



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SUBMASİF PULMONER TROMBOEMBOLİ TANILI  
HASTALARDA YARI DOZDA TROMBOLİTİK TEDAVİ İLE  
DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI HEPARİN TEDAVİSİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr.EMİNE SERAP YILMAZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**SAMSUN-2018**





T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SUBMASİF PULMONER TROMBOEMBOLİ TANILI  
HASTALARDA YARI DOZDA TROMBOLİTİK TEDAVİ İLE  
DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLİ HEPARİN TEDAVİSİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Emine Serap YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof.Dr.Oğuz UZUN

SAMSUN-2018

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Emine Serap Yılmaz

**Doğum Tarihi ve Yeri:** 05/08/1988-Bafra

**Öğrenim Durumu:**

Derece	Okul	Yıl
İlk/Orta	Bafra Merkez İlkokulu	1994-1999
	Bafra Cumhuriyet Ortaokulu	1999-2002
Lise	Bafra Anadolu Lisesi	2002-2006
Lisans/Yüksek Lisans	Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	2007-2013

**Görevler:**

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Araştırma Görevlisi Asistan Doktor	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	2013-halen

## **Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler**

1.Türk Toraks Derneği

2.Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği

## **Yayınlar:**

1.Akciğer Kanseri ve Gebelik-Türk Toraks Derneği 2016 Kongresi  
Bildirisi

2.Narkolepsili Bir Olgu Sunumu-Uykuder 2016 Kongresi Bildirisi

## BEYAN

“Submasif Pulmoner Tromboemboli Tanılı Hastalarda Yarı Dozda Trombolitik Tedavi İle Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Tedavisinin Karşılaştırılması” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

## ÖZET

**Amaç:** Submasif pulmoner tromboemboli tedavisinde yarı dozda doku plazminojen aktivatörü (tPA) (50 mg alteplase/2 saat) artı düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile sadece DMAH tedavisi verilen hastalar arasında mortalite, hemodinamik dekompanzasyon, kanama komplikasyonu ve 6 ay sonunda nüks pulmoner tromboemboli, pulmoner hipertansiyon gelişimi açısından bir farklılık olup olmayacağı araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Aralık 2014-Ocak 2018 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran submasif pulmoner emboli tanılı 38 hastaya yarı dozda tPA artı DMAH, diğer 38 hastaya da sadece DMAH tedavisi verildi. Tedaviye her iki grupta da oral antikoagülan veya DMAH ile devam edildi. Hastaların semptomları, risk faktörleri, vital bulguları, elektrokardiyografi bulguları, kan gazları, kardiyak biyobelirteçleri, Wells, modifiye Geneva, mMRC dispne skoru, PESİ ve sPESİ skorları, akciğer grafisi, ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografisi, ekokardiyografi ve toraks bilgisayarlı tomografi anjiyografileri değerlendirildi. İki grup arasında pulmoner arteriyal bilgisayarlı tomografi obstrüksiyon indeksleri (PABTOİ) karşılaştırması yapıldı.

**Bulgular:** İlk 7 günde ve 30 günde toplam ölüm/hemodinamik dekompanzasyon yarı dozda tPA grubunda DMAH grubuna göre anlamlı olarak daha az görüldü (sırasıyla p:0,028 ve p:0,009). Altıncı ay kontrollerinde rekürren emboli ve pulmoner hipertansiyon gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p:1,000 ve p:0,778). Hastaların kanama komplikasyonlarına bakıldığında hiçbir hastada intrakranial kanama tespit edilmedi. İki grup arasında majör ya da minör kanama komplikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

**Tartışma ve Sonuç:** Submasif pulmoner emboli tanılı hastalarda yarı dozda trombolitik tedavinin DMAH tedavisine göre ilk 7 ve 30 günlük dönemde ölüm/hemodinamik dekompanzasyonu daha fazla önlediği çalışmamızda gösterilmiştir. Bu nedenle bu grup hastalarda kanama komplikasyonunu

arttırmaksızın ölüm/hemodinamik dekompanzasyonun daha az görülmesini sağladığından, yarı dozda trombolitik tedavi verilmesinin daha uygun olacağını düşünüyoruz.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi, submasif pulmoner tromboemboli, venöz tromboemboli, yarı dozda trombolitik tedavi





## **ABSTRACT**

**Objective:** The aim of this study is, establishing the differences, in mortality rates, hemodynamics, hemorrhagic complications, recurrence in six month period and recent pulmonary hypertension ratios (between two group of patients) with submassive pulmonary thromboembolism, treated with half dose tissue plasminogen activator (tPA) (50 mg alteplase /2 hour) plus low molecular weight heparin (LMWH) and only LMWH.

**Material and Method:** Patients diagnosed with submassive pulmonary embolism in Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital between December 2014 and January 2018 treated with half dose tPA plus LMWH (n=38) and only LMWH (n=38). Maintenance therapy has continued with oral anticoagulants and LMWH in two groups. Symptoms, risk factors, vital signs, electrocardiographic findings have been recorded; blood gas analysis, cardiac biomarkers, chest x-ray, ventilation perfusion scintigraphy, venous doppler ultrasound of lower limbs, echocardiography and computed tomography pulmonary angiography, Wells scores, modified Geneva scores, mMRC scores, PESI and sPESI have been evaluated. Pulmonary arterial obstruction indexes are compared between two group.

**Findings:** Mortality rate and hemodynamical decompensation in first 7 and 30 day period, was less in half dose tPA group (respectively p:0,028 and p:0,009). There was no significant difference between two group in recurrence and pulmonary hypertension after six month (p:1,000 and p:0,0778). No intracranial hemorrhage was detected in two group. There was no significant difference in major or minor hemorrhagic complications between two group.

**Discussion and Conclusion:** Current study shows that half dose tPA prevents mortality and hemodynamic worsening successfully, in first 7 and 30 day period, compared with LMWH in patients with submassive pulmonary thromboembolism. According to our findings, we recommend half dose thrombolytic therapy, regarding better survival rates and less hemorrhagic

complications, hemodynamic decompensation and less mortality in this group of patients.

**KEYWORDS:** Half dose thrombolytic therapy, low molecular weight heparin, submassive pulmonary thromboembolism, venous thromboembolism



# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Özgeçmiş	i
Beyan	iii
Özet	iv
İngilizce Özet (Abstract)	vi
İçindekiler	viii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	xi
Şekiller Dizini	xiv
Tablolar Dizini	xv
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Tanım	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Patogenez	4
2.4. Fizyopatoloji	6
2.5. Risk Faktörleri	7
2.5.1. Kalıtsal risk faktörleri	9
2.5.2. Kazanılmış risk faktörleri	10
2.6. Pulmoner Tromboembolide Klinik Bulgular	11
2.7. Pulmoner Tromboembolide Klinik Olasılık Değerlendirmesi	14
2.8. Pulmoner Tromboembolide Laboratuar Tetkikleri ve Görüntüleme	17

	<u>Sayfa</u>
2.8.1. Arter kan gazı	17
2.8.2. D-dimer	17
2.8.3. Elektrokardiyografi	18
2.8.4. Akciğer grafisi	19
2.8.5. Akciğer sintigrafisi	20
2.8.6. BT pulmoner anjiografi	23
2.8.7. Alt ekstremitte venöz ultrasonografisi ve BT venografi	26
2.8.8. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)	27
2.8.9. Ekokardiyografi (EKO)	27
2.8.10. Pulmoner anjiografi	29
2.8.11. Konvansiyonel venografi	29
2.8.12. Biyobelirteçler	29
2.9. PTE Tanısal Yaklaşımı	34
2.9.1. Ayaktan başvuran pulmoner tromboembolizm kuşkulu stabil hastalarda tanı algoritması	34
2.9.2. Hastanede Yatan Pulmoner Tromboembolizm Kuşkulu Hastalarda Tanı Algoritması	39
2.9.3. Masif PTE düşünülen hastalarda tanı	40
2.10. Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi	42
2.10.1. Yüksek riskli hastalar	44
2.10.2. Orta riskli hastalar	44
2.10.3. Düşük riskli hastalar	45

	<u>Sayfa</u>
2.10.4. Prognoz tayini	45
2.11. Pulmoner Tromboembolide Tedavi	46
2.11.1. Medikal ve girişimsel tedavi	47
2.11.2. Genel destek tedavisi	62
2.11.3. Uzun süreli antikoagülasyon ve sekonder profilaksi	64
2.12. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH)	65
3. Gereç ve Yöntem	69
3.1. Araştırma grubu	69
3.2. Veri toplama yöntemi ve araçları	71
3.3. İstatistiksel analiz	73
4. Bulgular	74
5. Tartışma	90
6. Sonuçlar	104
7. Kaynaklar	107

## SİMGELER ve KISALTMALAR

AB	:Avrupa Birliği
ACCP	:American College of Chest Physicians
APC	:Aktive Protein C
Aptz	:Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	:Aspartat Aminotransferaz
AT	:Antitrombin
BNP	:Beyin Natriüretik Peptit
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CRP	:C-reaktif Protein
cTn I	:Kardiyak Troponin I
cTn T	:Kardiyak Troponin T
CYP2C9	:Sitokrom P 450 2C9
DLCO	:Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DMAH	:Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	:Derin Ven Trombozu
EKG	:Elektrokardiyografi
EKO	:Ekokardiyografi
ERA	:Endotelin Reseptör Antagonisti
ESC	:European Society of Cardiology
GDF-15	:Growth Differansiasyon Faktör-15
HIT	:Heparine Bağlı Trombositopeni
HFAP	:Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayan Protein
IL-1	:İnterlökin-1
INR	:İnternational Normalised Ratio
KTEPH	:Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

KUS	:Kompresyon Ultrasonografi
KVA	:K Vitamini Antagonisti
LDH	:Laktat Dehidrogenaz
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
NLR	:Nötrofil Lenfosit Oranı
PAB	:Pulmoner Arter Basıncı
PABTOİ İndeksi	:Pulmoner Arteryal Bilgisayarlı Tomografi Obstrüksiyon İndeksi
PABTOİO İndeksi Oranı	:Pulmoner Arteryal Bilgisayarlı Tomografi Obstrüksiyon İndeksi Oranı
PAI-1	:Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PCWP	:Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı
PDE-5	:Fosfodiesteraz-5
PEA	:Pulmoner Endarterektomi
PEEP	:Pozitif Ekspirasyon Sonu Basınç
PESİ	:Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi
PF4	:Platelet Faktör 4
PIOPED Diagnosis	:Prospective Investigation on Pulmonary Embolism Diagnosis
PLR	:Trombosit Lenfosit Oranı
PT	:Protrombin
PTE	:Pulmoner Tromboemboli
RV	:Sağ Ventrikül
RVD	:Sağ Ventrikül Disfonksiyonu
r-tPA	:Rekombinan Doku Plazminojen Aktivatörü
SH	:Standart Heparin
SK	:Streptokinaz

TNF	:Tümör Nekrozis Faktör
tPA	:Doku Plazminojen Aktivatörü
UFH	:Unfraksiyone Heparin
UK	:Ürokinaz
USG	:Ultrasonografi
VKI	:Vena Kava İnfior
VCORC1	:Vitamin K Epoksi Redüktaz Kompleksi Subunit 1
VTE	:Venöz Tromboemboli
V/P	:Ventilasyon/Perfüzyon
YOAK	:Yeni Oral Antikoagülan



## Şekiller Dizini

## Sayfa

<b>Şekil 2.1.</b> Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda BT öncelikli tanısal yaklaşım	36
<b>Şekil 2.2.</b> Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda V/Q öncelikli tanısal yaklaşım	38
<b>Şekil 2.3.</b> Masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması	41



<b>Tablolar Dizini</b>	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Tablo 2.1.</b> VTE risk faktörleri	8
<b>Tablo 2.2.</b> Wells klinik olasılık skorlaması	15
<b>Tablo 2.3.</b> Modifiye Geneva Klinik Skorlaması	16
<b>Tablo 2.4.</b> PTE'de saptanabilecek EKG bulguları	18
<b>Tablo 2.5.</b> PTE'de görülebilecek akciğer grafisi bulguları	20
<b>Tablo 2.6.</b> PTE'de görülebilecek V/P bulguları	21
<b>Tablo 2.7.</b> Orjinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi (PESİ ve sPESİ)	43
<b>Tablo 2.8.</b> Akut PTE'li hastalarda erken mortalite riskine göre sınıflama	46
<b>Tablo 2.9.</b> Heparin tedavisinin kontraendikasyonları	51
<b>Tablo 2.10.</b> Düşük molekül ağırlıklı heparinler ve pentasakarit (fondaparinux)	53
<b>Tablo 2.11.</b> Trombolitik ilaçlar	58
<b>Tablo 2.12.</b> Trombolitik tedavi kontraendikasyonları	59
<b>Tablo 2.13.</b> KTEPH 'de risk faktörleri	66
<b>Tablo 3.1.</b> Modifiye Medikal Research Council (mMRC) dispne skalası	72
<b>Tablo 4.1.</b> Başvuru semptomları	75
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların VTE için risk faktörleri	76
<b>Tablo 4.3.</b> Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları	77
<b>Tablo 4.4.</b> Hastaların EKG bulguları	78

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo 4.5.</b> Hastaların klinik skorlamaları	79
<b>Tablo 4.6.</b> Dispne skorlaması (mMRC)	80
<b>Tablo 4.7.</b> Hastaların pulmoner emboli şiddet indeksi	81
<b>Tablo 4.8.</b> Akciğer grafisi bulguları	82
<b>Tablo 4.9.</b> Toraks BT anjiyografi bulguları	83
<b>Tablo 4.10</b> Kanama komplikasyonu görülme durumu	84
<b>Tablo 4.11.</b> Yaş ve cinsiyete göre majör kanama komplikasyonu	85
<b>Tablo 4.12.</b> İlk 7 ve 30 günlük dönemde mortalite/hemodinamik dekompanzasyon değerleri	87
<b>Tablo 4.13.</b> Yaş ve cinsiyete göre ölüm/hemodinamik dekompanzasyon görülme durumu	88
<b>Tablo 4.14.</b> Tanıdan 6 ay sonrası bulgular ve sonuçlar	89
<b>Tablo 5.1.</b> Submasif pulmoner tromboemboli tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalar	93

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Venöz tromboemboli (VTE), pulmoner arterlerin ya da onların dallarının vücudun başka herhangi bir yerinden gelen bir trombüs ile tıkanmasıdır. Yıllık görülme insidansı 100.000 kişide 23-269'dur (1). Pulmoner emboli, üçüncü en sık rastlanan kardiyovasküler hastalıktır (2). Tedavi edilmemiş olgularda ölüm oranı %25-30 iken, tedavi edilmiş vakalarda %2-8'dir (3). Pulmoner tromboembolizm (PTE) tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif), düşük riskli (nonmasif) olarak ayırt edilmesi, tedavi seçeneğini (antikoagülan veya trombolitik) ve prognozu belirler.

Submasif (orta risk) gruptaki hastalar pulmoner tromboemboli tedavisinde en tartışmalı grupta yer almaktadır. Masif pulmoner tromboemboli tedavisinde trombolitik tedavi, non masif pulmoner tromboembolide antikoagülan tedavi standart tedavidir. Pulmoner tromboemboli tedavisinde kanamaya yol açmaksızın mortaliteyi önlemek ve uzun dönemde nüks ve pulmoner hipertansiyon gelişmesini engellemek temel amaçtır. Trombolitik ilaçların erken dönemde trombüs rezolüsyonunu ve semptomların hızla düzelmesini sağladığı ispatlanmıştır. Ancak bu ilaçların ciddi intrakranial hemoraji yapma riskleri vardır. Bu nedenle her tromboembolili hastaya trombolitik tedavi verilmekten kaçınılmaktadır. Submasif pulmoner tromboemboliler masif pulmoner tromboemboliler kadar olmasa da mortalite açısından yüksek riskli hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu çalışmada düşük doz trombolitik tedavi (50 mg alteplase/2 saat) ile düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisini karşılaştırmak ve her iki grupta 7 ve 30 günlük dönemde mortalite, hemodinamik dekompanzasyon, kanama ve 6 ay sonunda nüks, pulmoner hipertansiyon gelişimi açısından gruplar arasında bir farklılık olup olmayacağını saptanması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tanım**

Venöz tromboemboli genellikle derin bacak venlerinden kopan trombüs parçalarının pulmoner arteriyel sistemde tıkanıklığa yol açmasıyla oluşan klinik tabloya denir. Bunun yanı sıra trombüs dışı maddeler (hava, yağ, tümör hücreleri, amniotik sıvı, septik materyal gibi) de pulmoner arteriyel sistemde tıkanma oluşturabilir. Venöz tromboemboli adlandırması sıklıkla beraber görülen pulmoner tromboemboli (PTE) ve derin ven trombozunu (DVT) kapsar. VTE mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, önlenebilir bir hastalıktır.

Masif (yüksek riskli), submasif (orta riskli) ve nonmasif (düşük riskli) pulmoner tromboemboli klinik tanımlamaları mevcuttur (4). Masif PTE’de, hipotansiyon-şok veya akut sağ ventrikül yetmezliği vardır. Senkop geçiren, hipotansiyon ve ağır hipoksemisi olan, kardiyak arrest gelişen, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalarda acile başvuruda mutlaka akla masif PTE gelmelidir. Submasif PTE’de normal sistemik kan basıncına karşılık, ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve/veya hipokinezi) bulguları vardır. Nonmasif PTE’de ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normaldir. Bu klinik tanımlamalar morbidite, mortalite ve tedavi planlaması açısından önemlidir.

### **2.2.Epidemiyoloji**

VTE’nin epidemiyolojisini belirlemek oldukça zordur, çünkü tanı koymadaki güçlükler nedeniyle çoğu hastanın tanısı ancak otopsi incelemelerinde ortaya konabilir. Kliniğin asemptomatik seyrettiği hastalarda

tesadüfi olarak bulunup tanı konulabilir. Bazı olgularda VTE ani ölüm sebebi olarak da karşımıza çıkabilir (5).

VTE yıllık ortalama 23-269/100.000 arasında görülür (1). PTE kardiyovasküler hastalıklar arasında 3. en sık görülen hastalıktır (6, 7). Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e kadar düşer (3).

Doğurgan yaş grubundaki kadınlarda daha sık rastlandığına dair bulgular mevcut olsa da, genel olarak her iki cinsiyette eşit görülmektedir (8). Akut semptomatik VTE ile başvuran 2096 hastada cinsiyete bağlı farklılıkların özelliklerini incelemek için yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında genel olarak, kadınların yaş ortalamasının erkeklerden fazla olduğu, immobilizasyonun kadınlarda daha çok görüldüğü, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kanser varlığının belirgin olarak daha düşük olduğu, senkop prevalansının daha yüksek olduğu ve beyin natriüretik peptid düzeylerinde yükselmenin daha fazla görüldüğü gösterilmiştir. Otuz günlük tüm nedenlere bağlı mortalite, her iki cinsiyette benzer bulunmuş. Erkeklerle karşılaştırıldığında, kadınlarda majör kanama geçirme olasılığının 2.05 kat arttığı gösterilmiştir (9). Bir başka çalışmada da kadınlarda erkeklere göre daha şiddetli bir klinik görüldüğü ve kötü prognozla sonuçlandığı gösterilmiştir (10).

Kanser varlığı, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş VTE'nin görülme sıklığını ve mortaliteyi arttıran sebeplerdendir (11). Danimarka'da mukozis fungoides ve parapsöriazisli hastaların incelendiği bir çalışmada mukozis fungoidesli hastalarda 10 yıllık mutlak VTE riski %3,4 bulunmuş, tanı konulduktan sonra 5 yıl içerisinde VTE'nin 6,7 kat arttığı görülmüştür. Parapsöriazisli hastalarda, diğer VTE risk faktörlerinin yokluğunda VTE'nin 2.7 kat artmış olduğu görülmüştür. Bu çalışmada da gösterildiği üzere kronik hastalık varlığı başlı başına VTE görülme sıklığını arttırmaktadır (12).

Kırk yaş üstü hastalarda genç hastalara göre risk artmıştır ve risk her bir sonraki dekatta yaklaşık olarak iki katına çıkmaktadır (13, 14).

Venöz tromboembolizm olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülebilir (15). Nüksün en çok görüldüğü dönem tedavinin kesilmesinden sonraki 6-12 aydır (16). Antikoagülan tedavi tamamlandıktan sonra rutin kontrollerinde D-dimer seviyeleri yüksek seyreden hastalarda nüks oranı yüksek bulunmuştur (17).

Nisan 2002'den Mart 2012'ye kadar toplamda 6 merkeze başvurmuş olan 31656 akut semptomatik VTE vakasının incelendiği bir çalışmada; toplam venöz tromboemboli vakalarının 30 günlük olgu ölüm hızı %2 iken pulmoner tromboembolisi olanların %3,9 olduğu görülmüştür. 1 yıllık vaka ölüm hızı venöz tromboemboli için %9,2 iken; PTE'si olan hastalarda %12,9 olduğu görülmüş olup vakaların yaşı arttıkça olgu ölüm hızının arttığı görülmüş. İlk venöz tromboemboli atağından sonra 1 ve 5 yıllık sağkalım risk faktörü olan ve olmayan hasta gruplarında benzer görülmüştür (18).

### **2.3. Patogenez**

İlk kez Virchow tarafından 1856 yılında damar endotel hasarı, hiperkoagülabilité ve staz damar içi pıhtılaşmanın sebebi olarak triad şeklinde tanımlanmıştır. VTE olgularının %75'inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler mevcuttur (19).

Endotel hasarı sonucu, endotelin antikoagülan etkisinin bozulmasıyla birlikte pıhtılaşmayı uyaran moleküller açığa çıkar. İnterlökin 1 (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF) ve endotoksinler, endotelden kaynaklanan PAI-1 ve endotelial doku faktörü sentezini ve salınımını artırır ve sonuçta tromboz oluşumu kolaylaştırmış olur.

Damar endotel hasarı, kan akımının yavaşlaması, hiperkoagülabilité ile beraber fibrinolitik mekanizmalarda defekt ya da inhibisyon olması tromboz ihtimalini arttırır. Trombosit adezyon ve agregasyonu pıhtılaşmanın ilk basamaklarını oluşturur. Agregasyona dirençli yapı oluşana kadar trombosit birikimi devam etmektedir. Damarda media tabakasının zedelenmesi durumunda, trombosit agregasyonuna dirençli yüzey oluşturulamaması ya da kan akımında oluşan değışiklikler sonucu trombüs eğiliminin sürdüğü düşünölmektedir. Kanser, travma, enfeksiyon ve otoantikolar endotel hücrelerinde bu hasarı oluşturabilirler. Yatak istirahati ve cerrahi sonrası immobilizasyon, gebelik, obezite, hiperviskozite ve lokal damar hasarı, venöz yetmezlik gibi faktörler sonucu bozulan laminar kan akımı ve artan venöz staz tromboza yatkınlık oluşturur. Hiperkoagülabilité edinsel ya da kalıtsal olarak gelişebilir. Hiperkoagülabilitenin kalıtsal nedenleri arasında protein C, protein S ve antitrombin III eksikliği, APC (aktif protein C) rezistansı, hiperhomosisteinemi ve protrombin gen mutasyonu sayılabilir. Hiperkoagülabilitenin edinsel nedenleri ise sigara içimi, obezite, nefrotik sendrom, ileri yaş, gebelik, antifosfolipid antikör sendromu, oral kontraseptif kullanımı ve kanser varlığıdır (20).

Bir çalışmada akut VTE tanısı alan 46'sı düşük riskli 46'sı orta/yüksek riskli olmak üzere 92 hastanın tanıdan 24 saat sonra plazma örnekleri incelenmiş ve laboratuvar incelemelerinde yağ asidi metabolizması, hemoglobin ve porfirin metabolizmasında görev alan 41 metabolitin gruplar arasında anlamlı değışiklik gösterdiği bulunmuş. Bu bulgular, metabolitlerin VTE patofizyolojisinde rol oynadığı ve metabolik mekanizmaların risk sınıflamasında önem arz ettiğini ortaya koymuştur (21).



## 2.4. Fizyopatoloji

PTE'nin patofizyolojisinde esas mekanizma bozulan hemodinamidir. PTE'de klinik pulmoner arter yatağının % 30-50'si trombüs ile tıkanığında aşikâr hale gelir (22).

Trombüs pulmoner damar direncini artırabilir ve sağ ventrikül (RV) bunu karşılayamaz hale gelir. Akut RV işlev bozukluğu sonucunda sistemik kalp debisi daha da bozulur (23). Sonuç olarak hasta RV yetmezliğine bağlı şok ve ölümlle sonuçlanabilen senkop ya da sistemik hipotansiyon ile karşımıza çıkabilir.

Akut embolide RV yetmezliği olduğunda sistemik sensörler aktive olur. İnotropik ve kronotropik uyarılma ve Frank-Starling mekanizması ile, pulmoner arteriyel basınç artışı olur. Sonuç olarak sistemik vazokonstriksiyon sonucu kompensatuvar mekanizmalar sistemik kan basıncını stabilize edebilir.

Genellikle ilk 24-48 saat içinde korunmuş olan hemodinami bozulabilir. Bu tekrarlayan emboli ve/veya RV işlevinin bozulması nedeni ile olur. Tanı konmamış ya da yeterince tedavi edilmemiş VTE'de sık görülen erken tekrarlamalar hemodinaminin bozulmasına sebep olabilir (24). Bunun yanı sıra inotropik ve kronotropik uyarılma RV işlevini korumada yetersiz kalabilir. RV miyokardının oksijen gereksinimindeki artış RV'de koroner perfüzyonunda azalma olmasındandır. Her iki etken de, RV iskemisi ve işlev bozukluğuna katkıda bulunur. Hastanın mevcut kardiyovasküler hastalığı var ise, kompensatuvar mekanizmanın yetersizliğinden prognoz olumsuz etkilenebilir (25).

Hemodinamik bozulmanın sonucu olarak solunum yetmezliği gelişir. Kalp debisi düşüncü, akciğer dolaşımına giren karma venöz kanın saturasyonu azalır. Kılcal damar yatağında, akımın azaldığı bölgeler ve tıkanmamış damarların bulunduğu aşırı akım bölgeleri ventilasyon-perfüzyon

uyumsuzluğuna yol açar ve böylelikle hipoksemi gelişir. Hastaların yaklaşık üçte birinde, açık foramen ovale aracılığıyla sağdan sola şant olur; sağ ve sol atriyum arasında gelişen tersine dönmüş basıncı gradyanı ağır hipoksemiye ve paradoksal embolizasyon ile inme riskinin artmasına yol açar (26).

Distal pulmoner arterlerde olan trombüsler, hemodinamiyi bozmasa da, alveoler pulmoner kanama alanları oluşabilir ve hemoptizi görülebilir ve bu hastalarda genellikle hafif plevral efüzyon görülebilir. Bu klinik tablo “pulmoner infarkt” olarak bilinir.

## **2.5.Risk Faktörleri**

Kalıtsal ve kazanılmış birçok predispozan faktör vardır. Mevcut koşullarla ilgili faktörler (kazanılmış-genellikle geçici) ve hasta ile ilişkili risk faktörleri (genellikle kalıcı) arasındaki etkileşimin VTE'ye yatkınlık oluşturduğu dşnlmektedir. Son 6 hafta ile 3 ay arasında kazanılmış risk faktörlerinin varlığı (gebelik, immobilitte, oral kontraseptif kullanımı, geirilmış cerrahi, hormon replasman tedavisi, travma vb.) VTE'ye yatkınlık oluşturur. Bunların dışında herhangi bir risk faktörü tespit edilmemesine rağmen idiopatik VTE de gelişebilir (27). Kalıtsal ve kazanılmış risk faktörleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir (28).

**Tablo 2.1.** VTE risk faktörleri

<b>Kalıtsal risk faktörleri</b>	<b>Kazanılmış risk faktörleri</b>
Antitrombin III eksikliği	İmmobilizasyon
Protein C eksikliği	İleri yaş
Protein S eksikliği	Malignite
Hiperhomosisteinemi	Obezite
Aktive Protein C rezistansı (Faktör V Leiden)	Serebrovasküler olay
Protrombin G20210A mutasyonu	Oral kontraseptif kullanımı
Konjenital displazinojenemi	Hormon replasman tedavisi
Plazminojen eksikliği	Santral venöz katater
Faktör VIII artışı	Majör cerrahi ve travma
Antikardiyolipin antikorları	Polistemia vera
Faktör VII eksikliği	Gebelik ve postpartum dönem
	Nefrotik sendrom
	Uzun süreli seyahat

### 2.5.1.Kalıtsal risk faktörleri

VTE olgularının yaklaşık olarak %25-50'sinden kalıtsal risk faktörleri sorumludur (29). Faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin G 20210A mutasyonu en sık rastlanan kalıtsal trombofili nedenleridir. Bunlardan başka protein C, protein S ve antitrombin III eksikliği de sık görülmektedir (13).

Nüks VTE atakları olan, ailesinde VTE öyküsü olan, kırk yaşından önce VTE geçirmiş olan, olağan dışı bölgelerde tromboz, varfarine bağlı deri nekrozu gelişen hastalarda kalıtsal risk faktörlerinin araştırılması gerektiği bildirilmektedir (30). Trombofili gen paneli rutin araştırmalarında daha sık görülen Faktör V Leiden, protrombin G 20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikor varlığı araştırılmalı, sonrasında daha az görülen antitrombin III, protein C ve protein S eksikliği bakılmalıdır (14).

Toplumlar arasında trombofili faktör pozitifliği bölgesel farklılıklar göstermektedir. Yapılan çalışmalarda ülkemizde en sık görülen trombofili faktör V Leiden mutasyonudur. Faktör V Leiden mutasyonu aktif protein C direncine sebep olduğundan pıhtılaşma eğilimini artırır. Faktör V Leiden mutasyonu heterozigot taşıyıcılarda VTE gelişme riski 5-10 kat, homozigot olanlarda 80 kat artar (13). Faktör V Leiden mutasyonu taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, VTE'li grupta ise %5-35 arasında değiştiği görülmüştür (1).

