

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**2013 YILINDA PULMONER TROMBOEMBOLİ GEÇİREN
HASTALARDA ELEKTROKARDİYOĞRAFİDE
FRAGMANTE QRS BULGUSUNUN MORTALİTE
ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERİ NEDİR**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdulla ARSLAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Nezihi BARIŞ

**İZMİR
2017**

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**2013 YILINDA PULMONER TROMBOEMBOLİ GEÇİREN
HASTALARDA ELEKTROKARDİYOĞRAFİDE
FRAGMENTE QRS BULGUSUNUN MORTALİTE
ÖNGÖRDÜRÜCÜ DEĞERİ NEDİR**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdulla ARSLAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Nezih BARIŞ

**İZMİR
2017**

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Bahri AKDENİZ, Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Prof. Dr. Ömer KOZAN, Prof. Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Özer BADAĞ, Prof. Dr. Özgür ASLAN, Prof. Dr. Dayimi KAYA, Prof. Dr. A. Oktay ERGENE, Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ, Doç. Dr. Ebru ÖZPELİT'e ve Prof. Dr. Nezihi BARIŞ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, tezime olan yardımları nedeniyle Uzm. Dr. Fatih AYTEMİZ'e, koroner yoğun bakım, koroner anjiyografi ve kardiyoloji servisinde çalışan tüm hemşire, personel ve kliniğimiz çalışanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan ve tez çalışmamda büyük emeği geçen Prof. Dr. Nezihi BARIŞ'a teşekkür ederim.

Tezimin çeşitli aşamalarındaki büyük yardım ve katkılarından dolayı Asistan Dr. Aylin Őimşek'e ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de bana sevgi ve desteklerini bir an bile eksik etmeyen; bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Abdulla ARSLAN

İZMİR 2017

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
SUMMARY	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Pulmoner Tromboembolinin Genel Özellikleri	4
2.1.1 Tanım	4
2.1.2 Epidemiyoloji ve Doğal Seyir	4
2.1.3 Risk Faktörleri.....	5
2.1.4 Patofizyoloji	9
2.1.5 Klinik Sınıflama	10
2.2.1 Klinik	11
Derin Ven Trombozunda Klinik Bulgu ve Semptomlar	12
Pulmoner Tromboembolizmin Klinik Bulgu ve Semptomları.....	12
2.2.2 Klinik Olasılık Skorlamaları	14
2.2.3 Laboratuvar incelemeleri ve Görüntüleme yöntemleri	15
Akciğer Grafisi.....	15
Arter Kan Gazı	15
Elektrokardiyografi (EKG)	16
D-Dimer	16
Göğsün Bilgisayarlı Tomografisi (Spiral BT-Anjiyografi)	17
Ventilasyon/Perfüzyon (V/P) Sintigrafisi	17
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	18
Ekokardiyografi	18

Pulmoner Anjiyografi	19
Konvansiyonel Venografi	19
Biyokimyasal Belirteçler.....	19
Kardiyak Troponinler.....	19
2.3.1 Tanısal Strateji	20
2.3.2 Tedavi Yönetimi.....	22
2.3.2.1 Antikoagülasyon	24
2.3.2.2 Trombolitik Tedavi	27
2.3.2.3 Embolektomi ve Perkütan Katater ile Girişimsel Tedavi	29
2.3.2.4 Vena Kava Filtreleri.....	30
2.4 Fragmente QRS Tanımı ve Koroner Arter Hastalığındaki Önemi.....	31
2.5 Koroner Arter Hastalığı Dışı Kardiyak Hastalıklarda Fragmente QRS Önemi.....	32
3. GEREÇ YÖNTEM.....	34
3.1 Hasta Seçimi	34
3.2 Elektrokardiyografik İnceleme	35
3.3 Bilgisayarlı Tomografik İnceleme	33
3.4 Ekokardiyografik İnceleme	35
3.5 Biyokimyasal Veriler	35
3.6 Mortalitenin Belirlenmesi	36
3.7 İstatiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
4.1 Demografik Verilere Ait Bulgular	37
4.2 Fragmente QRS incelemesine Ait Bulgular	40
4.2.1 Klinik ve Laboratuvar Özelliklere Ait Bulgular	40
4.2.2 Elektrokardiyografik ve Görüntüleme Özelliklerine Ait Bulgular	40
4.3 Fragmente QRS' in Mortalite ile İlişkisi	42
5. TARTIŞMA	45
6. ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI.....	47

7. SONUÇ.....	48
8. KAYNAKLAR.....	49



TABLolar LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: PTE’li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları.....	2
Tablo 2: Venöz Tromboembolizm için risk faktörleri	6
Tablo 3: DVT ve ölümcül PTE’ye neden olabilen cerrahi türleri ve riskleri.....	7
Tablo 4: Acil serviste PTE’den şüphe edilen hastaların semptomları.....	11
Tablo 5: Wells (Kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması.....	14
Tablo 6: Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması	14
Tablo 7: PTE’de şiddet indexi (PESI): 30 gün mortalite için klinik öngörü.....	23
Tablo 8: VTE’ nin Önlenmesi ve Tedavisinde DMAH ve Fondaparinuxs Dozları	26
Tablo 9: Trombolitik ajanların kontrendikasyonları	29
Tablo 10: Trombolitik Tedavi Dozları	29
Tablo 11: Hastaların temel klinik özellikleri.....	37
Tablo 12: Hastaların laboratuvar özellikleri.....	38
Tablo 13: PTE hastalarının anatomik sınıflaması	39
Tablo 14: Hastaların Elektrokardiyografik verileri	40
Tablo 15: Hastaların Ekokardiyografik verileri	41
Tablo 16: Fragmente QRS saptanan ve saptanmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması	44
Tablo 17: Regresyon analizi.....	46

ŞEKİL ve GRAFİKLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Fragmente QRS (fQRS): RSR' paterni ve varyantları	3
Şekil 2: Şok ve hipotansiyonu olmayan hastada PTE tanı algoritması.....	22
Şekil 3: PTE tedavi algoritmi.....	25
Şekil 4: Das ve arkadaşları tarafından tanımlanan fQRS paternleri	32
Grafik 1: Fragmante QRS varlığı ile hastane içi mortalite arasındaki ilişki.....	44
Grafik 2: Fragmante QRS varlığı ile 3 yıllık takipte tüm nedenli ölümler arasındaki ilişki.....	45

KISALTMALAR

AKS: Akut Koroner Sendrom

BT: Bilgisayarlı Tomografisi

DM: Diyabetes Mellitus

DMAH: Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin

DVT: Derin ven trombozu

EKG: Elektrokardiyografi

fQRS: Fragmente QRS

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

KKY: konjestif kalp yetersizliği

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

MACE: Major Kardiyovasküler Yan Etki

MI: Miyokard infarktüsü

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

OKS: Oral Kontraseptifler

PAAG: Posteroanterior Akciğer Grafisi

PAB: Pulmoner Arter Basıncı

PEITHO: Pulmonary Embolism Thrombolysis Study

PESI: PTE'de Şiddet İndeksi

PTE: Pulmoner tromboemboli

RBBB: Sağ Dal Bloğu

Rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü

RV: Sağ Ventrikül

SK: Streptokinaz

UFH: Standart Unfraksiyone Heparin

UK: Ürokinaz

V/P: Ventilasyon/Perfüzyon

VKİ: Vena Kava İnfierior

VTE: Venöz Tromboembolizm

YOAK: Yeni Oral Antikoagülan

ÖZET

Giriş ve Amaç: Pulmoner tromboemboli tanısı olan hastaların yüzey EKG'lerinde görülebilen QRS fragmantasyonu (fQRS)' in artmış hastane içi mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PTE geçiren hastalarda on iki derivasyonlu EKG'de saptanan fQRS' in mortalite, morbidite veya hastane yatışlarında ön gördürücü değeri üzerine literatürde herhangi bir bilgi yoktur. Bu çalışmada amacımız, PTE tanısı olan veya yeni tanı alan hastaların EKG'de fQRS parametresinin olup olmadığına bakarak mortalitelerinde bir fark olup olmadığını değerlendirmek ve böylelikle, bu tip hastalarda, mortalite açısından riskli hastaların belirlenebilip belirlenemeyeceğini saptamaktır

Çalışma planı: Çalışma grubumuzu 2013 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) hastanesinin herhangi bir kliniğine veya polikliniğine başvuru yapan ve pulmoner emboli tanısı alan hastalar oluşturdu. 199 hasta alındı ve veriler geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, rutin laboratuvar parametreleri kaydedildi. Hastaların başvuru anındaki standart 12 derivasyonlu EKG kayıtlarına ulaşıldı ve elektrokardiyografiler fQRS varlığı açısından analiz edildi. Ayrıca hastaların bilgisayarlı tomografi görüntüleri değerlendirilip lezyon yeri olan damar kaydedildi.

Bulgular: PTE tanısı almış 88 (%44,2) erkek, 111 (%55,8) kadın olmak üzere toplam 199 hasta dahil edildi. Çalışmamızda toplam 111 (55,8) hastada fQRS tespit edildi. Çalışmaya alınan 199 hastanın 31' inde (%15,6) hastane içi mortalite gerçekleşti. Fragmante QRS saptanan hastaların 23' ünde (%20,7) hastane içi mortalite gelişirken, fQRS saptanmayan hastaların 8' inde (%9,1) hastane içi mortalite gerçekleşti. Fragmante QRS saptanan grupta, hastane içi mortalite istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksek oranda saptandı ($p=0,025$). Çalışmaya alınan 199 hastanın 98' inde (%49,2) 3 yıllık takip içerisinde mortalite görüldü. Fragmante QRS saptanan hastaların 58' inde (%52,3) 3 yıllık izlemde ölüm gerçekleşirken, fQRS görülmeyen grupta 40 hasta (%45,5) takip sırasında mortalite izlendi. Fragmante QRS saptanan grupta tüm nedenli ölümler açısından istatistiksel açıdan anlamlılığa ulaşmadığı görüldü ($p=0,341$). Hastalara uygulanan tedavide fQRS saptanan grupta trombolitik tedavi alanların oranı, fQRS saptanmayan grupta trombolitik tedavi alanlara göre istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşacak düzeyde yüksek bulundu (sırayla%15,3' e, %4,5, $p=0,014$). Fragmante QRS saptanan hastalarda, akut PTE saptanan ve hemodinamisi unstabil

olan hasta oranı %17,1, fQRS saptanmayanlarda ise bu oran %12,5 olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Pulmoner tromboemboli lokalizasyonu ve PTE zamanı (hemodinamiyi etkileyen akut olay ve kronik olay) açısından karşılaştırıldığında; fQRS saptanan hastalar ile fQRS saptanmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p değeri sırasıyla 0,135 ve 0,366).

Sonuç: Pulmoner emboli tanısı konan hastalarda, yüzey EKG' de fQRS varlığı hastaların hastane içi mortalitelerinde daha büyük riske sahip oldukları düşünülmektedir. fQRS saptanan pulmoner emboli tanılı hastalarda daha çok trombolitik tedavi aldığı görülmüştür. Ayrıca, fQRS varlığı uzun dönem takipte mortalite ile ilişkisi net değildir.

