

Cerrahi yaklaşımlar: Ne, Ne Zaman, Kime

Surgical Approaches: What, When, Who

Dr. Bedrettin YILDIZELİ

Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul

ÖZET

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), pulmoner emboli sonrası pulmoner yatakta gelişen yetersiz rekanalizasyon sonucu oluşur. Bunun neticesinde artmış pulmoner vasküler direnç ve pulmoner hipertansiyon (PH) ile ileri sağ kalp yetmezliği görülür. Tedavi edilmez ise, KTEPH tanılı hastaların ortalama yaşam beklentisi üç yıldan azdır. Pulmoner endarterektomi (PEA), KTEPH'in küratif tek tedavisidir. PEA, hipotermi ve total sirkülatuar arest altında yapılır. Bu ameliyat tecrübeli merkezlerde düşük bir mortalite ile yapılmakta, hemodinamik parametreler ve fonksiyonel durumda iyileşme ve sağ kalım oranlarında artmayı sağlamaktadır. Operasyon, hastalığın erken dönemlerinde, özellikle de tıkalı olmayan damarlarda ortaya çıkan arteriolit öncesi yapılmalıdır. Hastaların >%50'sinde klinik tanı almış akut pulmoner emboli öyküsü olmadığından, KTEPH tanısı zor olabilir. Segmental ventilasyon/perfüzyon defektlerini gösteren akciğer sintigrafisi, tanıda en iyi araçtır. Pulmoner anjiyografi ve son zamanlarda onun yerini almaya başlayan bilgisayarlı pulmoner anjiyografi teşhis ve operabilite değerlendirilmesinde kullanılır. Tanısal sağ kalp kateterizasyonu KTEPH tanısını doğrulama ve hemodinamik bozukluğun derecesini tanımlamada gereklidir. Pulmoner vasküler direnç ile anatomik tıkanıklık uygunluk gösteriyor ise PEA önerilmelidir. Akciğer ya da kalp-akciğer transplantasyonu distal hastalık varlığı ya da endarterektomi ile ulaşılamayan hastalık varlığında gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, pulmoner endarterektomi, cerrahi, pulmoner hipertansiyon

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Bedrettin YILDIZELİ
Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul

e-posta: byildizeli@marmara.edu.tr

DOI: 10.5152/gghs.2015.043

Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (1): 136-146

SUMMARY

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) results from inadequate recanalization of the pulmonary circulation after pulmonary thromboembolism. The consequence is an increase in pulmonary vascular resistance resulting in pulmonary hypertension (PH) and progressive right heart failure. If untreated, patients with CTEPH have a mean life expectancy of less than three years. Pulmonary endarterectomy (PEA) is the treatment of choice of chronic thromboembolic pulmonary disease. Pulmonary thromboendarterectomy is performed under hypothermia and total circulatory arrest. This procedure is associated with a low mortality rate in experienced centers and results in a dramatic improvement of hemodynamic parameters, functional status and survival rate. This surgery should be performed as early as possible in the history of this disease, preferentially before development of arteriolitis in the non obstructed territories. Because of the absence of clinically evident acute pulmonary embolism history in >50% of patients, the diagnosis of CTEPH can be difficult. Lung scintigraphic scan showing segmentary mismatched perfusion defects is the best diagnostic tool to detect CTEPH. Pulmonary angiography and high-resolution computerized tomography scan are required to establish the diagnosis and to assess the operability. A diagnostic right heart catheterization is required to confirm the diagnosis of PH and to determine the degree of hemodynamic impairment. If there is a good correlation between the pulmonary vascular resistance and the anatomical obstruction, pulmonary thromboendarterectomy should be proposed. Pulmonary or cardiopulmonary transplantation is indicated in this setting only when the lesions are too distal and thus inaccessible by endarterectomy.

Keywords: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Pulmonary endarterectomy, surgery, pulmonary hypertension

GİRİŞ

Pulmoner emboli (PE) ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan hastalıklardır. Akut PE'de 'cerrahi pulmoner embolektomi' sıklıkla medikal tedaviye uygun olmayan ağır hastalarda en son çare olarak düşünülmektedir. Sadece belli merkezlerde yapılması önerilen pulmoner endarterektomi (PEA) ise KTEPH de hastalığın tek tedavisidir.

Bu yazıda pulmoner embolektomi ve pulmoner endarterektomi konuları ele alınacaktır.

PULMONER EMBOLEKTOMİ

Masif Pulmoner Emboli (PE), pulmoner arter çapı %50'den fazla tıkanığında bir saat içinde %70'e varan mortaliteye yol açan hemodinamik bozukluktur. Sağ ventriküler fonksiyon bozukluğu ve kardiak arrest ile gelişen konjestif kalp yetmezliği ile hastalarda şok ve ölüm görülür.

Ağır sağ ventrikül yetmezlikli, trombolitikten fayda görmemiş veya trombolitik tedavisi uygulanamamış hemodinamiği stabil olmayan hastalarda, trombüsün perkütan yada cerrahi bir teknik ile çıkarılması, son tedavi seçeneğidir.

Bunların dışında sağ atriyum ya da ventrikülde trombüs varlığı ve patent foramen ovale içinde görülen paroksizmal emboli olgularında cerrahi embolektomi ilk tedavi seçeneğidir.

Cerrahi embolektomi sonrası gelişebilecek sağ ventrikül yetmezliği olgularının tedavisinde mekanik destek cihazları -ECMO- ihtiyacı olabileceğinden, bu tür ameliyatlara sadece belli merkezlerde yapılmalıdır. Cerrahi embolektomi mortalitesi endikasyonun erken konması ile ilişkilidir. Ameliyat öncesi organ yetmezliği gelişen hastalarda mortalite yüksektir. Son zamanlarda erken dönem tanı konan ve cerrahiye verilen hastalarda mortalite oranı %10'ların altında bildirilmektedir.

Tarihçe

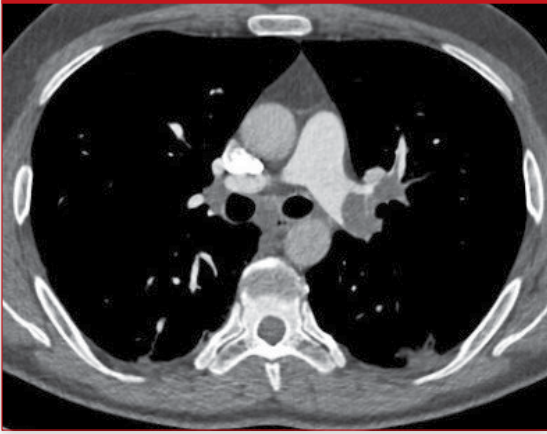
Cerrahi pulmoner embolektomiye, 1908'de Trendelenburg tarafından öncülük edilmiştir. Özellikle kardiopulmoner bypass (KPB) ve antikoagülasyon olarak heparin kullanılması ile 1962'de Sharp⁽¹⁾ ilk pulmoner embolektomi yapmış kişi olarak tarihe geçmiştir. Artmış doğru teşhis, ileri cerrahi teknikler ve doğru hasta seçimi ile son otuz yılda mortalite %35'lerden %19'a gerilemiştir⁽²⁾. Son yıllarda yapılan çalışmalara bakıldığında, hastane içi mortalitenin %5-6 seviyelerine gerilediği görülmektedir (Tablo 1)⁽¹⁻¹⁷⁾.