Ülkemizde hiperhomosisteinemi sağlıklı bireylerde de görüldüğü için anlamlı bir risk faktörü olarak düşünülmemektedir (30, 31). Protrombin G 20210A mutasyonunun genel anlamda yaklaşık % 2-4 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir (32). Antifosfolipit antikor sendromu olan hastaların üçte birinde DVT ve %10'unda PTE saptanır (31).

## 2.5.2. Kazanılmış risk faktörleri

Major travma, kan transfüzyonu, eritropoezi stimule eden ajanlar, cerrahi, ekstremitte kırıkları, eklem replasmanı, enfeksiyon varlığı, spinal kord yaralanmaları, geçirilmiş tromboz öyküsü, santral venöz katater varlığı, myeloproliferatif hastalıklar VTE'ye zemin hazırlayan en önemli risk faktörleridir (33, 34). Bunların yanısıra malignite varlığı VTE atağı sonrasında görülen mortalitelerde tüm nedenler içinde en önemlisidir (35).

Uygulanan cerrahinin yöntemi de VTE gelişmesinde rol oynamaktadır. Benign koşullar için laparoskopik, vajinal ve abdominal histerektomi uygulanmış olan hastaların 30 günlük izleminin yapılmış olduğu bir çalışmada laparoskopik ve vajinal operasyonun abdominal girişime göre daha az risk taşıdığı görülmüş ve postoperatif dönemde heparin tromboprofilaksisinin riski belirgin düşürdüğü görülmüştür (36).

Doğurgan yaştaki kadınlarda oral kontraseptif kullanımı ve gebelik en sık predispozan faktördür. Gebelikte hiperkoagülabilitate nedeniyle VTE riskinin en az 5 kat arttığı bildirilmiştir (37). Gebelikte son trimester ve postpartum dönemde ilk 6 hafta risk en yüksektir. Gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında postpartum ilk 3 ayda VTE gelişme riski 60 kat daha fazladır (38, 39).

Menopoz ve sonraki dönemde ileri yaş ve obezite gibi ek faktörlere bağlı olarak VTE riski 5-7 kat artış gösterdiği saptanmıştır. Hormon replasman tedavisi alan hastalarda özellikle ilk bir yıl VTE 2 kat daha fazla görülmektedir (40).

Daha önceden VTE atağı geçirmiş olmak nüks gelişmesi açısından önemlidir. Prospektif bir çalışmada 2, 5 ve 8 yıl sonraki değerlendirmelerde nüks VTE'nin sırayla % 18, % 25 ve % 30 olarak görüldüğü saptanmıştır (41).

Solunum yetmezliği, serebrovasküler hastalık, kardiyovasküler hastalık, immobilitate varlığı tromboza yatkınlık oluşturur. Örneğin, kronik

obstrüktif akciğer hastalığına bağlı hastaneye yatışı olan hastalarda % 8,9 oranında VTE saptanmıştır (42).

## **2.6.Pulmoner Tromboembolide Klinik Bulgular**

Pulmoner tromboemboli tanısı konulabilmesi için öncelikle tanı için şüphe duymak gerekir. Otopsi çalışmalarının sonuçlarına bakıldığında çoğu vakada ölüm öncesinde PTE kuşkusunun olmadığı belirlenmiştir (43). Semptomsuz seyredebileceği gibi ani kardiyak arrest gibi şiddetli bir klinik tabloya da sebep olabileceğinden vaka geniş bir yelpazede değerlendirilmedi.

Otopsi ve klinik çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda PTE tanılı hastaların %90'ında alt ekstremitelerde derin venöz sisteminde trombüs tespit edilmiştir (44). Majör cerrahi, özellikle ortopedik cerrahilerden sonra proksimal femoral ve iliak venlerde trombüs sıklıkla görülür. Hastaların %50'sinden azında trombüs olan alt ekstremitelerde ağrı, ısı artışı, eritem, hassasiyet, ödem, şişlik ve ayağın dorsifleksiyona getirilmesiyle baldırda ağrı (Homans belirtisi) görülmektedir. Fizik muayenede DVT olan bacakta çap artışı (diğerine kıyasla >3 cm çap farkı), tek taraflı gode bırakan ödem ve yüzeysel venlerde dilatasyon gözlenir. Ancak bu fizik muayene bulguları bacak travması, selülit, obstrüktif lenfadenopati, yüzeysel ven trombozu ve postflebitik sendrom gibi başka hastalık süreçlerinde de görülebilir. Nüks pulmoner emboli ve mortalite DVT mevcut hastalarda daha fazla görülür (45).

Pulmoner embolide klinik tablolar masif (yüksek riskli), submasif (orta riskli), nonmasif (düşük riskli) olarak sınıflandırılır (1). Masif PTE'de, hipotansiyon, akut sağ ventrikül yetmezliği ve neticesinde kardiyopulmoner arrest gelişebilir. Açıklanamayan ağır hipoksemi, senkop öyküsü olan kardiyak arrest geçiren, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalar masif PTE açısından değerlendirilmelidir. Submasif PTE'de kan basıncı

normal iken, ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları (dilatasyon ve/veya hipokinezi) vardır. Nonmasif PTE'de ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normaldir. Bu sınıflama klinik bulguların, tedavi yaklaşımının ve mortalite riskinin belirlenmesinde yarar sağlamaktadır.

Ani gelişen dispne, takipne en sık rastlanan semptomdur. Bunların yanı sıra göğüs ağrısı hastaların yaklaşık yarısında bulunurken; hemoptizi yaklaşık %10'unda görülür.

Klinik semptomlar, emboli yüküne, sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, infarktüs ve atelektazi gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmamasına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner rezervine bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. PTE klinik semptom ve bulgularının ne kadar sıklıkla görüldüğü göz önünde bulundurulduğunda; ülkemizde yapılan çalışmalarda; nefes darlığı (%50-80), batıcı plöretik ağrı (%55-84), hemoptizi (%14-58), çarpıntı (%10-50), öksürük (%31-78), takipne (%6-80), taşikardi (%10-50), ral (%25-53), siyanoz (%4-38) ve DVT (%16-56) oranlarında görüldüğü ortaya konmuştur (46, 47). İleri yaşta hastalarda senkop gençlere göre daha sık görülür. Bunun yanı sıra ileri yaşta yan ağrısı ve hemoptizi daha az görülmektedir (48). Malignite varlığında PTE'nin asemptomatik görülme oranı yüksektir (49).

Bölümümüzde yapılan bir tez çalışmasında 01 Ocak 2000 ile 01 Haziran 2010 tarihleri arasında masif PTE tanısı alan 136 hasta retrospektif olarak incelenmiş. Hastaların başvuru şikayeti %66,9'unda nefes darlığı, %16,9'unda göğüs ağrısı, %10,3 bayılma, %4,4 bacakta şişme ve %1,5'unda bacak ağrısı imiş. Semptomlarına bakıldığında ise %96,3 nefes darlığı, %64,9 göğüs ağrısı, %40 bayılma, %26,9 öksürük, %22,2 bacakta şişme, %13,3 bacak ağrısı, %8,1 hemoptizi, %7,4 balgam, %6,7 çarpıntı olduğu görülmüş (50).

Senkop, PTE'nin nadir görülen ancak hipotansiyonu gösteren önemli bir bulgudur ve hemodinamik kapasitenin ağır derecede azaldığını gösterir. PTE olgularının %9-35'inde görülür. Senkop varlığında trombüsün daha çok pulmoner arterin ana dallarında olduğu düşünülmelidir. Santral büyük damar tıkanıklıklarında hipoksemi ve dispne daha çok görülür (51). Pulmoner arter yatağının %50'si ve daha fazlası tıkanığında hipotansiyon ve/veya şok görülür. Hipotansiyon sistolik kan basıncının  $\leq 90$  mmHg olması veya normal değerinden 15 dakika veya daha fazla sürede  $\geq 40$  mmHg düşüş olması ve hipotansiyonun aritmi, hipovolemi, sepsis gibi nedenlere bağlı olmaması şeklinde tanımlanmaktadır.

Olguların %60-70'inde daha küçük trombüsler, periferik küçük pulmoner arterlere yerleşip, pariyetal plevrayı etkileyerek inflamatuvar yanıtı başlatırlar. Bu durumda plevral effüzyon ve buna bağlı plöretik göğüs ağrısı görülebilir. Periferik tıkanmalarda infarktüs gelişme olasılığı daha yüksek olup, bu oran %10 civarındadır. İnfarktüs gelişen hastalarda hemoptizi daha çok görülür.

Fizik muayenede S2'de sertleşme, sağ ventriküler S3 duyulması, venöz dolgunlukta artış, sternumun sol kenarı boyunca triküspit yetmezliğine bağlı pansistolik üfürüm duyulabilir. Çoğunlukla iki taraflı pulmoner arteriyel sistemin % 50 ve daha üzerinde tıkanıklığına yol açan tromboembolilerde bu fizik muayene bulguları görülür (52).

Masif PTE tanılı hastaların incelendiği kliniğimizde yapılan tez çalışmasında da hastaların fizik muayene bulgularına bakıldığında %71,4 taşikardi, %61,3 hipotansiyon, %48,7 bacaklarda çap farkı ve siyanoz, %35,3 homans pozitifliği, %33,6 solunum seslerinde azalma, %32,8 ral, %10,2 kardiyak üfürüm, %8,4 solunum seslerinde kabalaşma, %6,7 ronküs tespit edildi (50)



## 2.7 Pulmoner Tromboembolide Klinik Olasılık Değerlendirmesi

Hastaların düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmaları ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. D-dimer ve klinik skorlamanın beraber değerlendirilmesi PTE şüpheli hastalarda tanının görüntüleme yöntemi olmadan dışlanması sağlar (53). Klinik olasılık değerlendirmesi yapmanın önemi Pulmoner Emboli Tanısı ile İlgili Prospektif Araştırma (Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis [PIOPED])’ da vurgulanmıştır (54).

Wells (Kanada) skorlaması ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması yaygın olarak kullanılan klinik skorlama yöntemleridir (55, 56). Bu klinik skorlamalar Tablo 2.2 ve Tablo 2.3.’de gösterildiği gibidir. Cenevre skorlamasının sadece ayaktan hastalarda geçerliliği kanıtlanmıştır o nedenle yatan hastalarda Wells skorlaması daha çok kullanılmaktadır. Bu klinik skorlamalar ile hastalar düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak 3 grupta incelenir. Wells skorlama sonucunun “PTE olası” ve “PTE olası değil” olarak iki basamaklı sınıflandırılması, değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır. Pulmoner tromboembolizm kuşku normotansif hastalarda, D-dimer (ELISA) değeri düşük saptanan ve düşük-orta klinik olasılık bulunan hastalar tedavisiz bırakıldığında, 3 ay içinde VTE insidansının %0,14 olduğu bildirilmiştir (57).

**Tablo 2.2.** Wells klinik olasılık skorlaması

<b>Klinik parametre</b>	<b>Puan</b>
Aktif kanser varlığı	1
Hemoptizi	1
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	1,5
Nabız >100/dk	1,5
Geçirilmiş cerrahi veya immobilizasyon	1,5
DVT semptom ve bulgularının varlığı	3
Alternatif tanı olasılığının düşük olması	3
<b>Klinik olasılık</b>	<b>Toplam</b>
Düşük	<2
Orta	2-6
Yüksek	≥ 7
PTE olası değil	≤4
PTE olası	>4

**Tablo 2.3.** Modifiye Geneva klinik skorlaması

<b>Bulgu</b>	<b>Puan</b>
Yaş>65	1
Aktif kanser	2
Hemoptizi	2
Önceden bilinen DVT veya PTE öyküsü	3
Son 1 ayda cerrahi ya da alt ekstremitte fraktürü	2
Alt ekstremitede tek taraflı ödem ve ağrı	4
Spontan baldır ağrısı	3
Nabız 74-94/dk	3
Nabız > 95/dk	5
<b>Klinik olasılık</b>	<b>Toplam puan</b>
Düşük	≤3
Orta	4-10
Yüksek	≥11

## 2.8. Pulmoner Tromboembolide Laboratuvar Tetkikleri ve Görüntüleme

### 2.8.1. Arter kan gazı

Çoğunlukla hastalarda hipoksi, hipokapni ve respiratuvar alkaloz saptanır (58). Ancak respiratuvar alkalozu sebep olabilecek gebelik, pulmoner ödem, pnömoni gibi durumlar göz ardı edilmemelidir. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. Arteriyel oksijen saturasyonu %95 ve üzerinde olan hastalarda mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür (59).

### 2.8.2. D-dimer

D-dimer, bir fibrin yıkım ürünüdür ve endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu oluşur. Akut pıhtı varlığında, pıhtılaşma ile fibrinolizin eş zamanlı aktive olması sebebiyle plazmadaki D-dimer düzeyleri artar. Duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür (60). D-dimer düzeyinin normal olması akut PTE ya da DVT olasılığının çok düşük olduğunu düşündürür. Yani D-dimer'in negatif prediktif değeri yüksektir. Travma, cerrahi girişim, kanser, böbrek hastalıkları, gebelik, SLE gibi durumlarda da D-dimer yüksek bulunabilir (31). Bu nedenle pozitif prediktif değeri düşüktür. ELİSA yöntemi ile bakılan D-dimer'in eşik değeri 500 µg/L'dir. ELISA yöntemi ile bakılan D-Dimer negatifliği, özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan, klinik olasılığı düşük ve orta olan hastalarda, PTE'nin dışlanması için kullanılabilir (52, 57, 61). Bir çalışmada 894 hasta incelenmiş ve düşük klinik olasılığı olan hastalarda PTE oranında dışlanabilirken; D-dimer testi ile beraber değerlendirme yapıldığında bu oranın %94'e vardığı görülmüştür (62). Klinik olasılık değerlendirmesi ve D-dimer birlikte incelendiğinde, tanı için gereksiz ileri işlemler %30 oranında azaltılabilir (63).

Masif PTE'de D-dimer tanı amacı ile kullanılmamalıdır. Klinik riski yüksek olan hastalarda D-dimer düzeyi normal dahi olsa PTE tanısı dışlanmamalıdır.

Hastanede yatan immobil, ileri yaşta ve komorbiditesi bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Yaşa göre D-dimer testinin özgüllüğü değişir. Özgüllük <50 yaş hastalarda %49-67 iken, yaşlı ( $\geq 80$  yaş) hastalarda %0-18'e düşer (52). D-dimer değerinin yaşa bağlı cut-off değerine bakmak gerekmektedir. Buna göre 50 yaşına kadar olan hastalarda eski "cut-off" olan 500 microgram/L önerilirken; 50 yaş üstü hastalarda yaşx10 microgram/L formülü ile "cut-off" hesaplanması önerilmektedir (64, 65).

### 2.8.3 Elektrokardiyografi

PTE vakalarında elektrokardiyografi (EKG) bulguları spesifik değildir. Submasif ve masif PTE'de akut sağ ventrikül disfonksiyonu ve yüklenme bulguları yanında iskemiye ilişkin EKG bulgularına rastlanabilirken; nonmasif PTE'de EKG bulguları çoğunlukla normaldir. EKG'ye daha çok perikardit, miyokard enfarktüsü gibi hastalıkların PTE ile ayırıcı tanısını yapmak için başvurulur (58). Tablo 2.4'de saptanabilecek EKG bulguları gösterilmiştir.

**Tablo 2.4.** PTE'de saptanabilecek EKG bulguları (52)

Sinüs taşikardisi
Atrial ekstrasistol
S1Q3T3 paterni (akut kor pulmonale bulgusu)
Sağ aks sapması

Yeni gelişen atriyal fibrilasyon
D3, AVF'de Q dalgası V1'de QR dalgası
Sağ dal bloğu
Sağ ventrikül yüklenme bulguları; V1-2-3-4'te T dalgası negatifleşme V5'te S dalgası, sağ dal bloğu V4-5-6'da ST çökmesi, V1-AVR-D3'te ST yükselmesi

#### 2.8.4. Akciğer grafisi

Akciğer grafisinin normal olması PTE olasılığını dışlamamaktadır. Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE tanılı hastaların yaklaşık %20-40'ında akciğer grafisi normal bulunur. Görülen akciğer grafisi bulguları PTE'ye spesifik değildir. PTE olmadığı ispatlanmış hastalar ile PTE hastalarının akciğer grafileri benzer bulunmuştur (66). Açıklanamayan akut başlangıçlı dispne ve hipoksemi ile başvuran ve akciğer grafisi normal olan hastalarda PTE mutlaka araştırılmalıdır (67). Saptanabilecek akciğer grafisi bulguları Tablo 2.5'te gösterilmiştir (52).

**Tablo 2.5.** PTE’de görülebilecek akciğer grafisi bulguları

Diyafagma elevasyonu
Çizgisel atelektazi
Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)
Plevral effüzyon
Pulmoner arter genişlemesi
Ani damar kesilmesi
Sağ ventrikül belirginleşmesi
Lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (Westermak işareti)

### 2.8.5. Akciğer sintigrafisi

PTE şüphesi taşıyan hastalarda yeri kanıtlanmış bir tanı testidir. Testin temel prensibi akciğer kılcal damarlarının küçük bir bölümünü bloke ederek, akciğer perfüzyonunun doku düzeyinde değerlendirilmesini sağlayan teknesyum (Tc)-99m işaretli albümin makroagregatlarının intravenöz enjeksiyonuna dayanır (68). BT anjiyografi kullanımını yaygınlaştıkça ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi (V/P) daha az sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Tablo 2.6’da PTE tanısını destekleyen V/P sintigrafisi bulgularından bahsedilmiştir.

**Tablo 2.6.** PTE’de görülebilecek V/P bulguları (69)

<p><b>Yüksek olasılık</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafi bulgusu olmadan; &gt;2 büyük segmental perfüzyon kaybı veya,</li><li>• Bir büyük segmental (segmentin %75’i) ve &gt;2 orta büyüklükte segmental (segmentin %25-75’i) perfüzyon kaybı veya,</li><li>• Dörtten fazla orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı</li></ul>
<p><b>Orta olasılık</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafi bulgusu olmadan; 1 orta ve &lt;2 segmental perfüzyon kaybı veya,</li><li>• Alt akciğer zonunda akciğer grafisinde opasite ile birlikte V/Q kaybı, veya küçük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/Q kaybı veya,</li><li>• Normal, yüksek, düşük olasılıklı olarak sınıflanamayan bulgular.</li></ul>
<p><b>Düşük olasılık</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Normal akciğer grafisi ile birlikte çok sayıda uyumlu V/Q kaybı olması, veya üst ve orta akciğer zonunda akciğer grafisinde opasite olması ile birlikte V/Q kaybı olması veya,</li><li>• Büyük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/Q kaybı olması, veya herhangi bir perfüzyon kaybının daha büyük akciğer grafi bulgusu ile birlikte olması veya,</li><li>• Perfüzyon kaybı olan alanların normal doku ile çevrilmiş olması, veya normal akciğer grafisi ile birlikte çok sayıda küçük (segmentin %25’inden küçük ) perfüzyon defektinin olması veya,</li><li>• Nonsegmental perfüzyon kayıpları.</li></ul>
<p><b>Normal</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Perfüzyon kaybı saptanmaması</li></ul>



Bronşektazi, akciğer apsesi, amfizem, pnömoni, fibrotik akciğer, bronş obstrüksiyonu (malignite vb.), plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu durumlarda ventilasyon sintigrafisi, akut PTE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ancak ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin özgüllüğünü artırır.

Kontrast madde ihtiva etmediği için V/Q sintigrafisi, düşük klinik risk olanlarda ve göğüs röntgeni normal olanlarda, gebelikte, kontrast madde allerjisi olanlarda, böbrek yetmezliğinde, myeloma ve paraproteinemi hastalarında ve BT anjiyografi bulunmayan merkezlerde ayakta uygulanabilir.

Gebeler üzerine yapılan bir çalışmada BT pulmoner anjiyografi ile ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi arasında etkinlik ve radyasyon maruziyetinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (70).

Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan ve akciğer grafisi normal olan PTE kuşkulu hastalarda, çekilecek perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması, PTE tanısını dışlamak için yeterlidir (71).

V/P sintigrafisi normal olan hastalarda antikoagülan tedavinin güvenle ertelenebileceği prospektif çalışmalarla ortaya konmuştur (72). Normal sintigrafi bulguları olmasına rağmen PTE kuşkulu hastalarda PTE görülme sıklığı %1'in altındadır (73).

V/P sintigrafisi klinik skora ile beraber değerlendirilmelidir. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PTE'yi dışlar. Yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan PTE kuşkulu hastaların %96'sında anjiyografi ile PTE saptanmıştır (74). Bu durumda tedavi başlanması önerilir. Yüksek olasılıklı sintigrafi bulguları saptanan hastalarda, eskiden geçirilmiş PTE öyküsü mevcutsa veya benzer eski

sintigrafik bulgular var ise ya da klinik düşük olasılıklı ise sintigrafi tanı koydurucu değildir (75).

PIOPED II çalışmasında, V/Q sintigrafisi yüksek olasılıklı olduğunda PTE tanısını koyduğu ve perfüzyon sintigrafisi normal olduğunda PTE tanısını dışladığı doğrulanmıştır (76).

PTE'den kuşku edilen hastalarda sintigrafi mümkün olduğu kadar erken (ideali ilk 24 saat içinde) çekilmelidir çünkü endojen trombolitik sistem aktive olur ve mevcut pıhtı olan damarlarda hızlı bir reperfüzyon gelişir.

Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinin yeni bir modalitesi olan tek-foton emisyon BT (SPECT) yöntemi geliştirilmiştir. Farklı olarak 3 boyutlu görüntü sağlar. Cihaz hastanın etrafında 360° dönerek görüntüler elde edilir. Bu tetkikin pulmoner tromboembolizm tanısı için duyarlılığı %80-100, özgüllüğü %64-100 arasında bulunmuştur (77).

#### **2.8.6. BT pulmoner anjiyografi**

Pulmoner arterlerin en azından segmental düzeye kadar net değerlendirilmesini sağlayan, PTE şüpheli hastalarda trombüsün gösterilebilmesi için en çok tercih edilen tetkiktir (78).

Santral/lober trombüsleri %97, segmental trombüsleri %68 oranında saptayabilirken, subsegmental trombüsleri %25 oranında gösterebilir (79). Detektör sayısı arttıkça ( $\geq 4$ ) spiral BT'nin subsegment ve daha distalinde periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artmaktadır (79). Klinik olarak düşük/orta olasılıklı değerlendirilen hastalarda, tek detektörlü BT'nin normal bulunması tek başına PTE'yi dışlamaya yetmez. Bu durumda PTE'nin dışlanması için alt ekstremité USG ile proksimal trombüsün saptanmamış olması gereklidir (80). Buna rağmen çok detektörlü BT, aynı durumdaki PTE kuşkulu hastalarda tek başına dışlama için yeterli olabilir. İlk çalışmalarda

PTE için duyarlılık ve özgüllüğün %90'ın üzerinde olduğu bildirilmişse de, PIOPED II serisinde çok dedektörlü BT'de (başlıca dört dedektörlü) duyarlılığın % 83, özgüllüğün % 96 olduğu saptanmıştır (72). Hareket artefaktına, pulmoner damarların yetersiz opasifikasyonuna ve teknik yetersizliğe bağlı %5-8 oranında nondiagnostik olabildiği gösterilmiştir (81). İki bin yirmi hastayı içeren ve çok dedektörlü BT ile yapılan bir metaanaliz çalışmasında trombüs tespit edilmeyen hastalarda 3 ay sonunda %1,2 VTE, %0,6 fatal PTE görülmüştür (82).

Kontrast madde verilmesi kontraendike olan böbrek yetmezlikli hastalarda bu tetkik tercih edilmemelidir. Kreatinin seviyesi 1,1 mg/dL'nin üzerinde ise, BT çekilmeden 1 saat önce 3 mL/kg/saat ve işlemten sonra 6 saat boyunca, 1 mL/kg/saat serum fizyolojik verilmesi, kontrast ilişkili nefropati sıklığını azaltır (83). Ayrıca iki gün boyunca 2x600 mg/gün asetil sistein verilebilir.

Bu tetkikin avantajı ayırıcı tanıda önem arz eden vasküler yapıların yanısıra mediastinel yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir. Bu tetkik uygulanırken aynı zamanda BT venografi ile alt ekstremitte proksimal venlerinin de değerlendirilmesi mümkündür. Ancak BT venografi işlemi için ek kontrast madde verilmesine ihtiyaç vardır. Bu nedenle yarar-zarar oranı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle semptomatik olgularda DVT araştırılmasında BT venografi yerine alt ekstremitte USG incelemesi önerilir.

PTE tanısının dışlanması için tek başına BT tetkiki bakılmasını öneren çalışmalar mevcuttur. Klinik olarak PTE şüphesiyle acil servise başvuran 756 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, yüksek ya da yüksek olmayan klinik olasılığın söz konusu olduğu ve D-dimer testinin pozitif sonuç verdiği bütün hastalara hem alt bacak ultrasonografisi hem de BT pulmoner anjiyografi incelemesi yapılmıştır. Negatif BT sonucuna rağmen, ultrasonografide proksimal DVT saptanan hastaların oranı yalnızca %0,9 bulunmuştur (84).

Yüksek klinik olasılıklı hastalarda, pulmoner BT anjiyografi ile yanlış negatif sonuçlar bildirilmiştir (72). Fakat bu durum nadir görülür ve bu hastalarda 3 aylık tromboemboli riskinin düşük bulunması nedeniyle, klinik skorlaması yüksek olarak değerlendirilen hastalarda, çok detektörlü BT anjiyografi normalken alternatif görüntüleme yöntemlerinin kullanılması konusu tartışmalıdır (53).

Christopher çalışmasında, Wells kriterlerine göre PTE muhtemel sınıfında yer alan hastaların hepsinin ve D-dimer testi pozitif sonuçlananların toraks BT anjiyografisi çekilmiştir. Negatif BT sonucu nedeniyle tedavisiz bırakılan 1505 hastadaki 3 aylık tromboemboli riski düşük bulunmuştur (% 1,1; % 95 güven aralığı, % 0,6-1,9) (53).

Tüm veriler göz önünde bulundurulduğunda negatif BT sonucunun, klinik açıdan yüksek olmayan PTE şüphesi taşıyan hastalarda PTE'nin dışlanması için yeterli bir ölçüt olduğu düşünülmektedir. Klinik olasılığın yüksek ve BT'nin negatif olduğu hastalarda alt ekstremité doppler USG ve/veya V/Q sintigrafisi ya da pulmoner anjiyografi ile daha ileri bir incelemenin gerekip gerekmediği konusu tartışmalıdır.

Asemptomatik olup da rastlantısal olarak çekilen BT anjiyografide özellikle malignitesi olan hastalarda yaklaşık %5 oranında PTE tespit edilebilir (85, 86). ACCP rehberine göre bu hastalar semptomatik PTE gibi tedavi edilmelidir (87). Tedavi başlananlarla başlanmayanları karşılaştıran bir çalışmada 3 aylık takipte VTE görülme sıklığında bir fark saptanmamıştır (82). Antikoagülan başlanılmamış izole subsegmenter PTE'li hastalarda 3 aylık takipte PTE nüksü saptanmamıştır (88). Sonuç olarak düşük riskli PTE kuşkusu taşıyan hastalarda izole subsegmenter PTE saptandığında, tüm bacak veya seri alt ekstremité USG incelemesi negatif ise tedavi başlanması kararında kanama riski göz önünde bulundurulmalıdır. Malignite veya geçirilmiş VTE öyküsü gibi yüksek risk taşıyan hastalarda izole

subsegmenter PTE'nin genellikle semptomatik ve nonsegmenter PTE gibi tedavi edilmesi önerilir (89).

### **2.8.7. Alt ekstremite venöz ultrasonografisi ve BT venografi**

PTE olduğu kanıtlanmış hastalarda derin ven trombozlarının %60 civarında proksimal derin venlerinde, %20 civarında ise distal venlerde yer aldığı ve bu olguların yaklaşık %50'sinin semptom vermediği görülmüştür (31). PTE kuşkulu hastada, alt ekstremite ultrasonografisinin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar. Özellikle renal yetersizlik, kontrast alerjisi ve gebelik gibi rölatif kontraendikasyonlar mevcut olduğunda, önce alt ekstremite ultrasonografi incelemesi antikoagülan tedavi başlanması için tanı koydurucu olabilir (90). Günümüzde, alt bacak kompresyon ultrasonografisi (KUS), DVT tanısında venografinin yerini büyük ölçüde almıştır.

DVT şüphesi olan hastalarda, ilk sırada yapılması gereken görüntüleme yöntemi kompresyon ultrasonografisi (KUS)'dir. Kompresyon ultrasonografisinin proksimal DVT için duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %98'dir (91). Kanıtlanmış PTE'si olan hastaların % 70'inde DVT bulunmuştur (71). Ancak PTE kuşkusu olup kanıtlanamayan olgularda, ultrasonografi tanısız değilse seri ultrasonografik izlem (7. ve 14. günler) önerilir. Distal trombus varlığında eğer tedavi verilmezse proksimale doğru büyüyebilir o nedenle seri ultrasonografik ölçümler yapılmalıdır (92).

PTE'den şüphelenilen hastalarda, KUS dört noktalı inceleme (kasık ve popliteal çukur) ile sınırlı tutulabilir. DVT için geçerliliği sınanmış tek tanı ölçütü pıhtının varlığına işaret eden vende tam olmayan kompresyondur ancak akımla ilgili ölçütler güvenilir değildir. PTE şüphesi taşıyanlarda bacakla ilgili belirti ve bulguları olan hastalarda KUS'de pozitif sonuç çıkma ihtimali daha yüksektir (93).

