

Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon: Ne Zaman, Hangi Hastada?

Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: When, In Which Patients?

Dr. Savaş ÖZSU

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

ÖZET

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH); PTE'nin uzun dönemde önemli mortalite ve morbiditeye neden olan ciddi bir komplikasyondur. PTE'nin ilk atağı sonrası KTEPH sıklığı %0.1-9.1 arasında değişmektedir. Günümüzdeki kanıtlar KTEPH'de venöz trombüse insitu trombüsün eşlik ettiği düşünülmektedir. Tekrarlayan PE KTEPH gelişimine katkıda bulunabilir. Lupus antikoagulanı ve fosfolipid antikorlar gibi birkaç spesifik trombofilik faktör KTEPH ile ilişkilidir. Ciddi KTEPH saptanan hastalarda etkili ve küratif tedavi pulmoner tromboendartektomidir (PEA). Ancak hastaların önemli bir kısmı PEA için uygun değildir.

Anahtar Kelimeler: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, tanı, tedavi

SUMMARY

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is responsible for significant levels of morbidity and mortality (CTEPH). Among patients presenting with acute pulmonary embolism (PE) the estimated cumulative incidence of CTEPH is 0.1-9.1%. All available evidence today indicates that chronic thromboembolic pulmonary hypertension is primarily caused by venous thromboembolism, as opposed to primary pulmonary vascular in situ thrombosis. Pulmonary embolism (PE) recurrence may contribute to the development of CTEPH. Only few specific thrombophilic factors, such as phospholipid antibodies and lupus anticoagulant are statistically associated with CTEPH. Pulmonary endarterectomy (PEA) surgery can be tremendously effective and often curative in patients with severe CTEPH, and therefore, represents the treatment of choice for eligible patients. However, a substantial proportion of patients with CTEPH is considered inoperable.

Keywords: Chronic thromboembolism, pulmonary hypertension, diagnosis, treatment

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Savaş ÖZSU
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon
e-posta: savasozsu@gmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2015.039
Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (1): 94-99

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH);önceden bilinen pulmoner tromboemboli (PTE) atağı olsun ya da olmasın; sintigrafide en az segmental düzeyde perfüzyon defektlerinin veya BT'de intraluminal dolum defektleriyle beraber ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) ≥ 25 mm-Hg ve pulmoner kapiller wedge basıncının 1.5'in altında olmasıdır. KTEPH tanısı için hemodinamik kriterlerin karşılanması gerekmektedir. PH olmaması durumunda, farklı bir antiteden; sadece kronik trombüsten bahsetmek gerekir. Bir hastanın KTEPH tanısı alabilmesi için en az 3 ay antikoagulan tedavi alması gerekmektedir⁽¹⁾.

KTEPH; PTE'nin uzun dönemde önemli mortalite ve morbiditeye neden olan ciddi bir komplikasyonudur. İlginç bir şekilde KTEPH tanısı alan olguların önemli bir kısmının daha önce PTE tanısı almadıkları ortaya konmuştur İki farklı çalışmada hastaların 42% ve 25%'de önceden PTE öyküsü olmadığı görülmüştür^(2,3). PTE'nin ilk atağı sonrası KTEPH sıklığı %0.1-9.1 arasında değişmektedir⁽⁴⁾. Merkezimizde 325 hastanın ortalama 16.3 ay süre ile takip edildiği çalışmamızda 2. yılın sonunda KTEPH sıklığı %4.6 olarak bulundu⁽⁵⁾. Bir çalışmada yaşa standardize KTEPH insidansı milyonda İngiltere'de 16.6 ve İskoçya'da 14.3 bulunmuştur⁽⁶⁾. Genel popülasyonda ise KTEPH insidansının milyonda 3-30 olduğu düşünülmektedir⁽⁴⁾. Mevcut veriler semptomatik hastalardaki KTEPH sıklığını göstermekte, asemptomatik ve taranamış hastalarla birlikte aslında oranın daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

KTEPH gelişiminde PTE ilişkili faktörler önemlidir. Özellikle rekürrent/idiopatik, geniş perfüzyon defekti, başlangıçta sPAB > 50 mm-Hg ve persistan pulmoner hipertansiyon(PH) varlığı riski artırmaktadır⁽⁷⁾. Pengo ve arkadaşları KTEPH riskini önceki PTE varlığında 19.0 (95% CI 4.5–79.8) kat ve idiopatik PTE durumunda ise 5.7 (95% CI 1.41–22.97) kat arttığını bulmuştur⁽⁸⁾. Bizim çalışmamızda ise PTE atağı sırasında sPAB > 50 mm-Hg ise riskin 10 kat artırdığı bulundu⁽⁵⁾.