Preoperatif Değerlendirme

Masif PE sonrası ölümlerin büyük bir kısmı ilk saatlerde görülür. Doğru teşhis ve risk değerlendirmesi akut PE hastalarında çok önemlidir. Cerrahi embolektomi öncesi doğru teşhis yapılmalıdır.

Tablo 1. Cerrahi pulmoner embolektomi sağkalım sonuçları.

Yıl	Yazar	n	Hastane içi mortalite		
			Total (%)	(n)	perioperatif arest
1968	Cooley and Beall ⁽³⁾	11	55	(6)	%100 (3/3)
1972	Clarke and Abrams ⁽⁴⁾	26	50	(13)	%100 (5/5)
1991	Meyer et al. ⁽⁵⁾	96	38	(36)	%58 (14/24)
1994	Stulz et al. ⁽⁶⁾	50	46	(23)	%61 (19/31)
1994	Gulba et al. ⁽⁷⁾	13	23	(3)	-
2002	Aklog et al. ⁽⁸⁾	29	10	(3)	%100 (1/1)
2004	Yalamanchili ⁽⁹⁾	13	8	(1)	%50 (1/2)
2005	Sukhija et al. ⁽¹⁰⁾	18	11	(2)	-
2005	Leacche et al. ⁽¹¹⁾	47	6	(3)	%33 (2/6)
2006	Spagnolo et al. ⁽¹²⁾	21	0	(0)	%0 (0/2)
2008	Kadner et al. ⁽¹³⁾	25	8	(2)	%25 (2/8)
2010	Carvalho et al. ⁽¹⁴⁾	16	43	(7)	%85 (6/7)
2010	Vohra et al. ⁽¹⁵⁾	21	19	(4)	-
2011	Fukuda et al. ⁽¹⁶⁾	19	5	(1)	%0 (0/4)
2011	Zarrabi et al. ⁽¹⁷⁾	30	7	(2)	%33 (1/3)

Resim 1. Pulmoner BT anjiyografide sol ana pulmoner arterde akut trombüs görünümü.

Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA), günümüzde PE teşhisinde ilk görüntüleme yöntemi olarak invaziv pulmoner anjiyografinin yerine geçmiştir (Resim 1)⁽¹⁾. PE tanısı dışında BT ile intrakardiyak patolojiler, kardiyak tümörler, kalp dışı emboli nedenleri (abdominal ya da pelvik kitlelere) de ortaya konabilir.

Ekokardiografi ile PE tanısından çok sağ ventrikül disfonksiyonları ortaya konur ki bu da PE'de artmış mortalitenin en güçlü belirteçidir⁽¹⁸⁾. Eko-

kardiografi ile PE benzeri kliniğe yol açabilen myokardial anormallikler, perikard tamponadı ya da aort diseksiyonu tanısı da konur. Eko'da sağ kalpte serbest hareket eden trombüs, PFO ya da atrial septal defekt gibi eşlik eden patolojiler de tanımlanabilir.

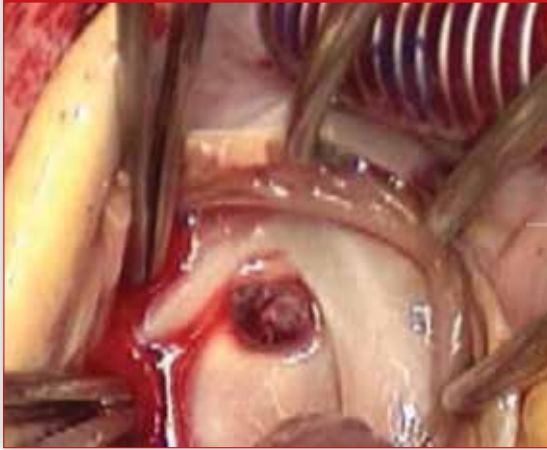
Tromboliz tedavisi verilmiş bir hastada, temel bir ekokardiogram önerilir. Hastanın düzelmeyen kliniği ve devam eden sağ ventrikül disfonksiyonu başarısız tromboliz göstergesidir. Bu durumda cerrahi embolektominin tekrar edilen trombolize göre daha az mortalitesi (%7 vs 38) gösterilmiştir⁽¹⁹⁾.

Tromboliz için kontraendikasyonu olan ve hızlı bir şekilde ameliyathaneye alınan ağır hastalarda transözofajiyal ekokardiografi (TOE), sternotomi öncesi cerrahi endikasyon için yapılmalıdır. Büyük santral PE, TOE ile görülür. Trombolitik verilmiş bir hastada, cerrahi öncesi ameliyathanede yapılacak TOE ile PE'nin gerilediği ve cerrahiye gereksinim kalmadığı tespit edilebilir.

Hızlı teşhis ve risk değerlendirilmesine dayalı multidisipliner bir yaklaşım ağır sağ ventrikül disfonksiyonlu PE hastalarının tanımlanmasının anahtardır. Bu hastalarda cerrahi tedavinin erken dönemde yapılması sağlanabilir.

Tablo 2. Cerrahi pulmoner embolektomi kontraendikasyonları⁽²⁵⁾.

Mutlak kontraendikasyonlar	Göreceli kontraendikasyonlar
Kronik PE'de akut hadise	Başarısız trombolitik tedavi
Aktif kanama (Gastrointestinal ya da diğer cerrahi alan)	Stroke (iskemik ya da hemorajik)
Kardiyotorasik personel,	Kritik hasta
KPB ekipmanı ve YBÜ yokluğu	
<i>KPB: kardiopulmoner bypass</i>	

Resim 2. Patent foramen ovale'deki akut trombusun intraoperatif görünümü.