Anahtar Kelimeler: Fragmente QRS, Pulmoner Tromboembli, Hastane içi mortalite, Tüm nedenli ölümler

SUMMARY

Introduction and Aim: QRS fragmentation (fQRS) was showed to be related with increased mortality in patients with pulmonary thromboembolism patients. There is no information about the mortality, morbidity or prediction of prognosis in the literature that, the PTE patient's, who had fragmented QRS. So Aims of our study are looking the f QRS in the electrocardiography in patients PTE, prediction risk of mortality in hospital and 3 years survival rate, And to find out whether patients with high risk profile can be determined in this way.

Methods: 199 patients who admitted to Dokuz Eylül University hospital, in anywhere clinic or emergency room, and diagnosed with pulmonary thromboembolism between 01 January 2013 and 31 December 2013. In our study data was evaluated retrospectively. Demographical features, routine laboratory parameters were obtained. We reached the patients' electrocardiography records at the time of submitting and analysed if there is fragmented QRS or not. Additionally, we looked the patients pulmonary vessels with computer tomography and noticed that the anatomical placement of lesions.

Findings: fQRS was found in total of 111 (55.8%) patients in our study. The mortality in hospital was 31/199 patient (%15.6). Between the patient who had fQRS, the mortality in hospital rate was 23/199 (%20.7), and the other group, who had not fQRS, the rate was 8/199 (%9.1). In the group diagnosed with fragmented QRS, in-hospital mortality is found to be statistically significantly high ($p=0.025$). In 98 of the 199 patients (49.2%) included in the study, mortality is seen within 3 years follow-up. In 58 (52.3%) of the patients diagnosed with Fragmented QRS, mortality happened within 3 years follow-up while for 40 patients (45.5%) without fQRS diagnosis, mortality was seen during the follow-up. It is seen that a statistical significance is not reached in terms of mortality of all reasons within the Fragmented QRS group ($p=0.341$). In the treatment given to the patients, the rate of those getting thrombolytic treatment within the fQRS group is found to be high to be accepted statistically significant compared to those getting thrombolytic treatment within the non-fQRS group (15.3% & 4.5%, respectively, $p=0.014$). In the patients diagnosed with Fragmented QRS, the rate of the patients with acute PTE and hemodynamic instability was 17.1% while this rate was 12.5% in those without an fQRS diagnosis and therefore, a statistically significant difference was not detected. Comparing the pulmonary thromboembolic localisation and PTE time (in terms of the acute and chronic cases affecting the hemodynamics), a statistically significant difference

between the patients with and without fQRS diagnosis was not detected (p value was 0.135 and 0.366, respectively).

Result: In the patients with a pulmonary emboli diagnosis, the patients with fQRS in surface EKG are thought to have higher rates of in-hospital mortality risk. It is seen that in the patients with pulmonary emboli diagnosis for whom fQRS is detected, thrombolytic treatment are taken rather more. Also, the relation of the existence of fQRS with the mortality in long term follow-up is not clear.

Keywords: Fragmented QRS, Pulmonary Thromboemboli, In-Hospital Mortality, and Mortality with all reasons.



1- GİRİŞ VE AMAÇ

Venöz tromboembolizm (VTE), venöz dolaşımında oluşan tüm patolojik trombozların genel adıdır. En sık olarak alt ekstremitelerde; daha nadir olarak üst ekstremitelerde, pelvis ve diğer venlerde görülür. VTE, kardiyovasküler hastalıklar arasında miyokart enfarktüsü ve inmeden sonra en sık görülen hastalıktır. VTE, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboembolizmi (PTE) kapsar ve yaşamı tehdit eden en önemli bileşeni PTE'dir (1). VTE, klinik olarak belirti vermeden gelişebileceği gibi akut ve kronik süreçte ölümcül olarak da sonuçlanabilir.

2000'li yıllarda sıklığı 1000'de 1-2 olarak bildirilmiştir (2,3). Venöz tromboembolizmin yıllık ortalama insidansı ise 23-269/100.000 arasındadır ve yaş arttıkça insidans da yükselmektedir. Öyle ki, 80 yaşından sonra, 40 yaşındakine göre yaklaşık 10 kat risk artmıştır (4-7). Buna karşılık, klinik olarak sessiz olan ya da tanı konulamadan kaybedilen olgular dikkate alındığında yıllık insidansın bundan daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Kadın/erkek risk oranı 1.2 olarak saptanırken, genç yaşlarda kadınların, ileri yaşlarda ise erkeklerin daha yüksek risk altında oldukları görülmüştür. 2004 yılında Avrupa'da yapılan epidemiyolojik incelemede; 6 ülkede 454.4 milyon nüfus içinde, 317 binin üzerinde ölümün, VTE'ye bağlı olduğu görülmüştür (3). Amerika'da ise, VTE' in yıllık 250.000'in üzerinde hastada, hastane yatışı, morbidite ve mortaliteden sorumlu olduğu bildirilmektedir (8).

PTE'nin mortalitesi yaklaşık olarak tedavi edilmemişlerde %25-30 iken, tedavi alanlarda mortalite %2-8 e kadar düşmektedir. Mortalite genellikle kanser, kardiyovasküler komorbidite ve ileri yaş ile ilişkilidir (9,10). VTE olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülebilir (11). Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır. İdiyopatik olgularda, kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksektir (12).

Venöz tromboembolizm gelişimini kolaylaştıran üç temel patogenetik mekanizma Virchow tarafından yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmıştır. Bu temel patogenetik mekanizmalar halen kabul görmekte olup, günümüz teknolojisi ile bu mekanizmalara genetik değişiklikler (polimorfizmler/mutasyonlar) eklenmiştir. Kan akımının yavaşlaması (staz), damar duvarında hasar (özellikle endotel hasarı-işlev bozukluğu) ve hiperkoagülabilité, Virchow üçlüsü (triadı) olarak tanımlanır (13). VTE olgularının %75'inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır.

Pulmoner embolizm klinik tabloları; yüksek riskli PTE ve yüksek riskli olmayan PTE olarak sınıflandırılır. Yüksek riskli olmayan pulmoner embolizmde, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normaldir. Yüksek riskli pulmoner embolizmde ise hipotansiyon-

şok ($SKB \leq 90$ mmHg) ve kardiyopulmoner arrestin eşlik edebildiği akut sağ ventrikül yetersizliği bulunur (14). Hastalığın ciddiyetine göre tedavi seçenekleri de değişmektedir. PTE anatomik olarak ana pulmoner arter, lobar arter, segmental ve subsegmental tutulum olarak sınıflandırılabilir.

Pulmoner tromboemboli geçiren hastalarda tanı, hastalığın çok geniş klinik prezentasyonları olduğu için klinik şüphe ile başlamalıdır. Klinik bulguların nonspesifik olması, klinik tanıyı çoğu kez olanaksız kılar. Tanıda altın standart olan pulmoner anjiyografi invaziv, kolay ulaşılamayan ve bazen yorumlaması zor bir tanı yöntemidir. Pulmoner tromboembolizm kuşkusu ile incelenen geniş hasta serilerinde PTE prevalansı, %10-35 gibi düşük oranlarda bulunmuştur (15). Bu nedenlerle invazif tanı yöntemlerine gereksinimi büyük ölçüde ortadan kaldıran, acil birimlerde, hastane yatışlarında, yoğun bakım ünitelerinde test edilen, noninvaziv tanı stratejileri; klinik değerlendirme ile risklerin saptanması, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografik incelemeler, D-dimer, alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi, spiral BT anjiyografi ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi gibi yöntemlerin değişik kombinasyonlarını barındırır.

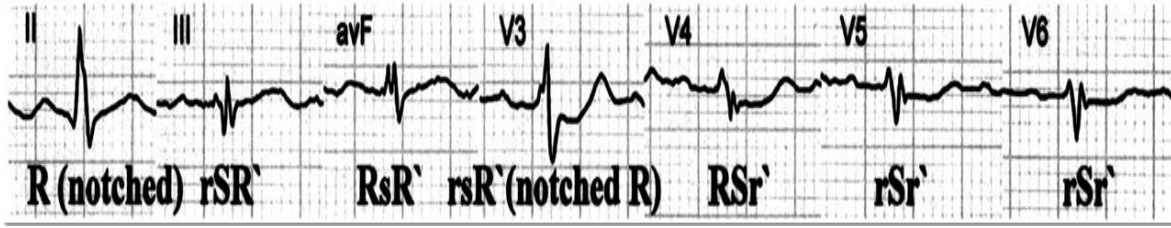
PTE olgularında on iki derivasyonlu EKG' de saptanabilecek bulgular Tablo 1' de yer almaktadır. Bu bulgular PTE için özgül değildir; daha çok myokard infarktüsü, perikardit gibi ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların tanınmasında önem taşırlar (16). Masif PTE olgularında, akut sağ ventrikül yüklenmesi ve iskemiye ilişkin EKG bulgularına sıkça rastlanır. Bununla beraber her geçen gün çok uzun süredir kullanılmakta olan EKG verileri ile ilgili yeni parametreler ve özellikler tanımlanmaktadır. Fragmante QRS (fQRS) bu parametrelerdendir.

Tablo 1. PTE'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları

Sinüs taşikardisi	Sağ ventrikül yüklenme bulguları:
Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3)	V1-3 ya da V4' e kadar T dalgasında negatifleşme
D3 ve aVF de Q dalgası	V5'te S dalgası
Sağ aks sapsması	V4-6'da ST çökmesi
Atrial fibrilasyon (yeni gelişen)	V1,aVR ve DIII'de ST yükselmesi

Fragmante QRS (fQRS): Bu fenomen standart 12 derivasyonlu EKG'de yakın bir dönemde Das M ve arkadaşları tarafından kapsamlı olarak tanımlanmıştır (17). Fragmante QRS standart 12 derivasyonlu EKG'de QRS süresi 120 ms'nin altında iken ve Q dalgasına bakılmaksızın major koroner arter bölgesine karşılık gelen ardışık 2 derivasyonda farklı RSR' paterni olması olarak tanımlanmaktadır. Bunlar ek R dalgası (R'), R ya da S noktasının dip

kısımında çentiklenme veya birden fazla R' dalgası (fragmentasyon) varlığı olarak belirtilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1: Fragmente QRS (fQRS): RSR' paterni ve varyantları

Koroner arter hastalığında fQRS varlığının miyokardiyal skar ve nekroz dokusu ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda istenmeyen kardiyak olayların ve mortalitenin arttığı geniş ölçekli pek çok çalışmada gösterilmiştir (18). Ayrıca fQRS varlığı miyokardiyal hasarın bir belirteci olarak kabul edilmektedir (19).