Bir çalışmada, DVT saptanabilen PTE'li hastaların oranı, proksimal KUS yapıldığında %22 iken, tam KUS uygulandığında % 43'e yükselmiştir ancak özgüllük de buna göre % 96'dan % 84'e düşmüştür (90).

Rezidüel trombüslerin nüks sıklığı ile ilişkili olmaları nedeniyle, sekonder profilaksi sürecinin bitiminde ultrasonografi ile rezidüel trombüslerin varlığının araştırılması, sekonder profilaksi süresinin belirlenmesinde faydalıdır.

### **2.8.8. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)**

Manyetik rezonans görüntülemede, Gadolinum kullanılarak anjiyografik inceleme yapılır ve böylelikle pulmoner arterler içinde trombüsün doğrudan görüntülenmesi sağlanır. Böbrek yetmezliği olan veya kontrast maddeye karşı allerji öyküsü olan hastalarda, gebelerde BT anjiyografiye alternatif olarak kullanılabilir. Pelvis içi damarlardaki ve vena kava inferiordaki trombüslerin saptanması için yararlı olabilir. Ancak hareket artefaktı, pahalı olması, sınırlı ulaşım imkanları, çekimin uzun sürmesi ve değerlendirme için uzmanlık gerektirmesi önemli dezavantajlarıdır. PIOPED III çalışmasında MRG'nin %25 oranında teknik olarak yetersiz olduğu görülmüştür (94). Özellikle subsegmental pulmoner arterleri göstermede etkinliği düşüktür (95).

### **2.8.9. Ekokardiyografi (EKO)**

Masif ve submasif PTE'de olan sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PTE ile karışabilen aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırıcı tanısında yararlıdır.

PTE tanısında kullanılan EKO bulguları genellikle trikuspit yetmezliği, jet akım hızı ve sağ ventrikül boyutlarına dayanır ancak mevcut çalışmalar arasında farklılıklar vardır. Bildirilen duyarlılığın %60-70 olması nedeniyle, negatif sonuç PTE'yi dışlamada yeterli değildir (96).

Esas olarak masif PTE'de görülen ve vakanın ciddiyetini gösteren sağ ventrikül dilatasyonu, septumda paradoksal hareket ve septumun sola deviasyonu, sağ atrial trombüs, sağ ventrikül hipokinezisi, pulmoner hipertansiyon PTE'de görülebilecek EKO bulgularıdır.

Submasif PTE olgularında sağ ventrikül dilatasyonu olması, erken mortalite riskini gösterebilen bir bulgudur ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoaglan yerine trombolitik tedavi önerilmektedir (97). Başlangıçta hemodinamisi stabil olmasına rağmen EKG'de anterior prekordiyal derivasyonlarda T negatifliği, ST değişiklikleri, S1Q3T3 veya psdoinfarkts paterni (QR) saptanan, sintigrafide bilateral yaygın segmenter tutulum veya spiral BT anjiyografide bilateral santral damarlarda yaygın trombüs gözlenen veya BNP, Pro-BNP ve troponin T gibi kardiyak belirteçleri pozitif saptanan ciddi hipoksemisi olan hastalar, submasif PTE grubuna girebileceklerinden dolayı, bu hastalara ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır (98).

EKO'da diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının  $\geq 0,9$  olması mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (99).

Transözefageal ekokardiyografi transtorasik ekokardiyografiye göre özellikle proksimal yerleşimli trombüsleri daha iyi saptar (100).

Acil servise başvuran hemodinamisi anstabil şok tablosunda olan hastalarda eğer BT anjiyografi yapılamıyorsa ilk seçenek yatak başı EKO olmalıdır (101).

### **2.8.10. Pulmoner anjiografi**

PTE'de kesin tanıya ulaştıran altın standart testtir. Fakat yine de selektif pulmoner anjiyografi bile subsegmental arterlerdeki trombüsleri saptayamayabilir (97). İnvaziv bir işlem olduğundan ve BT anjiografi ile benzer sonuçlar elde edildiğinden nadir kullanılmaktadır (102). Pulmoner anjiografinin daha çok kateter ve cerrahi embolektomi öncesi trombüs yaygınlığının gösterilmesi amacıyla da yapılması önerilir.

Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı %0,5, majör morbidite oranı %1 civarında olduğundan bu tetkikten mümkün olduğunca kaçınılmaktadır (103). Özellikle trombolitik verilecek hastalar için girişimsel tetkik olduğu için mortalite sebebi olabilir. Komplikasyonu daha az olan dijital konvansiyonel anjiografi tetkiki geliştirilmiştir ancak pahalıdır ve uzmanlık gerektirir.

### **2.8.11. Konvansiyonel venografi**

Kontrast venografi, alt ekstremitte ve daha üstündeki trombüsleri saptamada altın standarttır ancak ciddi komplikasyonları olduğundan günümüzde yerini BT venografiye bırakmıştır.

### **2.8.12. Biyobelirteçler**

PTE hastalarında lökositoz, serum LDH, CRP ve AST düzey artışı ile sedimantasyon hızında artış görülebilir ancak bu labaratuvar bulguları, PTE için özgün değildir. Bazı hastalarda kötüleşmenin PTE'den mi pnömoniden mi olduğunu anlamak için prokalsitonin bakılabilir (104).

Sağ ventrikülde basınç artması sonucu gerilen miyokarddan beyin natriüretik peptid (BNP) salınımı artar. Yüksek BNP seviyeleri sağ ventrikül



disfonksiyonunu gösterir (105). Bir metaanalizde yüksek BNP değeri bulunan hastalarda mortalite %10 daha fazla görülmüştür (106).

Özellikle ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu olması ve biyobelirteçlerin (BNP, NT-proBNP ve troponin gibi) artması PTE'de kısa süreli mortaliteyle ilişkilidir (107, 108).

Bir çalışmada nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), D-dimer, kardiyak troponin I (cTnI) ve N-terminal pro-BNP oranlarının incelendiği 154 hastanın klinik verileri retrospektif olarak değerlendirildiğinde sağ ventrikül disfonksiyonu (RVD) olan hastalarda yaş, NLR, PLR, D-dimer, cTnI ve NT-proBNP değerleri daha yüksek bulundu. İlk 30 günde mortalitesi olan hastalarda cTnI ve NT-proBNP değerleri mortalitesi olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Çalışmanın sonucuna göre NLR, cTnI ve NT-proBNP düzeyleri de dahil olmak üzere rutin biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinin akut pulmoner emboli hastalarında RVD ve 30 günlük mortaliteyi tahmin etmek için değerli olduğu düşünülmektedir (109).

### **2.8.12.1. Troponinler**

Kardiyak enzimler PTE'ye bağlı mortalite ve sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkisi bulunan miyokard gerilmesi ile birlikte salınımı olan belirteçlerdir (110). PTE'ye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler oluşur ve bu alanlardan troponin salınımı olur.

Kardiyak troponinler (troponin I, troponin T) PTE'de ilk 6-12 saat içinde yükselmekte ve 2-3 gün içinde normal seviyeye inmektedir (111). Dolayısıyla altı saatten daha erken başvuran hastalarda ilk başvuruda troponin değeri normal olabilir ve bu hastalara yeniden troponin bakılması gerekebilir. Troponin yüksekliği akut koroner hastalık, sepsis, akut böbrek yetmezliği,

travma, rabdomiyoliz, kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında da görülebilir (112).

Troponin seviyeleri ile alakalı yapılan çalışmalarda farklı kitler kullanıldığından farklı "cut-off" değerleri mevcuttur. Troponin I için 0.06-2 µg/L, troponin T için ise 0.01-0.07 ng/mL, mortaliteyi arttıran "cut-off" değerleri olarak gösterilmiştir (112).

Artmış troponin seviyesinin PTE ile ilişkili mortaliteyi 5,2-9,4 kat arttırdığı farklı iki çalışmada ortaya konmuştur (113, 114). Troponin seviyesi yüksek olan hastalarda mortalite % 15,9-19,7 iken normal troponin seviyesi olan hastalarda mortalite %3,4-3,7 saptandığı iki farklı metaanalizde ortaya konmuştur (114, 115).

Masif PTE'li hastaların otopsisinde, koroner arterlerde bir trombüs olmamasına rağmen transmural sağ ventrikül infarktüsü saptanmıştır. Buna bağlı olarak artmış plazma troponin düzeylerinin, PTE'li hastalarda daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (114). Troponin seviyesi yüksek olan hastalarda advers olay sıklığı %43,6 iken, normal troponin seviyesine sahip hastalarda bu oran %14,7 olarak bulunmuştur (112).

#### **2.8.12.2. Natriüretik peptitler**

Yüksek ventrikül dolma basıncı olduğunda ventrikül kasında bulunan hücrelerden nörohümorale aktivasyonun önemli göstergelerinden olan beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) salınır.

Yarılanma ömürleri oldukça kısadır. BNP 5-23 dakika içerisinde dolaşımda tespit edilebilirken, NT-proBNP'nin yarılanma süresi BNP'ye göre beş kat daha uzundur (116). Düşük NT-proBNP (500-1000 pg/mL)

seviyesinin negatif prediktif değeri, yapılan çalışmalarda oldukça yüksek olup, %97-100 arasında bulunmuştur (107, 117).

Yüz hastayı içeren bir çalışmada, NT-proBNP<600 pg/mL seviyesine sahip hastaların hiçbirinde ölüm veya klinik kötüleşme görülmemişken; NT-proBNP>600 pg/mL değeri olan hastalarda ise mortalitenin 6,7 kat arttığı görülmüştür (107). NT-proBNP seviyesi PTE dışında kalp yetmezliği, ileri yaş, renal yetmezlik ve kronik akciğer hastalığı gibi birçok durumda yükselebilir (118). Dolayısıyla düşük saptanması aslında klinik öngörü açısından daha anlamlıdır.

Natriüretik peptid ve troponin birlikteliğine bakıldığında; natriüretik peptid pozitif olan hastaların %46'sında, aynı zamanda troponin seviyesi de yüksek bulunmuştur. Bunun yanında troponin pozitif olan hastaların, %4'ünde natriüretik peptid seviyesi negatiftir (119). Sonuç olarak; troponin seviyesinin spesifitesi natriüretik peptidlerden daha fazla olduğu görülmüştür.

Bir metaanalizde; BNP ve NT-proBNP'nin spesifitesi sırasıyla %70 ve %58 iken; bu oran troponin için %84 olarak bulunmuştur (114). Ancak bu meta-analizde BNP'nin; NT-proBNP, troponin I-T ve BT ve ekokardiyografide saptanan RVD'ye göre mortaliteyi predikte etmede daha değerli olduğu görülmüştür. BNP'nin 9,5 (%95 Güven aralığı 3,2-28,6); NT-proBNP'nin 5,7 (%95 Güven aralığı 2,2-15,1) ve kardiyak troponinin 8,3 (%95 Güven aralığı 3,6-19,3) kat mortaliteyi artırdığı saptanmıştır. Aynı analizde, ekokardiyografi ve BT'de RVD için spesifite sırasıyla %57 ve %56 bulunmuştur (114). Çok merkezli bir çalışma olan PREP çalışmasında da BNP, NT-proBNP, troponin I ve ekokardiyografiye göre advers olayları göstermede daha değerli bulunmuştur (119).

Coutance ve arkadaşlarının meta-analizinde ise BNP seviyesi yüksek hastalarda ciddi advers olay görülme sıklığı (şok, trombolitik gereksinimi, non-fatal rekürrens, kardiyopulmoner resüsitasyon, mekanik ventilasyon,

katekolamin kullanımı ve embolektomi) %33,2 iken, BNP seviyesi düşük olanlarda bu oran %6,2 bulunmuştur (120).

Klok ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analizde, BNP seviyesi yüksek olan hastalarda RVD %85 iken, BNP seviyesi normal olan hastalarda %12 bulunmuştur (106). Diğer yandan, artmış NT-proBNP seviyesinde RVD %45 iken, normal olan hastalarda %4,5 bulunmuştur. Dolayısıyla BNP ve/veya NT-proBNP seviyesi düşük çıkan hastalarda ekokardiyografi yapılması çok da gerekli değildir. BNP için RVD'yi gösteren "cut-off" değerler 90-200 pg/mL iken, NT-proBNP seviyesinin RVD'yi gösteren "cut-off" değerler 500-1000 pg/mL olarak bulunmuştur (121).

### **2.8.12.3. Diğer biyobelirteçler**

PTE'nin prognoz tayininde son zamanlarda kalp tipi yağ asidi bağlayan protein (H-FABP) belirteci kullanılmaya başlanmıştır. Bu belirteç, lipid oksidasyonu sonucu kalbin enerjisinin %50-80'ini sağlamaktadır. Miyokard hasarlanması ile 90 dakika içerisinde dolaşıma salınır ve 6 saat içinde pik seviyeye ulaşır. Yüz yedi hastada yapılan çalışmada H-FABP > 6 ng/mL olan hastalarda mortalite oranı %34,5 iken; H-FABP < 6 ng/mL ise mortalite %1,3 bulunmuştur (122). İki farklı çalışmada mortalite göstergesi olması açısından H-FABP; troponin T ve NT-proBNP'den daha değerli bulunmuştur (122, 123).

Growth diferansiyasyon faktör-15 (GDF-15) makrofaj aktivasyonu sonucu oluşan ve normalde miyokarda bulunmayan bir sitokindir. Daha önce kalp yetmezliği ve akut koroner sendromda prognostik önemi gösterilmiş olan bu belirteç PTE'de de çalışılmıştır. Yüz bir hastada GDF-15 seviyesinin şok, katekolamin ve mekanik ventilasyon gereksinimi gibi komplike durumları ve altı ayın sonundaki mortaliteyi göstermede EKO'daki RVD, troponin T ve NT-proBNP seviyesine göre daha değerli olduğu gösterilmiştir (124).

## **2.9. PTE Tanısal Yaklaşımı**

İnvaziv tanı yöntemlerine gereksinimi büyük ölçüde ortadan kaldıran, acil birimlerinde, hastane yatışlarında, yoğun bakım ünitelerinde, noninvaziv tanı stratejileri, klinik değerlendirme, D-dimer, alt ekstremite kompresyon ultrasonografisi, spiral BT anjiyografi ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi gibi yöntemlerin değişik kombinasyonlarına başvurulur (53, 125).

Tanı stratejileri; klinik tabloya (nonmasif-submasif-masif), yaşa, akciğer kapasitesine, komorbiditelerin varlığına, şiddetine ve ilgili merkezin koşullarına göre farklılıklar gösterebilir.

### **2.9.1. Ayaktan başvuran pulmoner tromboembolizm kuşkulu stabil hastalarda tanı algoritması**

Pulmoner emboliyi düşündüren semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PTE prevalansı yaklaşık %30 civarındadır (126). Wells veya modifiye Geneva kriterleri ile klinik olasılık değerlendirmesi yapılması ve D-dimer testine bakılması gerekir. Böylelikle PTE tanısını dışlayarak gereksiz testlerin uygulanması önlenmiş olur.

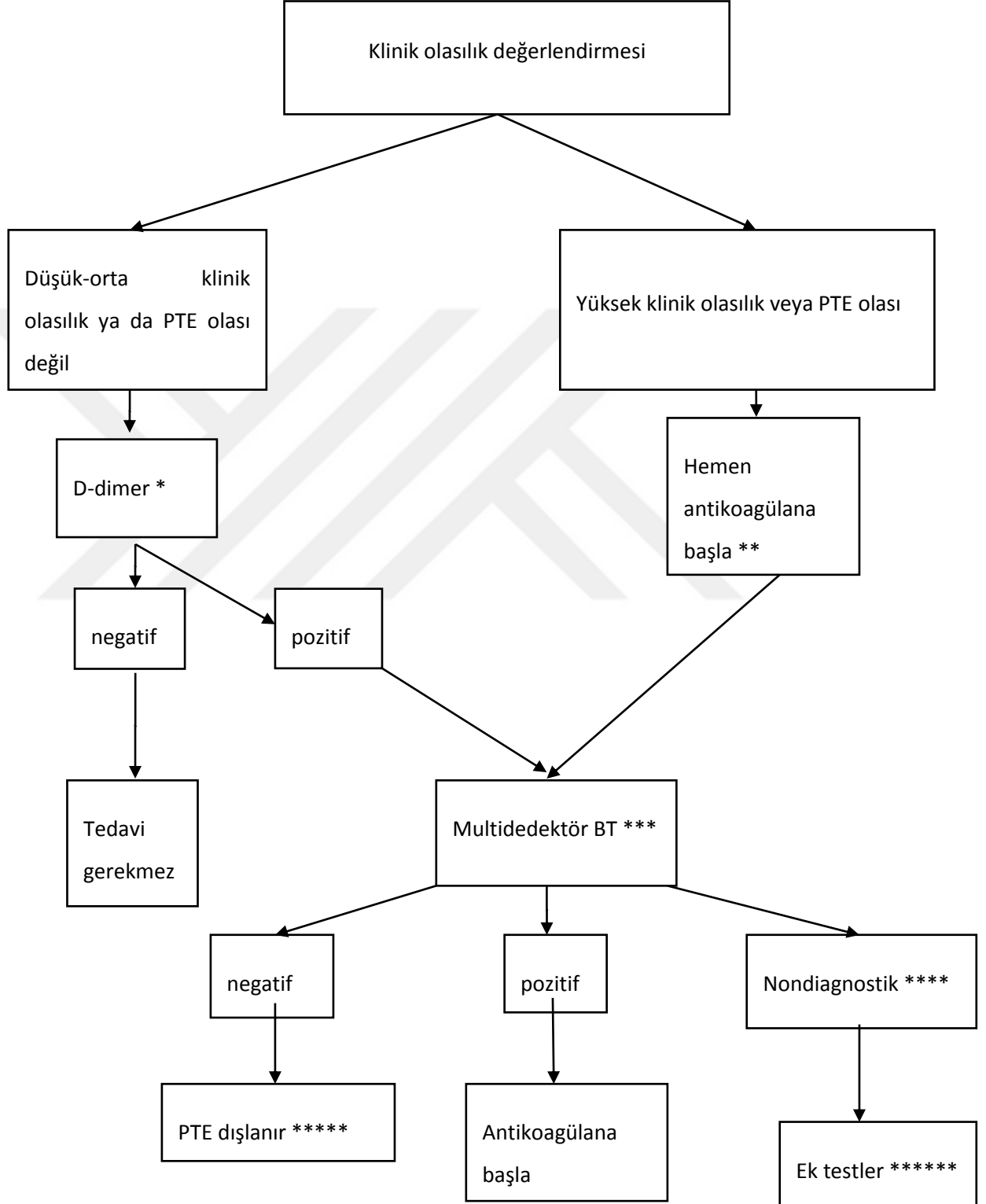
Yüksek duyarlılıklı klasik ELISA, hızlı ELISA (VIDAS) ve turbidimetrik (örneğin; tinaquant) testlerin negatif olduğu düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda VTE prevalansı oldukça düşük görülür ve hastalığın dışlanması için spesifik görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur (127, 128). Bu dışlama stratejisi ile hastaların yaklaşık %30'unda ileri görüntüleme yöntemlerine gereksinim kalmadan PTE dışlanır (129). Bu şekilde tedavi başlanmadan izlenen hastalarda üç aylık periyotta tromboemboli gelişme riski %1'in altında bulunmuştur (55). Yüksek duyarlılıklı olmayan D-dimer testlerinin (simpli-RED, latex) negatifliği ise ancak düşük klinik olasılıklı hastaların dışlanmasında kullanılabilir (130).

Klinik skollama ve D-dimer düzeyinin beraber değerlendirilmesi yapılmadan, BT veya sintigrafi istenmesi halinde, %5-10 yanlış pozitif PTE tanısı konulabilmektedir (127). Klinik skollamanın yüksek olasılıklı (veya PTE olası) olarak bulunduğu hastalarda, D-dimer'a bakılmadan, görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir (131).

Pulmoner emboli ilk aşamada dışlanamadığında ya da hasta başlangıçta yüksek klinik olasılıklı ise, multidetekt rl  bilgisayarlı tomografi anjiyografi, V/Q sintigrafisi ve alt ekstremite kompresyon USG gibi görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmalıdır.

Şekil 2.1 ve 2.2'de ayaktan başvuran nonmasif PTE Şüphesi ile değerlendirilen hastalarda kullanılan tanı algoritmeleri görülmektedir (52).

**Şekil 2.1.** Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda BT öncelikli tanısal yaklaşım



\*ELISA testi önerilir. Klinik olasılık düşük ise orta duyarlılık testler (Latex, simpli-RED gibi) de kullanılabilir.

\*\*MD-BT sonucu negatif ise antikoagulan kesilir, pozitif ise antikoagülana devam edilir.

\*\*\*Multidetektörlü ( $\geq 4$  detektör) bilgisayarlı tomografik anjiyografi.

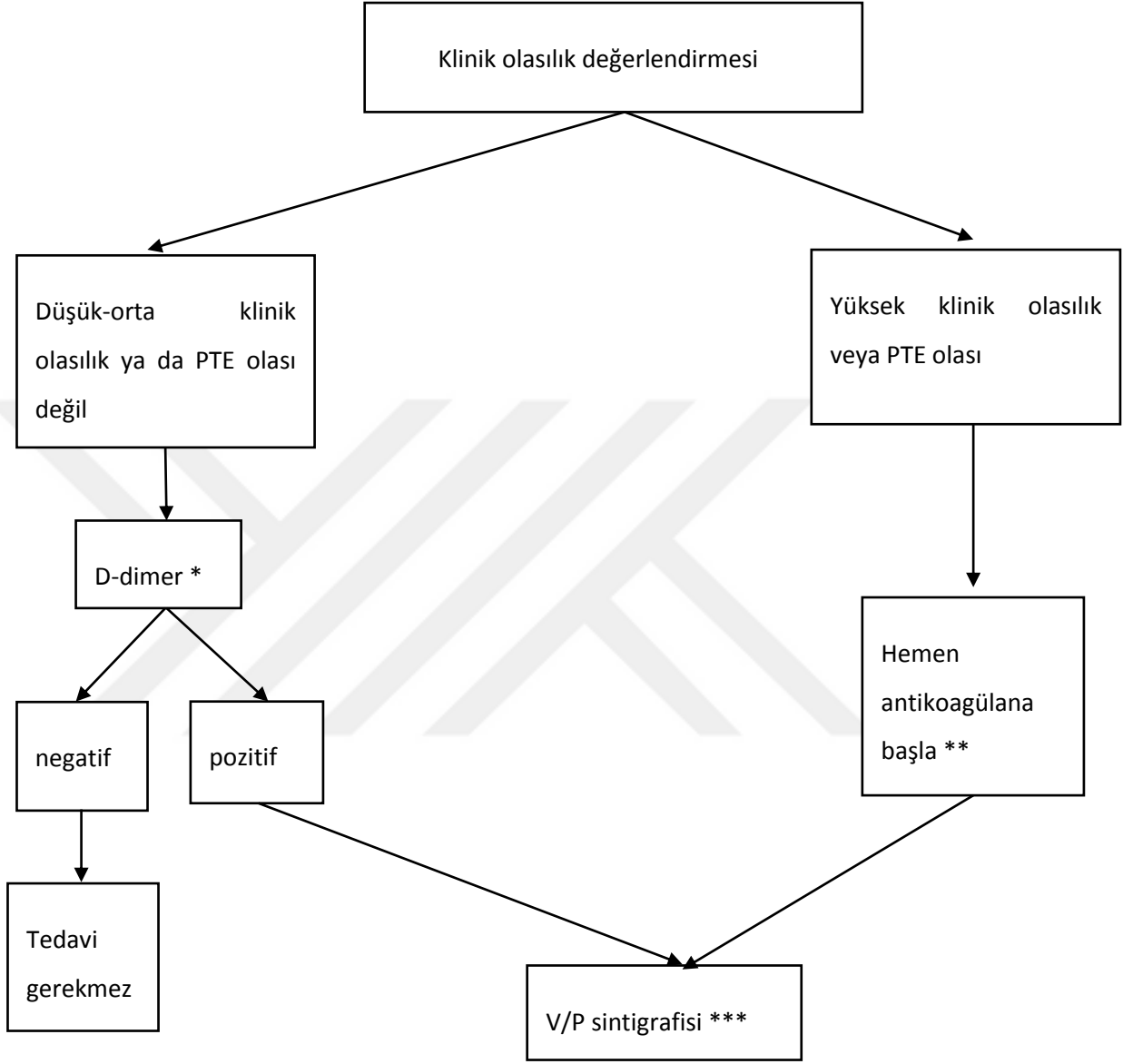
\*\*\*\*Teknik açıdan yetersizlik ya da radyoloğun kararsız kalması.

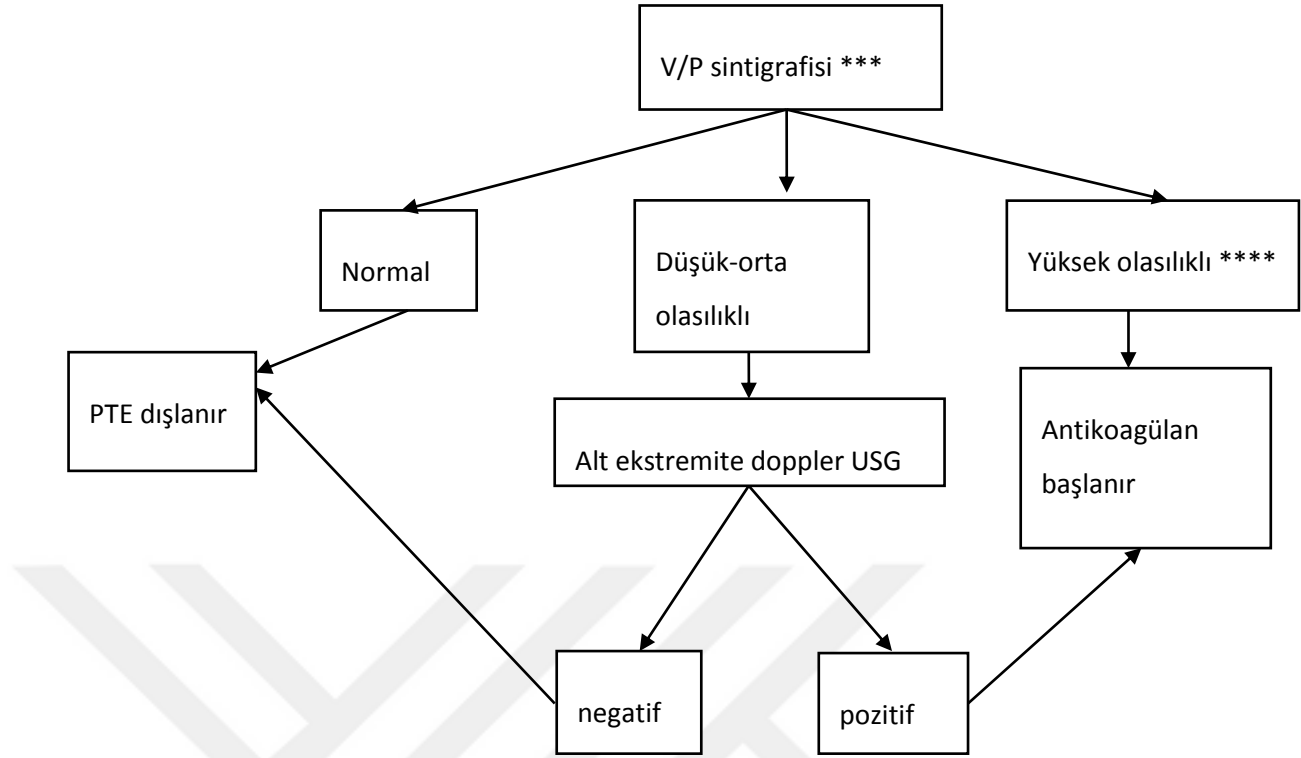
\*\*\*\*\*Düşük/orta klinik olasılık durumunda tek detektörlü BT kullanılmış ise, PTE'nin dışlanması için alt ekstremitte doppler USG negatif bulunmalıdır. Klinik olasılık yüksek veya PTE olası ise önceden başlanmış olan antikoagulan tedaviyi kesme kararı için ek testlere başvurma önerisi; bu durumun nadir saptanması ve bu hastalarda 3 aylık tromboemboli riskinin düşük bulunması nedeniyle tartışmalıdır.

\*\*\*\*\*V/Q sintigrafisi, alt ekstremitte Doppler USG, seri Doppler USG.



**Şekil 2.2.** Pulmoner tromboembolizm kuşkusunda V/Q öncelikli tanısal yaklaşım





\*ELISA testi önerilir. Klinik olasılık düşük ise orta duyarlılıklı testler (Latex, simpli-RED gibi) de kullanılabilir.

\*\*Sintigrafi normal sonuçlanırsa antikoagülan kesilir, yüksek olasılıklı ise antikoagülan devam edilir.

\*\*\*Akciğer grafisi normal ise tek başına perfüzyon sintigrafisi çekilebilir.

\*\*\*\*Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi sonucu, eğer hastada önceden geçirilmiş PTE öyküsü yoksa tanı koydurucudur. Yüksek klinik olasılıklı bir hastada düşük/orta olasılıklı V/Q sintigrafisi saptandığında, doppler USG negatif ise MD-BT anjiyografi önerilir.

## 2.9.2. Hastanede Yatan Pulmoner Tromboembolizm Kuşku Hastalarda Tanı Algoritması

Özellikle ileri yaşta ve ek hastalığı bulunan hastanede yatan hastalarda, D-dimer testi çoğunlukla PTE dışı nedenlerle pozitif olabilir. Bu hastalarda klinik skorlamanın prediktif değeri ve D-dimer testinin güvenilirliğini azalmaktadır (132).

Yatan hastalarda eğer PTE'den şüpheleniyorsak; multidedektör ( $\geq 4$ ) spiral BT anjiyografi ilk seçenek olmalıdır. Aynı seansta BT venografi de yapılması tanı şansını artırır ancak doppler USG'ye göre üstünlüğü yoktur (133). Doppler USG'ye göre BT venografinin daha fazla kontrast madde ihtiva etmesi dezavantajdır.