Trombofili ile PTE arasındaki ilişki çok iyi bilinmektedir. Ancak KTEPH'li hastalarda sadece faktör VIII ve antifosfolipid antikor seviyesi yüksek bulunmuştur^(4,9). Faktör VIII seviyesinin pulmoner endarterektomi sonrası düşmemesi bu yüksekliğin genetik olduğunu düşündürmektedir⁽¹⁰⁾. Diğer yandan protein C ve S, faktör V Leiden, antitrombin, hiperhomosisteinemi ve Protrombin G20210A KTEPH ile ilişkili bulunmamıştır⁽⁴⁾. Ancak KTEPH'li hastalarda antifosfolipid antikorlar da dahil olmak üzere rutin trombofili taraması yapılması önerilmektedir⁽¹¹⁾.

Splenektomi, ventrikulo-atriyal şant, miyeloproliferatif sendromlar, enfekte kateter ve pacemaker gibi kronik inflamatuvar ve/veya infeksiyöz durumlar tromboz patogeneğinde rol oynayabilirler⁽¹²⁾. Kronik infeksiyonlardan S.aureus en sık suçlanmaktadır. Protrombotik faktörlerden TGF- β 'yı uyarak trombozu indüklediği düşünülmektedir. Splenektomi ile

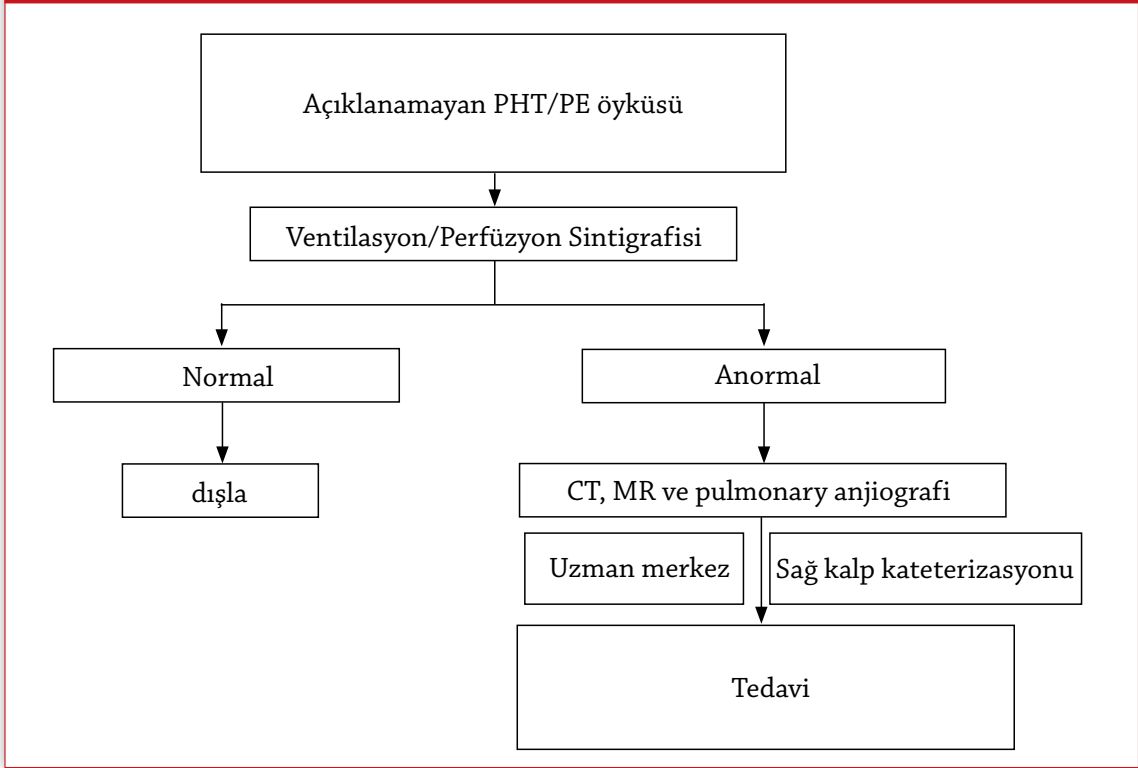
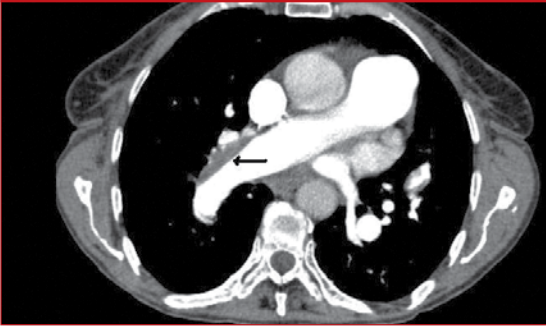
KTEPH gelişimi arasında açık bir ilişki saptanmıştır. KTEPH, idiopatik PAH ve kontrol grubunda sırasıyla splenektomi sıklığı 8.6%, 2.5% ve 0.56% bulunmuştur⁽¹³⁾. Olası mekanizmalar olarak; eritrosit filtrasyonunun bozulması, dolaşımda anormal eritrositlerin varlığı ve eritrosit membranının anormal fosfatidilserin ile maruziyeti sonucu koagülasyon kaskadının aktive olması ileri sürülmektedir.