PTE geçiren hastalarda on iki derivasyonlu EKG'de saptanan fQRS' in mortalite, morbidite veya hastane yatışlarında ön gördürücü değeri üzerine literatürde herhangi bir bilgi yoktur. Bu çalışmada amacımız, PTE tanısı olan veya yeni tanı alan hastaların EKG'de fQRS parametresinin olup olmadığına bakarak mortalitelerinde bir fark olup olmadığını değerlendirmek ve böylelikle, bu tip hastalarda, mortalite açısından riskli hastaların belirlenebilip belirlenemeyeceğini saptamaktır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1 Pulmoner Tromboembolinin Genel Özellikleri

2.1.1 Tanım

Venöz tromboembolizm, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboembolizm (PTE) kliniklerini kapsar. PTE, kardiyovasküler hastalıklar arasında üçüncü sıklıkta görülebilen bir hastalıktır (2,3). PTE, pulmoner arteriyel yatağın çeşitli maddelerin yerleşmesi ile tıkanması sonucunda ortaya çıkan, yaşamı tehdit altına alabilen akut, ama potansiyel olarak geri dönüşlü sağ ventrikül yetersizliğine yol açabilir. En sık olarak sistemik venlerden, derin venöz toplayıcı sistemden, trombüs parçalarının koparak toplayıcı sistem ile kalbin sağ ventrikülüne ve sonrasında da pulmoner arteriyel sisteme aktarımı sonucu oluşur. Bu süreç akciğer arteriyel dolaşım sisteminin ani olarak tıkanması ve fonksiyonlarının bozulması ile karakterizedir (20). Ayrıca travma sonucu oluşan doku parçacıkları, yağ damlacıkları, amnion sıvısı, parazitler, tümör veya enfekte trombüsler ve venöz sisteme girmiş herhangi bir yabancı cisim de pulmoner emboliye yol açabilir (21).

2.1.2 Epidemiyoloji ve Doğal Seyir

Hastalığın insidansının, yıllık ortalama 23-269/100.000 kadar olduğu tahmin edilmektedir. Buna karşılık, klinik olarak sessiz olan ya da tanı konulamadan kaybedilen olgular dikkate alındığında yıllık insidansın bundan daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (4,7,22). ABD’de yılda her 100.000 kişiden yaklaşık olarak 200’ü miyokart enfarktüsü tanısı alırken, VTE tanısı bunun yarısı ile üçte biri kadardır. Avrupa’ da son dönemde yayınlanan 173 ve 254 hasta sayısı olan iki küçük kohort çalışmasında insidansın %30’ a yaklaştığı görüldü (23). Venöz tromboembolizmin epidemiyolojisinin 25 yıllık bir zaman diliminde araştırıldığı retrospektif bir çalışmada her yıl 100.000 kişiden 117’sinin hayatlarında bir kez VTE atağı geçirdikleri belirlenmiştir. Bu oran inme insidansına benzerdir. Bu çalışmada saptanan atakların %42’sinin DVT, %44’ünün PTE ve %14’ünün DVT + PE olduğu saptanmıştır (24).

Pulmoner embolizmin ölümcül bir hastalık olduğu, hastaların %30’unun ilk 30 gün içinde, gene %30 hastanın takip eden 8 yıl içinde tekrarlayan ataklarla veya pulmoner hipertansiyon gibi kronik komplikasyonlar nedeniyle kaybedildiği saptanmıştır (25). Avrupa’da kayıtlardan ve hastane verileri toplanarak yapılan bir çalışmada, VTE tanısı olan hastaların 30 günlük mortalite oranları %9 ile %11 arasında saptanmıştır. 3 aylık mortalite ise %8,6 ile %17 arasındadır (26,27). Akut PTE sonrası, trombüsün rezolüsyonunu ataktan bir yıl

sonra akciğer perfüzyon sintigrafisi ile değerlendiren bir çalışmada, %35 hastada defektlerin devam ettiği ve %90 hastada <%15 obstrüksiyon derecesi saptandığı görüldü (28).

Pulmoner emboli, ırk olarak en fazla Afrika-amerikalılarda saptanır. Asyalılar ve Hintliler de belirgin olarak görülme oranı düşüktür (29). Kadın/erkek risk oranı 1.2 olarak saptanırken, genç yaşlarda kadınların, ileri yaşlarda ise erkeklerin daha yüksek risk altında oldukları görülmüştür. Hamilelik ve oral kontraseptifler (OKS) sebebiyle doğurgan yaş grubundaki kadınlarda daha sık rastlandığına dair bulgular mevcuttur. Venöz tromboembolizmin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve özellikle kış aylarında ortaya çıktığı görülmektedir (30). Venöz tromboembolizm olgularının ailelerinde de VTE insidansı yüksektir ve kardeşlerde risk yaklaşık 3 kat fazladır (31,32). Venöz tromboembolizm olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülebilir. İdiyopatik olgularda, kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksektir (11,12).

2.1.3 Risk Faktörleri

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; “1- Damar endotel hasarı, 2- Hiperkoagulabilite, 3- Staz” olarak, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. VTE olgularının %75'inde, bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır. Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda gizli kanser ve trombofili olasılığı yüksektir (33,34). Bazısı kalıcı, kişiye ait faktörlerken bazısı gebelik , OKS kullanımı gibi geçici ya da düzeltilebilir faktörlerdir. Tanıdan 6 hafta ile 3 ay öncesine kadar olan risk faktörleri PTE'den sorumlu olabilmektedirler (35). Zemin hazırlayan etkenlerin olup olmadığının belirlenmesi ve görece öneminin tahmini hem tanısal amaçlar hem de birincil önlemeye ilişkin verilecek kararlar açısından klinik olasılığın değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. VTE için risk faktörleri tablo 2'de verilmiştir.

Majör cerrahi girişim, venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim, VTE riskini 4-22 kat artırır. DVT ve ölümcül PTE'ye yol açabilen cerrahi türleri tablo 3 'te verilmiştir. Kısa süreli (bir hafta) immobilizasyon bile VTE riskini arttırabilmektedir. Majör travma, alt ekstremitte kırıkları, eklem protezleri yerleştirilmesi, spinal kord yaralanmaları venöz tromboemboli için güçlü provokatör faktörlerdir. Özellikle alt ekstremitte ve pelvis travması, DVT riskini artırır. Alt ekstremitte fraktürlerine sahip hastaların %60 kadarında otopside PE belirlenmiştir. Kalça kırığından sonra kaybedilen hastaların %50 sinde mortalite PE' ye atfedilmiştir (36). Cerrahinin immobilizasyona yol açarak emboli riskini arttırdığı iyi bilinmesine karşılık, dahili hastalıklardaki risk çoğunlukla ihmal edilmektedir. Cerrahi servislerinde yatan hastaların

%40'ında, dahiliye servislerde yatan hastaların %20'sinde VTE gelişmektedir. Hastanedeki ölümlerin % 10'unun sebebi PTE'dir (37).

VTE oranı miyokard infarktüsü (MI) geçiren hastalarda %5-35, konjestif kalp yetersizliği (KKY) hastalarında %9-21 arasındadır. Ejeksiyon fraksiyonu düştükçe emboli riski artar (38,39). PTE kardiyovasküler hastalıkların bir parçası gibi ele alınmalıdır ki sigara, ateroskleroz, atriyal fibrilasyon, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diyabetes mellitus (DM) gibi faktörler de indirek olarak da olsa emboli için risk faktörleri arasında sayılabilirler. MI ve KKY emboli için risk faktörü olarak sayılabilirken emboli hastalarının da akut MI ve inme açısından artmış risk altında olduğunu söylemek yanlış olmaz (40). Son üç ay içerisinde KKY veya atrial fibrilasyon nedeniyle hastanede yatış önemli risk faktörlerindedir. İnme geçiren hastalarda DVT riski %30-80 bulunmuştur. PTE riski ise bu hastalarda %10 kadardır.

DM gibi bazı endokrinolojik ve romatolojik hastalıklar PTE riskini yükseltmektedir. Cushing sendromunda, hipertiroidi, multipl skleroz, romatoid artrit, ülseratif kolit, hipoalbuminemi ile giden nefrotik sendromda ve mikroalbuminüride riskin arttığı saptanmıştır (41,42). Gene kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOA), özellikle de akut ataklarda %3,3-8,9 oranında PTE saptanmıştır (43).

Tablo 2. Venöz Tromboembolizm için risk faktörleri

Edinilmiş risk faktörleri	Kalıtsal risk faktörleri
Alt ekstremité kırığı	Aktive protein C rezistansı (Faktör V leiden)
Kalça veya diz replasmanı	
Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)	Protrombin G20210A mutasyonu
Majör travma	Protein C eksikliği
Myokard Infarktüsü	Protein S eksikliği
Konjestif Kalp Yetmezliği	Antitrombin III eksikliği
Spinal kord yaralanması	Hiperhomosisteinemi
İmmobilizasyon	Faktör VIII artışı
Malignite, Kemoterapi	Faktör VII eksikliği
Oral kontraseptif kullanımı	Konjenital disfibrinojenemi
Östrojen tedavisi	Plazminojen eksikliği
Serebrovasküler olay	Faktör IX artışı
Antifosfolipit antikor sendromu (Lupus antikoagülanı içerir)	
Obezite, İleri yaş	
Gebelik/Lohusalık	
Santral venöz katater/Kalp pili mevcudiyeti	
Polisitemia vera	
Uzun süreli seyahat	
Nefrotik sendrom	
Ağır trombositopeni	

Malign hastalıklar ile VTE ilişkisi iyi bilinmektedir (Trousseau sendromu) (44). Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır. Batın ve toraks kaynaklı kanserler ile beyin tümörlerinde risk daha yüksektir. Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1,4-21,5 kat fazladır. İmmüsupresif ya da sitotoksik kemoterapi alan hastalarda risk daha da artar. Kemoterapinin erken döneminde risk görece olarak daha yüksektir (45-48). İdiyopatik VTE olgularının %7-12'sinde dikkatli klinik değerlendirme, rutin kan testleri ve akciğer grafisi ile daha önce tanı konulmamış kanser belirlenebilir. Ancak ileri kanser araştırmasının sağ kalıma katkısı gösterilmediğinden dolayı, kanser yönünden tarama önerilmez (49).

Tablo 3. DVT ve ölümcül PTE'ye neden olabilen cerrahi türleri ve riskleri

Cerrahi girişim türü	DVT riski %	Ölüme yol açan PT riski %
Kalça kırığı	25-35	2-4
Kalça replasmanı	20-30	2-4
Diz replasmanı	20-30	2-4
Abdominal veya pelvik kanser cerrahisi	20	0,5-1
Kanser dışı abdominal cerrahi	5-7	0,5
Koroner arter by-pass cerrahisi	5-7	0,5

Santral venöz kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda PTE veya üst ekstremitede DVT gelişme riski artmıştır. Travmalı hastalarda PTE riski %0,13-1,5 olarak hesaplanmıştır. Bu hastalarda PTE riski genellikle 5-7. günler arasında daha yüksektir. Obezite VTE riskini 2-3 kat artırır ve kilo arttıkça VTE olasılığı artar. Sıkışık pozisyonda dört saatten uzun süren yolculukların VTE riskini arttırdığına ilişkin kanıtlar olmakla birlikte, halen bu konu tam aydınlatılmamıştır. Kullanılan ilaçlar riski arttırabilir. Nonsteroid anti inflamatuvar ilaç kullanımının riski 2 kat arttırdığına dair bulgular mevcuttur. Yeni başlanan sistemik kortikosteroid tedavisinde ilk 90 gün içinde risk 3 kat artar. Buna karşılık statin kullanımının riski azalttığına ilişkin yayınlar vardır. Bir çalışmada, antibiyotik kullanmayı gerektiren akut infeksiyonlarda (solunum yolu, üriner, deri, intraabdominal) hastanede yatanlarda ve ayaktan tedavi edilenlerde VTE riski 2 kat yüksek bulunmuştur (50,51). HIV infeksiyonunda 5 yıl içinde VTE riski %8'dir ve intravenöz tedavi kullananlarda risk daha yüksektir (52).

