede geniş bronşial arter kollateral dolaşımı ve plevral yapışıklıklar gelişebilir. Hipotermik dolaşım arresti ile kardiyopulmoner by-pass kullanımı bu yöntemde önemlidir. Derin hipotermi doku korumasını sağlar, intermittant dolaşım arresti periyodları bronşial arterlerden, pulmoner arter anastomozlarına kanamayı önleyerek pulmoner damarlardaki kronik tromboembolik materyalin diseksiyonu için uygun kansız alanları sağlar. PTE cerrahisi sonrası çoğu hastada pulmoner hemodinamik iyileşme izlenir. Ancak bu yöntemden sonra normal pulmoner basınçlara ve sağ kalp fonksiyonlarına ulaşamayan olgular mevcuttur, bu durumda rezidüel PH tanımı ortaya çıkmaktadır. Merkezlere göre değişmekle birlikte oranın %5-35 civarında olduğu tahmin edilmektedir (29).

**Medikal Tedavi:** PAH için medikal tedaviler geçtiğimiz birkaç dekada gelişmiştir ve küçük damar pulmoner arteriyel hastalığın tedavisinde etkisi kanıtlanmıştır. Bu tedaviler çeşitli prostanoit türevleri, endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz 5 inhibitörleri ve çözünür guanilat siklaz stimülatörlerini içerir. Cerrahiye aday, sağ kalp disfonksiyonu olan şiddetli PH'lı tromboembolik hastalarda terapötik bir köprüdür. Rezidüel PH hastalarında da yararlı olduğu kanıtlanmıştır.

Cerrahi için uygun olmayan KTEPH hastaları için çalışmaların çoğu endotelin reseptör antagonistleri ile yapılmıştır. On bir çalışmayı içeren bir metaanalizde 269 hastada (39'u endarterektomi sonrası persistan PH) bosentan ile yaklaşık %25 hastada takip esnasında NYHA fonksiyonel sınıfına göre iyileşme ve 3-6 aylık tedavi sonrası 6 dakika yürüme testinde artış izlenmiştir. Yedi çalışmada kardiyak indekste artma ve ortalama PAB'da azalma rapor edilmiştir (30). İnopere KTEPH hastalarında Bosentan etkinliğini değerlendiren tek randomize kontrollü BENEFIT çalışmasında başlangıca kıyasla 16 haftalık bosentan kullanımında pulmoner hemodinamik parametrelerde iyileşme izlenmiştir (31). Sildenafil

ile 19 inopere KTEPH'li üzerinde yapılan, çift kör, plasebo kontrollü 12 haftalık bir çalışmada PHT fonksiyonel sınıflaması ve Pulmoner Vasküler Resistans (PVR)'de iyileşme izlenmiştir (32).

Prostasiklin analogu için pulmoner endarterektomi öncesi pulmoner hemodinamik durumun tıbbi tedavi ile iyileştirilebileceğine, cerrahi ile ilgili mortalite ve morbiditeyi azaltabileceğine ve cerrahiye geciktirebileceğine dair görüşlerin yanı sıra klinik sonucu kötüleştirilebileceğine ilişkin düşünceler de vardır. İnopere KTEPH'li, IV epoprostenol kullanan olgular retrospektif analiz edilmiş, 3 aylık tedavi sonrasında ortalama PAB'da ve total pulmoner dirençte düşüş, 6 dakika yürüme testinde artış ve PHT fonksiyonel sınıflamasında iyileşme izlenmiştir (33). Tek merkezli kontrolsüz gözleme dayalı subkutan Trepostinil'in incelendiği çalışmada sağ kalp kateterizasyonu ile PVR gerilemesi saptanmazken 6 dak yürüme testi, PHT fonksiyonel sınıflaması, brain natriüretik peptid (BNP) seviyelerinde düşme izlenmiştir (34). İn hale ilioprostun akut etkilerinin incelendiği bir çalışmada PVR, ortalama PAB, kardiyak debi gibi hemodinamik verilerde düzelme saptanmış, bunun da KTEPH'da PH gelişiminde geriye dönebilen vazokonstriksiyon komponentinin varlığını desteklediği ileri sürülmüştür (35).

Çözünebilir guanilat siklaz stimülatörü olan Riociguat ile yapılan çalışmada ise inopere KTEPH ve PAH hastalarında 6 dak. yürüme testinde artma, ort PAB'da düşme, PVR'de ve sistemik vasküler rezistansda azalma ve kardiyak indekste artma izlenmiştir (36).

Balon pulmoner anjioplastinin KTEPH tedavisindeki rolü ile ilgili henüz yeterli veri yoktur. Bu yöntemin uzun dönem yararı hakkında, özellikle daha distal kronik tromboembolik hastalığın tedavisinde PTE ile karşılaştırılmasını içeren daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. İnopere KTEPH hastalarında PAH spesifik tedaviler ile anjioplastinin etkinliğinin mukayesesi için de daha fazla inceleme gerekmektedir.