Endikasyonlar

Pulmoner emboli hastalarının büyük bir kısmının pulmoner embolektomi ihtiyacı yoktur. Cerrahi embolektomi endikasyonları: 1) masif PE, mümkünse tanısı anjiyografi ile kesinleştirilmiş; 2) antikoagülasyon ve destek tedaviye rağmen devam eden hemodinamik bozukluk; 3) başarısız trombolitik tedavi ya da kullanılmasının kontraendike olması; 4) sistemik trombolitik tedavi etkinliğinin beklenemeyeceği durumu ağır olan hastalar^(18, 20).

Cerrahi embolektomi kararını vermeden önce kesin teşhis çok önemlidir. Durumu stabil olmayan ve ameliyathaneye alınan hastalarda, yatak başı TOE, PE tanısını teyit eder.

Geleneksel olarak sadece genel durumu çok ağır, medikal tedaviden fayda görmemiş hastalara cerrahi önerilmekte, gecikmiş bir cerrahi sonrası da yüksek mortalite oranları gözlemlenmektedir. Son zamanlarda ekokardiografide sağ ventrikül disfonksiyonu gösteren, hemodinamik olarak stabil hastalarda pulmoner embolektominin ilk tedavi seçeneği olmasına artan bir ilgi vardır. Kısa zamanda şoka girecek olan bu hastalarda erken cerrahi ile iyi sonuçlar bildirilmiştir^(17, 21).

Başarısız Trombolitik Tedavisi

Meneveau⁽²²⁾, trombolitik tedavisinden fayda görmemiş masif PE hastalarında, cerrahi embolektomi hastane-içi sonuçlarının, trombolitik tedavisi tekrarına göre daha iyi olduğunu belirtmiştir. Her ne kadar majör kanama riski her iki grup için benzer olsa da, trombolitik tedavisinde görülen tüm kanamaların ölümcül seyrettiği rapor edilmiştir. Başka çalışmalar ile de masif PE'de başarılı cerrahi tedavi stratejisinin medikal tedavi ile karşılaştırıldığında, düşük mortalite oranı, az hemorajik olay ve nöks tromboz ile sonuçlandığı bildirilmiştir⁽¹³⁾.

Eşlik Eden Kardiyak Patoloji

Ekokardiografi ile tespit edilen sağ kalpteki serbest trombus, PFO ya da ASD varlığı da cerrahi embolektomi endikasyonudur. Sağ kalpteki serbest trombus varlığı yüksek oranda morbidite ve mortaliteye yol açar. Özellikle PFO içinde yer alan paradoksal PE acil ameliyat endikasyonu demektir (Resim 2).

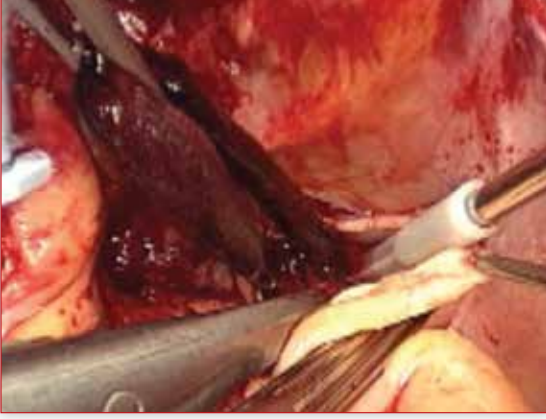
Serebrovasküler Hadise (İskemik veya Hemorajik)

Masif PE sonucu ağır hasta olan iskemik ya da hemorajik stroke hastaları, alternatif başka bir tedavinin olmadığı durumlarda pulmoner embolektomiden fayda görebilirler⁽²³⁾. Azaltılmış kardiopulmoner bypass süresi, sağ ventrikül disfonksiyonlarının geri dönmesi ile antikoagülasyonun erken kesilmesi ve inferior vena kava'ya filtre takılması ile bu hastalarda başarılı sonuçlar bildirilmiştir⁽²⁴⁾.

Kontraendikasyonlar

Pulmoner embolektomi, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda akut hadise olduğunda, sağ kalp yetmezliği ve durdurulamaz pulmoner kanamada kontraendikedir (Tablo 2)⁽²⁵⁾. KPB sırasında heparinizasyona bağlı artmış kanama riski olduğundan, gastrointestinal sistem ya da bir başka cerrahi alandaki aktif kanamalı hasta da bir diğer kontraendikasyondur. Bununla beraber, stroke geçirmiş fatal PE

Resim 3. Forseps yardımı ile sol ana pulmoner arterden çıkartılan akut trombüsün intraoperatif görünümü.



hastasında, yaşam kurtarıcı embolektomi bir başka tedavi olasılığı yok ise uygulanabilir⁽²³⁾.

Başarısız trombolitik sonrası akut masif PE tedavisi kesin değildir. Cerrahi embolektomi hakkında anlaşılabilir endişeler olmakla beraber, Meneveau⁽²²⁾, trombolitik tedavinin cerrahi için mutlak kontraendikasyon olmadığını göstermiştir. Başarısız trombolitik sonrası cerrahi embolektomi, trombolitiği tekrar etmek ile kıyaslandığında daha az mortalite ve nüks PE sonuçları ile daha iyidir.

Cerrahi Teknik ve Komplikasyonlar

Intraoperatif TOE kullanarak, PFO ya da ASD gibi intrakardiyak patoloji varlığı araştırılmalıdır. Sternotomi ve kardiyopulmoner bypass altında hastanın önce sol ana pulmoner arterine arteriotomi yapılır. Disektör ve forseps kullanılarak trombüsler çıkartılır (Resim 3). Fogarty kateter kullanımı, ince duvarlı arter dallarını yaralayacağından pek önerilmez. Daha sonra aynı işlem sağ ana pulmoner artere yapılır. Embolektomi sonrası hasta, KPB'dan çıkarılır.

Postoperatif Tedavi

Cerrahi embolektomi sonrası ileri sağ ventrikül yetmezliği olan hastalarda mekanik destek sistemleri ihtiyacı olabilir. Preoperatif hemodinamik bozukluk nedeni ile postoperatif böbrek yetmezlikleri ve iskemik beyin hasarı görülebilir.

Postoperatif 6.saatte, aşırı bir kanama yok ise, heparin ile antikoagülasyon başlanır, oral vitamin K antagonistleri ile INR 2-3 olacak şekilde devam edilir. Uzun dönem antikoagülasyon şu durumlarda gerekir: 1) tedavinin kesilmesi ile nüks riski var ise; 2) tedavi sırasında kanama riski var ise; 3) hasta tercihi.