İleri yaş ve kronik kardiyopulmoner hastalığı (özellikle KOAH) olan hastalarda sintigrafinin diyagnostik olma olasılığı azalır (134, 135). Sintigrafinin yüksek olasılıklı olarak tanımlanmasının prediktif değeri bu hasta grubunda düşer.

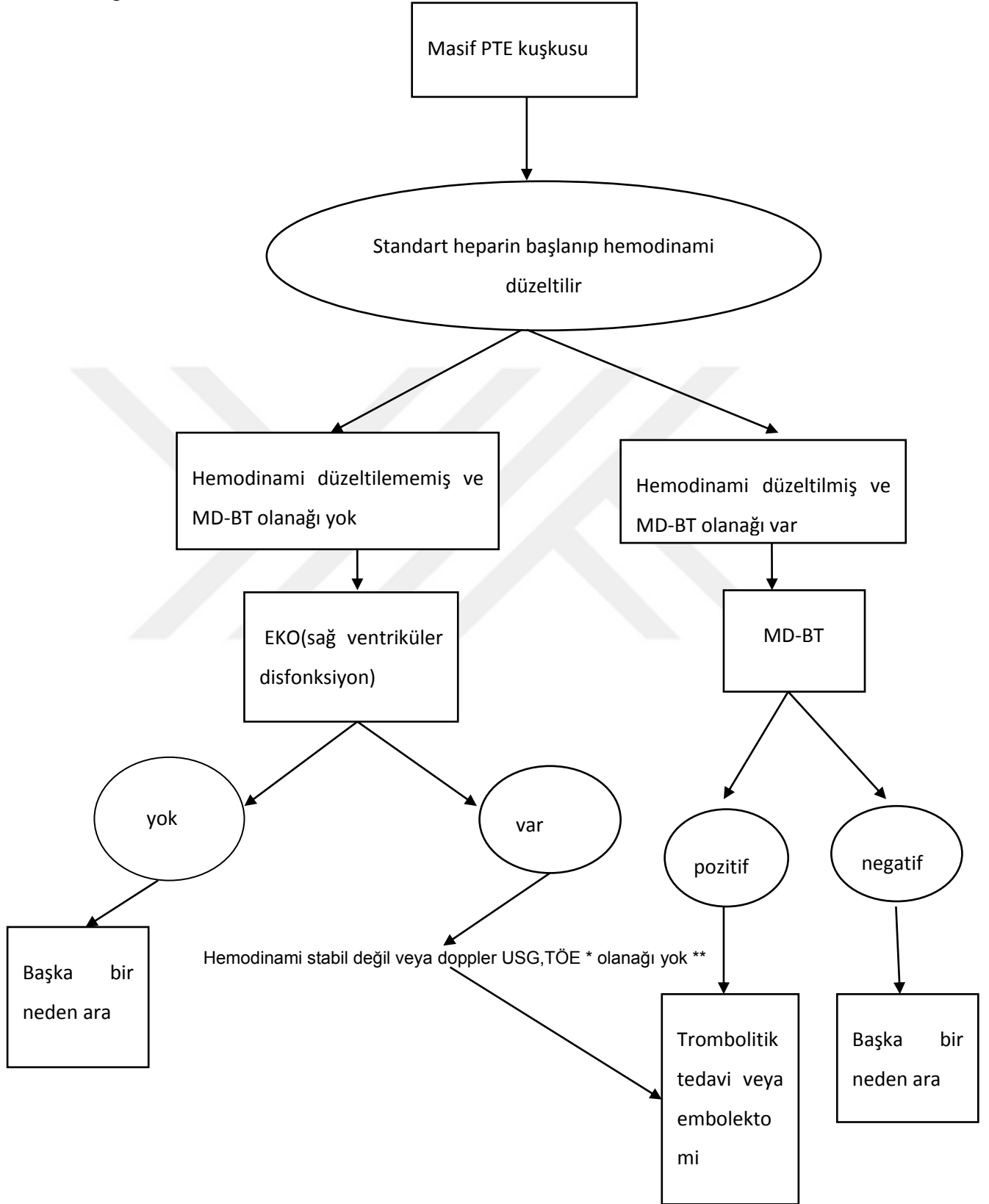
### **2.9.3. Masif PTE düşünülen hastalarda tanı**

Masif PTE olgularında ölümlerin %50'den fazlası, ilk 1 saat içinde olmaktadır (136). Ani gelişen nefes darlığı, saturasyon düşüklüğü, akut sağ kalp yetersizliği bulguları ve hipotansiyon gibi masif PTE'den kuşkulanan durumlarda, derhal standart heparin ile tedaviye başlanmalıdır. Şekil 2.3'te masif PTE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması özetlenmiştir (52)

Eğer hastanın hemodinamik durumu uygunsa bu aşamada multidedektörlü BT anjiyografi çekilmelidir. Buna karşılık hemodinamisi ciddi bozulmuş olan hastalarda BT çekilemediğinde hem acil reperfüzyon tedavi kararı için sağ ventrikül disfonksiyonunun saptanması, hem de bu tabloya neden olabilecek diğer durumların (aort diseksiyonu, akut koroner sendrom, valvuler disfonksiyon ve perikard tamponadı gibi) ayırıcı tanısı için acilen yatak başında transtorasik ekokardiyografi yapılmalıdır. Yapılan EKO ile bazen intrakardiyak trombüs tespit edilebilir (137).

Yatak başında uygulanabilen transözefageal ekokardiyografi sayesinde, sağ ventrikül disfonksiyonu tanısı yanında patent duktus arteriosus, intrakardiyak ve ana pulmoner arterlere ilişkin trombüsler, transtorasik ekokardiyografiden daha iyi görüntülenebilir (138).

**Şekil 2.3.** Masif pulmoner tromboembolizm kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması



\*Transözofageal ekokardiyografi (TÖE), sağ ventrikül disfonksiyonu bulunan hastaların önemli bir bölümünde ana pulmoner arter dallarındaki trombüsü gösterebilir.

\*\*Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan ve hemodinamisi stabil olmayan hastalarda trombolitik tedavi kararı için trombüsün gösterilmesi gerekir. Bu amaçla olanak varsa yatak başında Doppler USG ve TÖE yapılabilir. Olanak yoksa; bu durumda kar/zarar hesabı yapıp, kontraindikasyonlar da göz önüne alınarak doğrudan trombolitik tedavi uygulanmak zorunda kalınabilir.

## **2.10. Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi**

Hastaların düşük (nonmasif), orta (submasif) ve yüksek (masif) riskli olarak sınıflandırılması tedavi seçeneğine karar verme (trombolitik veya antikoagülan) ve erken mortaliteyi öngörme açısından önem arzeder (139).

Bir takım klinik skorlamalar prognoz tayininde kullanılmaktadır (140, 141). Bu skorlamalar özellikle bir aylık erken mortalite, nüks ve nonfatal majör kanama gibi komplike klinik seyri tahmin etmede yol gösterici olmaktadır. En son geliştirilen risk indeksi Tablo 2.7'de gösterilmiş olan pulmoner embolizm şiddet indeksidir (PESI). Bu indeks ile komplikasyon oranının tahmin edilebileceği ve böylelikle klinik olarak stabil, non masif hastalardan seçilmiş olguların erken taburcu edilebileceği, ayaktan takip ve tedavi edilebileceği ve tedavi maliyetinin azaltılabileceği üzerinde durulmaktadır. Pulmoner embolizm şiddet indeksi skorlamasında sınıf I ve II, 30 günlük mortalite açısından düşük riskli grup kabul edilir ve ayaktan tedavi edilebilecek olan hasta grubunu belirlemede bu indeksin %97 gibi yüksek negatif prediktif değere sahip olduğu saptanmıştır (142).

**Tablo 2.7.** Orjinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi (PESİ ve sPESİ)

Klinik değişken	Orjinal PESİ skoru	sPESİ skoru
Yaş	Yaş yıl olarak	80 üstü ise 1 puan
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser öyküsü	+30	1
Kalp yetmezliği varlığı	+10	1*
Kronik akciğer hastalığı varlığı	+10	1*
Nabız $\geq 110$ /dk	+20	1
Sistolik kan basıncı $< 100$ mmHg	+30	1
Solunum hızı $\geq 30$ /dakika	+20	
Vücut sıcaklığı $< 36^\circ\text{C}$	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Arteriyel $\text{O}_2$ saturasyonu $< \%90$	+20	1
<b>Orjinal PESİ</b> <b>Düşük risk</b> Sınıf I: $< 65$ Sınıf II: 66-85 <b>Yüksek risk</b> Sınıf III: 86-105 Sınıf IV: 106-125 Sınıf V: $> 125$	<b>sPESİ</b> Düşük risk: 0 Yüksek risk: $\geq 1$	

\*Kronik kardiyopulmoner hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)

Pulmoner emboli şiddet indeksi skorlaması ile yapılan bir çalışmada, düşük riskli grupta (sınıf I ve II) erken mortalite %0,7 ve %1,2 iken, yüksek riskli grupta (sınıf III-V) ise sırasıyla %4,8, %13,6 ve %25 oranında görülmüştür (143).

PESI sınıf IV ve V'e uyan hastaların mutlaka yatırılarak takip edilmesi ve yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi önerilmiş, bunun yanında sınıf I hastaların ayaktan izlenebileceği öne sürülmüştür (144, 145).

Daha kolay uygulanabilir basitleştirilmiş PESI (sPESI) PESI indeksi ile benzer etkinliğe sahiptir. Otuz günlük mortaliteyi belirlemede sPESI'nin, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (European Society of Cardiology, ESC) prognostik skorlamasına benzer etkinlik gösterdiği ortaya konmuştur (146).

### **2.10.1. Yüksek riskli hastalar**

Yüksek riskli masif PTE'li hastalarda sağ ventiküler yetmezliğe bağlı kardiyovasküler kollaps sonucu hemodinami dekompanze olur ve bu hastalarda en önemli bulgu hipotansiyondur. Hipotansif hastalarda erken mortalite yüksektir ve bu grup tüm PTE vakalarının %5'inden azını oluşturur (147). Bu hastalarda erken hastane mortalitesi %15 civarındadır o nedenle erken tanı konulup acilen medikal veya cerrahi tedavisi başlanmalıdır ve akciğerin reperfüze olması sağlanmalıdır (148).

### **2.10.2. Orta riskli hastalar**

Akut PTE ile başvuran hastaların yaklaşık %27-56'sında sağ ventrikül disfonksiyonu görülür (63, 149). Sağ ventrikül disfonksiyonu saptanmış olan hastalarda orta riskli olanlar, düşük riskli hasta grubuna göre ciddi hipoksemiktirler ve daha fazla tromboz yükü taşırlar. Sağ ventriküler yetmezliğin olması hemodinamik dekompanzasyona gidişin habercisidir. Bu

olgularda 30 günlük mortalite ve PTE nüksü belirgin olarak artmıştır (25, 150). Bin bir akut PTE hastasının takip edildiği bir çalışmada, 407 submasif PTE olgusunda erken hastane mortalitesi %8,1 oranında görülmüştür (151).

### **2.10.3. Düşük riskli hastalar**

Hastaların yaklaşık %80'i normotansiftir (63). Hemodinamisi düzgün düşük riskli gruptaki nonmasif PTE'li hastalar ve izole DVT olguları, başlangıçtan itibaren antikoagülan ilaçlarla evde tedavi edilebilirler veya hastane yatışları kısa sürer. Bu grupta erken mortalite %1'in altında görülür (152).

### **2.10.4. Prognoz tayini**

İlk 30 günlük mortalite için klinik risk düzeyleri tanımlanmıştır (153). Tablo 2.8'de özetlendiği üzere bu klinik risk düzeyleri tedavi stratejisine karar vermeye yardımcı olur. Şok veya hipotansiyon nedeniyle hemodinamisi anstabil hastalar, yüksek riskli gruba girerler ve bu hasta grubuna PTE kanıtlandığında doğrudan reperfüzyon tedavisi uygulanır. Hipotansiyon veya şok saptanmayan hastalarda tanı konulduktan sonra ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. PESI veya sPESI testleri ile düşük ve orta riskli hastalar belirlenir. PESI sınıf I-II veya sPESI=0 olanlar düşük riskli olarak, PESI sınıf III-V veya sPESI  $\geq 1$  bulunan hastalar yüksek riskli olarak belirlenir. Orta riskli (submasif PTE'li) hastalarda ise sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak biyobelirteçleri pozitif olanlar, orta-yüksek riskli grupta yer alır. Erken kötü prognoz için orta-yüksek riskli olan bu grupta, hemodinamik bozulma olması durumuna karşı antikoagülan altında yakından izlem yapılmalıdır. Çünkü bu durumda hastalara kurtarıcı reperfüzyon tedavisi gerekebilir (63).

Malignitesi bulunan hastalarda 30 günlük mortalite değerlendirmesi yapmak için PESI ve sPESI bakılmasının yetersiz olduğu bir çalışmada vurgulanmıştır (154).



**Tablo 2.8.** Akut PTE'li hastalarda erken mortalite riskine göre sınıflama

30 günlük mortalite riski	Hipotansiyon veya şok	PESI Sınıf III-V veya sPESI $\geq 1$ *	RV disfonksiyon **	Kardiyak biyobelirteçler ***
<b>Yüksek</b>	+	Gerekmez	+	Gerekmez
<b>Orta</b>	yüksek -	+	+	+
	düşük -	+	+/- ****	+/-
<b>Düşük</b>	-	-	-	-

\*PESI (Pulmoner embolizm şiddet indeksi) sınıf III-IV veya sPESI (basitleştirilmiş PESI)  $\geq 1$  ise; 30 günlük mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir.

\*\*Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyon kriterlerinin (sağ ventrikül dilatasyonu ve/veya diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranı  $>0,9$  veya 1; sağ ventrikül duvarında hipokinezi, triküspit jet regürjitasyon velositesinin artışı; veya bunların kombinasyonu) varlığı ya da MD-BT anjiyografide diyastol sonu RV/ LV çap oranının  $> 0,9$  veya 1 bulunması.

\*\*\*Miyokardiyal hasar belirteci (plazma troponin I veya T konsantrasyonunda artış) kalp yetersizliği belirteci (Plazma natriüretik peptid konsantrasyonunda artış)

\*\*\*\*Orta riskli hasta grubunda (submasif) düşük riskli hastalarda Rv disfonksiyonu ve kardiyak biyobelirteçlerin ya ikisi de negatiftir ya da birisi pozitiftir.

## 2.11.Pulmoner Tromboembolide Tedavi

PTE tanısı konulduktan sonra ilk yapılması gereken kanama komplikasyonu olup olmayacağını öngörmektir. Yaşın ileri olması, yakın dönemde geçirilmiş gastrointestinal kanama, malignite ve metastaz varlığı, aktif kanama olması, immobilizasyon ve kreatinin klirensinin 30 ml/dk'nın altında olması, kanama riskini arttırdığı göz önünde tutulan parametrelerdir (155).

### 2.11.1. Medikal ve girişimsel tedavi

Antikoagölan tedavi, reperfüzyon tedavisi, vena cava inferior filtreleri gibi genel anlamda üç temel tedavi yaklaşımı vardır;

a. Antikoagölan tedavi: Yeni trombüs oluşumunu engeller ve mevcut trombüsün genişlemesini önler. [Fraksiyone olmamış heparin (unfraksiyone heparin "UFH"), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid ve K vitamini antagonistleri gibi]

b. Reperfüzyon tedavisi: Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomi

c. Vena cava inferior filtreleri: Antikoagölan tedavinin kontraendike olduğu durumlarda vena cava inferior filtreleri takılmalıdır. Bu yöntem trombüsün akciğere ulaşmasını mekanik olarak engellemektedir.

#### 2.11.1.1 Antikoagölan ilaçlar

Antikoagölan ilaçlar standart (fraksiyone olmamış) heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), parenteral direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid, K vitamini antagonistleri (KVA) ve yeni oral antikoagölanlardır (YOAK). Bu tedavilerin erken dönemde başlanması nüksü ve mortaliteyi azaltır, ancak kanama riski açısından hastaların yakın izlenmesini gerektirir.

Klinik kuşkusu yüksek olan hastalarda kanama riski yüksek değilse, tanı dışlanana kadar hemen düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), standart heparin (SH) veya yeni oral antikoagölan (YOAK) ilaçlardan direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban kullanılabilir (156). Rivaroksaban ile başlangıç tedavisi 9. ACCP (American College of Chest Physicians) rehberinde seçenekler arasında gösterilmiştir (157).

Klinik kuşku orta düzeyde ise tanısal testler 4 saatten geç, düşük klinik kuşku hastalarda 24 saatten geç sonuçlanacak ise, aksi kanıtlanana kadar yine antikoagülan tedavi başlanması önerilmektedir. Masif PTE kuşkusunda yüksek doz (aPTZ>80s düzeyinde tutacak şekilde) fraksiyone olmamış heparin başlanmalıdır (156).

Kanıtlanmış masif olmayan PTE olgularında ilk 24 saatten sonra tedaviye oral antikoagülan tedavinin eklenmesi önerilir. Varfarin kanama riski düşük olanlarda diğer tedaviler kesilmeden ilk 2 gün 10 mg dozunda, kanama riski yüksek ve yaşlı hastalarda 5 mg dozunda başlanır ve iki ardışık günde "International Normalised Ratio"(INR) 2-3 arasında bulunduğunda diğer tedaviler kesilerek varfarin ile tedaviye en az 3-6 ay kadar devam edilir (52). Bu şekilde INR istenen düzeye daha çabuk ulaşır ve hastane yatış süresi kısalmış olur.

PESI skorlamasına göre sınıf I ve II veya sPESI'nin=0 hesaplanması erken kötü prognoz için düşük riski göstermektedir. Bu gruptaki (nonmasif PTE) hastalar hastaneden erken taburcu edilebilir ya da antikoagülan tedavi başlangıçtan itibaren evde de uygulanabilir. Bu hasta grubunda ayaktan tedavi ile hastanede yatarak tedavi karşılaştırılmış, tedavi etkinliği ve komplikasyonlar açısından fark olmadığı saptanmıştır (158-160). Hemodinamisi stabil, kardiyopulmoner rezervi iyi olan, PESI veya sPESI skoru düşük, gerektiğinde tedavi merkezine ulaşımı kolay ve tedaviye uyumlu hastaların erken taburcu edilmeleri (5 günden sonra) veya evde tedavileri düşünülebilir. Bu tanıma uyan hastaların %13-51'i evde tedaviye uygun bulunmuştur (161, 162). Bu hastaların belirlenmesinde PESI skorlamasının sPESI'ye daha üstün olduğu saptanmıştır (162, 163). Evde tedavide genellikle DMAH ve K vitamini antagonistleri kullanılır. Aynı zamanda başlangıç tedavisinde de devam tedavisinde de kullanılabilecek yeni oral antikoagülanlar da geliştirilmiştir (164).

Eğer hastada başlangıçta oral direkt Faktör Xa inhibitörü (rivaroksaban veya apiksaban) verilmiş ise, idame tedavisine aynı ilacın idame dozu ile devam edilmesi gerekir. Yeni oral antikoagülanlardan direkt trombin inhibitörü olan dabigatran veya faktör Xa inhibitörü olan edoksaban, heparin tedavisinin ardından idame döneminde, varfarin yerine kullanılabilecek ilaçlardır.

#### **2.11.1.1.1 Standart heparin**

Antitrombin (AT) üzerinden antikoagülan etkisini gösterir. Heparin AT ile bağlanır ve Faktör Xa'yı inaktifleştirir. Faktör Xa inhibisyonuna rağmen, AT aracılı trombin inaktivasyonu için heparin-antitrombin ve trombin kompleksine gereksinim vardır. Heparin, AT aracılığı ile etki yaptığından bir indirekt trombin inhibitörü olarak kabul edilir. Heparin aynı zamanda kanamaya da sebep olabilir çünkü trombositleri ve endotel hücrelerini de etkiler. Yan etki olarak osteoporozu da sebep olabilir çünkü osteoblastları baskımlarken, osteoklastları aktifleştirir (165).

Standart heparinin aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile etkinliği takip edilebilir ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilir. Son dekatta VTE tedavisinde DMAH'a göre çok daha az kullanılmaktadır.

VTE kuşkusu olan hastalarda; bazal aPTT, INR (veya PT) ve hemogram alınır, heparin için kontrendikasyon varlığı araştırılır ve tanıyı doğrulayıcı testler istenir.

VTE tanısı kesinleştirilmiş hastalarda öncelikle yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin i.v. bolus uygulanır. Sonrasında 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızda, %5'lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir. Heparinin terapötik indeksi çok dardır o nedenle antikoagülan etkisi ve kanama riski aPTZ ile yakından izlenmelidir. Toplam günlük doz 35000 uluslararası üniteyi (IU) aştığında kanama riski belirgin olarak artar. Günlük heparin dozu bu düzeye ulaşmasına rağmen aPTZ hedef aralığa ulaşmıyorsa

“heparin direnci“ düşünölmelidir. Başlıca nedenleri artmış heparin klirensi, heparin bağlayan proteinlerde artış, antitrombin eksikliği, fibrinojen ve faktör VIII düzeyinde artış olmasıdır. Bu hastalarda heparin plazmada hedeflenen düzeye ulaşsa da aPTZ düzeyi subterapötik düzeylerde kalır. Heparin direnci kuşkusunu olan hastalarda heparin dozunun aPTZ değerleri ile değil de plazma heparin düzeyleri (anti-faktör Xa konsantrasyonunu 0,35-0,7 U/mL olacak şekilde) ile kontrol edilmesi daha doğru bir yaklaşımdır. Heparin direnci olan hastalarda bağlayıcı proteinlere daha az bağlandığı için SH yerine DMAH'lerin tercih edilmesi önerilmektedir (166). aPTZ'nin normal değeri 25-35 saniyedir. Heparin için önerilen “hedef aPTZ değeri” hastanın bazal kontrol değerinin ya da normal aPTZ'nin üst değerinin 1,5 katı olmalıdır (167).

aPTZ istenen düzeye çıkana kadar ilk 24 saat boyunca “her altı saatte bir” ölçölmelidir. 24 saat geçmesine rağmen istenen düzeye ulaşmadıysa altı saatte bir bakılmaya devam edilmelidir. İstenen düzeye ulaştıktan sonra günlük ölçümlere geçilebilir. Üç-beşinci günler arasında trombosit sayımı yapılır. Üçüncü günden sonra heparin infüzyonu kesilene kadar 2-3 günde bir bakılır. Son üç ay içinde heparin almış olanlarda 24. saatten itibaren trombosit sayımı yapılması gerekir. Hedef aPTT değerine ulaşıldığında oral antikoagölan başlanır (genellikle ilk 24 saat içinde).

Subkutan SH uygulamasının monitörize edilmesine gerek yoktur. Bu uygulamada s.c. 333 IU/kg yükleme dozu sonrasında günde iki defa s.c. 250 IU/kg dozda devam edilir. En az beş gün heparin ve oral antikoagölan birlikte verilmelidir. INR değeri ardışık iki gün 2-3 bulunduğunda UFH kesilir. INR değeri 2-3 arasında tutulacak şekilde oral antikoagölan tedaviye devam edilir.

En sık görölen komplikasyon kanamadır ve %0-2 arasında majör kanama görölür (168). Majör kanamalar daha çok aktive parsiyel tromboplastin zamanının aşırı uzaması, son bir ay içinde geçirilmiş operasyon olması, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, ciddi

trombositopeni ( $<50.000/mm^3$ ) ile birlikte antiagregan tedavisi (aspirin, klopidogrel vb.) alınması gibi durumlarda görülür. Heparin tedavisi için kontraendikasyonlar Tablo 2.9'da gösterilmiştir (52).

**Tablo 2.9.** Heparin tedavisinin kontraendikasyonları

Kesin kontraendike durumlar	Göreceli kontraendike durumlar
Ağır trombositopeni ( $<50.000/mm^3$ )	Kanama diyatezi varlığı
Serebrovasküler hemoraji kuşkusu	Gastrik ülser
Dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalar	Göz cerrahisi
Heparin sodyuma aşırı duyarlılık varlığı	Epidural anestezi
Heparine bağlı trombositopeni öyküsü varlığı	Nöroşirurjik cerrahi geçirilmiş olması
	Malign hipertansiyon

Heparin etkin tedavi dozu kişiden kişiye değişir. Çünkü plazma proteinlerine, trombositlerden salınan proteinlere (Platelet Faktör 4) ve endotel hücrelerine bağlanır. Aynı sebepten tromboz ile giden heparine bağlı trombositopeni (HIT) komplikasyonuna yol açabilir.

Tedavinin ilk 2-5 gününde asemptomatik olan, kısa süreli, hafif ve geçici bir trombositopeni gelişebilir bu durum benign trombositopenidir ve heparinin kesilmesi gerekmez. Ancak 5-15 gün arasında gelişen trombositopeni geç trombositopenidir ve "heparine bağlı immün trombositopeni" (HIT) olarak tanımlanır.

Heparin laktasyon ve hamilelik döneminde güvenle kullanılabilir. Heparin kullanılan hastalarda potasyum düzeyi takip edilmelidir çünkü aldesteron salınımını azaltır ve hiperkalemiye sebep olabilir.

#### 2.11.1.1.2 Düşük molekül ağırlıklı heparin

Düşük molekül ağırlıklı heparinler, unfraksiyone heparinden (UFH) kimyasal veya enzimatik yolla elde edilir. FXa ve az miktarda da FII üzerinden etki gösterir. Mevcut bulgular DMAH'ın PTE tedavisinde UFH kadar etkili olduğunu desteklemektedir (169). Uzun yarılanma ömrü ve kolay kullanımı olması, erken terapötik antikoagülasyon olasılığı, monitörizasyon ihtiyacının olmaması ve major kanama komplikasyonunun az görülmesi nedeniyle UFH'e göre daha avantajlıdır. DMAH hamilelik dönemi ve emziren annelerde güvenle kullanılabilir.

Ülkemizde kullanılan DMAH'lar; enoksaparin, dalteparin, nadroparin, tinzaparin (Tablo 2.10'da gösterilmiştir). Fondaparinuxun ülkemizde şu anda sadece ortopedik kalça operasyonları sonrası profilaksi için onayı mevcuttur. Fondaparinux Platelet Faktör 4 (PF4) ile etkileşimi bulunmadığı için HIT'e sebep olmaz. O yüzden trombositopeni gelişen hastalarda heparin yerine kullanılabilir.

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin SH'den farkı, faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir. Eliminasyon yarı ömrü subkutan uygulama sonrası 3-6 saat arasındadır, standart heparinin aksine yarılanma ömrü dozdan bağımsızdır. Bu yüzden DMAH'ler kiloya uygun dozda laboratuvar izlem gerektirmeden uygulanabilir. Platelet Faktör 4'e daha az bağlandığı için HIT komplikasyonu daha az görülür. Uzun süreli kullanımlarda standart heparine göre osteoporoz riski daha düşük bulunmuştur (170).

Nüksü önlemede DMAH, SH kadar etkilidir (171). Yan etkilerine bakıldığında hemorajik komplikasyon gelişme riski ile mortalite görülmeye

oranları benzerdir (169). Ancak majör kanama ve nüks açısından DMAH'lerin daha avantajlı olduğu bir metaanalizde gösterilmiştir (172).

**Tablo 2.10.** Düşük molekül ağırlıklı heparinler ve pentasakarit (fondaparinux)

	<b>DOZ</b>
Enoksoparin	1 mg/kg/ 12 saatte 1 veya 1.5 mg/kg/ 24 saatte 1
Dalteparin	100 IU/kg / 12 saatte 1 veya 200 IU/kg/ 24 saatte 1
Nadroparin	86 IU/kg /12 saatte 1 veya 171 IU/kg/24 saatte 1
Tinzaparin	175 U/kg/24 saatte 1
Fondaparinux	(24 saatte 1) 5 mg < 50 kg 7.5 mg 50–100 kg 10 mg > 100 kg



### 2.11.1.1.3 Vitamin K antagonistleri

K vitamini antagonistleri arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç 'sodyum varfarin'dir. Kanıtlanmış nonmasif ve submasif PTE'de tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagölan eklenmesi önerilir. Ardışık iki gün INR değeri 2.0-3.0 arasında bulunduğunda heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagölan ile en az üç ay devam edilir. Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek olgularda daha geç dönemde tedaviye eklenebilir.

K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin (protrombin-FII, FVII, FIX ve FX) sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler. Başlangıç dozu 5-10 mg/gün'dür. Etkileri geç başlar (yaklaşık 48-72 saat). İlk günden itibaren günlük INR ölçümü ile antikoagölan etkisi izlenir. INR değeri istenen aralığa ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapmak gerekir. Diyetle K vitamini alımı arttığında (yeşil yapraklı sebze ağırlıklı diyet) veya azaldığında bu değerlendirmeler daha kısa aralıklarla yapılmalıdır.

Oral antikoagölanlar plasentadan kolayca geçtiği için teratojenik etkiye sahip olduğundan gebelikte özellikle ilk trimesterde kullanımı mutlak kontraendikedir. Emziren annelerde oral antikoagölanlar süte geçerler fakat bebekte kanama riski oluşturmazlar. Varfarin sodyum yaşlılarda, karaciğer yetmezliği olanlarda, beslenme bozukluğu olanlarda kanama riski yüksek olduğundan 5 mg'dan düşük dozda (örn: 2mg/gün) başlanabilir.

Antikoagölan tedaviye tek başına doğrudan K vitamini antagonistleri ile başlanmamalıdır. Çünkü sadece pıhtılaşma faktörlerini değil aynı zamanda antikoagölan etkisi olan "protein C" ve "protein S"yi de inhibe etmektedir ve varfarin etkisi için ortalama 36 saatlik süreye gereksinim vardır.

Varfarin kanama dışında yan etki olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, alopesi, dermatit ve ürtiker yapabilir.