Tiroid replasman tedavisi ile KTEPH arasında ilişki saptanmıştır⁽⁴⁾. Hipotirodi trombozu artırmakta ve levotiroksin ise von-willebrand faktör seviyesini artırarak KTEPH neden olmaktadır.

Tanı

Dispne şikayeti ile başvuran her hasta KTEPH için potansiyel bir adaydır. Hastada daha önce PTE öyküsü olması tanıyı kolaylaştırır. Solunum fonksiyon testi normal iken difüzyon bozukluğu saptanmışsa ayırıcı tanıda PH hastada düşünülmelidir. Solunum fonksiyon testinde (SFT) ayrıca parankimal skara bağlı restriktif ya da mukozal ödem/hiperemiye bağlı obstrüktif kusurda gözükülebilir⁽¹⁴⁾. Akciğer grafisinde kardiyomegali, pulmoner konusta belirginleşme, hiler genişleme, hiperlusensi gibi radyolojik bulgular saptanabilir. KTEPH düşünülen hastalarda ilk yapılması gereken ekokardiyografidir. Ancak PTE tanısı alan hastalarda takip sırasında tarama amacıyla rutin ekokardiyografik değerlendirme önerilmez⁽¹¹⁾. Başlangıçta massif ya da submassif PTE'li hastalar ile PE sonrası 6. haftada persistan PH varlığı; KTEPH gelişimi açısından daha dikkatli olmayı gerektirir. KTEPH düşünülen hastada tanıya yönelik ilk önce ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi (V/P) çekilmelidir. Normal V/P sintigrafisi KTEPH tanısı dışlar. Diğer yandan bazı durumlarda (veno-oklüzif hastalık, vaskulitler, anjiyosarkom, pulmoner kapiller hemanjiyomatozis gibi) yalancı perfüzyon defekti saptanabilir. ASPIRE kayıt çalışmasında perfüzyon MR, BT pulmoner anjiyografi ve perfüzyon sintigrafisi karşılaştırılmış. Çalışmacılar akciğer perfüzyon MRI görüntülemenin sensitivitesini %97, spesifitesini %92, perfüzyon sintigrafisinin sensitivitesini %96, spesifitesini %90 ve BT pulmoner anjiyonun (BTPA) sensitivitesini %94, spesifitesini %98 olarak bulmuşlardır⁽¹⁵⁾. Tunariu ve ark. ise KTEPH tanısında V/P taramada $> 96\%$ 'dan fazla ve BTPA ile %51 değerinde duyarlılık oranı bildirmişlerdir⁽¹⁶⁾.