PTE riski, gebelikte en az beş kat artmıştır. Özellikle 35 yaşın üzerinde, 3.trimesterde, post-partum 6 hafta içerisinde, preeklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve

çoğul gebeliklerde risk daha yüksektir (53). In vitro fertilizasyon denemelerinde de riskin arttığı tahmin edilmektedir. Oral kontraseptif kullanımı da riski arttıran diğer bir faktördür. Düşük veya orta doz östrojen içeren kombine preparatlarda risk daha azdır, sadece progesteron içerenlerde ise emboli riski saptanmamıştır. Postmenapozal hormon replasman tedavisinin VTE riskini 2-5 kat artırdığı görülmüştür. Risk yaşla birlikte ve obeziteyle artar. Hormon replasman tedavisinde, östrojenin dozu arttıkça ve progesteron eklendikçe risk yükselir (54,55).

Sosyo-ekonomik faktörlerin de emboli gelişiminde rol oynaması muhtemeldir. Eğitim durumu daha kötü olanlar da, düşük gelir grubunda, evli olmayanlarda ve bazı meslek gruplarında risk daha fazla görülmektedir. Depresyon VTE riskini arttırırken, mutlu ve olumlu ruh halinin riski %40 azalttığına ilişkin veriler vardır (56).

Kalıtsal trombofililer çeşitli derecelerde VTE riskine yol açar. Antifosfolipid antikorlar antikardiyolipin antikorlar ve lupus antikoagülanı içeren immünglobülinlerin bir ailesini temsil etmektedir ve B₂-glikoprotein I ve protrombini gibi anyonik yüzeylere karşı hedeflenmiştir. Antifosfolipit antikorlar, özellikle de lupus antikoagülanı ve yüksek titre antikardiyolipin antikorları, hem arteriyel hem de venöz trombus ile ilişkilidir (57).

Antifosfolipit sendromu olgularının üçte birinde DVT ve %10'unda PTE saptanır. Herediter trombofilisi, VTE olgularının yaklaşık %25-50'sinde bulunur. Antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri, homozigot faktör V Leiden mutasyonu VTE riskini artırır. Antitrombin III eksikliği, ilk olarak 1965 yılında tanımlanmıştır ve trombofilisi ile ilişkili ilk kalıtsal bozukluktur. Protrombin G20210A mutasyonunun ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonlarının da riski artırdığına dair bulgular mevcuttur (58). Basit bir baz mutasyonu olan (506. Pozisyonda G yerine A değişikliği) faktör V Leiden mutasyonu, aktive protein C ile ilişkili yaygın bir genetik anormalliktir. Araştırılan diğer faktörlerle ilişkili sonuçlar çelişkilidir. Kalıtsal trombofilisi faktörlerinin toplumdaki prevalansı bölgesel farklar göstermektedir. Ülkemizde herediter trombofilisi ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda en sık rastlanan herediter faktörün faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, VTE'li grupta ise %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir. Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de VTE'de anlamlı olduğu bulunmuştur. Vasküler endotelde hasar ve nitrik oksit sentez ve fonksiyonunun antagonizmasını içeren homosistein, potansiyel trombojenik etkilere sahiptir. Homosisteinin venöz trombozdaki kesin rolü net değildir. Hiperhomosisteinemi ise sağlıklı toplumda da yüksek olması nedeniyle ülkemizde anlamlı risk faktörü olarak saptanmamıştır (59-62).

Bazı hasta gruplarında trombofilinin özellikle araştırılması gerekir:

- 1-Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan, tekrarlayan VTE atakları olanlarda,
- 2-Ailesinde VTE öyküsü saptananlarda,
- 3-Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremiteler, batin içi venler) tromboz gelişenlerde,
- 4-Tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda,
- 5-Varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda,
- 6-Neonatal tromboz öyküsü olanlarda.

Trombofili araştırmasına faktör V Leiden, protrombin 20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikorları varlığı incelemeleri ile başlayıp, ardından daha az sıklıkta rastlanan antitrombin III, protein C ve protein S eksikliğini araştırmak uygun bir yaklaşımdır. Tromboz sonrası akut dönemde protein C, protein S ve antitrombin düzeyleri tüketime bağlı olarak azalacağından, bu eksikliklere yönelik testler akut evre geçtikten sonra (yaklaşık 3-6 hafta) yapılmalıdır. Heparin kullananlarda antitrombin, oral antikoagülan kullananlarda protein C ve S ölçümleri yapılamaz. Faktör V Leiden ve protrombin 20210A mutasyonu araştırması her zaman yapılabilir (63).

Unutulmaması gereken bir gerçek de hastaların %30'unda hiç bir risk faktörünün olmadığıdır.

2.1.4 Patofizyoloji

Akut PTE hem dolaşımı hem gaz alışverişini bozan bir durumdur. Ciddi PTE'de artmış afterloada sekonder gelişen sağ ventrikül yüklenmesinin bu durumdaki hastaların ölümünden sorumlu olduğu düşünülmektedir. PTE'li hastaların çoğunluğunda hipoksi gelişir ve intrapulmoner veya intrakardiyak sağ sol şantları, artmış alveolar ölü boşluk, ventilasyon perfüzyon (V/Q) eşitsizliği, ve mixt venöz oksijen düzeyinde azalmayı içeren çeşitli mekanizmalarla ilişkilidir. Sonuçta normal venöz karışımın etkisini şiddetlendirir. Sürfaktan kaybı, alveolar kanamayla ilişkili atelektazi veya rejyonel hipokarbi alanları ile ilişkili bronkokonstriksiyonun bir sonucu olarak şant meydana gelebilir.

Embolinin hemodinamik etkileri üç faktör ile ilişkilidir: pulmoner vasküler yatağın yüzey alanının azalması, kardiyovasküler sistemin mevcut durumu ve hem hipoksik hem nörohümorale aracılı vazokonstriksiyonun fizyolojik sonuçlarıdır. Emboli ile pulmoner vasküler yatağın obstrüksiyonu sağ ventrikül (RV) üzerindeki işi akut olarak artırır ve yüksek basınçla mücadele etmek durumunda kalmaktadır. Bir alanı besleyen arterlerin %30-50 civarında kısmi tıkanığında pulmoner arter basıncında artış görülmeye başlar. Darlık derecesi %50-60'ı aştığı zaman, kardiyak output azalmaya başlar ve sağ atrial basınç dramatik

olarak artar. Bu miktarın üzerinde bir akut obstrüksiyon ile, RV duvar gerilimi artar, RV iskemi gelişebilir. PTE'nin sebep olduğu vazokonstriksiyon ve salgılanan tromboksan A2 ve serotonin de pulmoner vasküler direncin artmasında katkıda bulunurlar (64). Neticede sağ ventrikülde dilatasyon gelişir. Artmış sağ ventrikül hacmi ve basıncı, duvar tansiyon ve gerilimini artırır. Sağ ventrikül kontraksiyon süresi uzar. Sistemik vazokonstriksiyonla beraber tüm kompanse edilebilir mekanizmalar vasküler basıncın artmasını sağlar ve bir süre bu mekanizmalar sayesinde kan basıncı normal olarak sağlanır. Ancak pulmoner arter basıncı >40mmHg olduğunda artık ince duvarlı sağ ventrikül pompa fonksiyonu yetersiz hale gelmeye başlar. Sağ ventrikül kontraksiyon süresi uzadıkça erken diyastolik fazda interventriküler septumda sola doğru balonlaşmaya sebep olur. Ventriküllerin desenkronizasyonu sonucunda sağ dal bloğu gelişebilir. Sol ventrikülün diyastolik dolumu da azalmıştır ve bu da kardiyak outputun azalmasına ve sistolik arteriyel basıncın azalmasına ve hemodinamik unstabiliteye neden olur (65).

Solunum yetmezliği de PTE deki hemodinamiyi bozan diğer kaskadı oluşturur. Tıkalı damarlar üzerinden azalmış kan akımı ve tıkalı olmayan kapiller yataktaki artmış kan akımı sonrasında ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu gelişir ki bunun sonucunda hipoksemi görülür (66). Hastaların 1/3'ünde açık foramen ovaleye bağlı sağdan sola şant görülebilir ki bunun sebebi sağ ve sol atriumlar arası basınç dengesinin tersine dönmesidir ve bu durumda daha derin hipoksemi ve paradoksik embolizasyon ve stroke dahi görülebilir (67).

Hemodinamiyi bozmasalar bile distal küçük emboliler de alveolar hemorajiye sebep olabilir ve bunun sonucunda hemoptizi, plevral efüzyon görülebilir ancak genellikle az miktarda olur. Bu duruma pulmoner enfarkt denir ve bunun gaz değişimine etkisi hafif olup daha önceden kardiyopulmoner hastalığı olmayan hastalarda genellikle hafif bir klinikle seyreder.

2.1.5 Klinik Sınıflama

PTE'nin klinik sınıflaması hastaların 30 günlük mortalite tahminie bağlı olarak geliştirilmiş olup kabaca yüksek riskli PTE ve yüksek riskli olmayan PTE olarak 2 gruba sınıflandırılır (14).

Yüksek Riskli PTE; Şok veya hipotansiyonun olduğu PTE'dir. Hipotansiyondan kasıt sistolik 40mmHg daha düşük tansiyonla seyretmesidir. Tabi bu tansiyon düşüklüğünün sebebi hipovolemi, yeni bir aritmi veya sepsis olmamalıdır, yoksa hipotansiyonu sadece PTE'ye bağlamak doğru olmayabilir.

Yüksek Riskli Olmayan PTE: Şok veya hipotansiyonun olmadığı PTE'dir

2.2.1 Klinik

PTE hastalarının spesifik semptomları olmadığından tanı koymak zor olabilmektedir. PTE 'de tanıya giden yol, klinik kuşku ile başlar. Bunun için başlangıçtaki semptom ve bulguların yanında risk faktörlerinin varlığı dikkate alınmalıdır. Klinik şüphe varlığında ileri tetkikler düşünülmelidir. Otopsi çalışmalarının sonuçlarına göre olguların çoğunda ölüm öncesinde PTE kuşkusunun olmadığı belirlenmiştir (68).

Dispne, göğüs ağrısı, senkop, near senkop ve/veya hemoptizi varlığında akla PTE gelmelidir. Arteriyel hipotansiyon nadir görülmekle beraber varlığı ciddi PTE habercisi olabilir. Bazen hastalar tamamen asemptomatik olabilirler ve tanının tesadüfen veya postmortem otopside konduğu vakalar bildirilmiştir.

Göğüs ağrısı sıkça görülür. Nedeni distal emboli sonrası gelişen pulmoner infarktın sebep olduğu plevra irritasyonudur. Tipik anjina tarzında da görülebilir. Periferik embolide hafif, santral embolide daha belirgin dispne görülebilir. Altta yatan kalp yetmezliği veya pulmoner hastalık varlığında dispne tek ve en belirgin semptom olabilir.

Acil serviste PTE şüphesi olan hastalarda semptomlarla PTE varlığı ilişkisi tablo 4'te gösterilmektedir. Bu tablo Pollack ve ark. 2011 yılındaki bir çalışmasından aktarılmıştır (69).