Berberinde kullanılan ilaçlar varfarin ile etkileşir. Özellikle siklooksijenaz selektif COX-2 inhibitörü nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar ve bazı antibiyotikler ile birlikte kullanılmamalıdır. Bunun yanısıra mekanik kalp kapağı, akut koroner sendrom, geçirilmiş koroner bypass veya koroner stenti olanlar hariç antitrombosit ajanlarla birlikte verilmemesi önerilmektedir.

Varfarin günde 15 mg ve haftada toplam 105 mg kullanılmasına rağmen halen istenen Inr düzeyine ulaşamamış ise varfarin direncinden söz edilebilir. Böyle bir durumda bakılabiliyorsa VCORC1 (vitamin K epoksi redüktaz kompleksi subunit 1) veya CYP2C9 (sitokrom p450 2C9) polimorfizimlerine bakılması ve tedaviye DMAH veya YOAK'lar ile devam edilmesi önerilir (173).

#### **2.11.1.1.4. Yeni oral antikoagülanlar**

Yeni oral antikoagülanlardan rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt faktör Xa üzerine, dabigatran ise trombin üzerine direkt/selektif olarak inhibitör etki gösterir. Heparin ve DMAH faktör Xa ve trombine dolaylı olarak antitrombin üzerinden etki gösterirler. Bu nedenle tedavi sırasında trombüsün büyümesi ve tedavi kesildikten sonra pıhtı oluşumunun aktive olması gibi sorunlara neden olabilirler. Ayrıca plazma proteinlerine bağlanmaları nedeniyle HIT komplikasyonu gelişebilir.

Prospektif, randomize, kontrollü çalışmalarda oral rivaroksaban ve apiksabanın VTE'de erken dönemde nüks ve mortalite açısından standart tedavi kadar etkili olduklarını, idame tedavisinde ise varfarine göre daha az majör kanamaya neden olduklarını ortaya koymuştur (160, 174). Aynı şekilde idame tedavide dabigatranın en az varfarin kadar etkin olduğu bir başka çalışmada da ortaya konmuştur (175).

Bu grup ilaçların avantajları; hızlı etki sağlamaları, oral alınmaları, kısa yarı ömürlerinin olması, intrakranial hemoraji gibi major komplikasyonun nispeten az görülmesi, yakın labaratuvar takip gerektirmemesi, ilaç etkileşiminin az olması olarak sayılabilir. Dezavantajları ise bir komplikasyon olması durumunda antidotunun olmaması, etkin izlem metodlarının bulunmaması, obezite, yaşlılık, böbrek yetmezliği, malignite gibi özel durumlarda doz ayarlaması ve yönetim algoritmalarına sahip olmamalarıdır (176).

Rivaroksaban direkt faktör Xa inhibitörüdür. Hem karaciğer, hem de böbrek yoluyla elimine olur. Akut dönemde 3 hafta süre ile 2 x 15 mg/gün dozunda kullanılır. Ardından 20 mg/gün tek doz olarak uzun süreli idame tedavisine (sekonder profilaksi) geçilir. Kreatinin klirensi >50 mL/dk. olan hastalarda 20 mg/gün, kreatinin klirensi <50 mL/dk. olan hastalarda 15mg/gün dozunda uygulanır. Kreatinin klirensi <15 mL/dk. olanlarda kullanımı önerilmez. Malign hastalarda ve hamilelerde yeterli çalışma olmadığından kullanılması önerilmez (177). Düşük kanama riskli işlem yapılmasından 24 saat önce ilacın kesilmesi yeterliyken, kanama riski yüksek işlem yapılacaksa, ilaç 48 saat önce kesilmelidir. Şiddetli beyin travması olan hastalarda postop dönemde DVT profilaksisi amacı ile rivaroksaban kullanımının incelendiği bir çalışmada 6 aylık izlem sırasında 3 olguda hematüri, 1 olguda hemoroid kanaması görülmüş ve olguların hiçbirinde semptomatik pulmoner emboli, intrakranial hemoraji ve ölümcül kanama görülmemiştir (178).

Dabigatran oral direkt trombin inhibitörüdür. Renal yolla atılır. Akut dönem tedavisinde etkinliği ve güvenirliliği konusunda yeterli veri yoktur ancak sekonder profilakside varfarin kadar etkili olduğu ve benzer hemorajik komplikasyonlar görüldüğü tespit edilmiştir (160). İdame tedavide 2x150 mg/gün dozunda kullanılabilir. Seksen yaşın üzerinde, gastrit, özofajit ve gastroözofageal reflü varlığında 2x110 mg/gün önerilmektedir.

Monitörizasyonuna gerek yoktur. Bir antidotu bulunmamaktadır. Kreatinin klirensi <30 mL/dk olanlarda kullanımı önerilmez.

Apiksaban oral direkt faktör Xa inhibitörüdür. Akut dönemde 7 gün 2x10 mg, uzun süreli idame tedavisinde 2x5mg/gün olarak önerilmektedir. Standart tedavi kadar etkin olduğu ve uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az major kanama yaptığı bildirilmiştir (160).

Edoksaban oral direkt faktör Xa inhibitörüdür. Akut VTE'li hastalarda en az beş günlük heparin tedavisini takiben 60 mg/gün tek doz verilen edoksabanın varfarin kadar etkin olduğu yapılan bir faz III çalışmada gösterilmiştir (179).

#### **2.11.1.2. Trombolitik tedavi**

Trombolitik tedavinin esas endikasyonu kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun geliştiği (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya gözlem altında 15 dakika içinde arteriyel kan basıncının bazal değere göre  $\geq 40$  mmHg düşmesi) masif pulmoner embolizmdir. Hasta hipotansif olmasa bile ciddi hipoksemik, geniş perfüzyon defekti, sağ ventrikülde serbest trombüs, sağ ventriküler disfonksiyonu olan bazı seçilmiş hastalara da trombolitik tedavi verilebilir (153, 180).

Kullanılan trombolitik ilaçlar Tablo 2.11'de gösterildiği gibi streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA). rt-PA'nın infüzyon zamanı kısa (iki saat) ve etkisi hızlıdır (181). Akut PTE'de hipotansiyon/şok tablosu varsa rt-PA tercih edilmelidir. İki saatlik rt-PA infüzyonu ile pulmoner arter basıncında ortalama %30 düşme ve kardiyak indekste %15 artma sağlanabilir (182, 183).

**Tablo 2.11.** Trombolitik ilaçlar

İlaç	Elde Edilme Şekli	Yarılanma Süresi	Yükleme Dozu	İnfüzyon Dozu	Tedavi Süresi
<b>SK</b>	C grubu $\beta$ hemolitik streptokok	18-25 dk	250000 IU, 30 dk	100000 IU/saat	24 saat
<b>UK</b>	İnsan idrarı, insan embriyonu, böbrek hücre kültürü	13-20 dk	4400 IU, 10 dk	4400 IU/kg/saat	12 saat
<b>rt-PA</b>	Rekombinan DNA teknolojisi	2-6 dk	Yükleme yapılmaz	50 mg/saat	2 saat

Trombolitik tedavi standart heparin tedavisine göre ilk 24 saatte akut PTE'de pulmoner perfüzyonu daha hızlı düzeltmektedir (182, 184). Buna karşılık izleyen 5-7 gün sonunda pulmoner perfüzyondaki düzelmelerin benzer düzeyde kaldığı gösterilmiştir (185). Pulmoner damar yatağındaki trombüs yükü ne kadar hızlı azalırsa sağ ventrikül işlevindeki bozulma daha erken düzelir ve pulmoner arter basıncı o kadar hızlı düşer ve önündeki direnci azalmış olur (184). Trombolitik tedavi ilk 48 saat içinde uygulandığında daha etkindir. Etkinliği ilk 7 günden sonra belirgin olarak azalmaktadır. Semptomların başlangıcından itibaren 14 gün geçtikten sonra uygulanması önerilmemektedir (186).

DMAH veya fondaparinuxs alan hastalarda trombolitik tedavisi başlanması gerekir ise son DMAH enjeksiyonundan sonra 12 saat (günde iki kez verilen) veya 24 saat (günde tek doz verilen) beklenmelidir (187).

Masif PTE olgularında mevcut bir kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi önerilir. Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra INR kontrolü yapılarak bolus dozu yapılmadan standart heparin infüzyonuna geçilir. Trombolitik tedaviye kontraendikasyonu bulunan veya yanıt alınamayan masif PTE'li hastalar kateter veya cerrahi embolektomi açısından değerlendirilmelidir. Trombolitik tedavi kontraendikasyonları Tablo 2.12'de gösterilmiştir (188).

**Tablo 2.12.** Trombolitik tedavi kontraendikasyonları

Göreceli Kontraendikasyonlar	Mutlak kontraendikasyonlar
<p>Aktif peptik ülser</p> <p>Geçirilmiş iç kanama</p> <p>Oral antikoagülan tedavi alıyor olmak</p> <p>Kontrolsüz hipertansiyon (sistolik basınç &gt;180 mmHg)</p> <p>Son altı ay içindeki geçici iskemik atak geçirmiş olmak</p> <p>Gebelik veya postpartum döneminin ilk haftası</p> <p>Dışarıdan komprese edilemeyecek invazif girişim yeri olması</p> <p>Travmatik resüsitasyon</p> <p>İlerlemiş karaciğer hastalığı</p> <p>İnfektif endokardit, diyabetik retinopati</p>	<p>Aktif iç kanama/bilinen kanama riski</p> <p>Aktif intrakraniyal kanama varlığı veya kuşkusu</p> <p>Hemorajik veya nedeni bilinmeyen inme</p> <p>Son altı ay içindeki iskemik inme</p> <p>Santral sinir sistemi tümörleri</p> <p>Son üç hafta içindeki majör travma/cerrahi/kafa travması</p> <p>Son bir ayda gastrointestinal kanama</p> <p>İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon/anevrizma</p>

Trombolitik tedavi ile oluşan majör komplikasyon kanamadır o nedenle özellikle arteriyel ve büyük damarların ponksiyonu ile kateterizasyon gerektiren konvansiyonel pulmoner anjiyografi gibi invazif tanısal işlemlerden

kaçınılmalıdır. Ciddi kanama varlığında trombolitik ilacın kesilmesi kanama kontrolü için genellikle yeterli olur. Masif ve sürekli kanamalarda kriyopresipitat infüzyonu uygulanır. Bu tedavi yetersiz kaldığında taze donmuş plazma (faktör V ve VIII kaynağı), trombosit süspansiyonu ve antifibrinolitik ilaçlar kullanılabilir (148).

Trombolitik tedavinin yetersiz olduğu olgularda, trombolitik ilacın ikinci kez verilmesi uygun değildir çünkü; bu hastalarda mortalite %38, ciddi kanama ise %15 oranında görülmektedir (187).

Sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulduğu, kardiyak biyomarkerların yükseldiği submasif PTE olgularında kanama riski yüksek değilse antikoagülan tedavi yerine trombolitik verilmesi önerilmektedir (152, 157, 189). Bu kardiyak biyomarkerların eşik değerleri farklılık gösterir. Amerikan Kalp Derneği masif ve submasif pulmoner embolizm tedavisi ile ilgili raporunda BNP>90 pg/mL, NT-proBNP>500 pg/mL, cTnT>0.1 ng/mL, cTnl >0,4 ng/mL üzerindeki değerlerin yüksek riskli submasif olguları belirlemek amacıyla kullanılmasını önermektedir (190). İleri yaş hasta grubunda, yarı doz trombolitik tedavi veya kanama riski yüksek ise sistemik trombolitik tedavi yerine alternatif olarak cerrahi embolektomi veya perkütan girişimsel kateter teknikleri ile tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir (191, 192).

Akut RV disfonksiyonu ve miyokard hasar belirteçleri yüksek olan normotansif olan hastalarda taşikardi varlığı görülebilecek hemodinamik dekompanzasyonun göstergesi olabilir ve bu hastalarda trombolitik tedavi gerekebilir (193). Bu hastalarda aynı zamanda hipoksi, sağ ventrikül disfonksiyonunun ve 30 günlük mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsüdür (194).

### 2.11.1.2 Cerrahi embolektomi, kateter embolektomi ve vena kava inferior (VKI) filtreleri

Yüksek riskli PTE hastalarında mevcut kontraendikasyon varlığında trombolitik tedavi uygulanamıyorsa veya uygulanan trombolitik tedaviden hasta fayda görmemişse ya da trombolitik tedaviyle alınacak yanıt süresini beklemenin dahi mümkün olmadığı hemodinamik bozukluğu olan hastalarda cerrahi ya da kateter embolektomi endikasyonu mevcuttur (188, 195). Bunun yanısıra intrakardiyak trombüs saptandığında ve patent foramen ovale içinde görülen paradoksal emboli olgularında da cerrahi embolektomi ilk tedavi seçeneğidir (196).

Cerrahi embolektomi öncesi hastaya transözofageal ekokardiyografi uygulanması, cerrahi endikasyon için gereklidir. Operasyon anesteziyi takiben median sternotomi, çıkan aorta ve sağ atriumun hızlı kanülasyonu ve normotermik kardiyopulmoner bypass ile uygulanır. Bilateral pulmoner arter insizyonu ile doğrudan gözlenerek segment düzeyine kadar pıhtı temizliği yapılır. Önceleri operasyona bağlı mortalite yüksekken son yıllarda düşmüştür.

Minimal invaziv cerrahi pulmoner embolektomi, özellikle submasif pulmoner emboli bulunan hastaların tedavisinde uygulanabilir bir yaklaşım gibi görünmektedir (197).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastalarında oluşan akut embolik atakta, başta gastrointestinal sistem olmak üzere aktif bir kanama odağı varlığında embolektomi kontraendikedir (198).

Cerrahi embolektomiye alternatif olarak perkütan girişimsel kateter teknikleri ile reperfüzyon tedavisi de yapılabilir. Pigtail veya balon kateterleri ile trombüs fragmentasyonu, hidrodinamik kateterlerle reolitik trombektomi, aspirasyon kateterleri ile emici trombektomi ve rotasyonel trombektomi gibi farklı tekniklerle yapılmaktadır (199). Ultrasonik kateter uygulamaları ile uygulanan düşük doz (akciğer başına 15 saatte 10 mg rt-PA) lokal trombolitik



tedavi ile kanama komplikasyonunda artış olmadan başarılı sonuçlar alınmıştır (200, 201).

Vena kava inferior (VKI) filtreleri ise opsiyonlu ve kalıcı olmak üzere iki çeşitlidir. Uzun yaşam beklentisi olan ve sonrasında antikoagülan kullanmaya engel bir durumun olmadığı hastalara opsiyonlu filtreler takılmaktadır çünkü kalıcı filtrelerin uzun dönemde komplikasyon geliştirdiği görülmüştür. Bu filtreler genellikle renal venlerin altındaki düzeylere perkütan veya cerrahi yollarla yerleştirilir.

VKI filtresi takılan hastalarla yapılan prospektif, kontrollü çalışmalarda PTE gelişiminin azaldığı, ancak PTE mortalitesinin değişmediği saptanmıştır (202, 203). Hastaların prospektif olarak sekiz yıl izlendiği "PREPIC" çalışmasında filtrelerin, derin ven trombozlu (DVT) olgularda erken ve geç dönemde semptomatik PTE gelişimini anlamlı olarak azalttığı buna karşın rekürren DVT'yi arttırdığı, posttrombotik sendrom gelişimini etkilemediği bildirilmiştir (204).

Vena kava inferior filtrelerinin majör endikasyonu antikoagülasyonun yapılamadığı durumlardır ancak, filtreye bağlı trombotik komplikasyon olasılığı nedeniyle antikoagülasyona kontraendikasyonun ortadan kalkması durumunda profilaktik antikoagülasyon tedavisi başlanmalıdır (188).

### **2.11.2 Genel destek tedavisi**

PTE nedeni ile sağ ventriküler yetersizlik olan hastalarda destek tedavisi yaşamsal önem taşır. Mekanik ventilasyon ve sıvı replasmanı da dahil olmak üzere çeşitli destekleyici tedaviler RV'nin işlev bozukluğunu kötüleştirebilir ve potansiyel olarak şokun şiddetlenmesine de neden olabilir (205).

Hastalarda ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu sonucu derin hipoksemi gelişebilir. Hastalara satürasyon %92'nin üzerinde olacak şekilde

oksijen tedavisi verilmelidir böylelikle sağ ventriküler iskeminin daha da kötüleşmesi önlenebilir. Nazal kanül ya da oronazal maske ile oksijen verilmesine rağmen desatürasyonu derinleşen hastalara mekanik ventilasyon uygulanabilir. Mekanik ventilasyon uygulanacak hastalarda sağ ventriküler disfonksiyonun derinleşmemesi için plato basınç seviyesini 30 cmH<sub>2</sub> O' nun altında tutacak şekilde PEEP minimum düzeyde tutulmalı ve düşük tidal volüm (yaklaşık olarak 6 mL/kg) kullanılmalıdır (152).

Hastalarda olası hipovolemiyi önlemek için sıvı destek tedavisi sağlanmalıdır. Ancak fazla sıvı replase edilmesi zaten iyi çalışmayan sağ ventrikül fonksiyonlarını daha da bozabileceğinden bir dezavantaj olabilir (136, 148). O nedenle santral venöz basıncın 12-15 cmH<sub>2</sub> O'nun üzerinde olduğu durumlarda sıvı yüklenmesi yapmak yerine, vazopresör ve inotrop ajanlarla tansiyon yükseltilmeye çalışılmalıdır.

Sıvı replasmanının etkisiz kaldığı durumda vazopressör olarak norepinefrin, dopamin ve epinefrin kullanılabilir. Pozitif inotrop ajan olarak dobutamin de kardiyak outputu artırarak, doku oksijenasyonuna yardımcı olabilir (206).

DVT'de yatak istirahati bacakta şişme yoksa gerekli değildir. PTE'de ise hastaların ilk 24-48 saat yataktan kaldırılmaması önerilir (207).

Bazı vakalarda vazodilatör tedavi de uygulanabilir. Trombolitik tedavi veya kateter/cerrahi embeloktomi uygulanmasında gecikme olması durumunda ya da bu uygulamalara bir kontraendike durumu bulunan vakalarda, vasopresörlere refrakter hipotansiyon ve şok tablosu devam ediyorsa yüksek pulmoner arter basıncını düşürmek için inhale nitrik oksit, sildenafil infüzyonu, inhale prostasiklin ve levosimendan kullanılabilir (208, 209).

### 2.11.3 Uzun süreli antikoagülasyon ve sekonder profilaksi

Pulmoner tromboembolizm tedavisi başlangıç (0-7 gün), idame (7. günden 3-6 aya kadar) ve uzatılmış tedavi (3-6 aydan sonra) olarak sınıflandırılabilir. İdame ve uzatılmış tedavide K vitamini antagonistlerinin yanısıra yeni oral antikoagülanların rivaroksaban, dabigatran, apiksaban da kullanılabilir. Kanama riski ve nüks ihtimali gözetilerek tedavi uzatılmalıdır. Etkin antikoagülasyondan sonra hastaların en az 1 yıl nüks ihtimali açısından yakından izlenmesi önerilmektedir.

Cerrahi ya da cerrahi dışı geçici risk faktörlerine bağlı gelişen PTE hastalarında en az 3 aylık antikoagülan tedavi verilmesi yeterlidir. Unprovake (idiyopatik) PTE hastalarında antikoagülan tedavi süresi minimum 3-6 ay olmalıdır. Bu hasta grubunda kanama riski yüksek değilse ve hastada ek bireysel nüks faktörleri varsa uzatılmış tedavi düşünülmelidir. İkinci bir idiyopatik PTE atağı geçiren hastalarda uzatılmış antikoagülan tedavi önerilmektedir (52).

Tedaviyi 3 aydan 6 aya çıkarma durumu kanama ve tekrarlayan VTE için risk faktörlerinin periyodik olarak tekrar değerlendirilmesinden sonra vaka bazında değerlendirilmelidir. Derin ven trombozu eşlik etmeyen tek bir rastlantısal subsegmental pulmoner embolizmin klinik önemi belirsizdir ve kanama riskini en aza indirmek için dikkatli olunması ya da antikoagülasyonun daha kısa bir süre devam ettirilmesi düşünülebilir (210).

Kanser hastalarında etkin antikoagülasyon tedavi süresi en az 3-6 aydır. Kanser aktif olduğu sürece tedavi süresi, kanama riski sık aralıklarla gözden geçirilerek uzatılabilir.

Lupus antikoagülanları pozitif bulunan hastalar, protein C veya protein S eksikliği kanıtlanmış hastalar, homozigot faktör V Leiden ve homozigot protrombin G20210A saptanan hastalarda birinci idiyopatik PTE atağından sonra uzatılmış antikoagülan tedavi önerilir.

“Uzatılmış” antikoagülasyon tedavi endikasyonu alan hastalar belli aralıklarla (en az yılda bir kez) kanama riski de dikkate alınarak yeniden değerlendirilmelidir.

Antikoagülasyon tedavisi tamamlanmış olan hastalara 2 yıl boyunca düşük doz aspirin verilip nüks açısından değerlendirildiğinde aspirin alan hastalarda plaseboya göre nüks daha az görülmüştür (211). Bir diğer çalışmada dört yıl boyunca izlem yapılmış ve düşük doz aspirin ile plasebo grubu karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında VTE nüksü açısından bir fark saptanmazken, aspirin grubunda majör vasküler komplikasyonlar (inme, miyokard infarktüsü ve kardiyovasküler ölüm) daha az görülmüştür (212).

Onkolojik ortopedik cerrahi sonrası tromboprofilaksi amacı ile 103 hastaya aspirin, 39 hastaya aspirin dışı antikoagülan verilerek yapılan bir çalışmada aspirin verilen hastaların % 2,9’unda, aspirin dışı antikoagülan verilenlerin %10,3’ünde VTE gelişmiş olduğu görülmüş. Aspirinin VTE kemoprofilaksisi için uygun ve etkin bir seçenek olabileceği düşünülmektedir (213).

## **2.12. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH)**

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) kötü klinik seyri olan pulmoner hipertansiyon alt sınıflarından birisidir. Tekrarlayan ve /veya organize olan trombüslerin ya da damar duvarı yeniden biçimlenmesinin (remodeling) pulmoner damarları tıkanması ve kan akımını yavaşlatması sonucunda oluşur. Hastalık ilerleyici sağ kalp yetmezliğine sebep olduğundan mortalitesi yüksektir. Toplum genelindeki insidansı %0,57, idiopatik pulmoner tromboembolizm (PTE) geçiren hastalarda ise %1,5’tir (214, 215). Fakat KTEPH hastalarının sadece %75’inde geçirilmiş PTE vardır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada akut PTE tanısı almış olan 325 vaka ortalama 16 ay takip edildiğinde PTE'nin ilk atağından sonra semptomatik KTEPH, hastaların %4,6'sında görülmüştür. Toplamda semptomatik KTEPH kanıtlanmış PTE öyküsü olan hastaların % 37,5'inde ve geçirilmiş DVT'si olan hastaların %6,2'sinde saptanmıştır. Akut PTE sırasında sistolik pulmoner arter basıncı yüksekliği (özellikle PAB>50 mmHg olması), yaygın trombüs varlığı, önceki VTE öyküsü, idiyopatik PTE olması ve yüksek ürik asit düzeyleri tek değişkenli analizde KTEPH gelişme riskinin artması ile ilişkili bulunmuştur (215).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona özgü muayene bulgusu ya da semptom yoktur. Hastalar yorgunluk, çarpıntı, egzersiz ile ilişkili göğüs ağrısı, nadiren hemoptizi ve senkop ile başvurabilir. Geçirilmiş VTE'si olan ve ilerleyici nefes darlığı tanımlayan her olguda KTEPH düşünülmelidir. Tablo 2.13'de KTEPH gelişiminde risk faktörleri gösterilmiştir (216)

**Tablo 2.13.** KTEPH'de risk faktörleri

Klinik risk faktörleri	Medikal risk faktörleri	Trombotik risk faktörleri	Genetik risk faktörleri
Geçirilmiş PTE >70 yaş ya da çok genç yaş Hipoperfüze alanın çok olması İdiyopatik PTE Pab >50 mmHg (EKO)	Myeloproliferatif hastalıklar Enfekte ventrikulo atrial şant Splenektomi Malignite Nüks VTE Kronik osteomyelit	Antifosfolipid sendromu/Lupus antikoagülanları Faktör VIII artışı (>230 IU/dL) Disfibrinojenemi	"0" dışı kan grubu HLA polimorfizmleri Anormal endojen fibrinolizis

Hastalığın progresyonuna bağlı olarak hipoksemi derinleşir. Alveoloarteriyel oksijen gradiyenti artar. Klinik olarak kuşkulanılan hastalarda, altı dakika yürüme testi sırasında oluşan oksijen desatürasyon ve taşikardi uyarıcı olmalıdır (217). Spirometrik inceleme genellikle normaldir. Difüzyon kapasitesi (DLCO) hafif-orta düzeyde düşük olabilir (214).

şüphelenilen hastalarda akciğer grafisi, ekokardiyografi ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisine bakılmalıdır (218). Akciğer grafisi çoğunlukla normaldir ancak hiler dolgunluk ve oligemi görülebilir (214). Ekokardiyografide pulmoner arter basıncı yüksek ve sağ ventriküler yüklenme bulguları görülür. Pulmoner arter basıncı yüksek olan hastalarda sağ kalp kateterizasyonu yapılarak pulmoner hipertansiyon tanısı kesinleştirilmelidir. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinde ventilasyon defekti olmamasına rağmen en az bir veya daha fazla segmenter ya da daha geniş perfüzyon defektinin saptanması tanıyı desteklemektedir. V/p sintigrafisi ile KTEPH pulmoner hipertansiyonun diğer nedenlerinden ayırt edilir.

KTEPH tanısında ve cerrahiye uygun olguların seğiminde başvurulan altın standart yöntem sağ kalp kateterizasyonu ile beraber pulmoner anjiyografidir.

En az üç aylık etkin antikoagölasyona rağmen pulmoner hipertansiyon semptomlarının bulunması, sağ kalp kateterizasyonunda ortalama PAB  $\geq 25$  mmHg, pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP)  $\leq 15$  mmHg veya ölçülemeyen PCWP olması, pulmoner arterlerde (ana, lobar, segmenter, veya subsegmenter) kronik/organize trombüs/embolinin görüntülenmesi kriterleri mevcutsa KTEPH'den bahsedilebilir.

KTEPH tanısı almış hastaların ömür boyu antikoagüle edilmesi gerekmektedir. Operabilitenin değerlendirilmesi için KTEPH konusunda uzmanlaşmış bir merkeze yönlendirilmelidir (219, 220).

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda birincil tedavi uygun olgularda pulmoner endarterektomidir (PEA). İşlemin mortalitesi merkeze göre değişmekle birlikte %2,2-11,4 arasındadır (221, 222). Pulmoner endarterektomi için en uygun hasta ana pulmoner arterlerde ve segmenter arter proksimalinde organize kronik santral trombüsleri olup ortalama PAB ve PVR değerleri yüksek olan hastalardır. İleri yaş, cerrahi riskleri arttırmakla beraber kontraendikasyon oluşturmamaktadır (223). Trombüsler periferikse ve küçük damar vaskülopatisi ön planda ise PEA kontraedikedir. İşlemin en önemli komplikasyonları kalıcı pulmoner hipertansiyon ve reperfüze akciğer hasarı olmasıdır. Bu iki komplikasyon postoperatif dönemde mortaliteye sebep olabilir. Postop kalıcı pulmoner hipertansiyon olguların %10-15'inde görülür (224, 225). Postop dönemde ekstrakorporeal membrane oksijeneratör (ECMO) desteği hastalara verilmelidir.

KTEPH tedavisinde pulmoner arteryal hipertansiyonda kullanılan ilaçların verilebilirliğini araştıran çok sayıda çalışma vardır. Prostanoidler, endotelin reseptör antagonistleri (ERA) ve PDE-5 inhibitörü ilaçlarla yapılmış olan çalışmalarda anlamlı hemodinamik ya da klinik düzelme elde edilememiştir. Bu nedenle bu ilaçların KTEPH tedavisinde kullanım endikasyonları yoktur (214, 219).

KTEPH için geliştirilen riociguat isimli ilaç çözünür guanilat siklazı stimüle eder. CHEST çalışmasında, bu ilaç tedavisinin fonksiyonel kapasiteyi arttırdığı, hemodinamik bulguları düzelttiği, PVR ve NT-proBNP'yi azalttığı, 6 dakika yürüme mesafesini artırdığı saptanmıştır (226). Hastalar bunun yanısıra antikoagülan ilaç da kullanılmalıdır. Antikoagülasyonda YOAK'larda güvenli doz saptanamamıştır ve etkinliği kanıtlanamamıştır o nedenle kullanılmaları önerilmez.

