

# Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon: Tanısı, tıbbi tedavisi ve takibi



*Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnosis, medical therapy and monitoring*

Zehra Gölbaşı

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

## ÖZET

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), akut ve yineleyen pulmoner emboliler ve bunların organize olması sonucu büyük pulmoner arterlerin obstrüksiyonu ile oluşur. Hastaların %50'den fazlasında klinik olarak belirti veren akut pulmoner emboli atağının bulunmayışı sebebiyle KTEPH tanısı zor olabilir. KTEPH'nun tespitinde ventilasyonla uyumsuz segmental perfüzyon defekti bulunan akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi en iyi tanı aracıdır. KTEPH'lu hastaların tedavisinde pulmoner endarterektomi (PEA) en iyi tedavi seçeneği olarak görülmeyle birlikte, hastaların önemli bir bölümünde yapılamaz. KTEPH'lu hastaların bazı alt gruplarında tıbbi tedavi giderek daha artan oranda kullanılmaktadır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Özel Sayı 2; 56-60*)

**Anahtar kelimeler:** Pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

## ABSTRACT

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is caused by obstruction of the large pulmonary arteries by acute and recurrent pulmonary emboli with subsequent organization of these blood clots. Because of a lack of clinically evident acute-pulmonary embolism episodes in >50% of patients, the diagnosis of CTEPH can be difficult. Lung ventilation/perfusion scintigraphy showing segmentary mismatched perfusion defects is the best diagnostic tool to detect CTEPH. Although pulmonary endarterectomy is considered the treatment of choice for patients with CTEPH, it can not be performed in a substantial proportion of patients. Medical therapies have been increasingly used in subcategories of CTEPH patients. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Suppl 2; 56-60*)

**Key words:** Pulmonary embolism, pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension

## Giriş

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ciddi pulmoner hipertansiyon sebeplerinden birisidir ve önemli morbidite ve mortaliteye sahiptir. Pulmoner arteriyel sistemin tromboembolik tutulumu söz konusudur ve pulmoner endarterektomi (PEA) ile iyileşme potansiyeli taşınması ayırıcı tanının önemini artırmaktadır. Tedavisiz kaldığında sağ ventrikül disfonksiyonuna ve ölüme sebep olabilir (1).

Akut pulmoner emboli atağı geçiren hastaların %20-40'nda 1 saat içinde hemodinamik yetmezlik ve ölüm oluşur (2). Yaşayanlarda ya lokal fibrinolitik aktivite ile pıhtının tümüyle erimesi ya da küçük bir bölümünde ise bu gerçekleşmeyerek pulmoner arter içerisinde pıhtının organize olması söz konusudur. Anormal fibrinolizis ya da pulmoner endotelial patoloji sorumlu olabilir de neden hastaların küçük bir bölümünde

pulmoner embolinin erimediği tam olarak bilinmemektedir (3). Akut pulmoner emboli sonrasında KTEPH gelişmesi insidansı 0.5-3.8 olarak bildirilmektedir (4, 5). Ancak KTEPH'lu hastaların %50'den fazlasında (6) klinik olarak belirti veren akut pulmoner emboli öyküsünün bulunmaması hastalığın gerçek insidans ve prevalansını belirlemeyi güçleştirmektedir.

KTEPH'lu hastalarda pulmoner vasküler yatağın iki farklı bölümü olduğu ileri sürülmektedir (7). Buna göre pulmoner arterde oluşan persistan tıkanıklık pulmoner arter basıncının yükselmesine ve tromboembolik tıkanıklıktan korunan damar bölgelerinde yüzey geriliminin artmasına sebep olur. Açık arterler pulmoner hipertansiyonun etkileri ile karşılaştığı için bu bölümlerde yapısal değişiklikler görülürken, tıkalı arterlerin distal bölümleri tümüyle normal kalabilmektedir. KTEPH'da başlatıcı olayın akut pulmoner emboli olduğu ancak pulmoner hipertansiyonun ilerlemesinde küçük damarlarda oluşan pulmoner vaskü-