Cerrahi Sonuçlar

Kesin tanı ve tedavisi yapılmayan akut PE sıkça ölümcül sonuçlanır. Masif ve sub-masif PE de ilk 6 saatte %60'a varan mortalite oranları görülür⁽¹⁾. Stein⁽²⁾ tarafından yapılan sistematik bir tarama çalışmasında, pulmoner embolektomi öncesi kardiyak arrest olan hastalarda mortalite oranları, olmayanlara göre 3 kat fazla bulunmuştur. Hastaların birçoğu cerrahi öncesi kritik olmasına rağmen, cerrahi mortalite son yıllarda azalmıştır. Kadner⁽¹³⁾ tanı, tedavi ve postoperatif bakımda multidisipliner bir yaklaşımla %8'lik 30-günlük mortalite bildirmiştir.

Masif PE'de medikal tedavinin cerrahi ile karşılaştırıldığı çalışma sayısı azdır. İki retrospektif çalışmada cerrahi embolektomi ile trombolitik tedavi karşılaştırıldığında, cerrahi olan hastalarda daha az mortalite ve nüks PE görüldüğü ortaya konmuştur. Gulba, masif PE ve şoktaki 13 hastada %23 mortalite rapor etmişken, cerrahi olmamış 24 hastada ise bu oranı %33 gözlemlemiştir. Nüks PE oranları ise aynı hastalarda sırasıyla %15 ve 25 olmuştur. Benzer şekilde cerrahi olan hastalarda daha düşük mortalite (%7 vs 38) ve nüks PE (%0 vs 35) belirtilmiştir^(7, 19). Cerrahi lehine bildirilen bu küçük seriler ile genel bir sonuç çıkarmak yanlış olabilir. Her ne kadar prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç olsa da, böyle bir çalışmanın zorluğu da açıktır.

Cerrahi yayınlara bakıldığında, erken cerrahi girişimin önemi vurgulanmaktadır. Son zamanlarda ekokardiografide orta-ağır sağ ventrikül disfonksiyonu olan hemodinamik olarak stabil hastalarda cerrahi embolektomi daha sıkça kullanılmaya başlanmıştır^(1, 11).

Sonuç olarak, cerrahi tekniklerin gelişmesi ve teşhis, risk değerlendirmesi ve perioperatif bakımda multidisipliner yaklaşımlar ile cerrahi embolektomi sonrası görülen mortalite azalmıştır. Eskiden genel durumu ağır başarısız trombolitik tedavi alan hastalara yapılan pulmoner embolektomi ameliyatı artık günümüzde ekokardiografide sağ ventrikül disfonksiyonu olan hemodinamik bozukluğu olmayan hastalara uygulanmaya başlanmıştır.

PULMONER ENDARTEREKTOMİ

KTEPH; pulmoner vasküler yatakta organize akut olmayan trombüs varlığında, ortalama pulmoner arter basıncın (mPAB) 25 mmHg'dan fazla olması olarak tanımlanır. Pulmoner endarterektomi (PEA) bu hastalığın tek tedavisidir. Pulmoner endarterektomi ile çıkartılan kronik organize trombüs pulmoner embolektomiden farklıdır (Resim 4).

KTEPH Hastasının Değerlendirilmesi

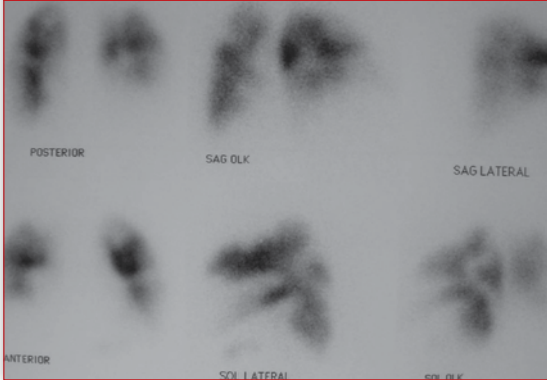
KTEPH hastalığının tanı değerlendirmesi 4 nedenle önemlidir⁽²⁶⁾: (1) kronik tromboembolik hastalığın pulmoner hipertansiyon (PH) nedeni olduğunun ortaya

Resim 4. Akut trombus ve kronik organize trombus.

Akut pulmoner embolektomi materyali-
taze trombuslar



Pulmoner endarterektomi materyali-
kronik organize trombuslar

Resim 5. KTEPH hastasının Ventilasyon-Perfüzyon sintigrafisi. Ventilasyonu normal olan hastada perfüzyonda birden çok segmental defektler görülmektedir.

konması ve hemodinamik etkisinin hesaplanması, (2) hastalığın cerrahi ulaşılabilir hastalık olduğunun tanımlanması, (3) hastanın cerrahi sonrası hemodinamik ve semptomatik fayda görmesinin hesaplanması ve (4) PEA cerrahisinin kısa ve geç dönem sonuçlarını etkileyecek komorbid durumların değerlendirilmesi.

Açıklanamamış PH hastalarında KTEPH varlığı, hastalığın cerrahi ile tedavi edilmesi mümkün olduğundan araştırılmalıdır. Yıllar içerisinde PH tanısı için birçok yeni kriterler ortaya konmuştur. Tüm bunlar içinde değişmeyen tek Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisidir (VQ) (31). İlerlemiş bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntülemelerine (MRI) rağmen, KTEPH'in taramasında VQ ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir⁽²⁷⁾.

Preoperatif Değerlendirme

Hastaların PEA ameliyatına uygun olup olmadığına karar vermek için ilk önce KTEPH tanısının konması

gereklidir. Bu nedenle V/Q sintigrafisi ile tanısı konan hastalarda operabilite değerlendirilmesi yapılır (Resim 5). Aşağıdaki tetkikler rutin olarak kullanılır.

Transtorasik Ekokardiografi

Özellikle PFO varlığı ve sağ kalp yetmezlik bulguları ile eşlik eden bir kardiyak patoloji varlığını ortaya koyar.

Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi

Son kuşak helikal BT-anjiyolar KTEPH tanısını koymada karar verdirici olmaktadır. Bilgisayarlı Tomografi pulmoner anjiyografide (BTPA), kronik tromboembolinin görüldüğü arter segmentleri ile eşlik eden bronşiyal arter hipertrofisi ve kollateral sirkülasyonda BT'lerde görülür (Resim 6).

KTEPH hastalarının değerlendirilmesinde BTPA'nın önemli bir rolü olmakla beraber iki şeyi akıldan çıkarmamak gerekir: BTPA tek başına KTEPH'in ayırıcı tanısında yeterli değildir; BT'de bulunan kronik pıhtılar da KTEPH tanısını onaylamaz.