Hastalığın mortalitesi yüksektir. Maksimum destek tedavisi ile beş yıllık sağkalım PAB<40 mmHg olanlarda %30, PAB>50 mmHg olan olgularda %10 oranında görülür (227, 228).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Araştırma grubu

Araştırma grubunu Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Aralık 2014-Ocak 2018 tarihleri arasında başvuran submasif (orta riskli) pulmoner tromboemboli tanılı hastalar oluşturmaktadır. Araştırmamız prospektif, randomize kontrollü bir çalışmadır. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir:

- 1- 18 yaş üstünde olmak,
- 2- Akut pulmoner emboli tanısı almak: Toraks BT anjiyografide ana-lober-segmental pulmoner arter dallarında embolik dolma defektinin görülmesi ve/veya yüksek klinik olasılıkla birlikte V/P sintigrafisinde yüksek olasılıklı perfüzyon defekti saptanması,
- 3- Ekokardiyografide pulmoner hipertansiyon (pulmoner arter basıncının 40 mmHg üzerinde olması) ve/veya sağ ventrikül boşluğunun genişlemesi (sağ ventriküler end-diastolik çap>30 mm) ve/veya interventriküler septumun sağa doğru şifti/deviasyonu ve/veya sağ ventriküler serbest duvar hipokinezisi olması ile birlikte EKO'da ve/veya spiral BT anjiyografide sağ/sol ventrikül oranının 0,9 mm'ye eşit ya da daha büyük olması,
- 4- Sistemik hipotansiyon veya şok durumunun olmamasıdır.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri şu şekildedir:

- 1-Hemodinamik dekompanzasyon veya şok durumunun olması,
- 2-Bilinen kanama riski olması,



3-Önceki 4 gün içinde vena kava filtresi veya pulmoner trombektomi yapılmış olması,

4-Kontrolsüz hipertansiyon (sistolik >180 mmHg ve/veya diastolik >110 mmHg) varlığı,

5-Trombolitik tedaviye ya da düşük molekül ağırlıklı heparine karşı bilinen aşırı duyarlılığın olması,

6-Gebelik veya doğumdan sonraki ilk 30 günde olmak,

7-Bilinen koagülasyon defekti (vitamin K antagonisti kullanıyor olmak veya trombosit sayısının  $100.000/mm^3$  altında olması)

Araştırmaya dahil edilecek vaka sayını belirlemek için yapılmış olan güç hesaplanmasında Moderate Pulmonary Embolism Treated With Thrombolysis (from the "MOPETT" Trial) çalışmasının bulguları kullanılmış olup %5 Tip 1 hata ve %90 güç ile minimum örneklem büyüklüğü her bir grup için 12 kişi olarak hesaplanmıştır (229).

Aralık 2014-Ocak 2018 tarihleri arasında submasif (orta riskli) pulmoner tromboemboli tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. İlk hastaya yarı dozda trombolitik tedavi (50 mg rekombinan doku plazminojen aktivatörü-tPA/2 saat) artı düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), ikinci hastaya sadece DMAH tedavisi verilmiş ve sonrasında tek numaralı hastalar yarı dozda tPA, çift numaralı hastalar DMAH grubuna alınmıştır. Çalışmamızda 38 hastaya yarı dozda tPA, diğer 38 hastaya DMAH tedavisi verilmiştir. Her iki grupta da tedavilere 2. gün DMAH ve arkasından (kontraendike bir durum yoksa) INR değerlerine dikkat edilerek K vitamini antagonisti varfarin ile devam edilmiştir.

Tedavi grupları arasında 7 ve 30 günlük dönemde ölüm, ölüm/hemodinamik dekompanzasyon ve kanama komplikasyonu ve 6 aylık dönemde nüks ve pulmoner hipertansiyon gelişimi açısından bir farklılık olup

olmadığının belirlenmesi hedeflendi. Kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi, sistolik kan basıncının <90mmHg olması ve vasopressör desteğine ihtiyaç duyulması hemodinamik dekompanzasyon olarak kabul edildi.

### **3.2. Veri toplama yöntemi ve araçları**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma için etik uygunluk onayı (Karar No: 2015/419) alınmıştır.

Prospektif olarak dizayn edilen çalışmada, hastaların isim-soyisim, yaş, cinsiyet, meslek gibi sosyodemografik özellikleri ile birlikte semptomları, kısa hikayeleri, risk faktörleri, vital bulguları, elektrokardiyografi bulguları, kan gazları değerlendirildi. D-dimer ve kardiyak biyobelirteç değerlerine bakıldı. ELİSA yöntemi ile bakılan D-dimer'in eşik değeri 50 yaş altı için 500 µg/L, 50 yaş üstü için yaşX10 µg/L olarak alınmıştır (64). Troponin I için "cut-off" değeri 0,110 µg/mL olarak kabul edilmiştir (112).

Hastaların Wells skoru, Modifiye Geneva skoru hesaplandı (52).

Hastaların nefes darlığı düzeyini belirleyebilmek için mMRC skoru Tablo 3.1 'de belirtildiği üzere hesaplandı.

**Tablo 3.1.** Modifiye Medikal Research Council (mMRC) dispne skalası

<b>0 derece:</b> Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor
<b>1 derece:</b> Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor
<b>2 derece:</b> Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşıtlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum
<b>3 derece:</b> Düz yolda 100m ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum
<b>4 derece:</b> Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor

Tedavi öncesi risk değerlendirme testi olan Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi hesaplanarak orta-düşük ve orta-yüksek riskli gruplar belirlendi (52)

Hastanın tanı anında akciğer grafisi, ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, alt ekstremite venöz doppler ultrasonografisi, ekokardiyografi ve toraks BT anjiyografi bulguları not edildi. BT anjiyografide ana, sağ ve sol pulmoner arterlerde lobar ve segmental dallarda dolun defektinin lokalizasyonu ile damarın parsiyel ya da tam tıkanma durumuna bakıldı. Bu verilerle pulmoner arteriyel bilgisayarlı tomografi obstrüksiyon indeksi (PABTOİ) ve pulmoner arteriyel bilgisayarlı tomografi obstrüksiyon indeksi oranı (PABTOİO) hesaplandı (230).

PABTOİ: nxd

PABTOİO: PABTOİ x 100/Maksimal total skor(40)

n: Trombüs distalindeki segmental arter sayısı (1-20)

d:Tıkanıklığın derecesi 0 (yok) , 1 (parsiyel), 2 (tam)

Hastaların 6. ay kontrollerinde şikayetlerine, BT anjiyografide trombüs varlığına ve transtorasik ekokardiyografi ile pulmoner arter basıncına bakıldı. Tahmini PAB ölçümünde sadeleştirilmiş Bernoilli denkleminde triküspit yetersizliği jet akım hızı ve sağ atrial basınçtan yararlanılmış ve aşağıdaki formül ile hesap edilmiştir.

Sistolik PAB:  $[4 \times (\text{triküspit yetersizlik akım hızı})^2] + \text{sağ atrial basınç}$

### 3.3. İstatistiksel analiz

Araştırmadan elde edilen veriler, kodlandıktan sonra SPSS (version 15.0, SPSS Inc.) paket programında bilgisayara aktarılmış ve analiz edilmiştir. Veriler değerlendirilirken sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca, en düşük-en yüksek değerleri; sayımla elde edilen veriler ise sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. İstatistiksel analizlerde sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu "Kolmogorov-Smirnov Testi" ile değerlendirilmiştir. Araştırmada elde edilen sürekli değişkenler normal dağılıma uymadığında ortalama ve standart sapma yerine ortanca değerleri ile en yüksek ve en düşük değerleri verilmiştir. Sürekli değişkenlere ait aritmetik ortalamaların gruplar arası karşılaştırmalarında normal dağılıma uymayan gruplarda "Mann-Whitney U Testi" kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırmasında "Pearson Ki-kare Testi" kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak p değeri 0,05 kabul edilmiştir.

#### 4.BULGULAR

Araştırmaya 76 kişi katıldı. Hastaların %54'ü kadın, %46'sı erkek idi. Yetmiş beş yaş üstü hastalar tüm hastaların %32,8'i idi. Bilinen kronik pulmoner hastalık hastaların %13'ünde, kronik kalp hastalığı %20'sinde mevcuttu. Vücut kitle indeksi (VKİ) 30'un üzerinde olanlar tüm hastaların %33'ü idi. Hastaların 21'i (%27,6) sigara içiyordu.

Başvuru şikayeti birinci sırada dispne (%60,5), ikinci sırada plöretik göğüs ağrısı (%27,6) idi. Hastaların 2'si (%2,6) hemoptizi ile 1'i (%1,3) senkop ile başvurdu.

Tüm semptomları sorgulandığında hastaların %96'sında dispne, %63'ünde plöretik veya nonplöretik göğüs ağrısı, %38'inde bacakta şişme ve/veya ağrı, %12'sinde öksürük, %8'inde hemoptizi, %1'inde senkop bulunmaktaydı. İki grup arasında Tablo 4.1'de gösterildiği üzere başvuru semptomları açısından istatistiksel farklılık bulunmadı.

**Tablo 4.1. Başvuru semptomları**

	<b>yarı dozda tPA</b> <b>N:38 (%)</b>	<b>DMAH</b> <b>N:38 (%)</b>	<b>P</b>
<i>Dispne</i>	37 (%97,4)	36 (%94,7)	1,000
<i>Göğüs ağrısı</i>	22 (%57,9)	26 (%68,4)	0,476
<i>Öksürük</i>	3 (%7,9)	6 (%15,8)	0,480
<i>Hemoptizi</i>	3 (%7,9)	3 (%7,9)	1,000
<i>Senkop</i>	1 (%2,6)	0 (%0,0)	1,000
<i>Bacakta şişme veya ağrı</i>	17 (%44,7)	12 (%31,6)	0,345

Venöz tromboemboli için risk faktörlerine bakıldığında 49 hastada (%64,4) immobilite mevcuttu. On beş hastanın (%19,7) kanser hastalığı vardı. Bu hastaların 3'ü emboli tanısıyla hospitalize edildiğinde var olan kanser hastalığı bilinmiyordu. Tetkik edilirken bu hastalarda akciğer kanseri tespit edildi. Toplamda 6 hastada akciğer, üç hastada mesane, iki hastada meme, bir hastada mide, bir hastada rektum, bir hastada beyin, bir hastada endometrium kanseri mevcuttu. Akciğer kanseri olan 6 hastanın 5'inin tanısı akciğer adenokarsinomu iken 1'inde küçük hücreli akciğer karsinomu tanısı mevcuttu. Hastaların %19,7'sinde geçirilmiş DVT, %9,2'sinde geçirilmiş PTE mevcuttu. Son 45 gün içerisinde travma öyküsü olan 5 hasta (%6,6), cerrahi operasyon geçiren 18 hasta (%23,6) var idi. Hastaların 5 tanesi (%6,6) hormon tedavisi almakta idi. Dört saatten uzun seyahat öyküsü olan 2 hasta

(%2,6) mevcuttu. Hastaların VTE için risk faktörlerinde Tablo 4.2'de gösterildiği gibi iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı.

**Tablo 4.2.** Hastaların VTE için risk faktörleri

	yarı dozda tPA N:38 (%)	DMAH N:38 (%)	P
<i>İmmobilite</i>	27 (%71,1)	22 (%57,9)	0,338
<i>Malignite</i>	8 (%21,1)	7 (%18,4)	1,000
<i>Dvt öyküsü</i>	6 (%15,8)	9 (%23,7)	0,564
<i>Pte öyküsü</i>	4 (%10,5)	3 (%7,9)	1,000
<i>Obezite (VKİ &gt;30 kg/m<sup>2</sup>)</i>	10 (%26,3)	15 (%39,5)	0,329
<i>Cerrahi (Son 45 günde)</i>	8 (%21,1)	10 (%26,3)	0,787
<i>Travma (Son 45 günde)</i>	3 (%7,9)	2 (%5,3)	1,000
<i>Hormon tedavisi</i>	1 (%2,6)	4 (%10,5)	0,358
<i>Seyahat öyküsü</i>	0 (%0)	2 (%5,3)	0,493

Klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 4.3'de özetlendiği gibi dakikadaki solunum sayısı, oksijen desteği almıyorken satürasyon değeri ve kan gazı ölçümündeki pO<sub>2</sub> değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Yarı dozda tPA grubunda dakikadaki ortalama solunum sayısı fazla, oksijen tedavisi almıyorken satürasyon değeri ve kan gazı ölçümündeki pO<sub>2</sub> değeri daha düşük idi (sırasıyla p:0,006, p:0,019, p:0,032).

**Tablo 4.3.** Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

	yarı dozda tPA N:38 (%)	DMAH N:38 (%)	P
<i>Sistolik tansiyon arteryal mmHg</i>	120 (90-120)	120 (90-120)	0,921
<i>Diastolik tansiyon arteryal mmHg</i>	77,5 (60-110)	80 (60-110)	0,758
<i>Nabız—dk</i>	110 (64-162)	99,5 (68-142)	0,077
<i>Solunum sayısı —dk</i>	26 (17-36)	24 (20-32)	0,006
<i>Satürasyon (O<sub>2</sub> siz) --%</i>	88,5 (70-98)	91,5 (76-98)	0,019
<i>Kan gazı PO<sub>2</sub> değeri— mmHg</i>	61,5 (42-99)	70 (41-116)	0,032
<i>Ckmb ---µg/mL</i>	2,60 (0,02-47,15)	2,48 (0,01-5,03)	0,415
<i>Troponin I---µg/mL</i>	0,170 (0,010-9,400)	0,165 (0,010-2,800)	0,685



Elli yedi hastanın (%75) elektrokardiyografisinde (EKG) anormallik mevcuttu. Bu hastaların %54'ünde s1q3t3, %28'inde taşikardi, %12'sinde sağ dal bloğu, %15'inde anterior derivasyonlarda t negatifliği mevcuttu. EKG bulgularında iki grup arasında istatistiksel bir fark yoktu. Hastaların EKG bulguları Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** Hastaların EKG bulguları

	<b>yarı dozda tPA</b> <b>N=38 (%)</b>	<b>DMAH</b> <b>N=38 (%)</b>	<b>P</b>
Anormal bulgu	32 (%84,2)	25 (%65,8)	0,112
S1Q3T3	23 (%60,5)	18 (%47,4)	0,357
Taşikardi	14 (%36,8)	7 (%18,4)	0,124
Sağ dal bloğu	5 (%13,2)	4 (%10,5)	1,000
Anterior derivasyonlarda T negatifliği	5 (%13,2)	6 (%15,8)	1,000

Wells klinik skorlamasında DMAH grubunun %39,5'unda orta, %60,5'unda yüksek klinik olasılık, yarı dozda tPA grubunun %26'sında orta,

%74'ünde yüksek klinik olasılık olduğu görüldü. Modifiye Geneva skoru DMAH grubunda %66, yarı dozda tPA grubunda %71'inde yüksek olasılık olduğu görüldü. Hastaların klinik skorlamalarında Tablo 4.5'te gösterildiği gibi iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı.

**Tablo 4.5.** Hastaların klinik skorlamaları

	Yarı Dozda tPA N=38 (%)	DMAH N=38 (%)	P
<b>Wells skoru</b>			
Yüksek klinik olasılık	28 (%74)	23 (%60,5)	0,329
Orta klinik olasılık	10 (%26)	15 (%39,5)	
Düşük klinik olasılık	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
<b>Modifiye Geneva skoru</b>			
Yüksek klinik olasılık	27 (%71)	25 (%66)	0,210
Orta klinik olasılık	11 (%29)	10 (%26)	
Düşük klinik olasılık	0 (%0,0)	3 (%8)	

Hastaların mMRC dispne skoruna bakıldığında yarı dozda tPA grubunda %87, DMAH grubunda %68 çok şiddetli dispne (mMRC 4) görüldü. Tablo 4.6'da gösterildiği gibi iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı.

**Tablo 4.6.** Dispne skorlaması (mMRC)

	<b>Yarı Dozda tPA</b> <b>N=38 (%)</b>	<b>DMAH</b> <b>N=38 (%)</b>	<b>P</b>
Dispne yok	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0,174
Hafif	0 (%0,0)	1 (%3)	
Orta	0 (%0,0)	2 (%5)	
Şiddetli	5 (%13)	9 (%24)	
Çok şiddetli	33 (%87)	26 (%68)	

Pesi indeksi DMAH grubunun %24'ünde, yarı dozda tPA grubunun %71'inde sınıf V idi. sPESİ her iki grupta da %100 yüksek riskle uyumlu idi. Hastaların pulmoner emboli şiddet indeksleri Tablo 4.7'de gösterilmiştir. İki grup arasında sadece Pesi şiddet indeksi sonuçları anlamlı idi. Yarı dozda tPA grubunda Sınıf V fazla iken, DMAH grubunda Sınıf III daha fazla idi.

**Tablo 4.7.** Hastaların pulmoner emboli şiddet indeksi

	<b>Yarı Dozda tPA</b> <b>N=38 (%)</b>	<b>DMAH</b> <b>N=38 (%)</b>	<b>P</b>
Sınıf I	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0,001
Sınıf II	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Sınıf III	8 (%21)	20 (%53)	
Sınıf IV	3 (%8)	9 (%24)	
Sınıf V	27 (%71)	9 (%24)	

Hastaların akciğer grafilerine bakıldığında 41 kişide (%54) anormallik tespit edildi. Hastaların 9'unda (%11,8) plevral effüzyon, 24'ünde (%31,5) ana pulmoner arter genişlemesi, 13'ünde (%17) atelektazi, 17'sinde (%22,3) kardiyomegali tespit edildi. Tablo 4.8'de akciğer grafisi bulguları gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** Akciğer grafisi bulguları

	Yarı Dozda tPA N=38 (%)	DMAH N=38 (%)	P
Normal	17 (%44,7)	18 (%47,4)	1,000
Plevral effüzyon	7 (%18,4)	2 (%5,3)	0,153
Ana pulmoner arter genişlemesi	12 (%31,6)	12 (%31,6)	1,000
Atelektazi	5 (%13,2)	8 (%21,1)	0,542
Kardiyomegali	11 (%28,9)	6 (%15,8)	0,271

Hastalarda temel tanı yöntemi olarak toraks BT anjiyografi kullanıldı. Ancak hastaların 3'ünde kreatinin yüksekliği olması sebebi ile ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinde yüksek olasılık bulunması ile pulmoner tromboemboli tanısı konuldu. Her iki grupta da toraks BT anjiyografide bakılan pulmoner arter obstrüksiyon indeksi oranı (PABTOİO) ortalama %75 olarak tespit edildi. Yarı dozda tPA grubunda PABTOİO 10 hastada %100, 12 hastada %75, 1 hastada %68,75, 4 hastada %62,5, 5 hastada %50; DMAH grubunda 8 hastada %100, 2 hastada %87,5, 10 hastada %75, 1 hastada %62,5, 6 hastada %50 bulundu. PABTOİO obstrüksiyon indeksi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,505). Toraks BT anjiyografide sağ/sol ventrikül oranına bakıldığında her iki grupta da ortalamanın 1,2 olduğu görüldü. Tanı anında BT anjiyografide 16 hastada (%21) plevral effüzyon, 12 hastada (%15,7) atelektazi, 22 hastada (%28,9) mozaik

atenüasyon mevcuttu. Tablo 4.9'da Toraks BT anjiyografi bulguları özetlenmiştir.

**Tablo 4.9.** Toraks BT anjiyografi bulguları

	Yarı Dozda tPA N=38 (%)	DMAH N=38 (%)	P
PABTOİ (obstrüksiyon indeksi)	75 (12,5-100)	75 (25-100)	0,505
Sağ ventrikül/sol ventrikül oranı	1,2 (1,0-1,7)	1,2 (0,9-2,0)	0,888
Plevral effüzyon	11 (%29,7)	5 (%13,9)	0,176
Hampton hörgücü	9 (%24,3)	3 (%8,3)	0,127
Mozaik atenüasyon	13 (%35,1)	9 (%25,0)	0,491

Tanı anında ekokardiyografide 69 hastada septal şift görüldü. Yarı dozda tPA grubunda 36 hastada (%94,7), DMAH grubunda 33 hastada (%86,8) septal şift mevcuttu. Pulmoner arter basıncı ortalamaları her iki grupta da 55 mmHg bulundu. Yarı dozda tPA grubunun tamamında (%100) ve DMAH grubunda 37 hastada (%97,4) sağ çaplarda genişleme olduğu görüldü. Tanı anında bakılan EKO bulgularında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Hastaların ilk 7 günlük izlemlerinde 12'sinde minör, 5'inde majör kanama oldu (sırasıyla %15,8 ve %6,6). Hastaların 6'sında subkutanöz

kanama, 5'inde hemoptizi, 3'ünde genitoüriner kanama, 2'sinde gastrointestinal kanama, 1'inde burun kanaması görüldü. Hastaların hiçbirisinde intrakranial kanama tespit edilmedi. DMAH grubunda 4 hastada minör 2 hastada majör kanama görüldü. Yarı dozda tPA grubunda 8 hastada minör, 3 hastada majör kanama görüldü. 2 grup arasında kanama komplikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kanama komplikasyonları Tablo 4.10'da özetlenmiştir.

**Tablo 4.10** Kanama komplikasyonu görülme durumu

	Yarı Dozda tPA N=38 (%)	DMAH N=38 (%)	P
Minör kanama	8 (%21)	4(%10,5)	0,223
Majör kanama	3 (%7,9)	2 (%5,3)	1,000

Majör kanama komplikasyonunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı incelendi. Yarı dozda tPA grubunda 14 hasta (%36,8), DMAH grubunda 11 hasta (%29) 75 yaş üzeriydi. Bu hastalarda yarı dozda tPA grubunda 1 hastada (%7,1) , DMAH grubunda 2 hastada (%18,2) majör kanama görüldü. Yetmiş beş yaş ve altı hastalarda majör kanama yarı dozda tPA grubunda 2 hastada (%8,3) görülürken DMAH grubundaki hastalarda görülmedi. Tablo 4.11'de gösterildiği üzere iki grup arasında yaş ve cinsiyete göre kanama komplikasyonunda istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmadığı görüldü.

**Tablo 4.11.** Yaş ve cinsiyete göre majör kanama komplikasyonu

	<b>Yarı Dozda tPA</b> <b>N=38 (%)</b>	<b>DMAH</b> <b>N=38 (%)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş</b>			
≤75 yaş (51 hasta)	2 (%8,3)	0 (%0,0)	0,400
>75 yaş (25 hasta)	1 (%7,1)	2 (%18,2)	
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın (41 hasta)	2 (%11,8)	2 (%8,3)	1,000
Erkek (35 hasta)	1 (%4,8)	0 (%0,0)	

Her iki grupta tedavi başarısına bakıldığında ilk 7 günde 3 hastanın, 7-30 günler arasında da 2 hastanın hayatını kaybettiği görüldü. İlk 7 günde DMAH grubundan 2 hasta (%5,2), yarı dozda tPA grubundan 1 hastada (%2,6) ölüm görüldü. DMAH grubundaki hastalar hemodinamik dekompanzasyondan hayatını kaybederken, yarı dozda tPA grubundaki hastada açıklanamayan ani ölüm görüldü. Hastalardan 7-30 günler arası DMAH grubundan 2 hasta (%5,2) hemodinamik dekompanzasyon gelişmesi üzerine hayatını kaybederken yarı dozda tPA grubundaki hastalarda ölüm görülmedi.



DMAH grubunda hastaların 6'sında (%15,8) tedavi değişikliği yapılıp yarı dozda trombolitik tedavi verilmesini gerektiren hemodinamik kötüleşme görüldü. Bu klinik kötüleşme 1. günde 2 hastada, 2. günde 3 hastada, 3. günde 1 hastada gelişti (ortalama  $1,8\pm0,7$  gün).

İlk 7 günde ölüm/hemodinamik dekompanzasyon yarı dozda tPA grubunda 1 hastada (%2,6) görülürken, DMAH grubunda toplam 8 hastada (%21) görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu ( $p:0,028$ ). Verilen tedavi ile ilk 7 gün ölüm/hemodinamik dekompanzasyon lineer regresyon ile karşılaştırıldığında odds ratio 0,285 %95 CI 0,041 – 0,328  $p:0,013$  olarak saptandı. Bu hastalardan yarı doz tPA grubundaki hasta orta-düşük riskli iken, DMAH grubundaki hastaların 5'i orta-yüksek, 3'ü orta-düşük riskli idi.

İlk 30 günde yarı doz tPA grubunda 1 hastada (%2,6), DMAH grubunda 10 hastada (%26,3) ölüm/hemodinamik dekompanzasyon görüldü ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ( $p:0,009$ ). İlk 7 ve 30 günlük dönemde toplam ölüm/hemodinamik dekompanzasyon durumu Tablo 4.12'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.12.** İlk 7 ve 30 günlük dönemde mortalite/hemodinamik dekompanzasyon değerleri

	<b>Yarı Dozda tPA N=38 (%)</b>	<b>DMAH N=38 (%)</b>	<b>P</b>
İlk 7 günde mortalite	1 (%2,6)	2 (%5,2)	1,000
7-30 gün arası mortalite	0 (%0,0)	2 (%5,2)	0,493
İlk 30 gün toplam mortalite	1 (%2,6)	4 (%10,5)	0,358
İlk 7 günde ölüm/hemodinamik dekompanzasyon	1 (%2,6)	8 (21,1)	0,028
İlk 30 günde ölüm/hemodinamik dekompanzasyon	1 (%2,6)	10 (%26,3)	0,009

Ölüm/hemodinamik dekompanzasyon gelişme durumunun yaş ve cinsiyete göre dağılımına bakıldığında DMAH grubundaki 8 hastanın 6'sı 75 yaş üstü iken 2'si 75 yaş ve altındaydı. Yarı dozda tPA grubundaki ölüm/hemodinamik dekompanzasyon görülen 1 hasta da 75 yaş üstündeydi. DMAH grubundaki 8 hastanın 5'i kadın 3'ü erkekken, yarı dozda tPA grubundaki hasta kadındı. Yaş ve cinsiyete göre ölüm/hemodinamik

dekompanzasyon görölme durumu Tablo 4.13'de gösterildiği gibi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi.

**Tablo 4.13.** Yaş ve cinsiyete göre ölüm/hemodinamik dekompanzasyon görölme durumu

	<b>Yarı Dozda tPA</b> <b>N=38 (%)</b>	<b>DMAH</b> <b>N=38 (%)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş</b>			
≤75 yaş (51 hasta)	0 (%0,0)	6 (%22,2)	0,333
>75 yaş (25 hasta)	1 (%7,1)	2 (%18,2)	
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın (41 hasta)	1 (%5,9)	5 (%20,8)	1,000
Erkek (35 hasta)	0 (%0,0)	3 (%21,4)	

Hastaların 6 aylık izlemlerinde biri 2. ay biri 5. ayda olmak üzere yarı dozda tPA grubunda 2 hastada ve DMAH grubunda 2. ayda 1 hastada rekürren emboli görüldü. DMAH grubundaki hasta rekürren emboliden hayatını kaybederken, yarı dozda tPA grubundaki hastalar hayatını kaybetmedi.

Hastaların 6. ay kontrol tetkiklerinde pulmoner hipertansiyon görülen 16 hasta (tüm hastaların %21'i) vardı. Bu hastaların 9'u yarı dozda tPA grubundan, 7'si DMAH grubundandı. DMAH grubundaki bu 7 hastanın 3'ünde kontrol toraks BT anjiyografisinde ana pulmoner arterlerde izlenen belirgin bir trombüs yoktu, 4 hastada trombüs sebat ediyordu. Yarı dozda tPA grubunda bu 9 hastanın 4'ünde kontrol toraks BT anjiyografisinde ana pulmoner arterlerde izlenen belirgin bir trombüs yoktu, 5 hastada trombüs sebat ediyordu. Yarı dozda tPA grubundaki pulmoner hipertansiyon görülen 9 hastanın 6'sı orta-yüksek, 3'ü orta-düşük riskli iken, DMAH grubundaki hastaların 2'si orta-düşük 5'i orta-yüksek riskli idi.

Hastaların 6. ay kontrol tetkik sonuçları Tablo 4.14'de gösterildiği gibi iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi.

**Tablo 4.14.** Tanıdan 6 ay sonrası bulgular ve sonuçlar

	Yarı Dozda tPA N=38 (%)	DMAH N=38 (%)	P
BT anjiyografide pulmoner arter dolma defektinin sebat etmesi	7 (%20,0)	6 (%18,8)	1,000
EKO'da pulmoner arter basıncı	30 (15-80)	28 (15-105)	0,504
Pulmoner hipertansiyon	9 (%23,7)	7 (%18,4)	0,778
Rekürren emboli	2 (%5,2)	1 (%2,6)	1,000

## 5.TARTIŞMA

Pulmoner tromboemboli tedavisinde en tartışmalı grup submasif (orta riskli) pulmoner tromboemboli vakalarıdır. Masif pulmoner tromboembolide hemodinaminin akut olarak bozulması sebebi ile mortalite riski çok yüksektir. Yapılan çalışmalarda masif PTE'de mortalite en az %15 bulunmuştur (148, 149). Kliniğimizde yapılan masif PTE tanılı 136 hastanın incelendiği tez çalışmasında 31 kişi (%22,8) hayatını kaybetmiştir (50). Masif PTE'de akut olarak pıhtının eritilmesi amacı ile trombolitik tedavi verilmesi tartışmasız hayati önem taşır. Bu yüzden trombolitik tedavi bu grup hastalarda standart tedavi olarak kabul edilmiştir (88). Masif PTE tanılı hastalarda trombolitik tedavi ile heparin tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada heparin grubundaki hastaların tümünün ölmesi nedeni ile çalışma erken sonlandırılmıştır (183).

Nonmasif PTE tanılı hastalarda trombolitik tedavinin standart heparin tedavisinde göre uzun dönemde nüks gelişimi açısından bir üstünlüğü gösterilememiştir. Aynı zamanda bu grupta trombolitik tedavinin özellikle intrakraniyal kanama gibi majör komplikasyonlarından kaçınılmaktadır.

Pulmoner tromboemboli tedavisinde en tartışmalı grup olan submasif PTE'de şok, hipotansiyon, hemodinamik dekompanzasyon görülmezken, sağ ventrikül disfonksiyonu, pulmoner arter basınç artışı, kalbin sağ boşluklarında genişleme, miyokardiyal hasarlanma sonucu salınan kardiyak enzim yüksekliği, sağ ventrikül boşluk artışını gösteren BNP, pro-BNP gibi biyobelirteçlerin yükselmesi gibi bulguların biri veya birkaçı görülebilmektedir. Submasif pulmoner emboli tanılı hastalarda, akut basınç yüklenmesi ile sağ ventrikül disfonksiyonu veya miyokardiyal hasarlanma sonucu erken ölüm ve hemodinamik bozulma riski nonmasif PTE'ye göre daha fazladır (119, 231, 232). Sağ ventrikül disfonksiyonunun 30 günlük mortaliteyi gösteren en önemli belirteç olduğunu gösteren çalışmalar vardır (151, 190). Özgün bir Cochrane analizinde submasif PTE'de trombolitik tedavinin heparine göre

mortaliteyi ve nüks gelişimini azaltmadığı öne sürülmüştür (233). Chest'in en son yayınladığı pulmoner emboli kılavuzunda ise submasif PTE'de trombolitik tedavinin düşük kanama riski olan hastalar için bir seçenek olduğu ve koşullu olarak PTE şiddeti, kanama riski, prognoz ve klinik değerlendirmeye bağlı olarak uygulanması önerilmektedir (87). Bu grupta trombolitik tedavinin kullanıldığı, hastane ölümü ve tedavi değişikliği gerektirecek klinik kötüleşmeyi primer hedef olarak kabul eden bir çalışmada trombolitik tedavinin anlamlı derecede bu klinik bulgularda azalma sağladığı görülmüştür (%10,2 ve %24,6) (p:0,004) (229).