Hastaların %40'ında hipoksemi görülmeyebilir ki yine hastaların %20'sinde normal alveolar-arteriyel gradiyent görülür. Hipokapni sıklıkla eşlik eder. Posteroanterior Akciğer grafisinde (PAAG) genelde anormal olmakla beraber nadiren tanıya yardımcıdır. EKG'de V1-4 T negatifliği, V1'de QR paterni, S1Q3T3 paterni ile inkomplet veya komplet sağ dal bloğu tanıyı destekleyici bulgulardır. Ancak genellikle daha ciddi PTE hastalarında EKG bulguları eşlik eder. Daha hafif olgularda tek bulgu sinüs taşikardisidir ki yaklaşık hastaların %40'ında görülmektedir (70,71).

Tablo 4. Acil serviste PTE'den şüphe edilen hastaların semptomları

Semptom	PTE (+) %	PTE (-) %
Dispne	50	51
Plöretik göğüs ağrısı	39	28
Öksürük	23	23
Substernal göğüs ağrısı	15	17
Ateş	10	10
Hemoptizi	8	4
Senkop	6	6
Tek taraflı bacak ağrısı	6	5
DVT bulgularının olması	24	18

Derin Ven Trombozunda Klinik Bulgu ve Semptomlar

DVT 'nin tipik semptomları; alt ekstremitede, özellikle de baldırda ağrı, ağırlık hissi ve kramplardır. Bu semptomlar günler içinde yavaş yavaş artabilir, bir evreden sonra aniden daha hızlı seyrederek bacakta şişme ve mavi-kırmızı veya siyanotik renk değişikliği gelişir. Bununla beraber, postoperatif DVT sıklıkla herhangi bir semptoma yol açmaz ve bu hastalarda PTE' ye bağlı dispne ilk semptom olabilir (72).

Fizik muayenede; tüm bacakta çap artışı, tek taraflı baldırda çap artışı (diğerine kıyasla >3 cm çap farkı), tek taraflı gode bırakan ödem ve yüzeysel venlerde dilatasyon gözlenir. Ayrıca popliteal alandaki venlerde duyarlılık, dizin ekstansiyonu ile popliteal bölgede ağrının provoke olması, ayağın dorsofleksiyonu ile baldırdaki ağrının tetiklenmesi (Homan's belirtisi), gibi bulgular saptanabilir. Buna karşın fizik muayenede baldırda duyarlılık olan hastaların sadece yarısında DVT kanıtlanmaktadır ve klinik tanı olguların yarısında hatalı olmaktadır, yani güvenilir değildir. Çünkü, bacak travması, selülit, obstrüktif lenfadenopati, yüzeysel ven trombozu ve postflebitik sendrom gibi başka hastalık süreçlerinde de görülebilirler. Bu klinik semptom ve bulgular DVT gelişen olguların yaklaşık %50'sinde saptanmaz. Yatan hastalarda bu oran %25'e kadar düşebilir (72).

Pulmoner Tromboembolizmin Klinik Bulgu ve Semptomları

Pulmoner tromboemboli klinik tabloları yüksek riskli PTE ve yüksek riskli olmayan PTE olarak sınıflandırılır. Yüksek riskli PTE'de; hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrest'in eşlik ettiği, akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Senkop geçiren, ağır hipoksemisi olan, kardiyak arrest geçiren, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalar; yüksek riskli PTE açısından değerlendirilmelidir. Yüksek riskli olmayan PTE' de sub-masif PTE ve non-masif PTE klinikleri mevcuttur. Sub-masif PTE 'de; normal sistemik kan basıncına karşılık, ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları vardır. Non-masif PTE 'de ise; sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normaldir. Bu sınıflama komplike klinik seyir, mortalite riski ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından önemlidir.

Pulmoner tromboembolizm olgularında dispne, takipne, taşikardi ve göğüs ağrısı gibi sık görülen semptom ve fizik muayene bulgularının yalnızca bu hastalığa özgü olmadığı bilinmelidir. Klinik bulgular, semptomsuz bir tablodan masif bir atak sonucu ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir. Travma veya yoğun bakım hastalarında klinik tanı çok daha güç ve güvenilmezdir. Önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, ani gelişen dispne ile takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Dispne ve

takipneyle birlikte plöretik ağrı, olguların yarısından fazlasında bulunur. Dispne ve plöretik göğüs ağrısı bazen yavaş gelişerek, günler-haftalar içinde gelişebilir. Hemoptizi, olguların %10'undan daha azında görülür. Klinik semptom ve bulgular; embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüyon hızına, tekrarlayıcı olup olmamasına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir. Ülkemizdeki çeşitli merkezlerin verilerini içeren bir analizde bazı semptom ve bulguların görülme sıklıkları şöyledir; nefes darlığı (%50,7-81,5), batıcı göğüs ağrısı (%55,1-84,8), hemoptizi (%14-58,8), çarpıntı (%10,1-50), öksürük (%31,9-78,4), takipne (%6,1-80), taşikardi (%10,1-50), ral (%25,6-53,2), siyanoz (%4,1-38) ve DVT (%16,9-56,4) (73-75). Bu değerlendirmede görüldüğü gibi klinik semptom spektrumu, hastalığın şiddetine göre büyük farklılıklar göstermektedir.

Senkop, PTE'nin nadir görülen ama önemli bir bulgusu olup, ağır derecede azalmış hemodinamik rezervin göstergesi olabilir. PTE olgularının %9-35'inde gelişebilmektedir. Senkop geçiren masif ve submasif PTE hastalarında; hastane mortalitesi daha yüksektir, emboli daha çok pulmoner arterin ana dallarındadır (76). Yaşlılarda senkop ile başvuru, gençlere göre daha siktir. Buna karşılık yaşlılarda yan ağrısı ve hemoptizi daha az görülmektedir. Kanser hastalarında asemptomatik PTE oranı yüksek bulunmuştur.

Büyük bir trombüs akciğerlere ulaştığında, ana pulmoner arter veya lobar dalların bifurkasyonlarına yerleşir ve hemodinamik bozukluğa neden olur. Olguların yaklaşık %25-30'unda görülen bu tabloda hastada nedeni açıklanamayan ani başlangıçlı dispne, takipne ve taşikardi atakları ön plandadır. Anksiyete ve substernal baskı hissi vardır. Olguların %60-70'inde daha küçük trombüsler, daha periferik ve küçük pulmoner arterlere ulaşarak, pariyetal plevrayı etkileyen inflamatuvar yanıtı başlatıp, plöretik göğüs ağrısına ve plevral sıvıya neden olabilirler. Periferik tıkanmalarda infarktüs gelişme olasılığı daha yüksek olup, %10 civarındadır.

Altta yatan kardiyopulmoner hastalığa ait damar problemleri, infarktüs gelişimini kolaylaştırır. Bu olgularda hemoptizi daha siktir. Santral damarların tıkanmalarında dispne ve hipoksemi bulguları ön plandadır. Pulmoner damar yatağının %50 ve daha fazlası tıkanıldığında, ani başlayan dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu gelişir. Tıkanma çoğunlukla iki taraflıdır. Siyanoz, apati, oligüri, mental konfüzyon, ciddi takipne, taşikardi ve hipotansiyon saptanır. Hipotansiyon sistolik kan basıncının ≤ 90 mmHg olması veya ≥ 40 mmHg düşüş olması, 15 dakika sürmesi ve hipotansiyonun aritmi, hipovolemi, sepsis gibi nedenlere bağlı olmaması şeklinde tanımlanmaktadır. Pulmoner 2. ses sertleşmesi, sağ ventriküler S3, venöz dolgunluk ve sternumun sol kenarı boyunca triküspit yetersizliğine

bağlı pansistolik üfürüm bulunabilir.

2.2.2 Klinik Olasılık Skorlamaları

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak “düşük, orta ve yüksek olasılıklı” olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. D-dimer ve klinik skorlamanın birlikte kullanılması PTE kuşkulu hastaların yaklaşık %30’unda görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan tanının dışlanmasını sağlar (77).

Wells (Kanada) skorlaması ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması, yaygın olarak kullanılan, geçerli kılınmış klinik skorlama yöntemleridir (Tablo 5,6) (15,78). Bu klinik skorlamalar ile hastalar; düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak 3 grupta sınıflandırılırlar. Wells skorlama sonucunun “PTE olası” ve “PTE olası değil” olarak iki basamaklı sınıflandırılması, değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır.

Tablo 5. Wells (Kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulgularının varlığı	3,0
Alternatif tanı olasılığı düşük	3,0
Taşikardi (>100/dk)	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5
Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü	1,5
Hemoptizi	1,0
Kanser varlığı	1,0
Toplam puan <2,0 ; Düşük klinik olasılık 2,0-6,0 ; Orta klinik olasılık >6,0 ; Yüksek klinik olasılık	≤4 ; PTE olası değil >4 ; PTE olası

Tablo 6. Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması

Bulgu	Puan
>65 yaş	1
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremite fraktür öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Hemoptizi	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Kalp hızı: 75-94/dk	3
Kalp hızı: >95/dk	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4
Toplam Puan 0-3 ; Düşük Olasılık 4-10 ; Orta Olasılık ≥ 11 ; Yüksek Olasılık	0-5 Puan ; PTE olası değil > 6 Puan ; PTE olası

Acil polikliniğe PTE kuşkusunu ile başvuran hastalarda yapılan pulmoner anjiyografi kontrollü 4 çalışmayı içeren bir analizde, Wells ve Geneva skorlamasının uygulandığı olgularda; kliniği düşük olasılıklı olarak bulunanlarda kanıtlanmış PTE prevalansı %10, orta olasılıklılarda %30-40 ve yüksek olasılıklı bulunanlarda %67-81 olarak saptanmıştır (76). Cenevre skorlamasının prospektif olarak, sadece ayaktan gelen hastalarda geçerliliği kanıtlanmıştır ve dolayısıyla yatan hastalarda Wells skorlamasının kullanılması önerilmektedir (79). Wells ve Modifiye Geneva klinik skorlamaları cerrahi olgular dışında, malignite, kronik kardiyopulmoner ek hastalığı bulunanlar ve 75 yaş üzerindeki hastalarda da etkin bir şekilde kullanılabilir (80).

2.2.3 Laboratuvar incelemeleri ve Görüntüleme yöntemleri

Pulmoner tromboembolizme (PTE) özgü klinik ve fizik muayene bulgusunun olmayışı, tanıyı zorlaştırır. Akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazlarının klinik değerlendirmeye katkısı vardır ancak, bu tetkikler özellikle diğer nedenlerin dışlanmasında yararlıdır, kesin tanı için yeterli olamazlar.

Akciğer Grafisi

Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20-40'ında akciğer grafisi normaldir. Akciğer grafisinin normal olması PTE olasılığını dışlamaz. Akciğer grafisinde izlenebilecek bulgular: çizgisel (subsegmental) atelektazi, plevral tabanlı opasite (hampton hörgücü), plevra sıvısı, diyafragma yükselmesi, pulmoner arter genişlemesi, ani damar kesilmesi, sağ ventrikül belirginleşmesi, lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (westermark işareti) 'dır. PTE saptanan ve dışlanan hastalarda grafi bulguları arasında fark olmadığı gösterilmiştir (69). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, akciğer grafisinde hiler genişleme saptanmasının ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu ile korele olduğu gösterilmiştir (81).

Arter Kan Gazı

Hipoksemi akut PTE'de yaygın olmasına rağmen, bazı hastalarda özellikle de altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olmayan genç hastalarda, arteriyel oksijen parsiyel basıncı (PaO₂) normal olabilir. Hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti %80 hastada artar.