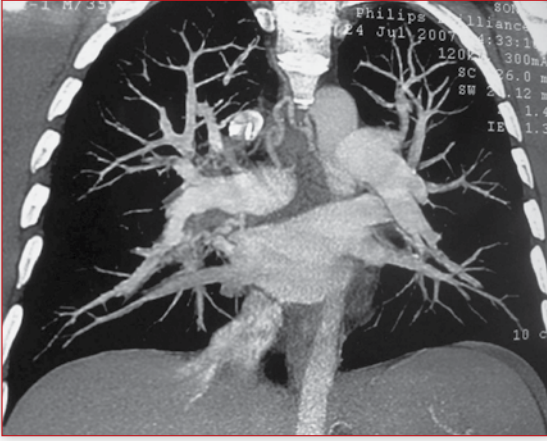
Pulmoner Anjiyografi

KTEPH hastalarının değerlendirilmesinde pulmoner anjiyografi (konvansiyonel ya da DSA-digital subtraction angiography) altın standart olma özelliğini korumaktadır⁽²⁶⁾. Vasküler webler, şerit şeklinde daralmalar, intimal düzensizlikler, kese tarzı boşluklar, damarda ani kesilme ve pulmoner arterde proksimal tıkanıklık KTEPH'deki anjiyografik bulgulardır.

Sağ Kalp Kateterizasyonu

Bu tetkikin amacı başta KTEPH tanısını desteklemek ve post-kapiller PH varlığını ekarte etmektir. KTEPH

Resim 6. BT anjiyografide görülen proksimal pulmoner arter duvarında kalınlaşma ve bronşiyal kollateral bulgusu.



tanısı alan bir hastada, ameliyat öncesi ölçülen PVR değerinin pulmoner endarterektomi sonrası %50'den fazla düşme olması beklenir. Bunun olmayacağı vakalarda hemodinamik ve radyolojik uyumsuzluk var demektir ve bu hastalar ameliyata uygun hasta değildir.

Yukarıda belirtilen diyagnostik girişimler KTEPH tanısı ve cerrahi endikasyonu koymak için önemlidir. KTEPH tanısı konmuş hasta en kısa zamanda bir Pulmoner Arterial Hipertansiyon (PAH) ünitesinin olduğu ve PAH hastalarının multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirildiği merkeze refere edilmelidir. Pulmoner endarterektomi ameliyatı ise kesinlikle bu konuda tecrübe sahibi cerrah veya ekiple ile tartışılmalıdır.

KTEPH Hastalığına Cerrahi Yaklaşım

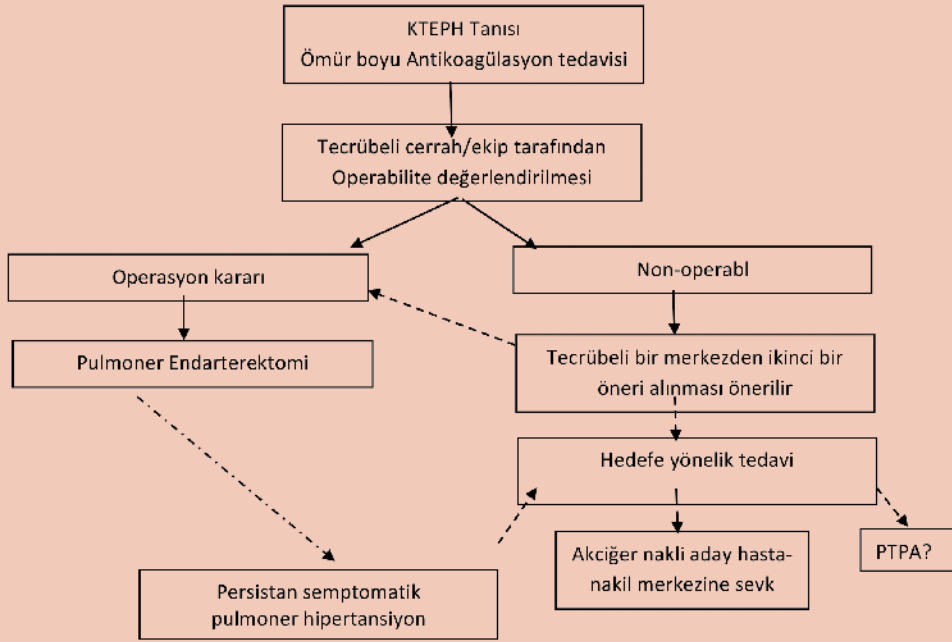
KTEPH tanısı şüphelendiğinde veya tanı konulduğunda tüm hastaların pulmoner endarterektomi (PEA) ameliyatı için tecrübeli bir cerrah/ekibe yönlendirilmesi gerekir^(27,28) (Tablo 3). Cerrahiye aday hastalarda cerrahi ile ulaşılabilen kronik trombüslerin olması gerekir. Cerrahi ile ulaşılabilen trombüs tanımı cerrahın tecrübesine bağlıdır⁽²⁶⁾. Kronik trombüsün yerinin yanı sıra, damar obstrüksiyonun alanı ve hemodinamik etkilerinin de gözönünde bulundurulması gerekmektedir. Proksimal organize trombüs hastaları ideal PEA hastalarıdır ve bu hastalarda postoperatif dönemde PVR dramatik azaldığından en fazla hemodinamik fayda gören hasta bu gruptur (Resim 7)⁽²⁹⁾. Pulmoner endarterektomi ameliyatı olan hastaların çoğunluğunda PVR >300 dyn/s/cm⁻⁵ tir. Bu hastalarda ilerleyen sağ kalp yetmezliğinden hastaları kurtarmak için hemodinamik nedenler ile ameliyat önerilir. Preoperatif PVR >1000 dyn/s/cm⁻⁵ olan hastalarda yüksek mortalite olmasına rağmen, bu yüksek PVR değeri cerrahiye bir kontraendikasyon oluşturmaz⁽²⁹⁾.

İstirahatte normal hemodinamik ölçümleri olan (pulmoner hipertansiyonu olmayan) hastalarda, egzersiz ile PH oluşur ve BTPA'da en az bir ana pulmoner arterde önemli tıkanıklığa yol açan trombüs var ise bu hastalarda artmış ölü boşluk ventilasyon nedeni oluşan solunum sıkıntısını ortadan kaldırmak için respiratuar sebepler ile cerrahi uygulanır⁽³⁰⁾. Üçüncü hasta grubu ise etkin en az 3 aylık antikoagülasyon tedaviye rağmen BT pulmoner anjiyografide kronik trombüsleri olan ve PH gelişmemiş hastalardır. Bu grupta ilerleyen zamanda gelişebilen ve persistan PH'in en önemli sebebi olan distal vaskülopati gelişmeden hastaların profilaktik pulmoner endarterektomi olmaları gerekmektedir⁽²⁹⁾.