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Zehra Gölbaşı, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
Tel: +90 312 306 11 70 E-posta: zgolbasi@hotmail.com

©Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com) web sayfasından ulaşılabilir.  
©Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com)  
doi:10.5152/akd.2010.132

ler yeniden şekillenmenin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Geçirilmiş splenektomi öyküsü, hidrosefali tedavisi için uygulanan ventriküloatriyal şant, miyeloproliferatif hastalıklar ve kronik inflamatuvar barsak hastalığı, osteomyelit gibi diğer kronik inflamatuvar durumların varlığında artmış KTEPH riski olduğu bildirilmektedir. Bu durumlarla KTEPH arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla birlikte kronik inflamasyon ya da enfeksiyonun rol oynayabileceği düşünülmektedir (8). Kötü prognoz için ortalama pulmoner arter basıncı eşik değeri 30 mm Hg, tanı sırasında ortalama pulmoner arter basıncı 40 mm Hg'dan fazla olan hastalar için 5 yıllık yaşam ise %30 olarak bildirilmektedir (9, 10).

KTEPH'lu hastalarda kalıtsal trombofilik durumların görülme sıklığı primer pulmoner hipertansiyon hastalarından ya da kontrol grubu bireylerinden daha fazla değildir (11, 12). Ancak artmış F VIII ve lupus antikoagülan/antifosfolipid antikoru ile KTEPH arasında ilişki saptanmıştır (11, 13). Akut pulmoner embolili hastalarda genç yaş, büyük perfüzyon defekti ve idiyopatik klinik prezentasyon KTEPH gelişimi açısından yüksek risk taşıır.

Cerrahi sonucuna göre hastalar 4 grupta değerlendirilebilir; Tip I'de santral trombüs vardır ve cerrahi mortalite %2.1, Tip II'de intimada kalınlaşma, lobar arterlerde ağ görünümü ve bantlar izlenir ve cerrahi mortalite %5.3, Tip III'de segmental ve subsegmental dallarda oklüzyon vardır ve cerrahi mortalite %5, tip IV'te ise çok distal trombüs yerleşimi vardır ve cerrahi mortalite %25 olarak bildirilmektedir (14).

## Tanı

KTEPH tanısı çeşitli sebeplerle zor olabilir. Hastalıkta semptomlar genellikle nonspesifiktir. KTEPH'lu hastalarda semptom ve bulgular diğer pulmoner hipertansiyon formlarında görülennere benzerdir ve hastalığın ciddiyetine bağlıdır. Egzersiz dispnesi, halsizlik ve fonksiyonel kapasite azlığı, egzersiz göğüs ağrısı, egzersiz ile presenkop-senkop, boyun ven dolgunluğu, güçlü sağ ventrikül vurusu, triküspit ve pulmoner yetersizlik, pulmoner akım üfürümü, hepatomegali, alt ekstremitte ödemi görülebilen semptom ve belirtiler arasında sayılabilir (15). Fizik muayene bulguları arasında sayılan ve özellikle periferik akciğer alanları üzerinde kısmen tıkalı damarların olduğu bölgelerde duyulan türbülant akım üfürümü KTEPH için patognomonik kabul edilir (16). Hastaların yaklaşık %10'unda görüldüğü bildirilmektedir. Egzersiz sırasında oluşan dispne en sık bildirilen semptomdur. Kronik pulmoner hipertansiyona bağlı sağ ventrikül disfonksiyonuna ya da major pulmoner arterlerin kronik tıkanıklığı nedeniyle önemli solunumsal ölü boşluk oluşumuna bağlı olabilir. Klinik belirti ve bulguların ortaya çıkışı tipik olarak 2 şekilde olabilir: Bunlardan ilkinde ilerleyici egzersiz dispnesi, hemoptizi ve/veya sağ kalp yetersizliği belirtileri (halsizlik, çarpıntı, senkop, ödem gibi) şeklinde ortaya çıkış, diğerinde ise tek ya da yineleyen bir pulmoner emboli atağının ardından pulmoner hipertansiyon bulgularının yerleşmesi şeklinde olabilir (17). Birçok hasta akut pulmoner emboli atağı ile KTEPH belirti ve bulgularının açıkça yerleşmesi arasında nispeten şikayetsiz "balayı dönemi" denilen