Submasif PTE tanılı hastanın tedavisindeki bu tartışmalı durumun oldukça yüksek sayıda hastanın dahil edildiği PEITHO çalışması ile sonlanacağı düşünülüyordu. Bu çalışmada standart antikoagülan heparin ve trombolitik tedavi grupları incelendiğinde ilk 7 günde ölüm veya hemodinamik dekompanzasyonun trombolitik grubunda daha az görüldüğü, ilk 7 ve ilk 30 günlük süreçte mortalitede iki grup arasında anlamlı fark bulunmadığı, intrakraniyal ya da ekstrakraniyal kanamanın trombolitik grubunda daha fazla görüldüğü ortaya konulmuştur. Trombolitik tedavi bu çalışmada hemodinamik dekompanzasyonu önlemiştir ancak majör kanama ve inme riskini arttırmıştır (63). Çok büyük umutlarla sonuçları beklenen bu çalışma da tartışmaları sonlandıramamıştır.

Biz de bu tartışmalı durumdan ilerleyerek submasif pulmoner emboli tanılı hastalarda yarı dozda trombolitik tedavinin etkisini araştırmayı planladık. Çalışmamızda submasif PTE'li hastalarda ilk 7 ve 30 günde toplam ölüm/hemodinamik dekompanzasyonun yarı doz tPA grubunda DMAH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az olduğunu gösterdik. Buna ilave olarak PEITHO çalışmasından farklı şekilde majör ve minör kanama komplikasyonu görülme durumu iki grup arasında istatistiksel olarak farklı bulunmadı. PEITHO çalışmasında intrakraniyal kanama trombolitik grubunda 12 hastada (%2,4), plasebo grubunda 1 hastada (%0,2) görülürken bizim çalışmamızda hiçbir hastada görülmedi.

Trombolitik tedavi, trombüsü doğrudan çözer ve antikoagülan tedaviden daha hızlı hemodinamik bozukluğu düzeltir (234). Ancak trombolitik tedavinin kanama komplikasyonlarından çekinilmektedir. Antikoagülan tedavi ile trombolitik tedavi kıyaslandığında majör kanama oranı %20'ye kadar çıkabilirken, intrakraniyal kanama riski %1,9 olduğu gösterilmiştir (235, 236). Kliniğimizde yapılmış olan tez çalışmasında masif PTE tanılı hastaların 56'sına tPA 78'ine streptokinaz tedavisi olmak üzere toplam 134 hastaya trombolitik tedavi verilmiş olup bu hastalardan biri masif hemoptizi diğeri intrakraniyal kanama olmak üzere 2 hastada (%1,5) majör kanama görülmüştür (50).

Yapılan çalışmalarda pulmoner tromboemboli tedavisinde antikoagülan tedavi ve trombolitik tedavi uygulamaları karşılaştırmaları yapılmıştır. Aynı zamanda trombolitik tedavinin muhtemel ciddi yan etkilerinden dolayı yarı doz veya tam doz verilip karşılaştırma yapıldığı çalışmalar da vardır. Tablo 5.1'de submasif pulmoner tromboemboli tedavisinde trombolitik, yarı doz trombolitik, antikoagülan tedavi etkinlik, komplikasyon ve sonuçlarının araştırıldığı çalışmalar özetlenmiştir.

**Tablo 5.1. Submasif pulmoner tromboemboli tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalar**

Yazar, yıl ve ülke	Çalışmanın türü	Toplam hasta sayısı	Karşılaştırılan tedaviler	Sonuç
<b>Konstantin ides et al., 2002, Almanya (240)</b>	Prospektif, randomize, çift kör	256 hasta	Tam doz trombolitik tPA (Alteplase)+ unfraksiyone heparin verilen 118 hasta ile Plasebo+unfraksiyone heparin verilen 138 hasta	Katekolamin infüzyonu, endotrakeal entübasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon veya acil cerrahi embolektomi, kateter ile trombüs fragmantasyonu ihtiyacı tam doz tPA verilen hastalarda belirgin daha az görülmüş. Trombolitik tedavinin mortalitede azalmaya yol açmakla beraber kanama komplikasyonunda anlamlı farklılık oluşturmadığı saptanmıştır.
<b>Becattini et al., 2010, İtalya (235)</b>	Prospektif, randomize, çift kör	51 hasta	Tam doz trombolitik tPA (Tenecteplase)+unfraksiyone heparin verilen 23 hasta ile Plasebo+unfraksiyone heparin verilen 28 hasta	Tam doz trombolitik tedavi verilen hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonunda ve 30 günlük mortalitede anlamlı azalma görülmüş ve kanama komplikasyonu açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
<b>Sharifi et al., 2013, ABD (230)</b>	Prospektif, randomize, kontrollü	121 hasta	Yarı doz trombolitik tPA+antikoagülan (enoksaparin veya unfraksiyone heparin) tedavi verilen 61 hasta ve Tek başına antikoagülan tedavi (enoksaparin veya unfraksiyone heparin) verilen 60 hasta	Tek başına antikoagülan tedavi verilen hastalarda ekokardiyografide pulmoner hipertansiyon, nökseden pulmoner emboli ve pulmoner hipertansiyon kombinasyonu daha fazla bulunmuş. Aynı zamanda bu grupta hastanede yatış süresi daha uzun, toplam mortalite ve nöks PTE gelişimi de daha fazla görülmüş. Her iki grupta da majör kanama görülmemiştir.
<b>Meyer et al., 2014, Fransa (64)</b>	Prospektif, randomize çift kör	1005 hasta	Tam doz trombolitik (Tenecteplase)+unfraksiyone heparin verilen 506 hasta Plasebo+unfraksiyone heparin verilen 499 hasta	Tam doz trombolitik grubunda ilk 7 günde ölüm/hemodinamik dekompanzasyon plasebo grubuna göre daha az görülmüş. İlk 7 günde ve ilk 30 günde mortalitede iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ekstrakraniyal ve intrakraniyal majör kanama tam doz trombolitik grubunda daha çok görülmüş. Trombolitik tedavi hemodinamik dekompanzasyonu önlemiştir ancak majör kanama ve inme riskini arttırmıştır.
<b>Fei et al., 2014, Çin (238)</b>	Retrospektif	50 hasta	Tam doz trombolitik tedavi verilen 25 hasta ve antikoagülan (düşük molekül ağırlıklı heparin) tedavi verilen 25 hasta	Başlangıçta klinik bulguların benzer olduğu hastalarda tedavinin 24. saatinde tam doz trombolitik tedavi grubunda klinik iyileşme daha çok görülmüş. Ancak 7,14 ve 30. günde klinik iyileşme durumunda iki grup arasında farklılık bulunmamıştır. Aynı şekilde 24. saatte bakılan ekokardiyografide pulmoner arter basıncında düşüş trombolitik grubunda anlamlı iken, 7,14 ve 30. günde iki grup arasında farklılık bulunmamıştır. Majör hemoraji trombolitik grubunda daha çok bulunmuş. Mortalite oranları iki grup arasında benzer bulunmuş.
<b>Hasanoğlu ve ark., 2014, Türkiye (244)</b>	Retrospektif	46 hasta	Yarı dozda trombolitik (50 mg rtPA/1 saat) verilen 23 hasta ve tam doz trombolitik (100 mg rtPA/2 saat) verilen 23 hasta	Hastaların hiçbirisi majör kanamadan hayatını kaybetmemiş. 24 saat sonunda iki grup arasında vital bulgular, ortalama pulmoner arter basınç ölçümleri, sağ ventrikül boyutlarında iyileşme istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.
<b>Sinha et al., 2017, Hindistan (239)</b>	Prospektif, randomize kontrollü	86 hasta	Tam doz trombolitik (Tenecteplase)+ antikoagülan (unfraksiyone heparin) verilen 45 hasta Plasebo+ntikoagülan (unfraksiyone heparin) verilen 41 hasta	Hemodinamik dekompanzasyon tam doz trombolitik tedavi verilen hastalarda anlamlı olarak daha az görülmüş. İlk 7 gün içerisinde nöks gelişimi iki grup arasında farklı bulunmamıştır. Yedinci günde bakılan ekokardiyografide pulmoner arter basıncında düşme tam doz trombolitik tedavi alan hastalarda daha fazla görülmüş. Majör kanama iki grup arasında benzer bulunmuş. Minör kanama ise tam doz trombolitik alanlarda daha fazla görülmüş.
<b>Bizim çalışmamız</b>	Prospektif, randomize kontrollü	76 hasta	Yarı dozda trombolitik (50 mg alteplase/2 saat)+düşük molekül ağırlıklı heparin verilen 38 hasta, sadece düşük molekül ağırlıklı heparin verilen 38 hasta	Yarı dozda trombolitik tedavi grubunda düşük molekül ağırlıklı heparin grubuna göre ilk 7 günde ve 30 günde ölüm/hemodinamik dekompanzasyon anlamlı şekilde daha az görülmüştür. İlk 7 ve 30 günde kanama komplikasyonları ve mortalite benzer bulunmuştur. İntrakraniyal kanama hiçbir hastada görülmemiştir. Uzun dönem sonuçlarında nöks ve pulmoner hipertansiyon gelişimi iki grup arasında benzer bulunmuştur. Yarı dozda trombolitik tedavi kanama komplikasyonunu arttırmaksızın ölüm/hemodinamik dekompanzasyonun daha az görülmesini sağlamıştır.



Meyer ve arkadaşlarının yaptığı randomize çift kör PEITHO çalışmasında orta riskli submasif pulmoner emboli tanılı 1005 hastada vücut ağırlığına göre dozu hesaplanmış tenecteplase+unfraksiyone heparine karşı plasebo+unfraksiyone heparin tedavisi verilip hastalar 30 gün incelenmiş. İlk 7 günde tenecteplase verilen 506 hastanın 13'ünde (%2,6), plasebo grubunda 499 hastanın 28'inde (%5,6) ölüm veya hemodinamik dekompanzasyon görülmüş (odds ratio 0,44; %95 güven aralığı 0,23 to 0,87 p:0,002). Ölüm veya hemodinamik dekompanzasyonun tenecteplase grubunda daha az görüldüğü ortaya konmuş. İlk 7 günde tenecteplase grubunda 6 hastada (%1,2), plasebo grubunda 9 hastada (%1,8) ölüm görülmüş. Mortalitede iki grup arasında anlamlı fark bulunmamış (p:0,42). Ekstrakranial kanama tenecteplase grubunda 32 hastada (%6,3), plasebo grubunda 6 hastada (%1,2) görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (p<0,001). İntrakraniyal kanama tenecteplase grubunda 12 hastada (%2,4), plasebo grubunda 1 hastada (%0,2) görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (p:0,003). 30 günün sonunda tenecteplase grubunda 12 hastada (%2,4), plasebo grubunda 16 hastada (%3,2) ölüm görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüş (p:0,42). Fibrinolitik tedavi bu çalışmada hemodinamik dekompanzasyonu önlemiştir ancak majör kanama ve inme riskini arttırmıştır. Ayrıca bu çalışmada 75 yaş üzeri hastalarda majör kanama ve intrakranial kanama artmış olarak gözlenmiştir (63).

Submasif pulmoner emboli tanılı 50 hastanın retrospektif olarak 30 gün boyunca incelendiği bir başka çalışmaya tam doz trombolitik tedavi verilmiş 25 hasta ile düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi verilmiş 25 hasta dahil edilmiş (237). İki grup arasında klinik bulgular benzer bulunmuş. Tedaviden 24 saat sonra trombolitik grubunda dispne ve revaskülarizasyondaki iyileşme oranları antikoagülasyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (p<0,001). Ancak 7,14 ve 30. günde bu

iyileşme oranlarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamış. Tedaviden 24 saat sonra trombolitik grubunda ölçülen pO<sub>2</sub> antikoagülasyon grubundan belirgin yüksek bulunmuş. Ekokardiyografi ile PAB ölçümleri yapılan hastalarda 24. saatte trombolitik grubunda antikoagülan grubuna göre anlamlı düşük olduğu bulunmuş ancak 7,14 ve 30. günde yapılan PAB ölçümlerinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamış. İki grup arasında majör hemoraji oranları istatistiksel anlamlı farklı bulunmuş (p<0,05). Total mortalite oranları iki grup arasında benzer bulunmuş. Bu çalışmada trombolizin akut dönemde hızla nefes darlığını düzelttiği, pulmoner arter basıncını azalttığı ve embolisi olan kan damarlarını revaskülarize ettiği ancak daha fazla majör hemorajiye sebep olduğu gösterilmiştir (237).

Hindistan'da yapılan tek merkezli, prospektif, randomize kontrollü bir çalışmada 86 hasta incelenmiş ve grup 1'de 45 hastaya tenecteplase+UFH, grup 2'de 41 hastaya plasebo ( normal salin )+UFH verilmiş (238). Primer etkinlik sonucu ilk 7 gün içerisinde ölüm ve hemodinamik dekompanzasyon gelişmesi olarak ele alınmış. Hemodinamik dekompanzasyon kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi, sistolik kan basıncının <90mmHg olması, vasopressör desteğine ihtiyaç duyulması olarak tanımlanmış. Grup 2'de hemodinamik dekompanzasyon anlamlı olarak daha fazla görülmüş. İlk 7 gün içinde nükseden pulmoner emboli iki grup arasında farklı bulunmamış. Yedinci günde yapılan EKO sonucuna göre sağ ventrikül fonksiyonlarında iyileşme grup 1'de daha fazla görülmüş olup PAB düşüşü iki grup arasında anlamlı farklı imiş (p:0,03). İlk 7 gün grup 1'de 1 hastada (%2), grup 2'de 1 hastada (%2,5) majör kanama görülmüş. Majör kanama açısından iki grup arasında istatistiksel fark bulunmamış (p>0,05). Minör kanama ise grup 1'de grup 2'ye göre daha fazla görülmüş (p:0,04) (238).

Konstantinides ve arkadaşlarının yaptığı MAPPET-3 çalışmasında submasif pulmoner emboli tanılı 256 hasta incelenmiş ve tPA (alteplase 100 mg)+UFH ve plasebo+UFH tedavileri karşılaştırılmış (239). Uygulanan tPA tedavisinin katekolamin infüzyonu, mekanik ventilasyon, kardiyopulmoner

resüsitasyon, acil cerrahi embolektomi gibi primer sonlanım noktasında azalma sağladığı görülmüş. Trombolitik tedavinin mortalitede azalmaya yol açmakla beraber ve kanama komplikasyonunda anlamlı farklılık oluşturmadığı saptanmış (239).

Miller ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada masif pulmoner tromboemboli tanılı hastalara streptokinaz infüzyonu veya heparin antikoagülasyonu verilerek 72 saat izlem yapılmış ve streptokinaz infüzyonu alan hastalarda ortalama PAB, total pulmoner direnç ve emboli yükünde heparin verilen hastalara göre önemli bir düşüş olduğu gösterilmiş (240).

Goldhaber ve arkadaşlarının yaptığı akut pulmoner tromboemboli tanılı hastalarda alteplase ve heparin tedavisinin karşılaştırılmış olduğu bir çalışmada 24 saat sonunda alteplase grubunda RV disfonksiyonunda hızlı düzelme olduğu gösterilmiştir (184).

Becattini ve arkadaşlarının yapmış olduğu TİPES çalışmasında hemodinamisi stabil submasif PTE tanılı hastalarda EKO ile RV disfonksiyonunda tenecteplase tedavisinin etkisi araştırılmış ve RV disfonksiyonunda ve 30 günlük mortalitede önemli bir azalma olduğu görülmüş (234).

Orta riskli pulmoner embolisi olan 1775 hastayı içeren 8 çalışmadan oluşan bir metaanalizde trombolitik tedavinin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı (OR: 0,48; 95% CI: 0,25 – 0,92), ancak daha fazla kanama komplikasyonuna yol açtığı (OR: 3,19; 95% CI: 2,07 – 4,92) ortaya konmuştur (241).

Japonya'da yapılan bir meta-analizde ekokardiyografik, radyolojik olarak ispatlanmış, miyokard hasarının biyolojik belirteci yüksek ve / veya sağ ventrikül disfonksiyonu olan 1510 submasif pulmoner emboli tanılı hastada trombolitik tedavi ve heparin tedavisi karşılaştırması yapılmış. Ölüm nedenleri, rekürren emboli gelişimi, klinik kötüleşme, majör kanama

karşılaştırmaları yapılmış. Mortalite gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamış (%2,3'e karşı %3,7). Rekürren emboli gelişimi açısından da anlamlı fark bulunmamış (%3,1'e karşı %5,4). Majör kanamalar trombolitik grubunda daha çok görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (% 6,6'ya karşı %1,90). İntrakraniyal kanama heparin grubuna göre trombolitik grubunda daha çok görülmüş (242).

Muhtemel kanama komplikasyonundan dolayı trombolitik tedavinin azaltılmış dozda uygulanması denenmektedir. Submasif pulmoner embolide düşük doz trombolitik tedavinin PAB'ı azaltmadaki rolünü araştıran prospektif randomize tek merkezli bir çalışmada 61 hastaya yarı dozda tPA+antikoagülan (TG grubu), 60 hastaya tek başına antikoagülan (subkutan enoksaparin ya da fraksiyone olmayan heparin) (CG grubu) verilip 28 aylık süre boyunca takip edilmiş (229). Her iki grupta temel klinik özellikler benzer imiş. Primer sonlanım noktası 28 ay sonunda iki grup arasında pulmoner hipertansiyon (PAB $\geq$ 40 mmHg) değerlendirmesi olan çalışmada TG grubunun %16'sında CG grubunun %57'sinde PAB yüksekliği tespit edilmiş. İki grup arasında pulmoner hipertansiyon açısından anlamlı fark bulunmuş (p<0,001). Nükseden pulmoner emboli ve pulmoner hipertansiyon kombinasyonuna bakıldığında TG grubunda %16, CG grubunda %63 bulunmuş (p<0,001). Çalışmada sekonder sonlanım noktası toplam mortalite, hastanede kalış süresi, kanama, nüks pulmoner emboli ve nükse bağlı mortaliteymiş. Hastanede yatış süresi TG grubunda 2,2 $\pm$ 0,5 gün iken CG grubunda 4,9 $\pm$ 0,8 gün imiş (p<0,001). Toplam mortalite ve nükseden PTE TG grubunda 1 hastada (%1,6), CG grubunda 6 hastada (%10) görülmüş (p:0,04). Majör kanama komplikasyonu her iki grupta da görülmemiş (229).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada masif veya submasif PTE tanısı alan 46 hasta retrospektif olarak incelenmiş (243). Yarı dozda 50 mg tPA/1 saat infüzyon verilmiş 23 hasta ile 100 mg tPA/2 saat infüzyon verilmiş 23 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Demografik veriler, emboli yükü, ortalama semptom süresi, PAB, oksijen satürasyonu, D-dimer, troponin testi sonuçları

ve Wells skorları arasında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamış. Tedavinin yan etkileri açısından, hastaların hiçbiri majör kanamadan ya da tedaviden dolayı hayatını kaybetmemiş. İki grup arasında verilen tedavilerden 24 saat sonra vital bulgular, ortalama PAB ölçümleri ve sağ ventrikül boyutlarında iyileşme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ( $p>0,05$ ) (243).

Yarı doz-tam doz tPA tedavisini karşılaştıran randomize, çok merkezli bir başka çalışmada hemodinamik instabilitesi olan akut pulmoner emboli tanılı 118 hastanın 65'ine 50 mg rtPA/2 saat infüzyon, 53'üne 100 mg rtPA/2 saat infüzyon şeklinde verilmiş (244). İki tedavi arasında etkinlik ve güvenlik karşılaştırması yapılması amaçlanmış. Sağ ventrikül disfonksiyonunda, akciğer perfüzyon defektlerinde ve pulmoner arterdeki emboli yükünde iyileşme oranları iki grup arasında benzer bulunmuş. Tam doz 100 mg tPA verilen hastaların 3'ünde (%6), yarı doz 50 mg tPA verilen hastaların 1'inde (%2) ölüm görülmüş. Vücut ağırlığı 65 kg'ın altında olanlarda yarı doz tPA verildiğinde kanama komplikasyonunun azalmış olduğu görülmüş ( $p:0,049$ ). Her iki grupta da ölümcül tekrarlayan emboli görülmemiş. Bu çalışmada yarı dozda tPA uygulamasının, tam doz tPA uygulaması ile benzer etkinlik gösterdiği ve daha güvenilir olduğu sonucuna varılmış (244).

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede toplam 444 hasta incelenmiş, tam (100 mg tPA/2 saat) doza karşı yarı (50 mg tPA/2 saat) doz trombolitik tedavi karşılaştırması yapılmış. İki grup arasında mortalitede fark bulunmazken, kanama komplikasyonu yarı dozda daha az bulunmuş (245).

Bizim çalışmamızın amaçlarından birisi iki grup arasında kanama komplikasyonunu karşılaştırmaktı. PEİTHO çalışmasında tenecteplase grubunda plasebo+antikoagülan grubuna göre ekstrakraniyal ve intrakraniyal kanama komplikasyonu anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (63). Sinha ve

arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tenecteplaz+UFH ve plasebo+UFH grupları arasında majör kanama komplikasyonunda fark görülmezken; minör kanama tenecteplase verilen hastalarda daha çok görülmüştür (238). Konstantinides ve arkadaşlarının yaptığı MAPPET-3 çalışmasında tPA+UFH ve plasebo+UFH tedavileri arasında kanama komplikasyonunda anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (239). Sekiz çalışmadan oluşan bir metaanalizde trombolitik tedavinin antikoagülan tedaviye göre daha fazla kanama komplikasyonuna yol açtığı ortaya konmuştur (241). Nakamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada majör kanamalar ve intrakraniyal kanama riski trombolitik grubunda daha çok görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (242). Sharifi ve arkadaşlarının yaptığı MOPETT çalışmasında yarı dozda tPA+antikoagülan ve tek başına antikoagülan verilen hastaların hiçbirisinde majör kanama görülmemiştir (229). Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yarı doz trombolitik tedavi tam doz ile karşılaştırıldığında 65 kg altında olan hastalarda yarı doz trombolitik tedavi uygulamasının daha az kanama komplikasyonuna yol açtığı görülmüştür (244) Zhang ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede yarı doz trombolitik tedavi uygulamasında tam doza göre kanama komplikasyonunun azaldığı görülmüştür (245). Bizim çalışmamızda DMAH grubunda 4 hastada minör 2 hastada majör kanama görüldü. Yarı dozda tPA grubunda 8 hastada minör, 3 hastada majör kanama görüldü. Yarı dozda tPA ile DMAH grupları arası kanama komplikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,254). Çalışmamızda hiçbir hastada intrakraniyal kanama olmadı. PEITHO çalışmasında 75 yaş üstü hastalarda toplam kanama komplikasyonu daha fazla görülürken bizim çalışmamızda yaş ve cinsiyet ile kanama komplikasyonu arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı.

Verilen tedaviler ile mortalite ilişkisi incelendiğinde bizim çalışmamıza benzer şekilde PEITHO çalışmasında da ilk 7 ve 30 günde tenecteplase+antikoagülasyon grubu ile plasebo+antikoagülasyon grupları arasında mortalitede anlamlı fark bulunmamış, ölüm-hemodinamik

dekompanzasyon tenecteplase grubunda tek başına antikoagülasyon grubuna göre daha az görülmüştür (63). Sinha ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da hemodinamik dekompanzasyon trombolitik tedaviye nazaran plasebo grubunda daha fazla görülmüştür (238). Konstantinides ve Chatterjee ve arkadaşları trombolitik tedavinin tek başına antikoagülana göre mortaliteyi azalttığını ortaya koymuşlardır (239, 241). Nakamura ve arkadaşları ise trombolitik tedavi ve antikoagülan tedavi arasında mortalitede anlamlı farklılık bulmamışlardır (242). Sharifi ve arkadaşları nükse bağlı mortaliteyi yarı doz tPA tedavisinde antikoagülan göre daha az bulmuşlardır (229). Zhang ve arkadaşları ise yarı doz veya tam doz trombolitik tedavi arasında mortalitede anlamlı farklılık bulmamışlardır (245). Çalışmamızda ilk 7 günde DMAH grubundan 2 hasta (%5,2), yarı dozda tPA grubundan 1 hastada (%2,6) ölüm görüldü. Hastalardan 7-30 günler arası DMAH grubundan 2 hasta (%5,2) hayatını kaybederken yarı dozda tPA grubunda ölüm görülmedi. İstatistiksel olarak ilk 7 gün ve 7-30 günler arası mortalite iki grup arasında anlamlı farklı bulunmadı (p:0,493). İlk 7 günde ölüm/hemodinamik dekompanzasyon yarı dozda tPA grubunda 1 hastada (%2,6) görülürken, DMAH grubunda toplam 8 hastada (%21) görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p:0,028). Verilen tedavi ile ilk 7 gün ölüm hemodinamik instabilizasyon lineer regresyon ile karşılaştırıldığında odds ratio 0,285 %95 CI 0,041 – 0,328 p:0,013 olarak saptandı. İlk 30 günde yarı doz tPA grubunda 1 hastada (%2,6), DMAH grubunda 10 hastada (%26,3) ölüm/hemodinamik dekompanzasyon görüldü ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu (p:0,009).

Rekürren emboli ile tedaviler arası ilişki incelendiğinde Nakamura ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada trombolitik ve antikoagülan tedavi uygulamaları arasında rekürren emboli görülmesi açısından fark bulunmamıştır (242). Sharifi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise yarı doz tPA+antikoagülan ve tek başına antikoagülan verilen hastalara bakıldığında antikoagülan verilen hastalarda nüks pulmoner embolinin daha

çok görüldüğü saptanmıştır (229). Wang ve arkadaşları yarı doz ve tam doz trombolitik tedavi verilen hastaların hiçbirisinde rekürren emboli görmemişlerdir (244). Bizim çalışmamızda 6 aylık izlem sonucunda yarı dozda tPA grubunda 2 hastada, DMAH grubunda 1 hastada rekürren emboli görüldü ve iki grup arasında rekürren emboli görülmesi açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p:1,000).

Çalışmamızda 6.ay kontrol tetkiklerinde EKO ile pulmoner hipertansiyon tespit edilmesi amaçlanmıştır. Fei ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tam doz trombolitik tedavi grubu ile antikoagülan tedavi grubu arasında 24. saatte trombolitik grubunda anlamlı PAB düşüşü saptanırken, 7,14, ve 30. günlerde yapılan EKO'da gruplar arası belirgin farklılık bulunmamıştır (237). Sinha ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tenecteplase+UFH ve plasebo+UFH grupları arasında 7. günde yapılan EKO'da PAB düşüşü iki grup arasında anlamlı farklı bulunmuştur (238). Miller ve arkadaşlarının iki ayrı grupta streptokinaz ve heparin tedavisi verilip 72 saat izledikleri bir çalışmada ortalama PAB ölçümlerinde streptokinaz alan grupta önemli bir düşüş saptanmıştır (240). Goldhaber ve arkadaşları alteplase ile, Becattini ve arkadaşlarının tenecteplase ile yapmış oldukları çalışmalarda trombolitik tedavi alan hastalarda RV disfonksiyonunda daha hızlı düzelleme sağlandığı tespit edilmiştir (184, 234). Hasanoğlu ve arkadaşlarının ülkemizde yapmış olduğu çalışmada yarı doz trombolitikle tam doz trombolitik tedavi alan hasta gruplarında 24. saatte bakılan EKO'da sağ ventrikül fonksiyonlarında iyileşme ve PAB ölçümleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (243). Sharifi ve arkadaşlarının yaptığı MOPETT çalışmasında yarı doz tPA+antikoagülan grubu ile tek başına antikoagülan tedavi verilen hastalara 28. ayda yapılan kontrol EKO'da tek başına antikoagülan alanlarda PAB ölçümlerinin daha fazla olduğu, iki grup arasında pulmoner hipertansiyon açısından anlamlı farklılık olduğu saptanmış (229). Bizim çalışmamızda 6. ay kontrol tetkiklerinde pulmoner hipertansiyon görülen 16 hasta (tüm hastaların %21,05'i) vardı. Bu hastaların



9'u yarı dozda tPA grubundan, 7'si DMAH grubundandı ve iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p:0,778). Altıncı ay kontrol tetkiklerinde yarı dozda tPA grubunda 7 hastada, DMAH grubunda 6 hastada pulmoner trombüs sebat ediyordu. İki grup arasında istatistiksel farklılık bulunmadı (p:1,000). Hastaların 6. ay kontrol tetkik sonuçları iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p>0,05).