BTPA'de intraluminal dolum defekti dışında trombüsün damar duvarına paralel seyretmesi ve geniş aç yapması, poststenotik dilatasyon veya anevrizma, web ve band gibi sekel değişiklikler, mozaik perfüzyon, trombüs içerisinde rekanalizasyon ya da kalsifikasyon gibi KTEPH düşündürcek bulgular saptanabilir⁽¹⁷⁾ (Resim 1). BTPA'da ilave pulmoner patolojilerde saptanabilmesine rağmen; normal bir BT, KTEPH tanısını dışlamaz.

Şekil 1. Kronik Tromboembolik pulmoner hipertansiyonda tanısal yaklaşım.**Resim 1. A paneli; sağ ana pulmoner arterde lümen bütünlüğüne bütünlük trombus (ok).**

Sağ kalp kateterizasyonu PH tanısında halen gold standart tanı yöntemidir. İlaveten SKK tedaviyi planlama ve prognoz tayininde bilgi sağlar. KTEPH'li hastalarda pozitif vazoreaktivite cerrahi sonrası iyi prognozla ilişkili olmasına rağmen vazoreaktivite testinin yapılması şart değildir⁽¹⁸⁾.

KTEPH tanısında algoritmik yaklaşım Şekil 1'de verilmiştir⁽¹⁹⁾.

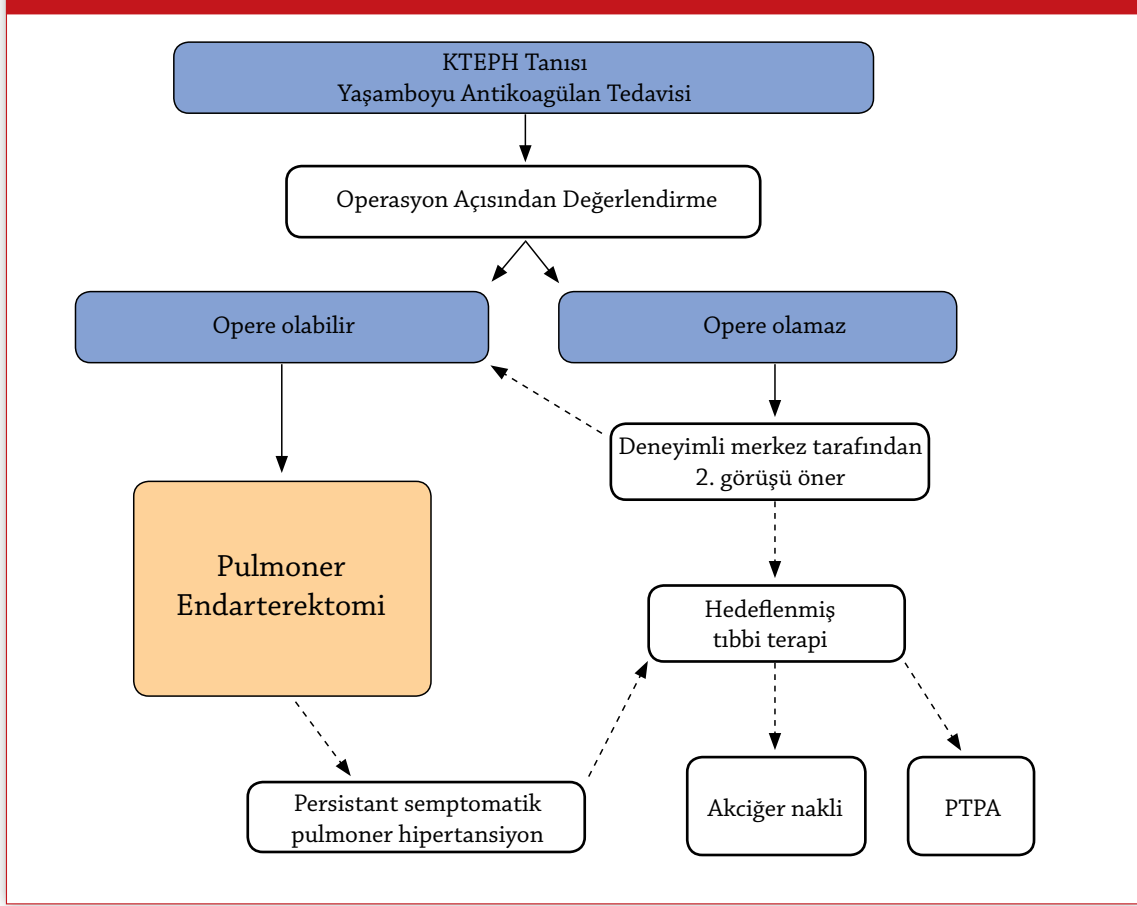
Tedavi yaklaşımı

KTEPH'te tedavi kararı (Göğüs Hastalıkları; Kardiyo-loji, Cerrahi ve Radyoloji uzmanlarından oluşan) multidisipliner bir yaklaşımla verilmelidir.