KTEPH hastalarındaki komorbid durumlar ameliyat adayı hastaların kar-zarar analizleri yapılırken dikkat edilmelidir. KTEPH'e eşlik eden koroner arter hastalığı veya kalp kapağı hastalığı olan hastalara aynı seansa kardiak operasyonları yapılabilir⁽³¹⁾. Altta yatan KOAH gibi akciğer parenkim hastalığı olanlarda ise endarterektomi ile reperfüzyon sağlanacak akciğer bölgeleri varlığı reperfüzyon sonrası V/Q uyumsuzluğunu arttırarak hipoksemiye kötüleştirceğinden cerrahiye kontraendikasyon oluşturur. Bu hastalarda postoperatif dönemde uzamış mekanik ventilasyon ihtiyacı olacağından, başarılı cerrahiye rağmen semptomlarda belirgin bir düzelme görülmez⁽³²⁾. Erken postoperatif dönemde karaciğer ve böbrek yetmezlikleri görülebilir fakat bunlar PH ve sağ ventriküler yetmezliğin düzeltilmesi ile düzelirler. İleri yaş cerrahi riskleri arttırılmakla beraber kontraendikasyon oluşturmaz⁽³³⁾.

Pulmoner Endarterektomi

Pulmoner endarterektomi (PEA) pulmoner arterlerden obstrüktif ve adhesif kronik tromboembolik lezyonların çıkarılmasıdır ve KTEPH hastalığının en iyi tedavi seçeneğidir⁽³⁴⁾. 1960'lı yıllardaki ilk denemelerden sonra özellikle son 30 yıldaki değişiklikler ile şu anda PEA cerrahisi prensipleri tamamı ile belli olmuş ve başarı sağlanmıştır⁽³⁴⁻³⁸⁾. Cerrahi insizyon sternotomi olmalıdır. İki vena kava ve aortadan yapılan kanülasyonları takiben hasta kardiyopulmoner bypassa girer. Vücut sıcaklığı 20°C'ye düşürülürken hastanın sağ superior pulmoner ven ve ana pulmoner arter vent kanülleri ile kardiyopleji kanülü yerleştirilir. KTEPH hastalarında var olan bronşiyal kollateral sirkülasyon endarterektomi sırasında cerrahi sahaya geri-kanamaya yol açacağından, cerrahi sahanın temizliği için derin hipotermi ve total sirkülatuar arrest tekniği kullanılır. Endarterektomi arter proksimalinden trombotik materyal ile pulmoner arterin intimasının diseksiyonu ile başlanır. Bu diseksiyon arterin lobar ve sublobar dallarına kadar devam ederek distal yaktan bir kuyruk gibi trombotik parça çıkarılır. Sağ

Tablo 3. KTEPH tedavi algoritmi.

KTEPH tanısı alan tüm hastalar, aksi bir durum olmadıkça ömür boyu antikoagülasyon tedavisi almalıdırlar. KTEPH hastaları cerrahi operabilite açısından tecrübeli cerrah/ekip tarafından değerlendirilmek üzere sevk edilmelidirler. İn-operabl kabul edilen hastaların tecrübeli cerrah/ekip tarafından ikinci bir görüş alınması önerilir. Bunun nedeni operabilite tanımının subjektif ve merkez tecrübesine bağlı olmasıdır. Non-operabl ya da pulmoner endarterektomi sonrası devam eden PH hastalarında PH odaklı medikal tedavi önerilir. Akciğer nakli ya da perkütan transluminal pulmoner anjioplasti diğer tedavi alternatifleridir. PTPA: perkütan transluminal pulmoner anjioplasti; PH: Pulmoner Hipertansiyon.

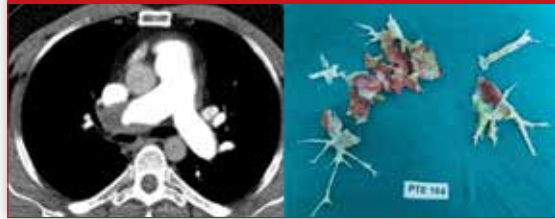
ve sol pulmoner arterlere yapılan endarterektomiyi takiben hasta normal vücut ısısına çıkartılır. Takiben kardiyopulmoner bypass sonlandırılır.

Ameliyatta çıkartılan cerrahi spesimen için Jamieson sınıflandırılması kullanılır⁽²⁹⁾. Buna göre 4 tip endarterektomi materyali vardır. Tip I: ana pulmoner arterlerde arterlerde taze trombus (Resim 7); Tip II: segmental arter proksimalinde görülen intimal kalınlaşma ve organize trombus (Resim 8); Tip III: segmental arter distalinde görülen intimal kalınlaşma ve fibrozis (Resim 9); Tip IV: intraluminal hastalık olmayan distal arteriolar vaskülopati hastaları (Resim 10), bu hastalarda tipik kuyruk yerine pantolon gibi endarterektomi spesimeni çıkar ve bu hastalar PEA yerine akciğer nakli aday hastalarıdır.

Cerrahi mortalite merkezlerin tecrübesi ile doğru orantılıdır ve günümüzde %2.2-11.4 arasında mortalite ile ameliyatlarda yapılmaktadır⁽²⁶⁾. Tecrübesi çok olan merkezlerde mortalite düşük olmaktadır. PVR değerleri 1000 dyn/s/cm⁵ten az olan hastalar düşük riskli hasta olarak tanımlanmaktadır⁽²⁹⁾. Endarterektomiye takiben PVR değeri 500 dyn/s/cm⁵ altına düşen hastalarda mortalite % 0.9'lara kadar düşmektedir⁽²⁹⁾.

Ameliyat sonrası birçok hastada kısa-ve uzun dönem hemodinamik iyileşme görülür. Erken postoperatif dö-

Resim 7. Tip I KTEPH hastasının BT pulmoner anjiyografi ve pulmoner andarterektomi materyali. (sağ) BTPA'da sağ ana pulmoner arter düzeyinde totale yakın oklüzyon ve sol ana pulmoner arter damar duvarında kalınlaşma bulgusu.



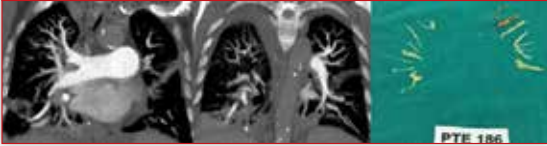
nemde azalmış PVR artmış kardiyak debi ilk gözlenen bulgudur. Opere olmuş hastaların uzun dönem sonuçlarına bakıldığında, hastaların yaşam kaliteleri ve fonksiyonlarındaki iyileşmenin devam ettiği görülmüştür^(39,40).