Elektrokardiyogram (EKG)

Bulgular genellikle non-spesifiktir. T dalga anormallikleri, ST segment anormallikleri, inkomplet veya komplet sağ dal bloğu (RBBB), ekstremiteler derivasyonlarında sağ aks deviasyonu, ve prekordiyal derivasyonlarda QRS vektörünün saat yönünde rotasyonunu içermektedir. Değişiklikler sağ kalp dilatasyonu nedeniyle meydana gelmektedir. PTE'li hastaların yaklaşık %20 si EKG değişikliklerine sahip değildir. Sonuç olarak, EKG PTE'nin lehine karar vermede veya dışlamada güvenilir değildir. Halbuki PTE muhtemel tanılar arasında olduğu zaman EKG, MI gibi alternatif tanıları koymada ve ayırıcı tanı yapmada yardımcıdır.

PTE'ye sekonder akut kor pulmonale gelişen 7 hasta üzerinde 1935 yılında McGinn ve White tarafından tanımlanan S₁Q₃T₃ paterni PTE'li hastaların %10'unda gösterilmişti (82). UPET'teki (Ürokinaz Pulmoner Emboli Çalışması) altta yatan kardiyak veya pulmoner hastalıkları olmayan kişilerde, PTE'li olduğu kanıtlanan hastaların %87'sinde EKG anormallikleri saptanmıştır (83). Bu klinik çalışmada, masif veya submasif PTE'li hastaların %26'sı ve masif PTE'li olanların %32'si rbbb, p-dalga pulmonale veya sağ aks deviasyonuna sahiptir. V₂ veya V₃'teki T dalga inversiyonu masif PTE'nin en sık EKG bulgusudur. Diğer bir PTE çalışmasında, hem psödoinfarkt paterni (V₁'deki Qr) hem de V₂'de T dalga inversiyonu RV dilatasyonunun varlığı ile yakından ilişkilidir ve advers klinik sonucun bağımsız öngördürücüleridir (84).

D-Dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombusu parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür. Dolaşımdaki plazma D-dimer akut VTE için tanısal test olarak detaylı şekilde değerlendirilmektedir. Enzim Bağlantılı İmmün Analizi (ELISA) sonucu PTE ve DVT'yi dışlamada oldukça spesifiktir. ELISA D-dimer düzeyi sınır değerinin altında olduğu zaman, VTE için sensitivite ve negatif prediktif değeri %98 ve üzerindedir (85). Sonuçta, çapraz bağlı fibrin yıkım ürünlerinin atılmış düzeyi indirekt fakat; intravasküler trombozun belirleyici markerıdır, endojen fibrinolizisi işaret eder. PTE için artmış D-dimer düzeyi nonspesifiktir ve ilerleyen yaş ile birlikte enfeksiyonlar ve diğer inflamatuvar durumlar, kanser, MI, postoperatif durum ve ikinci veya üçüncü gebelik trimesterleri gibi çeşitli durumlara sahip hastalarda görülebilir. Yaşla beraber D-dimer spesifitesi azalır. Yeni deliller bize yaşa bağlı cut-off değeri önermektedir. Buna göre 50 yaşına kadarki hastalarda eski cut-off olan 500 microgram/L önerilirken >50 yaşındakilerde yaşx10 microgram/L formülü ile cut-off hesaplanması öneriliyor.

Göğsün Bilgisayarlı Tomografisi (Spiral BT-Anjiyografi)

PTE'de en tercih edilen yöntemdir. BT'nin sensitivitesi %83 spesifitesi %96'dır. Kontrastlı spiral BT anjiyografi, pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmental düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Santral/lober trombüsleri %97, segmental trombüsleri %68 ve subsegmental trombüsleri %25 oranında gösterir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegment ve daha distalinde periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar (86). BT, ana, lobar veya segmental pulmoner arterlerdeki emboliyi ortaya çıkarmada %90'dan fazla sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Bununla birlikte, subsegmental emboli için sensitivite ve spesifite daha düşüktür. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda, BT anjiyografinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (87). Yine bu tekniğin sintigrafiye göre önemli bir avantajı, vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir. Bu da ayırıcı tanıda önemlidir. Son yıllarda spiral BT anjiyografi sırasında, aynı protokolün bir parçası olarak yapılan BT venografi çekimleri ile alt ekstremitte proksimal venlerinin incelemesi sağlanmaktadır. PIOPED II çalışmasında çok detektörlü spiral BT'nin PTE tanısı için duyarlılığı %83 iken, bilgisayarlı tomografi venografi ile bu oranın %93'e yükseldiği bildirilmiştir. İşlemin negatif beklenen değeri %95'ten %97'ye yükselmektedir. Ancak bu işlem ek kontrast madde verilmesine ve hastanın daha yüksek radyasyona maruz kalmasına neden olur. Bu nedenle yarar-zarar oranı göz önüne alınmalıdır (88,89).

Ventilasyon/Perfüzyon (V/P) Sintigrafisi

Sintigrafi, BT anjiyografi bulunmayan hastanelerde, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT'nin tanı sağlamadığı (nondiyagnostik bulunduğu) durumlarda, kontrast madde allerjisi öyküsü veya böbrek yetersizliği olan hastalarda alternatif bir tanı yöntemidir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir. PTE şüphesi olan hastaların yaklaşık %70'inde tanısız değildir. PIOPED çalışmasında klinik olarak PTE şüphesi olan hastaların klinik değerlendirmesi ile kombine şekilde akciğer sintigrafisinin yararlılığı prospektif olarak değerlendirildi. PTE'li hastalar yüksek, orta dereceli veya düşük olasılıklı taramalara sahipti, fakat; PTE'siz kişilerin çoğunluğu da aynı şekildeydi (90). Yüksek olasılıklı taramaların spesifitesi %97 olmasına rağmen, sensitivitesi sadece %41'di. Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, 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 özgülüğünü artırır.

Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan ve akciğer grafisi normal olan PTE kuşkulu hastalarda, çekilecek perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması, PTE tanısının dışlanması için yeterlidir. Tek başına orta, düşük olasılıklı (tanı koydurucu olmayan) V/Q sintigrafisi PTE'yi dışlayamaz veya PTE tanısı koyduramaz. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi klinik skora birlikte değerlendirilmelidir. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PTE'yi dışlar. Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin pozitif prediktif (öngörücü) değeri, pulmoner anjiyografi ile karşılaştırmalı çalışmalarda %85 civarında bulunmuştur. PIOPED çalışmasında, yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan PTE kuşkulu hastaların %96'sında anjiyografi ile PTE saptanmıştır (90,91).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme tekniği, pulmoner arterler içinde trombusun doğrudan görüntülenmesini sağlar. Görüntü elde etmek için gereken zaman kısadır, gadolinum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilebilir. Bu teknik renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı allerji öyküsü olan hastalarda, BT anjiyografiye alternatif olarak kullanılabilir. Manyetik rezonans, diğer tekniklerle görüntülemenin güç olacağı pelvis içi damarlardaki ve vena kava inferioradaki trombusların saptanması için yararlı olabilir. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeni ile gebelerde kullanılabilir. Ancak hareket artefaktlarının yarattığı görüntüleme sorunları nedeniyle spiral BT'den daha az kullanılır. PIOPED III çalışmasında MRG'nin %25 oranında teknik olarak yetersiz olduğu saptanmıştır (92).

Ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi akut PTE'li hastalarda risk değerlendirmesi ve tedavi yönetimi için potansiyel olarak çok önemli bir araçtır. Normotansif hastalarda ekokardiyografide RV disfonksiyonunun varlığı advers sonuç veya erken ölümün bağımsız bir öngördürücüsü olarak görünmektedir. Ciddi RV disfonksiyonlu hastalar RV'nin rejyonel duvar hareket anormalliklerini gösterebilir ve McConnell bulgusu olarak adlandırılmaktadır. RV serbest duvarının hipokinezisi ile kombine olarak RV apeksinin korunmuş sistolik kontraksiyonundan oluşur (93). Ekokardiyografide diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının, $\geq 0,9$ olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (94).

Normotansif hastaların yaklaşık olarak %40'ı RV disfonksiyonunun ekokardiyografik kanıtına sahiptir ve bu tip hastaların tümünü, trombolitik tedaviyle karşı karşıya getirip

getirmeme tartışmalıdır. Şüpheli paradoksal emboliye sahip olan hastalarda patent foramen ovale tanısında ekokardiyografi ayrıca yararlıdır; ana pulmoner arter, sağ kalp boşlukları, sağ atriyumda mobil trombus varlığı ve vana kavadaki trombusu direkt olarak görüntüleme şansı vardır (95).

Pulmoner Anjiyografi

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PTE’de kesin tanı sağlayan, altın standart test olarak kabul edilir. Ancak selektif pulmoner anjiyografi bile subsegmental arterlerdeki trombuslar için tanısız olamayabilir. Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı %0,5, majör morbidite oranı %1 civarındadır. Bu nedenle konvansiyonel anjiyografiden mümkün olduğunca kaçınılmaktadır. Özellikle trombolitik uygulanacak hastalarda kanama riskini artırır. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda noninvazif tanı yöntemleriyle PTE tanısının dışlanamadığı olgularda endikedir. Ayrıca kateter ve cerrahi embolektomi öncesi, trombus yaygınlığının gösterilmesi amacıyla da yapılması önerilir (96).

Konvansiyonel Venografi

Kontrast venografi, alt ekstremitte ve daha üstündeki DVT tanısı için altın standarttır. PTE’den kuşulanıldığında, görüntüleme tekniklerinin kullanımıyla kesin tanıya ulaşamadığı durumlarda, DVT araştırılması için venografi son çare olarak uygulanabilir.

Biyokimyasal Belirteçler

Pulmoner tromboembolizm olgularında lökositoz, serum LDH, CRP ve AST düzeyi artışı ile sedimantasyon hızında artış saptanabilir. Ancak bu bulgular, PTE için özgün değildir. Prokalsitonin, pnömoni ve PTE ayırımında kullanılabilir.

Kardiyak Troponinler

Kardiyak troponin T ve I (cTnT,I) kardiyak kaslara spesifik enzimlerdir. Masif PTE’ye bağlı akut sağ kalp yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülüne oksijen gereksinimini artırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan troponin salınımı artar. Artmış serum troponin düzeyi sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir. PTE’ye bağlı serum troponin artışı, 40 saat içinde normale döner. cTnT’nin artmış olması erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur (97-99).

2.3.1 Tanısal Strateji

Tanısal yaklaşım hastanın hemodinamik prezentasyonuna bağlıdır. Şok ve şüpheli masif PTE'si olan hastalarda hızlı tanısal ve terapötik girişimler gerekmesine rağmen, şüpheli PTE'si olan hemodinamik olarak stabil hastalarda görüntüleme testlerini elde etmek için yeterli süre mevcuttur.