KTEPH saptanan hastalarda asıl tedavi pulmoner tromboendotektomidir (PEA). PEA endikasyonları şu şekildedir: (i) New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıf III ya da IV; (ii) ameliyat öncesi pulmoner vasküler direncin 300 dyn/sn/cm^5 üzerinde olması; (iii) ana, lobar ya da segmental pulmoner arterlerde cerrahi olarak ulaşılabilir trombüslerin olması ve (iv) eşlik eden ağır bir hastalık bulunmaması⁽²⁰⁾. Ancak KTEPH'li hastaların yaklaşık %20-40'ı cerrahiye uygun değildir^(21,22). PEA yapılmayan ve ortalama PAB $<40 \text{ mm-Hg}$ ve ortalama PAB $>50 \text{ mm-Hg}$ olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım sırasıyla %30 ve %10 olarak bulunmuştur^(23,24). PEA mortalite ve morbiditesi yüksek bir işlemdir. Ülkemizde Yıldızeli ve arkadaşlarının 49 hastayı içeren çalışmalarında mortalite oranı %14.2 olarak bulunmuştur⁽²⁵⁾. 2013 NICE toplantısında PEA merkezleri için hedeflenen mortalite oranı $<7\%$ olarak belirlenmiştir⁽²⁶⁾. Tedavi algoritması için Şekil 2'ye bakınız⁽²⁶⁾.

KTEPH'da standart medikal tedavi diüretik, oksijen tedavisi ve yaşam boyu antikoagulan tedaviden oluşmaktadır⁽²⁷⁾. Antikoagulan tedavide hedef uluslararası normleştirilmiş oran (INR) 2-3 arasında olmalıdır. Antikoagulan tedavi insitu pulmoner arter trombozunu ve rekürren trombo-embolileri önlemektedir⁽²⁸⁾. Özellikle idiyopatik veya anprovake pulmoner emboli'li hastalarda uzun süreli antikoagulan tedavinin rekürren tromboemboli riskini azalttığını gösterilmiştir^(29,30). Ortalama PAB'nın 30 mm-Hg 'nin altın-

Şekil 2. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda tedavi yaklaşımı.



da olduğu, oral antikoagulan kullanılan ve 10 hastayı içeren küçük bir çalışmada 3. yılın sonunda hastaların FK'nin I'den I'e düştüğü gözlenmiştir⁽³¹⁾.

KTEPH'de ortaya çıkan büyük arterlerde tıkanma ve küçük arteriopatide birlikte oluşan remodelling'in pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)'da meydana gelen klasik arteriopatiden histopatolojik olarak ayırt edilemediği gösterilmiştir. Bu nedenle KTEPH'li hastalarda ortaya çıkan İPAH benzeri morfolojik değişikliklerden dolayı PAH spesifik tedavilerin kullanılabilmesi ortaya konmuştur⁽³²⁾.

KTEPH'de medikal tedavi 3 hasta grubunda düşünülmelidir. 1-Distal trombus(segmenter, subsegmenter) nedeniyle endarterektomiye uygun olmayan hastalar 2- PEA sonrası persistan PH ve 3- Eşlik eden komorbid durumlar nedeniyle PEA'nin kontrendike olduğu hastalar (Ciddi pulmoner parankimal hastalık, morbid obezite hepatik veya renal disfonksiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı)⁽³²⁾.

Preoperatif olarak PAH spesifik ilaçların kullanılması PEA'yi geciktirdiği için önerilmemektedir. Ayrıca cerrahi öncesi bu ilaçların ne kadar süre kullanılacağı da önemli bir soru işareti olarak görülmektedir.