Pulmoner endarterektomi ameliyatının kendine has iki komplikasyonu vardır: Kalıcı pulmoner hipertansiyon ve reperfüzyon akciğer hasarı. Pulmoner endarterektomi sonrası hastaların %5-33'ünde persistan kalıcı pulmoner hipertansiyon devam edebilir^(41, 42). Bunun nedeni yetersiz ameliyat veya önemli distal vaskülopati varlığıdır. Erken postoperatif dönemde bu iki komplikasyon beraber görülebilir ve mortalitenin en sık sebe-

Resim 8. Tip II KTEPH hastasının BT pulmoner anjiyografi ve pulmoner endarterektomi materyali. (sağ) BTPA'da sağ intralobar arter düzeyinde ve sol alt lob arter orifisinde lobar düzeyde oklüzyon görülmekte.



Resim 9. Tip III KTEPH hastasının BT pulmoner anjiyografi ve pulmoner endarterektomi materyali. BTPA'da pulmoner arter sublobar segmentlerde oklüzyon görülmekte.

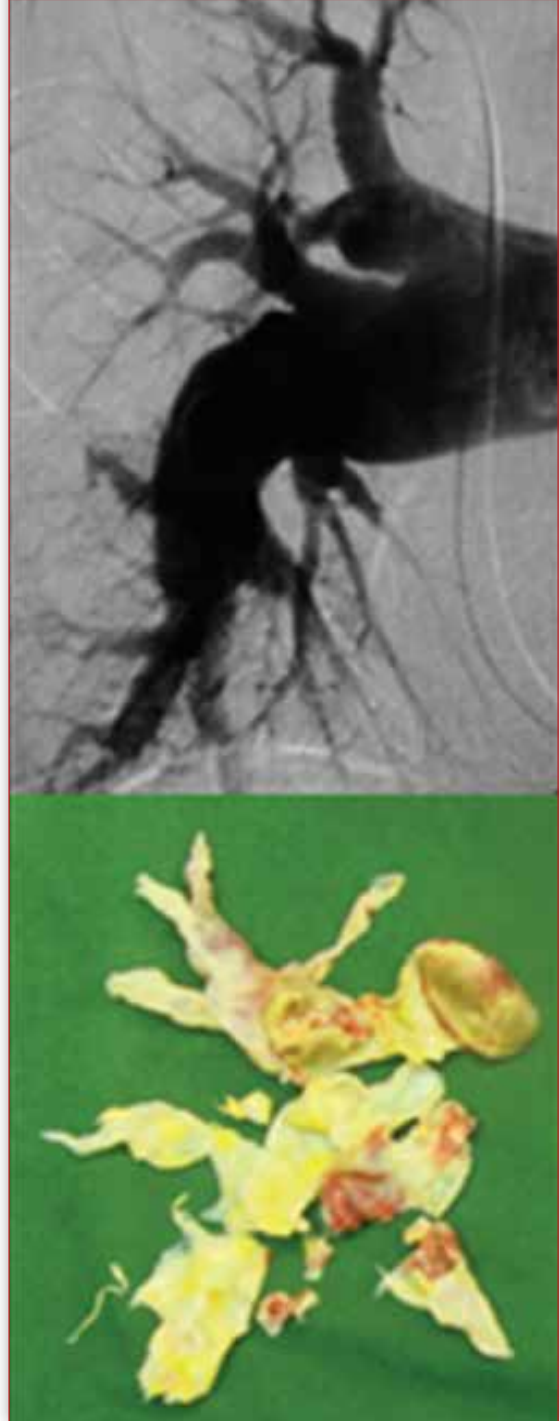


bini oluşturur. Ekstrakorporeal membran oksijenasyon (ECMO) desteği ile bu hastalar tedavi edilebilir. Venarterial ECMO hemodinamik bozukluğu olan hastalarda endike iken, Venovenöz ECMO ise sadece hipoksinin olduğu durumlarda kullanılır⁽²⁷⁾. ECMO oluşan diğer komplikasyonların tedavisinde de kullanılabilir. Endarterektomi sonrası gelişen yaşamı tehdit edici masif hemoptizi sonrası da akciğerleri korumak amacı ile ECMO kullanılması önerilmiştir⁽⁴³⁾. Bunların dışında kardiyotorasik cerrahinin tüm olası komplikasyonları PEA sonrası görülebilir. Mediastinal kanama, pnömoni, yara enfeksiyonları, atriyal aritmiler, delirium ile rekürren, larinjeal ve frenik sinir yaralanmaları sayılabilir.

Klinik Tecrübe

Eylül 2009'da kliniğimizde ilk PEA ameliyatı yapılmış ve Mart 2015 itibarı ile bu ameliyat sayısı 250'yi aşmıştır*. En geç hastamız 7 yaşında en yaşlı hastamız ise 78 yaşında idi. Ameliyatların erken ve geç dönem sonuçları yüz güldürücüdür⁽³⁸⁾. İlk 100 vakada %14'lerde olan mortalite son 50 vakada %6'lara düşmüştür. Artmış ekip tecrübesi ve doğru hasta seçimi ile bu mortalitenin %2-3 seviyelere düşmesi beklenmektedir. Kendi hasta grubumuzda literatürde nadir bildirilmiş kist hidatid, Takayasu arterit ve Behçet Hastalığı nedeni ile PEA yaptığımız hastalarda bulunmaktadır. Toplam 10 hastaya post-operatif dönemde ECMO desteği sağlanmış ve 4 hasta taburcu edilmiştir. Pulmoner endarterektomi sonrası devam eden 'persistan pulmoner hipertansiyon' olgularında ise yeni endikasyon almış Riociguat ilacı iki hastada başlanmıştır⁽⁴⁴⁾.

Resim 10. Tip IV KTEPH spesimeni; tipik kuyruk yerine pantolon gibi endarterektomi sepesimeni.