sessiz bir dönem geçirebilir. Bu dönem aylar-yıllar sürebilir ve tanıyı geciktirebilir. KTEPH tipik olarak pulmoner emboli atağını izleyebilirse de hastaların önemli bir bölümünde (%63) pulmoner emboli atağı öyküsü bulunmayabilir (6).

Sebebi açıklanamayan pulmoner hipertansiyonu olan hastalar KTEPH açısından araştırılmadığıdır. Geçirilmiş venöz tromboemboli öyküsü KTEPH şüphesini daha da artırır. Pulmoner emboli atağı sırasında sağ ventrikül disfonksiyonu ya da pulmoner hipertansiyon saptanan hastalar bu bulguların geçip geçmediğinin kontrolü açısından genellikle 6 hafta sonra ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir (18).

KTEPH'da toraks radyografisinde erken dönemde sıklıkla bulgu saptanmaz. Hastalık ilerledikçe pulmoner arterin santral bölümlerinde dilatasyon, sağ boşluklarda büyümeye bağlı olarak sağ kalp kenarının belirginleşmesi ve yan grafide retrosternal mesafenin obliterasyonu görülebilir. Perfüzyonun bozulduğu akciğer alanlarında periferik alveolar opasiteler, lineer skar benzeri lezyonlar ve lokalize plevral kalınlaşma görülebilir ve sıklıkla geçirilmiş infarktın sekeldirler (19).

Elektrokardiyografide saptanabilen bulgular hastalığa özgü değildir. Sağ ventrikül hipertrofisi, sağ aks sapması, sağ atriyal büyüme, sağ dal bloğu, ST-T değişiklikleri görülebilen bozukluklar arasında sayılabilir.

Yalnız KTEPH'u olan hastalarda solunum fonksiyon testinde önemli bozukluk saptanmamakla birlikte bazı hastalarda daha önce geçirilmiş pulmoner infarktlara bağlı olabileceği düşünülen hafif-orta dereceli restriktif değişiklikler görülebilir (20).

Hepatik konjesyon geliştiğinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülebilir. Renal kan akımında azalma ile birlikte kreatinin, kan üre azotu ve ürik asit değerlerinde yükselme oluşabilir. Arteriyel kan gazı değerlendirmesinde istirahat sırasında normal değerler saptanırken egzersiz ile PaO<sub>2</sub> değerinde düşme görülür. İstirahat sırasında hipoksi ise ciddi sağ ventrikül disfonksiyonunu ya da patent foramen ovale aracılığıyla sağdan-sola şantı düşündürür (21).

Transtoraksik ekokardiyografi pulmoner hipertansiyondan şüphe edildiğinde sıklıkla kullanılan başlangıç incelemesidir. Triküspit yetersizliği velositesi üzerinden sistolik pulmoner arter basıncı tahmini ölçümü dışında, pulmoner hipertansiyona sebep olabilecek sol kalp hastalıkları ve konjenital defektlerin belirlenmesinde de değerlidir. KTEPH 'da hastalığın düzeyine bağlı olarak sağ boşluklarda dilatasyon, sağ ventrikül disfonksiyonu, interventriküler septumun sola itilmesi ve sol ventrikül doluşunun etkilenmesi ve perikardiyal sıvı görülebilir (18). Kontrast ekokardiyografi ise patent foramen ovale aracılığıyla sağdan-sola şant varlığını göstermek konusunda yararlıdır.

Video 1-5'da (Video/hareketli görüntüleri [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com) da izlenebilir) KTEPH tanısıyla izlenen bir hastanın çeşitli ekokardiyografik pencerelerden görüntüleri yer almaktadır.

**Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi:** KTEPH'da tanısında temel incelemedir. Normal çıkan bir ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi sonucu KTEPH tanısını neredeyse tümüyle dışlar (18, 22). Ancak bildirilmiş ender KTEPH olgularında ventilasyon/perfüz-

yon sintigrafisinin normal ya da normale yakın olabilmesi nedeniyle eğer yüksek derecede klinik kuşku varsa ileri tanısal çalışma gerekli olabilir. Ventilasyonla uyumsuz bir ya da daha fazla segmental ya da büyük perfüzyon defektinin varlığı KTEPH düşündürür (23). Bu bulgular varlığında en olası tanı KTEPH olmakla birlikte pulmoner kapiller hemanjiyomatozis, pulmoner venooklüzif hastalık, pulmoner vaskülit, fibrozan mediastinit ya da pulmoner arterlerin sarkomunda da benzer bulguların görülebileceği akılda tutulmalıdır (17, 24-27). Bu nedenle vasküler anormalliği tanımlamak ve tanıyı doğrulamak için başka görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır.

**Çok kesitli bilgisayarlı tomografi:** Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi sonucu şüpheli ise ya da perfüzyon defektleri saptanmışsa çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ile pulmoner arterlerin incelenmesi gerekir. Bilgisayarlı tomografide ana, lobar ve segmental pulmoner arterlerde total obstrüksiyon, bantlar ve ağ görünümü ve intimal düzensizlik gibi KTEPH için tipik olan anjiyografik bulguların çok kaliteli görüntülerini elde etmek mümkün olur (28). KTEPH'da görülebilen diğer bulgular arasında akciğer parankiminde mozaik perfüzyon, santral pulmoner arterlerde genişleme, sağ boşluklarda genişleme, periferik skar benzeri dansiteler, sistemik arteriyel sistemden kaynaklanan mediastinal kollateral damarlar sayılabilir (29). Bilgisayarlı tomografi verileri yorumlanırken, pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda da santral pulmoner arterlerde KTEPH'ü taklit edebilecek şekilde sekonder trombüslerin gelişebileceği (30) ve inceleme modern ÇKBT ile yapılmış bile olsa normal bir sonucun operabl KTEPH varlığını dışlayabildiğine ilişkin yeterli kanıtın bulunmadığı akılda tutulmalıdır.

**Pulmoner anjiyografi:** KTEPH tanısında uzun yıllardır tanısal sürecin temel taşı pulmoner anjiyografidir. Sıklıkla, pulmoner hipertansiyonun tanısının doğrulanması, venöz pulmoner hipertansiyonun dışlanması ve hemodinamik bozukluğun derecesinin tespiti amacıyla kullanılan sağ kalp kateterizasyonu ile birlikte yapılır. Kurallara uygun yapıldığında pulmoner arter içerisindeki organize trombüsün proksimal yerleşimini ve uzanımlarını göstermede güvenli ve güvenilirdir (31). Bazı merkezlerde pulmoner anjiyografi yalnız manyetik rezonans ya da bilgisayarlı tomografinin pulmoner endarterektomi açısından yol göstericiliğinin yeterli olmadığı hastalarda kullanılmakla birlikte (32), tedavi sürecinin planlanmasında pulmoner anjiyografi genellikle gerekmektedir. Pulmoner arter boyutlarında ani değişiklik, bantlar, ağ görünümleri, cep şeklinde boşluklar, santral damarların dilatasyonu ile periferik vasküler yapıların giderek incelenmesi ve segmental tam tıkanmalar KTEPH için karakteristik bulgular arasındadır (33). Bu görüntüler akut pulmoner tromboembolide gözlenen lümen içi dolma defektinden farklıdır. KTEPH'lu hastaların çoğunda anjiyografik bulguların iki ya da daha fazlası vardır ve bilateral dağılım gösterebilir. Uygun miktar ve uygun zamanlamalı kontrast bolusu ve göğüs hareketinin en aza indirilmesi pulmoner anjiyografinin tanısal yararlılığını etkiler (31). Bazı merkezlerde hastalığın yaygınlığının olduğundan az tespitini önlemek açısından rutin olarak frontal ve lateral pozların birlikte alınması önerilmektedir.