Klinik şiddet indekslerine göre orta-düşük riskli hastalara antikoagülan tedavi verilmesi, orta-yüksek riskli hastaların acil reperfüzyon tedavisine ihtiyaç duyulabileceği için antikoagülan tedavi altında yakından izlenmesi önerilmektedir (63). Çalışmamızda ilk 7 günde ölüm-hemodinamik dekompanzasyon görülen yarı doz tPA grubundaki 1 hasta orta-düşük riskli iken, DMAH grubundaki hastaların 5'i orta-yüksek, 3'ü orta-düşük riskli idi. Uzun dönem sonuçlarında da yarı dozda tPA grubundaki pulmoner hipertansiyon görülen 9 hastanın 6'sı orta-yüksek, 3'ü orta-düşük riskli iken; DMAH grubundaki hastaların 2'si orta-düşük 5'i orta-yüksek riskli idi. Bu nedenle bizim çalışmamızın sonuçlarına göre orta-düşük riskli olan hastalarda da klinik kötüleşme görülebileceği hemodinamik dekompanzasyon gelişebileceği ve uzun dönemde pulmoner hipertansiyon görülebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızın eksik yönlerine baktığımızda hasta sayısının bazı çalışmalardan az olduğunu görüyoruz. Hasta sayısı daha çok olduğunda sonuçların daha güçlü çıkacağını tahmin ediyoruz. Ancak çalışmamız tek merkezli bir çalışma olduğu için yaklaşık 3 yıllık sürede 76 hastanın da az olmadığını söyleyebiliriz. Hasta grupları incelendiğinde yarı dozda trombolitik grubunda DMAH grubuna göre tesadüfi olarak dakikadaki solunum sayısı yüksek, kan gazı pO<sub>2</sub>'si ve oksijen tedavisi almıyorken satürasyon değeri daha düşük idi. Tesadüfi oluşan bu durumun çalışmamızın sonucunu güçlendirdiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; submasif pulmoner emboli tanılı hastalarda yarı dozda trombolitik tedavi antikoagülan tedavi ile karşılaştırıldığında ilk 7 ve 30 günde mortalitede anlamlı farklılık oluşturmazken, ilk 7 gün ve ilk 30 gün ölüm/hemodinamik dekompanzasyonda anlamlı azalmaya yol açmıştır. Her iki tedavide görülen kanama komplikasyonlarında anlamlı farklılık yoktur. Hastaların hiçbirisinde intrakraniyal kanama görülmemiştir. Çalışmamızın sonucuna göre submasif pulmoner emboli tanılı hastalarda erken dönemde kanama komplikasyonunu arttırmaksızın ölüm/hemodinamik dekompanzasyonun daha az görülmesini sağladığından yarı dozda trombolitik tedavi verilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz. Bununla birlikte bulguların daha büyük ölçekli çalışmalarla desteklenmesi uygun olacaktır.

## 6.SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya 76 hasta dahil edildi. Hastaların %54'ü kadın, % 46'sı erkek bireylerden oluşmaktaydı.
- 2) Çalışmaya dahil edilen hastaların 38'ine 50 mg alteplase/2 saat infüzyon şeklinde yani yarı dozda trombolitik (tPA) tedavi artı düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi (DMAH), 38'ine yalnızca DMAH tedavisi verildi. Hastalar bu tedavi gruplarına çalışmaya katılma sıralarına göre sırayla dahil edildi.
- 3) Hastaların başvuru şikayeti birinci sırada dispne (%60,5) ikinci sırada plöretik göğüs ağrısı (%27,6) idi.
- 4) Hastaların %96'sında dispne, %63'ünde plöretik veya nonplöretik göğüs ağrısı, %38'inde bacakta şişme ve/veya ağrı, %12'sinde öksürük, %8'inde hemoptizi, %1'inde senkop bulunmaktaydı.
- 5) Klinik laboratuvar bulguları incelendiğinde dakikadaki soluk sayısı, oksijensiz satürasyon değeri ve kan gazı ölçümündeki pO<sub>2</sub> değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Tesadüfi olarak yarı dozda tPA grubunda ortalama dakikada soluk sayısı fazla, oksijensiz satürasyon değeri ve kan gazı ölçümündeki pO<sub>2</sub> değeri daha düşük idi (sırasıyla p:0,006, p:0,019, p:0,032).
- 6) Hastaların tanı anında elektrokardiyografi, akciğer grafisi, toraks BT anjiyografi, ekokardiyografi bulgularında iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmadı.
- 7) Hasta grupları arasında Wells ve Modifiye Geneva skorlamaları ve mMRC dispne skorları benzer bulundu.
- 8) Pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI)'de yarı dozda tPA grubunda sınıf V fazla iken DMAH grubunda sınıf III daha fazla idi. İstatistiksel olarak farklılık bulundu (p:0,001).
- 9) Hastaların tümünde ilk 7 günlük izlemlerinde 12'sinde minör, 5' inde majör kanama oldu (sırasıyla %15,8 ve %6,6).
- 10) Hastaların hiçbirisinde intrakraniyal kanama olmadı.

- 11)** İlk 7 günde DMAH grubunda 4 hastada minör 2 hastada majör kanama ,yarı dozda tPA grubunda 8 hastada minör, 3 hastada majör kanama görüldü. 2 grup arasında kanama komplikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,254).
- 12)** Majör kanama komplikasyonunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı incelendi. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç görülmedi (Sırasıyla p:0,40 ve p:1,000).
- 13)** İlk 7 günde 3 hasta, 7-30 günler arasında da 2 hasta hayatını kaybetti.
- 14)** İlk 7 günde DMAH grubundan 2 hasta (%5,2), yarı dozda tPA grubundan 1 hastada (%2,6) ölüm görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p:1,000).
- 15)** DMAH grubundan 7-30 günler arası 2 hasta (%5,2) hayatını kaybederken, yarı dozda tPA grubundaki hastalarda ölüm görülmedi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p:0,493).
- 16)** İlk 7 günde ölüm/hemodinamik dekompanzasyon yarı dozda tPA grubunda 1 hastada (%2,6) görülürken, DMAH grubunda toplam 8 hastada (%21) görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p:0,028). Verilen tedavi ile ilk 7 gün ölüm hemodinamik instabilizasyon lineer regresyon ile karşılaştırıldığında odds ratio 0,285 %95 CI 0,041 – 0,328 p:0,013 olarak saptandı.
- 17)** İlk 30 günde ölüm/hemodinamik dekompanzasyon yarı dozda tPA grubunda 1 hastada (%2,6) görülürken, DMAH grubunda toplam 10 hastada (%26,3) görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p:0,009).
- 18)** Ölüm/hemodinamik dekompanzasyon gelişiminin yaş ve cinsiyete göre dağılımı incelendi. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç görülmedi (Sırasıyla p:0,33 ve p:1,000).
- 19)** DMAH grubunda hastaların 6'sında (%15,8) hemodinamik instabilite gelişmesi üzerine tedavi değişikliği yapıp yarı dozda trombolitik tedavi (50 mg alteplase/2 saat infüzyon şeklinde) verildi.

- 20)**Altı aylık izlem sonucunda yarı dozda tPA grubunda 2 hastada, DMAH grubunda 1 hastada rekürren emboli görüldü. İstatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p:1,000).
- 21)**Altıncı ay kontrol tetkiklerinde pulmoner hipertansiyon görülen 16 hasta (tüm hastaların %21'i) vardı. Bu hastaların 9'u yarı dozda tPA grubundan, 7'si DMAH grubundandı ve iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p:0,778).
- 22)**Altıncı ay kontrol tetkiklerinde yarı dozda tPA grubunda 7 hastada, DMAH grubunda 6 hastada pulmoner trombüs sebat ediyordu. İki grup arasında istatistiksel farklılık bulunmadı (p:1,000).
- 23)**Hastaların 6. ay kontrol tetkik sonuçları iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi (p>0,05).
- 24)**Yarı dozda trombolitik tedavi DMAH tedavisi ile karşılaştırıldığında kanama komplikasyonunu arttırmaksızın ölüm/hemodinamik dekompanzasyonun daha az görülmesini sağlamıştır.

## 7.KAYNAKLAR

1. Arseven O, Ekim N, Müsellim B, ve ark. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri: Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. 2015;1-6.
2. Sade LE. Acute Pulmonary Embolism Diagnosis and Treatment Guidelines (ESC 2014). *Turk Kardiyol Dern Ars* 2015;43(1):7-11.
3. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17(4):259-70.
4. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Turk Toraks Derg* 2009;10(11):1-49.
5. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160(6):809-15.
6. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):370-2.
7. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost* 2007;98(4):756-64.
8. Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P. Gender and the risk of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37(3): 193-198.
9. Barrios D, Morillo R, Guerassimova I, et al. Sex differences in the characteristics and short-term prognosis of patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *PloS One* 2017;12(11):e0187648.

10. Tanabe Y, Yamamoto T, Murata T, et al. Gender Differences among Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol* 2018;122(6):1079-84.
11. Nijkeuter M, Tick LW, Kamphuisen PW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest* 2007;131(2):517-23.
12. Lindahl LM, Schmidt M, Farkas DK, Sorensen HT, Iversen L. Risk of venous thromboembolism in patients with mycosis fungoides and parapsoriasis: A Danish nationwide population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(6):1077-83.
13. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 suppl 1):I9-16.
14. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002;162(10):1182-9.
15. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism, A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92(2):199-205.
16. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345(3):165-9.
17. Shrivastava S, Ridker P, Glynn R, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006;4(6):1208-14.

18. Alotaibi GS, Wu C, Senthilselvan A, McMurtry MS. Secular trends in incidence and mortality of acute venous thromboembolism: the AB-VTE population-based study. *Am J Med* 2016;129(8):879.e19-25.
19. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 suppl 1):14-8.
20. Ocak G, Vossen CY, Verduijn M, et al. Risk of venous thrombosis in patients with major illnesses: results from the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2013;11(1):116-23.
21. Zeleznik O, Poole E, Lindstrom S, et al. Metabolomic Analysis of 92 Pulmonary Embolism Patients from a Nested Case-control Study Identifies Metabolites Associated with Adverse Clinical Outcomes. *J Thromb Haemost* 2018;16(3):500-7
22. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28(3):288-94.
23. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias J-P. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997;111(1):209.
24. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986;315(18):1109-14.
25. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353(9162):1386-9.
26. Kasper W, Geibel A, Tiede N, Just H. Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet* 1992;340(8819):561-4.



27. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014;123(12):1794-801.
28. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358(10):1037-52.
29. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58(6):470.
30. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism. *Circulation* 2006;114(2):e28-32.
31. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol* 2004;40(12):580-94.
32. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003;138(2):128-34.
33. White RH. Identifying risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125:2051-3.
34. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med* 2007;120(10):871-9.
35. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166(4):458-64.

36. Kahr HS, Thorlacius-Ussing O, Christiansen OB, Skals RK, Torp-Pedersen C, Knudsen A. Venous Thromboembolic Complications to Hysterectomy for Benign Disease. a Nationwide Cohort Study. *J Minim Invasive Gynecol* 2018; 25(4):715-23.
37. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33(10):294-300.
38. Blanco-Molina A, Rota L, Di Micco P, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost* 2010;103(2):306.
39. Blanco-Molina Á, Trujillo-Santos J, Tirado R, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives-Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2009;101(3):478-82.
40. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *Jama* 2004;292(13):1573-80.
41. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125(1):1-7.
42. Tillie-Leblond I, Marquette C-H, Perez T, et al. Pulmonary Embolism in Patients with Unexplained Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence and Risk FactorsPulmonary Embolism in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med* 2006;144(6):390-6.
43. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108(4):978-81.
44. Girard P, Stern J-B, Parent F. Medical literature and vena cava filters: so far so weak. *Chest* 2002;122(3):963-7.

45. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(9):983-91.
46. Özsu S, Özlü T, Bülbül Y. Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli. *Tuberk Toraks* 2009;57(4):466.
47. Dursun AB, Güven SF, Saka D, Sarioğlu N, Şipit T. Klinik pratikte pulmoner tromboemboliye yaklaşım. *Tuberk Toraks* 2001;49:464-70.
48. Kocaturk N, Oguzulgen IK, Demir N, Demirel K, Ekim N. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. *Circulation* 2005;69(8):981-6.
49. Sawant S, Banumathy S, Daddi A, Dhir A. Pulmonary embolism in cancer patients. *Indian J Cancer* 2012;49(1):119.
50. Müfit B. Masif Pulmoner Tromboemboli Hastalarının Değerlendirilmesi Tıpta Uzmanlık Tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2012.
51. Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, Khokhlunov S, Surkova E. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *Eur Heart J* 2015;4(4):353-8.
52. Arseven O, Ekim N, Müsellim B, ve ark. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu, 2015.
53. Page P. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *Jama* 2006;295(2):172-9.
54. Anderson DR, Kovacs MJ, Dennie C, et al. Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the

diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. *J Emerg Med* 2005;29(4):399-404.

55. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135(2):98-107.

56. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010;8(5):957-70.

57. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism-A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009;101(5):886-92.

58. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):864-71.

59. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med* 2003;115(3):203-8.

60. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, Bermingham JM, Goldhaber SZ. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002;40(2):133-44.

61. Gao H, Liu H, Li Y. Value of D-dimer levels for the diagnosis of pulmonary embolism: An analysis of 32 cases with computed tomography pulmonary angiography. *Exp Ther Med* 2018;16(2):1554-60.
62. Ortiz J, Saeed R, Little C, Schaefer S. Age-Adjusted D-Dimer in the Prediction of Pulmonary Embolism: Does a Normal Age-Adjusted D-Dimer Rule Out PE? *BioMed research international* 2017.
63. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370(15):1402-11.
64. Douma RA, Le Gal G, Söhne M, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *Br Med J* 2010;340:1475.
65. Barth BE, Waligora G, Gaddis GM. Rapid Systematic Review: Age-Adjusted D-Dimer for Ruling Out Pulmonary Embolism. *J Emerg Med* 2018;55(4):586-92.
66. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *JACC* 2011;57(6):700-6.
67. Pomp E, Lenselink A, Rosendaal F, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6(4):632-7.
68. Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin Nucl Med* 2010;40(6):442-54.

69. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. *J Nucl Med* 1995;36(12):2380-7.
70. Chan W-S. Diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. *Thromb Res* 2018;163:221-8.
71. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990;97(1):23-6.
72. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354(22):2317-27.
73. Lapner ST, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary embolism. *Bmj* 2013;346(346):757.
74. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism-increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83(3):416-20.
75. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996;156(5):531-6.
76. Roy P-M, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Bmj* 2005;331(7511):259.
77. Ling I, Naqvi H, Siew T, Loh N, Ryan G. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism. *Intern Med* 2012;42(11):1257-61.

78. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *Jama* 2007;298(23):2743-53.
79. Kline JA, Richardson DM, Than MP, Penaloza A, Roy PM. Systematic Review and Meta-analysis of Pregnant Patients Investigated for Suspected Pulmonary Embolism in the Emergency Department. *Acad Emerg Med* 2014;21(9):949-59.
80. Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Fam Med* 2007;5(1):63-73.
81. Schellhaaß A, Walther A, Konstantinides S, Böttiger BW. The diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(34-35):589.
82. Carrier M, Righini M, Wells P, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *Thromb Haemost* 2010;8(8):1716-22.
83. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: Effectiveness of Drugs for Preventing Contrast-Induced Nephropathy. *Ann Intern Med* 2008;148(4):284-94.
84. Perrier A, Desmarais S, Miron M-J, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353(9148):190-5.

85. Ritchie G, McGurk S, McCreath C, Graham C, Murchison JT. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on contrast enhanced multidetector CT (MDCT) scanning. *Thorax* 2007;62(6):536-40.
86. O'connell CL, Boswell WD, Duddalwar V, et al. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. *J Clin Oncol* 2006;24(30):4928-32.
87. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149(2):315-52.
88. Stein PD, Goodman LR, Hull RD, Dalen JE, Matta F. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Thromb Haemost* 2012;18(1):20-6.
89. Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, et al. Management dilemmas in acute pulmonary embolism. *Thorax* 2014;69(2):174-80.
90. Elias A, Colombier D, Victor G, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004;91(1):187-95.
91. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC* 2005;5(1):6.
92. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Bmj* 1998;316(7124):17-20.



93. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129(12):1044-9.
94. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Angiography for Pulmonary Embolism: A Multicenter Prospective Study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010;152(7):434-43.
95. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999;210(2):353-9.
96. Torbicki A, Pruszczyk P. The role of echocardiography in suspected and established PE. *Semin Vasc Surg* 2001;01(2):165-174.
97. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999;210(3):689-91.
98. Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thromb Res* 2008;121(5):617-24.
99. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Chlebus M, Miśkiewicz Z, Jedrusik P. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1995;16(4):534-8.
100. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pacho R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;85(6):628-34.

101. Chenkin J, Atzema CL. The contemporary application of point-of-care echocardiography in the emergency department. *Can J Cardiol* 2018;34(2):109-16.
102. Van Beek E, Reekers J, Batchelor D, Brandjes D, Büller H. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol* 1996;6(4):415-9.
103. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85(2):462-8.
104. Köktürk N, Kanbay A, Bukan N, Ekim N. The value of serum procalcitonin in differential diagnosis of pulmonary embolism and community-acquired pneumonia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17(5):519-25.
105. Henzler T, Roeger S, Meyer M, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012;39(4):919-26.
106. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(4):425-30.
107. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26(20):2166-72.
108. Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;24(18):1651-6.

109. Jia D, Liu F, Zhang Q, Zeng Gq, Li Xi, Hou G. Rapid on-site evaluation of routine biochemical parameters to predict right ventricular dysfunction in and the prognosis of patients with acute pulmonary embolism upon admission to the emergency room. *J Clin Lab Anal* 2018;32(4): e22362.
110. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(5):1632-6.
111. Lazzeri C, Bonizzoli M, Cianchi G, Gensini GF, Peris A. Troponin I in the intensive care unit setting: from the heart to the heart. *Intern Emerg Med* 2008;3(1):9-16.
112. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2007;116(4):427-33.
113. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;136(4):974-82.
114. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29(12):1569-77.
115. Mikulewicz M, Lewczuk J. Importance of cardiac biomarkers in risk stratification in acute pulmonary embolism. *Cardiology* 2008;15(1):17-20.
116. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006;97(9):1386-90.
117. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362(9380):316-22.

118. Lega J-C, Lacasse Y, Lakhal L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thorax* 2009; 64(10):869-75.
119. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(2):168-73.
120. Coutance G, Le Page O, Lo T, Hamon M. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Crit Care Med* 2008;12(4):109.
121. Kaczyńska A, Kostrubiec M, Cieurzyński M, Pruszczyk P. B-type natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 2008;398(1):1-4.
122. Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006;28(2):224-9.
123. Kaczyńska A, Pelsers MM, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JF, Pruszczyk P. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 2006;371(1):117-23.
124. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(9):1018-25.
125. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371(9621):1343-52.

126. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Buller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. *Ann Intern Med* 2003;138(12):941.
127. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *Thromb Haemost* 2007;5(2):296-304.
128. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. An Evaluation of d-Dimer in the Diagnosis of Pulmonary Embolism A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2006;144(11):812-21.
129. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der Heul C, Büller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med* 2002;162(14):1631-5.
130. Perrier A, Roy P-M, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352(17):1760-8.
131. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132(3):227-32.
132. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;161(1):92-7.
133. Goodman LR, Stein PD, Matta F, et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *Am J Roentgenol* 2007;189(5):1071-6.

134. Lesser BA, Leeper KV, Stein PD, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992;102(1):17-22.
135. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109(5):357-61.
136. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121(3):877-905.
137. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005;99(3):381-8.
138. Vieillard-Baron A, Qanadli S, Antakly Y, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med* 1998;24(5):429-33.
139. Sekhri V, Mehta N, Rawat N, Lehrman SG, Aronow WS. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci* 2012;8(6):957.
140. Bertolotti L, Le Gal G, Aujesky D, et al. Prognostic value of the Geneva prediction rule in patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2013;132(1):32-6.
141. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index-A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100(5):943-8.

142. Aujesky D, Roy P-M, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378(9785):41-8.
143. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(8):1041-6.
144. Choi W-H, Kwon SU, Jwa YJ, et al. The pulmonary embolism severity index in predicting the prognosis of patients with pulmonary embolism. *Korean J Intern Med* 2009;24(2):123.
145. Havlucu Y, Oz A, Goktalay T, Coskun A, Celik P, Yorgancioglu A. Role of Pulmonary Embolism Severity Index in Predicting the Prognosis of Patients With Pulmonary Embolism. *Chest* 2012;142(4):854.
146. Ozsu S, Ozlu T, Şentürk A, et al. Combination and comparison of two models in prognosis of pulmonary embolism: results from Turkey Pulmonary Embolism Group (TUPEG) study. *Thromb Res* 2014;133(6):1006-10.
147. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15520 patients with venous thromboembolism. *Circulation* 2008;117(13):1711-6.
148. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113(4):577-82.
149. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997;77(4):346-9.

150. Jerjes-Sánchez C, Ramirez-Rivera A. Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Results from Multicenter Control Trials. Thrombolysis in Pulmonary Embolism. *Springer* 2015;41-105.
151. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(5):1165-71.
152. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, 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(18):2276-315.
153. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC 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) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014;35(43):3033-73.
154. Weeda ER, Caranfa JT, Lyman GH, et al. External validation of three risk stratification rules in patients presenting with pulmonary embolism and cancer. *Support Care Cancer* 2018:1-5.
155. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100(3):435-9.
156. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2):7-47.



157. MacLean S, Mulla S, Akl EA, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2):1-23.
158. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2013;42(1):134-44.
159. Otero R, Uresandi F, Jiménez D, et al. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;126(1):1-5.
160. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799-808.
161. Piran S, Le Gal G, Wells PS, et al. Outpatient treatment of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2013;132(5):515-9.
162. Lankeit M, Konstantinides S. Is it time for home treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2012;40(3):742-9.
163. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, et al. Predictive Value of the High-Sensitivity Troponin T Assay and the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index in Hemodynamically Stable Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Circulation* 2011;124(24):2716-24.
164. Rudd KM, Phillips ELM. New oral anticoagulants in the treatment of pulmonary embolism: efficacy, bleeding risk, and monitoring. *Thrombosis* 2013; 2013: 973710.

165. Bhandari M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Venner TJ, Shaughnessy SG. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. *Thromb Haemost* 1998;80:413-7.
166. Prandoni P, Lensing A, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Annals of internal medicine* 1996; 125(1): 1-7.
167. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Annals of internal medicine* 1993;119(2):104-9.
168. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-Molecular-Weight Heparin Compared with Intravenous Unfractionated Heparin for Treatment of Pulmonary Embolism A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Annals of internal medicine* 2004;140(3):175-83.
169. Findik S, Erkan ML, Selçuk MB, Albayrak S, Atici AG, Doru F. Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in the treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Respiration* 2002;69(5):440-4.
170. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, Hunt B. Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus* 2010;19(1):3-12.
171. van Dongen CJ, Van den Belt A, Prins MH, Lensing A. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4(4).
172. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998;114(5):561-78.

173. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427(6974):537-41.
174. Investigators E. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499-510.
175. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2013;368(8):709-18.
176. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med* 2014;275(1):1-11.
177. Investigators EP. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287-97.
178. Zhang Z, Liu W, Zhang Y, et al. Clinical efficacy of rivaroxaban in prevention and treatment of postoperative deep vein thrombosis for severe traumatic brain injury. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2017;97(45):3558-61.
179. Investigators H-V. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406-15.
180. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3):401-28.
181. Califf RM, White HD, Van de Werf F, et al. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. *Circulation* 1996;94(6):1233-8.

182. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(3):520-6.
183. Jerjes-Sanchez C, Ramírez-Rivera A, de Lourdes García M, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2(3):227-9.
184. Goldhaber SZ, Come P, Lee R, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341(8844):507-11.
185. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003;24(1):73-91.
186. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58(6):470-83.
187. Meneveau N, Séronde M-F, Blonde M-C, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129(4):1043-50.
188. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2):419-94.
189. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American

College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2008;133(6):454-545.

190. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2011;123(16):1788-830.

191. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Kardiol Pol* 2014;72(11):997-1053.

192. Kucher N, Boekstegers P, Müller O, et al. Randomized controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129(4):479-486.

193. Cheta J, Long A, Marik P. Use of Tachycardia in Patients With Submassive Pulmonary Emboli to Risk Stratify for Early Initiation of Thrombolytic Therapy: A Case Series Comparing Early Versus Late Thrombolytic Initiation. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2017;5(4):2324709617744232.

194. Subramanian M, Ramadurai S, Arthur P, Gopalan S. Hypoxia as an independent predictor of adverse outcomes in pulmonary embolism. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2018;26(1):38-43.

195. Spagnolo S, Barbato L, Grasso MA, Tesler UF. Retrograde pulmonary perfusion as an adjunct to standard pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolism. *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2014.

196. Mathew TC, Ramsaran EK, Aragam JR. Impending paradoxical embolism in acute pulmonary embolism: Diagnosis by transesophageal

- echocardiography and treatment by emergent surgery. *Am Heart J* 1995;129(4):826-7.
197. Pasrija C, Shah A, Sultanik E, et al. Minimally Invasive Surgical Pulmonary Embolectomy: A Potential Alternative to Conventional Sternotomy. *Innovations (Phila)* 2017;12:406-10.
198. Fukuda I, Taniguchi S. Embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: from Trendelenburg's procedure to the contemporary surgical approach. *Surg Today* 2011;41(1):1-6.
199. Tajima H, Murata S, Kumazaki T, Nakazawa K, Ichikawa K, Yamamoto T, et al. Recent advances in interventional radiology for acute massive pulmonary thromboembolism. *J Nippon Med Sch* 2005;72(2):74-84.
200. Chamsuddin A, Nazzal L, Kang B, et al. Catheter-directed thrombolysis with the Endowave system in the treatment of acute massive pulmonary embolism: a retrospective multicenter case series. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19(3):372-6.
201. Engelhardt TC, Taylor AJ, Simprini LA, Kucher N. Catheter-directed ultrasound-accelerated thrombolysis for the treatment of acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011;128(2):149-54.
202. Rajasekhar A, Streiff MB. Vena cava filters for management of venous thromboembolism: a clinical review. *Blood Rev* 2013;27(5):225-41.
203. Imberti D, Dentali F, Ageno W, Crowther M, Garcia D, Huisman M, et al. Evidence and clinical judgment: vena cava filters. *Thromb Haemost* 2014;111(4):618-24.
204. Greenfield LJ. Perspectives in vascular surgery and endovascular therapy. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2006;22(4):213.

205. Grignola JC, Domingo E. Acute Right Ventricular Dysfunction in Intensive Care Unit. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 8217105.
206. Layish DT, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest* 1997;111(1):218-24.
207. Tapson VF. Advances in the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. *F1000 Med Rep* 2012;4:9.
208. Tanus-Santos JE, Theodorakis MJ. Is there a place for inhaled nitric oxide in the therapy of acute pulmonary embolism? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;1(3):167-76.
209. Dias-Junior CA, Montenegro MF, Florencio BC, Tanus-Santos JE. Sildenafil improves the beneficial haemodynamic effects of intravenous nitrite infusion during acute pulmonary embolism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;103(4):374-9.
210. Di Nisio M, Carrier M. Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017(1):121-7.
211. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2012;366(21):1959-67.
212. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2012;367(21):1979-87.
213. Mendez GM, Patel YM, Ricketti DA, Gaughan JP, Lackman RD, Kim TWB. Aspirin for Prophylaxis Against Venous Thromboembolism After Orthopaedic Oncologic Surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99(23):2004-10.

214. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 2001;345(20):1465-72.
215. 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(3):281-8.
216. Bonderman D, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33(2):325-31.
217. Inagaki T, Terada J, Yahaba M, et al. Heart Rate and Oxygen Saturation Change Patterns During 6-min Walk Test in Subjects With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Respir Care* 2018;63(5):573-83.
218. Coulden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(7):577-83.
219. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25):92-9.
220. Oh DK, Song J-M, Park D-W, et al. The effect of a multidisciplinary team on the implementation rates of major diagnostic and therapeutic procedures of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart Lung* 2018; 9563(18):30071-2.
221. Marshall PS, Kerr KM, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2013;34(4):779-97.
222. Yıldızeli B, Taş S, Yanartaş M, et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: an institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44(3):219-27.



223. Berman M, Hardman G, Sharples L, et al. Pulmonary endarterectomy: outcomes in patients aged > 70. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(6):154-60.
224. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Resp Journal* 2013;41(4):985-90.
225. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113(16):2011-20.
226. Ghofrani H-A, D'armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 2013;369(4):319-29.
227. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81(2):151-8.
228. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wrabec K. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001;119(3):818-23.
229. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol* 2013;111(2):273-7.
230. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *Am J Roentgenol* 2001;176(6):1415-20.
231. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a

systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165(15):1777-81.

232. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109(20):2401-4.

233. Dong BR, Hao Q, Yue J, Wu T, Liu GJ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD004437.

234. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125(3):82-6.

235. Fiumara K, Kucher N, Fanikos J, Goldhaber SZ. Predictors of major hemorrhage following fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006;97(1):127-9.

236. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997;111(5):1241-5.

237. Fei J, Tang Y, Wu J, et al. Thrombolytic and anticoagulant therapy for acute submassive pulmonary embolism. *Exp Ther Med* 2014;7(1):103-8.

238. Sinha SK, Sachan M, Goel A, et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy in acute submassive pulmonary embolism: follow-up study. *J Clin Med Res* 2017;9(2):163.

239. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Eng J Med* 2002;347(15):1143-50.

240. Miller G, Sutton G, Kerr I, Gibson R, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J.* 1971;2(5763):681-4.
241. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *Jama* 2014;311(23):2414-21.
242. Nakamura S, Takano H, Kubota Y, Asai K, Shimizu W. Impact of the efficacy of thrombolytic therapy on the mortality of patients with acute submassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12(7):1086-95.
243. Hasanoğlu HC, Hezer H, Karalezli A, et al. Half-dose recombinant tissue plasminogen activator treatment in venous thromboembolism. *J Investig Med* 2014;62(1):71-7.
244. Wang C, Zhai Z, Yang Y, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest* 2010;137(2):254-62.
245. Zhang Z, Zhai Z-g, Liang L-r, Liu F-f, Yang Y-h, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014;133(3):357-63.