Ayrıca, PEA sonrası pulmoner vasküler rezistansda (PVR) %50'den az düşme beklenen hastalar ve $PVR > 1.200 \text{ dyn.s.cm}^5$ hastalar PEA için uygun görülmemektedir (20). Yapılan bir çalışmada; $PVR < 900 \text{ dyn/s/cm}^5$, $PVR = 900-1200 \text{ dyn/s/cm}^5$ ve $PVR > 1200 \text{ dyn/s/cm}^5$ olan hastalarda mortalite oranları sırasıyla %4, %10 ve %20 olarak bulunmuştur⁽³³⁾.

PAH spesifik tedavilerin KTEPH'li hastalarda kullanımıyla ilgili 4 tane randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda bosentan, sildenafil, ilioprost ve riociguat kullanılmıştır⁽³⁴⁻³⁷⁾.

Yüzelliye KTEPH'li hastanın plasebo(80 hasta) ve bosentan (77 hasta) ile 16 hafta boyunca karşılaştırıldığı BENEFIT (bosentan effects in inoperable forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension) çalışmasında PVR ve kardiyak indekste (CI) iyileşme sağlanırken, 6 dakika yürüme testinde (6DYT) ve fonksiyonel kapasitede (FK) fark bulunmamıştır⁽³⁴⁾.

Sildenafil ile yapılan Çift kör, randomize plasebo kontrollü diğer bir çalışmada ise 19 inoperable KTEPH'li hastayı içeren ve 12. ayın sonunda 6DKYT'de tedavi öncesine göre 36 (8-64) metrelik artış saptanmıştır. Yine NT-proBNP seviyesinde bazale göre %19'luk bir azalma tespit edilmiştir⁽³⁵⁾.

Olchewski ve arkadaşları tarafından 203 hastayı kapsayan (57'si inop-KTEPH'li) ilioprost ile plasebo kontrollü bir çalışma yapmışlardır. AIR (Aerosolized Iloprost Randomized) çalışması olarak bilinen ve 12 hafta süren bu çalışmada ise PVR, 6DYT ve kardiyak output'da (CO) anlamlı düzelleme sağladığı anlaşılmıştır⁽³⁶⁾. Çalışmanın önemli sonuçlarından birisi 6DK-YT'de İPAH grubunda KTEPH'li hastalara göre 2 kat fazla artış olmasıdır.

Nitrik oksit reseptörü üzerine etkili, çözünür guanilat siklaz stimulatörü olan ve oral olarak günde üç kez kullanılan Riociguat KTEPH'li hastalarda denenmiştir⁽³⁷⁾. Bugüne kadarki KTEPH'deki tıbbi tedavinin en geniş çalışması olan CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial-1) çalışması Riociguat kullanımı ile klinik açıdan anlamlı birincil sonlanım noktasına ulaşan ilk çalışma olmuştur. %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. 16 hafta sonuna, 6 dakika yürüme mesafesi birincil sonlanım noktasında, tedavi grubunda 46 m iyileşme gözlemlenmiştir. Ayrıca, PVR'de %-31 oranında düşüş görüldü (p<0.001). Riociguatın Faz-2 çalışmasında ise hastaların %56'da advers olay gerçekleşmiş ve %4'de ise bu yan etkiler ilaç kesilmesini gerektirmiştir. En sık görülen yan etkiler dispepsi, baş ağrısı ve hipotansiyon olarak raporlanmıştır⁽³⁸⁾. Riociguat PAH ve KTEPH tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır. Riociguat, ülkemizde de KTEPH tedavisi için SGK tarafından geri ödeme kapsamına alınmıştır.

PEA sonrası hastaların yaklaşık %10-15'de persistan PH geliştiği gösterilmiştir⁽³⁷⁾. Özellikle post-PEA sonrası persistan PH gelişen KTEPH'li hastalarda İPAH benzeri "sınıf IV KTEPH" olarak adlandırılan morfolojik değişiklikler gösteren distal vaskülopati geliştiği gösterilmiştir⁽³⁹⁾. Bu nedenle bu hasta grubunda spesifik tedavilerin etkili olabileceği yönünde görüşler ön plana çıkmaktadır.