### Tıbbi tedavi

Pulmoner endarterektomi KTEPH'da hastalığın potansiyel iyileşmesini sağlayabilen asıl tedavi seçeneğidir (34). KTEPH'lu hastalar pulmoner endarterektomi konusunda deneyimli bir cerrah tarafından değerlendirilmedikçe inoperabl kabul edilmemelidirler. Deneyimli merkezlerde düşük morbidite ve mortalite ile uygulanabilir. Ancak her şeye rağmen bazı hastalarda çeşitli sebeplerle pulmoner endarterektomi artık bir tedavi seçeneği olamayabilir. Eşlik eden çok ciddi durumların varlığı sebebiyle cerrahinin kontrendike olması ya da hastanın cerrahiye istemesi, ağırlıklı olarak distal pulmoner arterlerin tutulduğu ve çıkarılabilir trombüs miktarının az olduğu ve bu yüzden uygulanacak cerrahi girişimin pek yararlı olamayacağı düşünülüyor hastalar. Bu hasta grupları dışında tıbbi tedavinin yer bulabildiği durumlar arasında pulmoner endarterektomi öncesi köprü amaçlı kullanım ve pulmoner endarterektomi sonrası rezidüel pulmoner hipertansiyonun tedavisinin gerektiği hastalar sayılabilir.

### Konvansiyonel tıbbi tedavi

KTEPH'lu hastaların konvansiyonel tıbbi tedavisinde antikoagülan, diüretik, dijital ve kalsiyum kanal blokerleri ve oksijen yer alır. Genellikle alta yatan hastalık sürecinin ilerlemesini etkilemezler. Antikoagülanlar pulmoner embolilerin tekrarlama olasılığını azaltırlar ve hayat boyu kullanılmaları önerilir (35). Sıklıkla warfarin tercih edilir ve INR (international normalized ratio) değeri 2.5- 3.5 aralığında olacak şekilde doz ayarlaması yapılır. Trombofilisi olan hastalarda daha yüksek INR düzeyleri önerilebilir. Warfarinin tedavide trombozisi önlemede başarılı olmadığı ya da kontrendike olduğu durumlarda düşük molekül ağırlıklı heparin veya fondaparinux (faktör Xa inhibitörü) kullanılabilir (15). Diüretikler aşırı sıvı yükünün azaltılmasında etkilidirler. Kalsiyum kanal blokerleri de tedavide kullanılmakla birlikte pulmoner yatakta vazoreaktivitenin yokluğu başarıyı kısıtlar. Kronik oksijen tedavisi de hipoksinin giderilmesinde işe yarayabilir.

**Endotelin reseptör antagonistleri:** BENEFIT çalışmasında inoperabl KTEPH'lu ya da postendarterektomili rezidüel pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda nonselektif endotelin reseptör antagonisti olan bosentan kullanılmıştır (36). On altı haftalık izlemin sonunda plasebo ile karşılaştırıldığında bosentan kullanan grupta pulmoner vasküler dirençte anlamlı düşme görülürken 6 dakikalık yürüme testi, fonksiyonel kapasite ya da klinik kötüleşmeye kadar geçen süre açısından fark saptanmamış. Bosentan çalışmada 4 hafta günde 2 kez 62.5 mg, daha sonra günde 2 kez 125 mg dozunda kullanılmış.

**Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri:** İnoperabl KTEPH'lu küçük bir hasta sayısını içeren çalışmada 12 haftanın sonunda yapılan değerlendirmede sildenafil ile plasebo arasında egzersiz kapasitesi açısından fark bulunmazken, fonksiyonel kapasite ve pulmoner vasküler direnç açısından anlamlı iyileşme saptanmıştır (37). Çalışmanın açık etiketli sildenafil ile devam edilen bölümünde ise 12 aylık takip sonunda 6 dakikalık yürüme testi, aktivite ve semptom sorgulamasında, kardiyak indekste ve pulmoner vasküler dirençte iyileşme görülmüştür. Sildenafil önerilen başlangıç dozu günde 3 kez 20 mg'dır.

**Prostanoidler:** Pulmoner endarterektomi öncesi pulmoner hemodinamik durumun tıbbi tedavi ile optimizasyonunun bu cerrahi ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi iyileştirme potansiyeli taşıyabileceğine ilişkin görüşlerin yanı sıra cerrahiye geciktirebileceği ve klinik sonucu kötüleştirebileceğine ilişkin düşünceler de bulunmaktadır. Bu konu küçük çalışmalarda incelenmiş ve sonuçlar yararlı olduğu yönünde yeterince ikna edici değildir. İntravenöz epoprostenolün kullanıldığı 2 geriye dönük küçük çalışmada PEA öncesi hemodinamik verilerde düzelme görülmekle birlikte bu PEA sonrası hemodinamik verilere yansımamıştır (38, 39). İloprost inhalasyonunun etkilerinin araştırıldığı 3 küçük çalışmada ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. PEA öncesi iloprost inhalasyonunun zararlı hemodinamik etkileri olabileceğini bildiren çalışmanın (40) yanı sıra bir başka çalışmada PEA sonrası rezidüel pulmoner hipertansiyon ve bunun hemodinamik etkileri üzerine iloprost inhalasyonunun faydalı etkileri gözlenmiştir (41). Bir başka çalışma inhale iloprostun hemodinamik verilerde akut düzelme sağladığını göstermiş, bunun da KTEPH'da pulmoner hipertansiyon gelişiminde geriye dönebilen vazokonstriksiyon komponentinin varlığını desteklediği ileri sürülmüştür (42). Bir başka küçük çalışmada da inoperabl KTEPH'lu hastalarda subkutan treprostinil infüzyonunun hemodinamik veriler, fonksiyonel kapasite ve sağkalm üzerine iyileştirici etkileri saptanmıştır (43).

Pulmoner endarterektomi sonrasında uzun dönem sonuçları-na ilişkin bilgi ve bu hastaların nasıl izleneceğine ilişkin yerleşmiş bir strateji bulunmamaktadır.

## Sonuç

Sonuç olarak, KTEPH, idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyondan farklı olarak tedavinin cerrahi olduğu ve cerrahi ile iyileşme potansiyeli olan bir pulmoner hipertansiyon formudur. KTEPH'un tanı ve tedavisi bölümler arası işbirliğini gerektirir. Bilgisayarlı tomografi alanındaki ilerlemelere karşın günümüzde de tanı hala pozitif akciğer ventilasyon/perfüzyon defekti ile konur ve pulmoner anjiyografi hastalığın operabilitesinin değerlendirilmesinde önemli bir tanı aracıdır. KTEPH'lu hastalarda tıbbi tedavinin etkilerine ilişkin veriler yeterli değildir. Bu nedenle tıbbi tedavinin etkilerinin araştırıldığı, uzun dönemli güvenilir verilerin elde edileceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar çatışması:** Bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

1. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-62.
2. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17: 259-70.
3. Lang IM, Marsh JJ, Olman MA, Moser KM, Schleef RR. Parallel analysis of tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor in plasma and endothelial cells derived from patients with chronic pulmonary thromboembolism. *Circulation* 1994; 90: 706-12.
4. Pengo V, Lensing A, Prins M, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
5. Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a longterm follow-up of patients after pulmonary embolism. *Medicine* 2006; 85:253-62.
6. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-not so rare after all. *N Engl J Med* 2004; 350: 2236-8.
7. Moser KM, Braunwald NS. Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1973; 64: 29-35.
8. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 325-31.
9. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wójciak S, Sobkowicz B, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119: 818-23.
10. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-8.
11. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15: 395-9.
12. Colorio CC, Martinuzzo ME, Forastiero RR, Pombo G, Adamczuk Y, Carreras LO. Thrombophilic factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12: 427-32.
13. 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.
14. Thistlethwaite PA, Kaneko K, Madani MM, Jamieson SW. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 14: 274-82.
15. Wittine LM, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2010; 12: 131-41.
16. ZuWallack RL, Liss JP, Lahiri B. Acquired continuous murmur associated with acute pulmonary thromboembolism. *Chest* 1976; 70: 557-9.
17. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-72.
18. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99: 1325-30.
19. Woodruff WW 3rd, Hoeck BE, Chitwood WR Jr, Lysterly HK, Sabiston DC Jr, Chen JT. Radiographic findings in pulmonary hypertension from unresolved embolism. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144: 681-6.
20. Morris TA, Auger WR, Ysrael MZ, Olson LK, Channick RN, Fedullo PF, et al. Parenchymal scarring is associated with restrictive spirometric defects in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1996; 110: 399-403.
21. Kapitan KS, Buchbinder M, Wagner PD, Moser KM. Mechanisms of hypoxemia in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1149-54.
22. Fishman AJ, Moser KM, Fedullo PF. Perfusion lung scans vs pulmonary angiography in evaluation of suspected primary pulmonary hypertension. *Chest* 1983; 84: 679-83.
23. Lisbona R, Kreisman H, Novales-Diaz J, Derbekyan V. Perfusion lung scanning: differentiation of primary from thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Roentgenol* 1985; 144: 27-30.
24. Bailey CL, Channick RN, Auger WR, Fedullo PF, Kerr KM, Yung GL, et al. "High probability" perfusion lung scans in pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1974-8.



25. Rush C, Langleben D, Schlesinger RD, Stern J, Wang NS, Lamoureux E. Lung scintigraphy in pulmonary capillary hemangiomatosis: a rare disorder causing primary pulmonary hypertension. *Clin Nucl Med* 1991; 16: 913-7.
26. Kerr KM, Auger WR, Fedullo PF, Channick RH, Yi ES, Moser KM. Large vessel pulmonary arteritis mimicking chronic thromboembolic disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 367-73.
27. Kauczor HU, Schwickert HC, Mayer E, Kersjes W, Moll R, Schweden F. Pulmonary artery sarcoma mimicking chronic thromboembolic disease: computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994; 17: 185-9.
28. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2009; 71: 49-54.
29. Tardivon AA, Musset D, Maitre S, Brenot F, Dartevelle P, Simonneau G, et al. Role of CT in chronic pulmonary embolism: comparison with pulmonary angiography. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 345-52.
30. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, Golden J. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation* 1995; 91: 741-5.
31. Auger WR, Kim NH, Kerr KM, Test VJ, Fedullo PF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 255-69.
32. Fesler P, Pagnamenta A, Vachiery JL, Brimiouille S, Abdel Kafi S, Boonstra A, et al. Single arterial occlusion to locate resistance in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2003; 21: 31-6.
33. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992; 182: 393-8.
34. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin L. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011-20.
35. Auger WR, Fedullo PF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Sem Resp Crit Care Med* 2009; 30: 471-83.
36. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127-34.
37. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, et al. Longterm use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134: 229-36.
38. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 595-600.
39. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123: 338-43.
40. Kramm T, Eberle B, Krummenauer F, Guth S, Oelert H, Mayer E. Inhaled iloprost in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: effects before and after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 711-8.
41. Kramm T, Eberle B, Guth S, Mayer E. Inhaled iloprost to control residual pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 882-8.
42. Krug S, Hammerschmidt S, Pankau H, Wirtz H, Seyfarth HJ. Acute improved hemodynamics following inhaled iloprost in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration* 2008; 76: 154-9.
43. 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: 483-9.