SONUÇ

KTEPH önemli morbidite ve mortaliteye yol açan bir hastalıktır. Hastalığa özgü semptom ve bulguların olmaması tanıyı koymada gecikmeye yol açmaktadır. Hastalarda pulmoner emboli öyküsünün olmaması da geç tanı koymadaki diğer bir etkidir. KTEPH tedavisi

Pulmoner endarterektomi cerrahisidir. Cerrahi sonrası hastanın hemodinamik parametrelerinde düzelme ve sağ kalımda ameliyat olmayan hastalara göre anlamlı artış sağlanmaktadır. KTEPH hastalarının en kısa zamanda tecrübeli cerrah/ekip ile tartışılması veya bu merkezlere gönderilmesi sağ kalım ve azalmış mortalite için zaruridir. Mortaliteyi arttıran unsurlar PVR>1000 dyn/s/cm⁻⁵ olması, majör komorbid durumlar ve PEA ile reperfüze olacak alanların olduğu ağır akciğer hastalıklarıdır. İleri yaş kontraendike olmamakla beraber, kötü sonuçlar için bir risk faktörüdür. PEA sonrası yüksek mortalite PVR 500 dyn/s/cm⁻⁵ altına düşmeyen hastalarda görülür. Ameliyat öncesi iyi hasta seçimi ile PEA'dan fayda görmeyecek distal vaskülopatisi olan hastalar belirlenmelidir. PAH-özgü ilaç kullanımı pulmoner endarterektomi adayı olmayan veya postoperatif dönemde devam eden kalıcı persistan PH hastalarında kullanılmalıdır. PEA adayı hastalarda kesinlikle bu tür ilaçların kullanılmaması gerekir.

*. Bölüm yazarı bu ameliyatları Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Dr. Serpil Taş ve Dr. Mehmed Yanartaş'tan oluşan cerrahi ekip ile birlikte yapmaktadır.

KAYNAKLAR

1. He C, Von Segesser LK, Kappetein PA, Mestres CA, Smith JA, Choong CK. Acute pulmonary embolectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43: 1087-95.
2. Stein PD, Alnas M, Beemath A, Patel NR. Outcome of pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 421-3.
3. Cooley DA, Beall AC Jr. Embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 126: 805-10.
4. Clarke DB, Abrams LD. Pulmonary embolectomy with venous inflow-occlusion. *Lancet* 1972; 1: 767-9.
5. Meyer G, Tamisier D, Sors H, Stern M, Vouhe P, Makowski S, et al. Pulmonary embolectomy: a 20-year experience at one center. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 232-6.
6. Stulz P, Schlapfer R, Feer R, Habicht J, Gradel E. Decision making in the surgical treatment of massive pulmonary embolism. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 188-93.
7. Gulba DC, Schmid C, Borst HG, Lichtlen P, Dietz R, Luft FC. Medical compared with surgical treatment for massive pulmonary embolism. *Lancet* 1994; 343: 576-7.
8. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002; 105: 1416-9.
9. Yalamanchili K, Fleisher AG, Lehrman SG, Axelrod HI, Lafaro RJ, Sarabu MR, et al. Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 819-23; discussion 823.
10. Sukhija R, Aronow WS, Lee J, Kakar P, McClung JA, Levy JA, et al. Association of right ventricular dysfunction with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism and reduction in mortality in patients with right ventricular dysfunction by pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol* 2005; 95: 695-6.
11. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1018-23.
12. Spagnolo S, Grasso MA, Tesler UF. Retrograde pulmonary perfusion improves results in pulmonary embolectomy for massive pulmonary embolism. *Tex Heart Inst J* 2006; 33: 473-6.
13. Kadner A, Schmidli J, Schonhoff F, Krahenbuhl E, Immer F, Carrel T, et al. Excellent outcome after surgical treatment of massive pulmonary embolism in critically ill patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 448-51.
14. Carvalho EM, Macedo FI, Panos AL, Ricci M, Salerno TA. Pulmonary embolectomy: recommendation for early surgical intervention. *J Card Surg* 2010; 25: 261-6.
15. Vohra HA, Whistance RN, Mattam K, Kaarne M, Haw MP, Barlow CW, et al. Early and late clinical outcomes of pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1747-52.
16. Fukuda I, Taniguchi S, Fukui K, Minakawa M, Daitoku K, Suzuki Y. Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 728-32.
17. Zarrabi K, Zolghadrasli A, Ostovan MA, Azimifar A. Short-term results of retrograde pulmonary embolectomy in massive and submassive pulmonary embolism: a single-center study of 30 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 890-3.
18. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines ESCCfP. 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.
19. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legale P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 1043-50.
20. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: e419S-94S.
21. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1018-23.
22. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legale P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful

- ful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. Chest* 2006; 129: 1043-50.
23. Fukuda I, Fukui K, Minakawa M, Koyama M, Ichinoseki I, Suzuki Y. Rescue surgical embolectomy for fatal pulmonary embolism in patient with intracranial hemorrhage. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 735-7.
 24. Stein PD, Alnas M, Beemath A, Patel NR. Outcome of pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 421-3.
 25. Fukuda I, Taniguchi S. Embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: from Trendelenburg's procedure to the contemporary surgical approach. *Surg Today* 2011; 41: 1-6.
 26. Marshall PS, Kerr KM, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2013; 34: 779-97.
 27. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl 25): D92-9.
 28. 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): S54-60.
 29. 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: 97-103.
 30. 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: 347-52.
 31. 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.
 32. Kunihara T, Gerdts J, Groesdonk H, Sata F, Langer F, Tscholl D, et al. Predictors of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 154-61.
 33. Berman M, Hardman G, Sharples L, Pepke-Zaba J, Sheares K, Tsui S, et al. Pulmonary endarterectomy: outcomes in patients >70. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: e154-60.
 34. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, Kerr K, Kim N, Klepetko W, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41: 735-42.
 35. Daily PO, Auger WR. Historical perspective: surgery for chronic thromboembolic disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11: 143-51.
 36. Winkler MH, Rohrer CH, Ratty SC, Jamieson S, Dembitsky W, Moser K, et al. Techniques of profound hypothermia and circulatory arrest for pulmonary thromboendarterectomy. *J Extra Corp Tech* 1990; 22: 57-60.
 37. Madani MM, Jamieson SW. Technical advances of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18: 243-9.
 38. Yıldızeli B, Taş S, Yanartaş M, Caymaz C, Mutlu B, Karakurt S, et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44: e219-27; discussion e227.
 39. Ishida K, Masuda M, Tanabe N, Matsumiya G, Tatsumi K, Nakajima N. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 321-6.
 40. Oh SJ, Bok JS, Hwang HY, Kim KH, Kim KB, Ahn H. Clinical outcomes of thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: 12-year experience. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 46: 41-8.
 41. 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 Cardiovasc Surg* 2011; 141: 383-7.
 42. Kepez A, Sunbul M, Kivrak T, Eroglu E, Ozben B, Yıldızeli B, et al. Evaluation of improvement in exercise capacity after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: correlation with echocardiographic parameters. *Thorac Cardiovasc Surg* 2013 Surg 2014; 62: 60-5.
 43. Yıldızeli B, Arslan Ö, Taş S, Eldem B, Aksoy E, Koçak T, et al. Management of massive pulmonary hemorrhage following pulmonary endarterectomy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62: 89-91.
 44. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319-29.