Cerrahi sonrası persistan PH gelişen hastalarda medikal tedavinin kullanımı ile ilgili literatürde veriler sınırlıdır. Toplam 469 hastadan 236'sının PEA geçirdiği ve 148 hastanın ise distal trombus nedeniyle cerrahi için uygun olmayıp medikal tedavi alındığı çok merkezli prospektif gözlemsel bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada persistan PH; ortalama PAB ≥ 25 mm Hg ve PVR > 240 dyne /s/cm⁵ da olarak tanımlanmış. 70 (%35) hastada postoperatif dönemde persistan PH gelişmiştir. PAB ≥ 30 mm-Hg olan hastalara medikal tedavi eklenmiş. 2. yılın sonunda cerrahi geçiren hastaların toplam %18'i medikal tedavi almıştır. Cerrahi grupta 1-3. yıl sağ kalım, sırasıyla; %88-76, medikal grupta ise, sırasıyla; %82-70 (p=0.023) olarak bulunmuştur. Ancak medikal grupta 3. ayda sağlanan fonksiyonel düzelmelerin 2.yılda devam etmediği görülmüştür⁽⁴⁰⁾.

Sonuç olarak; KTEPH dispne ve PH ayırıcı tanısında göz ardı edilmemesi gereken küratif bir hastalıktır. Dolayısıyla erken tanı ve seçilmiş vakalarda PEA cerrahisi ile yüz güldürücü sonuçların elde edilebileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735-43.
2. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 332-8.
3. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973-81.
4. 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: 462-8.
5. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, Kazaz Z, Bulbul Y. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 281-8.
6. The NHS Information Centre. National Audit of Pulmonary Hypertension 2011. Leeds, NHS Information Centre, 2011. <https://catalogue.ic.nhs.uk/publications/clinical/heart/nati-pulm-hype-audi-2011/nati-pulm-hype-audi-2011-ref.pdf>
7. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2011; 364: 351-60.
8. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
9. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003; 90: 372-6.
10. Friedman R, Mears JG, Barst RJ. Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1997; 96: 2782-4.
11. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.
12. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 325-31.

13. Jais XM. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60: 1031-4.
14. Morris TA, Auger WR, Ysrael MZ, Olson LK, Chonnick RN, Fedula PF, et al. Parenchymal scarring is associated with restrictive spirometric defects in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1996; 110: 399.
15. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, Hurdman J, Hurdman J, Marshall H, Lorenz E, 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.
16. 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 pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension [comparative study evaluation studies]. *J Nucl Med* 2007; 48: 680-4.
17. Pena E, Dennie C. Acute and chronic pulmonary embolism: an in-depth review for radiologists through the use of frequently asked questions. *Semin Ultrasound CT MR* 2012; 33: 500-21.
18. Haythe J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a review of current practice. *Prog Cardiovasc Dis* 2012; 55: 134-43.
19. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011-20.
20. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315.
21. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, 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.
22. Mayer E. Surgical and post-operative treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 64-7.
23. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735-43.
24. Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T, Kyotani S, Okano Y, Nagaya N. Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med* 1999; 38: 543-6.
25. Yıldızeli B, Taş S, Yanartaş M, Kaymaz C, Mutlu B, Karakurt S, et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: an institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44: e219-27.
26. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl 25): D92-9.
27. Gölbaşı Z. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon: Tanısı, tıbbi tedavisi ve takibi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: Özel Sayı 2; 56-60.
28. Jenkins D, Mayer E, Screaton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 32-9.
29. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425-34.
30. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631-9.
31. Romaszkievicz R, Lewczuk J, Piszko P, Lenartowska L, Jagas J, Konieczny A, et al. Clinical course of unoperated mild chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Kardiologia Pol* 2011; 69: 438-43.
32. Bresser P, Pepke-Zaba J, Jais X, Humbert M, Hoeper MM. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an evolving treatment paradigm. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 594-600.
33. Dartevielle P, Fadel E, Musso S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic Pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637-48.
34. 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 Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127-34.
35. Suntharalingam 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: 229-36.
36. Olchewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al.; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
37. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319-29.
38. 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: 792-9.
39. Auger WR, Kerr KM, Kim NH, Ben-Yehuda O, Knowlton KU, Fedullo PF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 2004; 22: 453-66.
40. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1122-7.