Sonuç olarak ana tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi hemodinamide, fonksiyonel durumda ve yaşam süresinde iyileşme sağlar. Yıllar içerisinde PTE'ye bağlı mortalite azalmıştır, bunu KTEPH'in doğal seyrinin daha iyi anlaşılması ve cerrahi için uygun vakaları belirleyebilen merkezlerin başarısı ile ilişkilendirebiliriz. Cerrahi dışı tedavilerin KTEPH'daki rolü tam olarak anlaşılmamıştır. PAH modifiye ajanların kullanımı PTE için uygunsuz hastalarda endike olabilir, fakat hemodinamideki ve fonksiyonel durumdaki kısa vadeli katkılarına rağmen mortalite yüksek

seyretmektedir. Medikal tedaviler PTE sonrası rezidüel PH'da kullanılabilir. Ancak preoperatif kullanım PTE için uygun hastalarda cerrahi şansını kaybettirdiğinden tavsiye edilmemektedir. Perkütanöz pulmoner anjioplasti kullanımı PTE için uygun olmayan hastalarda hemodinamik ve semptomatik iyileşme sağlayabilir.

## Kaynaklar

1. Olsson KM, Mever B, Hinrichs J, Vogel-Claussen J, Hoepfer MM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension Dtsch Arztebl Int 2014; 111(50): 856-862.
2. Morris TA. Why acute pulmonary embolism becomes chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical and genetic insights. Curr Opin Pulm Med 2013; 19(5): 422-429.
3. den Exter PL, van der Hulle T, Lankeit M, Huisman MV, Klok FA. Long-term clinical course of acute pulmonary embolism. Blood Rev 2013; 27(4): 185-192.
4. Fedullo PF, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(12): 1605-613.
5. Pengo V, Lensing A, Prins M, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 2004; 350(22):2257-2264.
6. Jaff M, McMurty S, Archer S, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2011; 123(16): 1788-1830.
7. 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(10): 1325-1330.
8. Thomas D, Limbrey R. P145 Thrombolysis of acute PE patients reduces development of subsequent CTEPH. Thorax 2012; 67: 125.
9. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Magaña MM, Liang NC, Soler X, et al. High prevalence of dyfibrinogenemia in patients with CTEPH. Blood 2009; 114(9): 1929-1936.
10. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. Eur Respir J 2013; 41(2): 462-468.
11. Wong CL, Szydlo R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors

- for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21(3): 201-206.
12. Humbert M. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. *Eur Respir Rev* 2010; 19(115): 59-63.
  13. Distler JH, Hirth A, Kurowska-Stolarska M, Gay RE, Gay S, Distler O. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis. *Q J Nucl Med* 2003; 47(3): 149-161.
  14. Waltham M, Burnand KG, Collins M, Smith A. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor are found in resolving venous thrombi. *J Vasc Surg* 2000; 32(5): 988-996.
  15. Bauer M, Wilkens H, Langer F, Schneider SO, Lausberg H, Schäfers HJ. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2002; 105(9): 1034-1036.
  16. Jamieson SW, Nomura K. Indications for and the results of pulmonary thromboendarterectomy for thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Vasc Surg* 2000; 13(3): 236-244.
  17. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jailliet H, Meyer D, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15(2): 395-399.
  18. Morris TA, Auger WR, Ysreal 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(2): 399-403.
  19. 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(2): 276-281.
  20. Klok FA, Tesche C, Rappold L, Dellas C, Hasenfub G, Huisman MV, et al. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2015; 135(5): 796-801.
  21. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48(5): 680-684.
  22. Kayaalp I, Varol Y, Çimen P, Demirci Üçsular F, Katğı N, Ünlü M, et al. The incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension secondary to acute pulmonary thromboembolism. *Tuberk Toraks* 2014; 62(3): 199-206.
  23. Bergin CJ, Sirlin CB, Hauschildt JP, Huynh TV, Auger WR, Fedullo PF, et al. Chronic thromboembolism; diagnosis with helical CT and MR imaging with angiographic and surgical correlation. *Radiology* 1997; 204(3): 695-702.
  24. Heinrich M, Uder M, Tscholl D, Grgic A, Kramann B, Schäfers HJ. CT scan findings in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 127(5): 1606-1613.
  25. 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(2): 535-543.
  26. Wilkens H, Lang I, Behr J, Berghaus T, Grohe C, Guth S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011; 154(Suppl 1): 54-60.
  27. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patient. *Ann Thorac Surg* 2012; 94(1): 97-103.
  28. van der Plas MN, Reesink HJ, Roos CM, van Steenwijk RP, Kloek JJ, Bresser P. Pulmonary endarterectomy improves dyspnea by the relief of dead space ventilation. *Ann Thorac Surg* 2010; 89(2): 347-352.
  29. Freed DH, Thomson BM, Berman M, Tsui SS, Dunning J, Sheares KK, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardio-vasc Surg* 2011; 141(2): 383-387.
  30. Becattini C, Manina G, Busti C, Gennarini S, Agnelli G. Bosentan for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: findings from a systemic review and a metaanalysis. *Thromb Res* 2010; 126(1): 51-56.
  31. Jais X, D'Armini A, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan effects in inoperable Forms of chronic Thrombo-embolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(25): 2127-2134.
  32. Suntharalingham J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134(2): 229-236.
  33. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RH, Humbert M, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26(4): 357-362.
  34. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, et al.

- Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2007; 5(3): 483-489.
35. Ulrich S, Fischler M, Speich R, Popov V, Maggiorini M, et al. Chronic thromboembolic and pulmonary arterial hypertension share acute vasoreactivity properties. *Chest* 2006; 130(3): 841-846.
36. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J* 2010; 36(4): 792-799.