Şüpheli PTE ve Şoklu Hastalar

Şüpheli masif PTE ile ilişkili hipotansiyon veya kardiyojenik şoklu hastalarda, hızlı başlangıçlı tedavi potansiyel olarak yaşam kurtarıcıdır. Hayatı tehdit eden bir durum söz konusudur. Bu hastalarda PTE klinik olasılığı genelde yüksektir. Masif PTE'nin tanımı sadece anatomik düşünceler yerine hemodinamik düşüncelere dayalı olmalıdır (100). Vasküler obstrüksiyonun derecesine bakılmaksızın, şok ile prezente olan PTE'li hastalarda mortalite oranı %30'a yaklaşır, fakat kardiyopulmoner arrestli olanlarda mortalite %70'e ulaşmaktadır. Acil yatakbaşı ekokardiyografi mevcut olduğu zaman, zaman harcayıcı görüntüleme testlerinden sıklıkla kaçınılmalıdır. Şüpheli masif PTE'li olan ve ekokardiyografide ciddi akut RV disfonksiyon kanıtı olan hastalarda, trombolizis veya embolektomi hızlı bir şekilde başlatılabilir. Yatak başı ekokardiyografi seçilecek ilk tetkik olabilir ve RV yüklenme hakkında önemli fikir verebilir. Ciddi unstabil hastalarda klinik olasılık yüksek olup ekokardiyografide RV yüklenme tespit edilirse ileri tetkiğe ihtiyaç duymadan hasta PTE kabul edilip reperfüzyon tedavisine geçilebilir. Sağ kalpte trombüs görülmesi bu kararı daha da destekleyecek bir bulgudur (101). Hastanın hemodinamisi toparlarsa, tanının BT anjiyografi ile sonradan teyit edilmesi önerilmektedir. Ek olarak, AKS (Akut Koroner Sendrom) tanısı ile katetere alınan hastalarda AKS dışlandıktan sonra ayırıcı tanı için pulmoner anjiyografi düşünülebilir. Bu sayede hem AKS ile karışabilecek PTE yakalanmış olur hem de eş zamanlı tedavisi de yapılabilir.

Şok olmaksızın şüpheli PTE'ye sahip olan hastalar

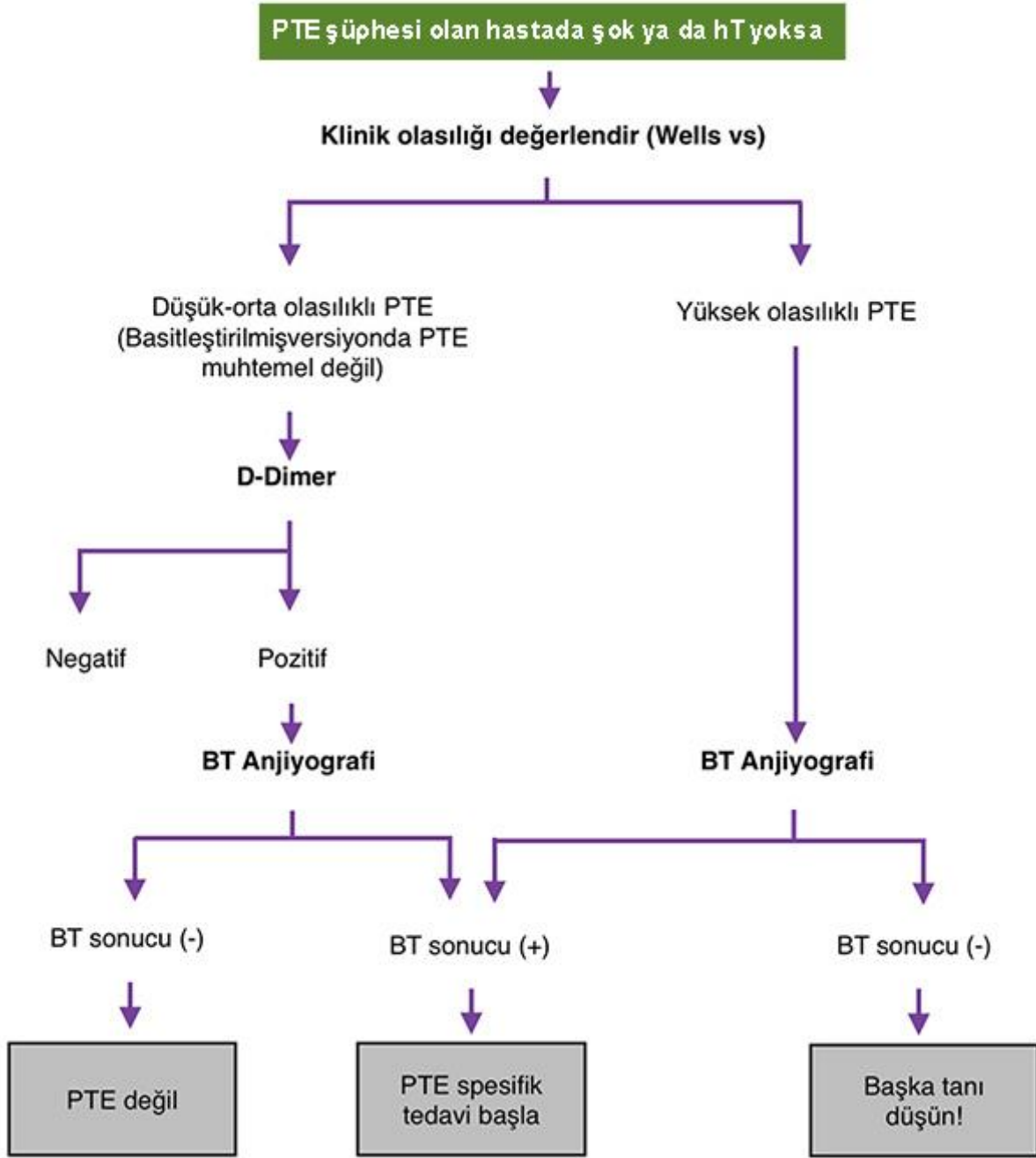
PTE objektif bir test olmaksızın dışlanamamaktadır. Öykü, fizik muayene ve tanısal çalışmalar (ekg, arteriyel kan gazı..vb) embolinin şüphesini azaltabilir veya arttırabilir fakat; hastanın şikayetlerine karşılık gelen net olarak tanımlanabilir durum (örneğin: pnömotoraks) olmadıkça dışlama veya doğrulamayı yapamamaktadır.

Acil bölümündeki tüm hastalar ve diğer yataktan bakım hastalarında, PTE için klinik test öncesi olasılık dolaylı olarak belirtilen değerlendirme veya tercihen standardize bir teknikle hesaplanmalıdır. Test öncesi duyarlılık yüksek olmadıkça, ELISA gibi yüksek

duyarlılıkta bir plazma D-dimer analizi elde edilmelidir. Yüksek test öncesi olasılığa sahip hastalar haricinde spesifik sınır düzeyinin altında oldukça duyarlı D-dimer sonucu ile dışlanabilir. Artmış düzeyi olan veya yüksek klinik olasılığa sahip hastalarda, göğüs BT'si elde edilebilir. Önemli renal yetmezlik, gebelik veya kontrast maddelere allerjisi olan hastalarda, alt ekstremite dubleks çalışması veya V/Q perfüzyon sintigrafisi primer görüntüleme testi olarak tercih edilebilir. PTE için yüksek klinik şüphe devam ederse, pulmoner anjiyografi gerçekleştirilebilir. Şok ve hipotansiyonu olmayan PTE şüphesi olan hastalarda tanı algoritması şekil 2' de gösterilmiştir.

BT tarama için gereken kontrast miktarı (100-150 mililitre) önceden renal hastalığı olan kişiler için (serum kreatinin değeri yaklaşık 2 mg/dl veya kreatinin klirensi <60 ml/dk) özellikle de diyabetes mellitus ile ilişkili olduğu zaman radyokontrast ile indüklenen nefropati için önemli riske sahiptir. Bu tip hastalarda eğer girişimsel olmayan teknikler kazanç oluşturmazsa dubleks ultrasonografi veya V/Q taraması kullanımını takiben selektif konvansiyonel pulmoner anjiyografi akıllıcadır. Multiple farmakolojik ajanlar kullanılmasına rağmen, sadece işlem esnasındaki hidrasyon; noniyonik, izozmolar kontrast ajan kullanımı; ve muhtemelen N-asetisistein nefropatiyi önlemede yarar olarak kanıtlanmıştır (102).

Günümüzde; normal, oldukça yüksek duyarlılığa sahip D-dimer analizi, normal veya normale yakın V/Q sintigrafisi sonucu, negatif BT anjiyografi sonucu veya negatif kontrast anjiyografi sonucu ile düşük veya orta dereceli riskli emboli olasılığına sahip olduğu bildirilen hastalarda, emboli güvenilir şekilde dışlanabilir. Yüksek olasılıkla emboliye sahip hastalarda , negatif bir BT anjiyografi sonucu ve alt ekstremite dubleks değerlendirmesinden sonra klinik sonuç kabul edilebilir olarak görünmektedir fakat; kesin sonuç ya normal V/Q sintigrafisi veya negatif kontrast pulmoner anjiyografi sonucunu gerektirmektedir (103).



Şekil 2. Şok ve hipotansiyonu olmayan hastada PTE tanı algoritması (hT: hipotansiyon)

2.3.2 Tedavi Yönetimi

PTE 'de terapötik yaklaşımda hastaların mortalite riskine göre sınıflandırılmalarını sağlayan prediktivite modellerin gelişimi önemli bir ilerleme noktasıdır. PTE ile ilişkili hastane içi mortalite kabul sırasındaki klinik özelliklere bağlıdır ve RV yetmezliği mevcut olduğu zaman önemli ölçüde artmaktadır. Transtorasik ekokardiyografi risk sınıflaması için PTE'de en önemli araçtır. Çünkü RV disfonksiyonunun gösterilmesi mortalite için güçlü ve bağımsız bir öngörü sağlamaktadır (104). RV disfonksiyon olmayanlarda hastane

mortalitesinin %4'ten az olduğu, RV disfonksiyonu ile birlikte kardiyojenik şok tablosu olan hastaların hastane mortalitelerinin %30 oranında olduğu kabul edilir. PTE'de şiddet indeksi (PESI) tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. PTE'de şiddet indeksi (PESI): 30 gün mortalite için klinik öngörü

ÖNGÖRÜ	SAPTANAN PUANLAR
Demografik Özellikler	
Yaş, her yıl için	Yaş, yıllar
Erkek cinsiyet	+10
Komorbid Durumlar	
Kanser	+30
Kalp Yetmezliği	+10
Kronik Akciğer Hastalığı	+10
Klinik Bulgular	
Nabız \geq 110/dakika	+20
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	+30
Solunum hızı \geq 30/dakika	+20
Vücut sıcaklığı <36 C	+20
Değişmiş mental durum	+60
Arteriyel oksijen saturasyonu <%90	+20
Sınıf I :	<65 puan çok düşük risk
Sınıf II :	66-85, düşük risk
Sınıf III:	86-105, orta dereceli risk
Sınıf IV:	106-125, yüksek risk
Sınıf V :	>125, çok yüksek risk

Pulmoner tromboembolizm klinik kuşkusunu orta ve yüksek olan hastalarda, öncelikle erken kötü prognoz için hastalık riski ve kanama riski birlikte değerlendirilmelidir. Klinik kuşkusunu yüksek olan hastalarda kanama riski yüksek değilse, tanı dışlanana kadar hemen düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), standart unfraksiyone heparin veya yeni oral antikoagulan (YOAK) ilaçlardan direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban kullanılabilir. Orta düzeyde klinik kuşku varlığında tanısız testler 4 saatten geç, düşük klinik kuşku hastalarda 24 saatten geç sonuçlanacak ise, aksi kanıtlanana kadar yine antikoagulan tedavi başlanması önerilmektedir. Masif PTE kuşkusunda yüksek doz (aPTZ>80s düzeyinde tutacak şekilde) unfraksiyone heparin başlanmalıdır (105). Tanı kesinleştğinde heparin tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir. Başlangıç tedavisi rivaroksaban için 3 hafta, apiksaban için 7 gündür. Antikoagulan tedavinin kontrendike olduğu durumlarda vena kava inferior filtreleri takılmalıdır. Kanıtlanmış nonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagulan eklenir. Hipotansiyon

ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği masif PTE tanısı doğrulandığında, majör kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır. Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra aPTZ kontrolü ile bolus dozu yapılmadan standart heparin infüzyonuna geçilir. Trombolitik tedaviye kontrendikasyon bulunan veya yanıt alınamayan masif PTE'li olgular, kateter veya cerrahi embolektomi açısından değerlendirilir. PTE' de tedavi yaklaşımı şekil 3'te algoritma olarak verilmiştir. Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan submasif PTE olgularında, primer trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Risk değerlendirmesi yapılarak; seçilmiş submasif PTE olgularında, eğer kanama riski yüksek değilse ve klinik kötüleşiyor ise kurtarıcı trombolitik tedavi başlanması önerilmektedir.

Hipotansiyon veya şok kliniğinin olması hastanın yüksek riskli olduğunu gösterir. Bu hastaların birincil tedavisi hızla reperfüzyonun sağlanması amacıyla; trombolitik tedavi veya alternatif olarak cerrahi ya da perkütan girişimle kateter embolektomidir.

Pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI) skorlamasında 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. Pulmoner embolizm şiddet indeksi skorlamasının sınıf III ve IV veya sPESI ≥ 1 hesaplanması mortalite riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Bu grupta ekokardiyografi veya MD-BT anjiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan submasif PTE olguları, kardiyak biyobelirteç pozitifliği durumunda yüksek riskli olarak değerlendirilirler. Bu grupta yer alan hastaların antikoagülan tedavi altında yakın izlenmesi ve hemodinamik bozukluk bulguları aptandığında, kurtarıcı trombolitik tedavi uygulanması önerilmektedir (106,107). Yaşlı hastalarda, yarı doz trombolitik tedavi veya kanama riski yüksek ise sistemik trombolizis yerine alternatif olarak cerrahi embolektomi veya perkütan girişimsel kateter teknikleri ile tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir. Orta-düşük riskli hastalara trombolitik tedavi önerilmemektedir (108).

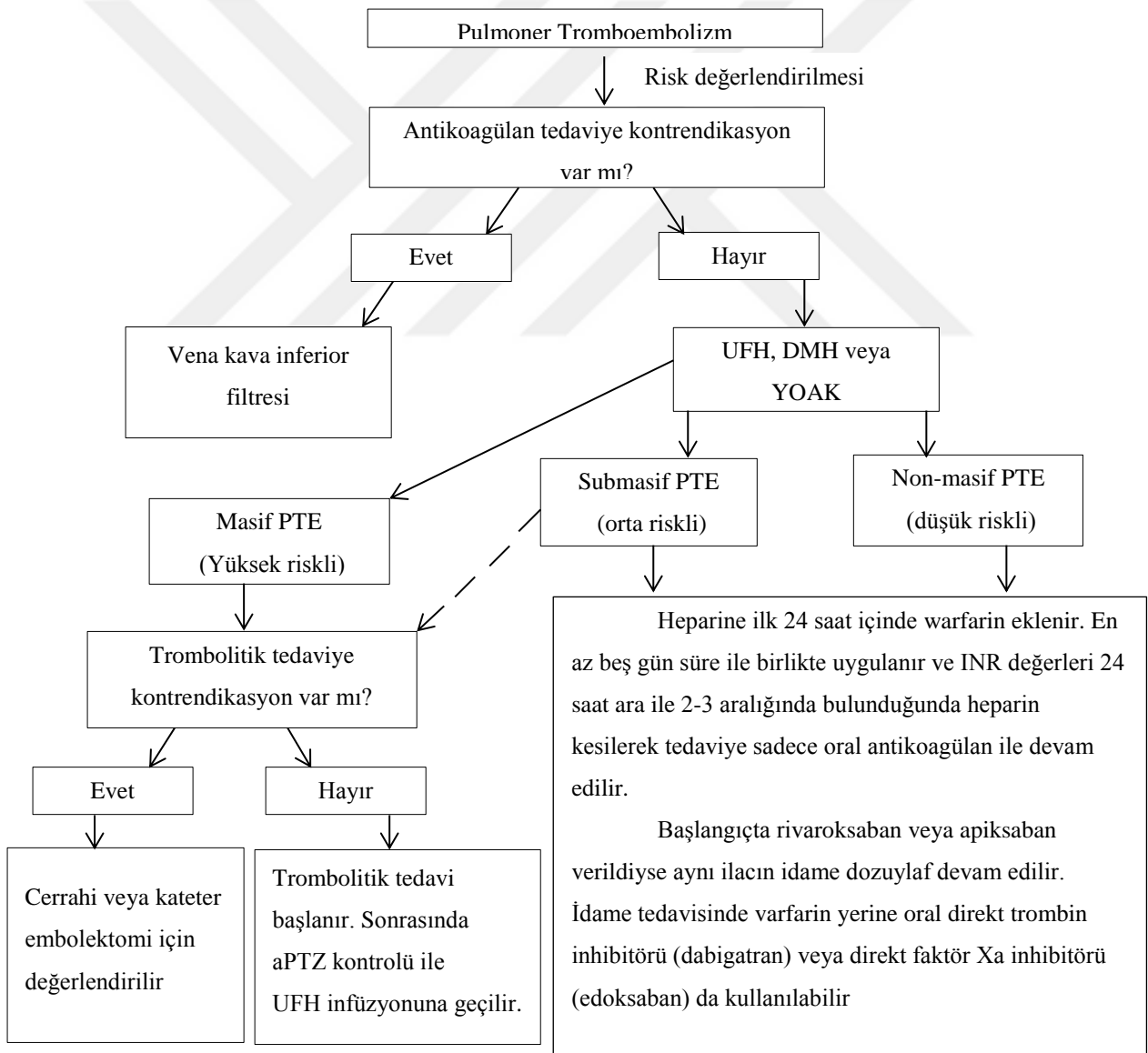
2.3.2.1 Antikoagülasyon

Standart Unfraksiyone Heparin (UFH)

Fraksiyone olmamış heparin, antikoagülan aktivitesini antitrombin (AT) üzerinden gösterir. Heparin AT ile bağlanır. Böylece antitrombin yoluyla faktör Xa'yı inaktive eder. Faktör Xa inhibisyonuna karşın, AT aracılı trombin inaktivasyonu için heparin-antitrombin ve trombin kompleksine gereksinim vardır. Heparin AT aracılığı ile etki yaptığından bir indirekt trombin inhibitörü olarak kabul edilmektedir. Heparin-AT kompleksi trombin yanında, FXIa, FXa ve FIXa'yı da inhibe etmektedir. Antikoagülan etkisinden bağımsız bir

mekanizma ile trombositleri ve endotel hücrelerini etkileyerek kanamaya neden olabilir. Plazma yarılanma ömrü doza bağlı olarak 30 dakika ile 3 saat arasında değişir.

UFH çeşitli protokollerle uygulanabilir. Fakat, ağırlığa dayalı yaklaşım terapötik aralığa daha çabuk ulaşma şansını arttırır. İntravenöz (IV) bolus olarak 5000 IU uygulanabilir, takiben her 24 saatte bir en azından 30.000 IU idame dozları sürekli infüzyonla uygulanabilir. Bu agresif yaklaşım subterapötik antikoagülasyonu azaltır ve aşırı düzeylere başlangıçta ulaşılmasına rağmen, kanama komplikasyonları artmış olarak görünmemektedir (109). Alternatif bir rejim 80 U/kg bolus takiben de 18U/kg önerilmektedir (110). Heparin dozunu ayarlama ayrıca ağırlığa dayalı olmalıdır. Uluslararası Normalizasyon Oranı'nın (INR) 2.0 ile 3.0 arası olması ardışık 2 gün için terapötik aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile örtüşmektedir.



Şekil 3. PTE tedavi algoritmi

Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Unfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilirler. Her bir DMAH farklı depolimerizasyon yöntemi ile hazırlandığından farmakokinetik özellikleri ve antikoagulan aktiviteleri de değişkenlik gösterir. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin UFH'den farkı, faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir. Fraksiyone olmamış heparin ile karşılaştırıldığında DMAH'lerin biyoyararlanımları daha iyi, yarılanma süreleri ise daha uzundur (2-4 kat). Çeşitli klinik çalışmalar primer sonuç ölçümü olarak tekrarlayan semptomatik VTE'yi kullanarak akut proksimal VTE'li hastaların tedavisinde DMAH kullanımının etkin ve güvenilir olduğunu göstermektedir. DMAH ile standart UFH'nin kıyaslamalı çalışmaları mevcuttur. Akut proksimal DVT'nin başlangıç tedavisinde üç meta-analiz DMAH tedavisinin güvenilirliğini ve etkinliğini doğrulamıştır (111). VTE'nin önlenmesi ve tedavisinde DMAH ve Fondaparinux dozları tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. VTE'nin Önlenmesi ve Tedavisinde DMAH ve Fondaparinux Dozları

DMAH	Önlem	Tedavi
Enoksaparin	30 mg 12 saatte bir veya 40 mg günde bir	1mg/kg günde 2 defa, 1,5 mg/kg günde bir defa
Dalteparin	2500-5000 Xa U günde bir	200 Xa U/ kg günde bir
Tinzaparin	75 Xa U/kg günde bir	175 Xa U/kg günde bir
Nadroparin	41-62 U/kg günde bir	<50 kg: 4100 Xa U 12 saatte bir 50-75 kg: 6150 Xa U 12 saatte bir >70 kg: 9200 Xa U 12 saatte bir
Reviparin	4200 Xa U günde bir	35-45 kg: 3500 Xa U 12 saatte bir 45-60 kg: 4200 Xa U 12 saatte bir >60 kg: 6300 Xa U 12 saatte bir
Ardeparin	50 Xa U/kg 12 saatte bir	Değerlendirilmemiştir
Fondaparinux	2,5 mg/gün	<50 kg: 5mg/gün 50-100 kg: 7,5 mg/gün >100 kg: 10,5 mg/gün

Fondaparinux

Faktör Xa'yı selektif olarak inhibe eden sentetik pentasakkarittir. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz subkutan uygulanır. Akut semptomatik PTE'li hemodinamik olarak stabil hastalarda, fondaparinux UFH kadar etkili bulunmuştur.

Laboratuvar koagülasyon testleri ile doz ayarlaması gerekmez. Renal yolla atılır, ve ciddi renal yetmezliği olanlarda kontrendikedir (112).

Oral Antikoagülanlar

K vitamini antagonistleri (KVA) arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç “sodyum varfarin” dir. K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler. Warfarin tedavisi eşlik eden UFH veya DMAH ile birlikte başlanılmalıdır. Aksi takdirde, warfarin uygulamasının ilk günleri paradoksal protrombotik duruma yol açabilir. Çünkü protein C ve protein S’ nin hızla azalması söz konusudur. Warfarinin prokoagülan etkileri en az 5 gün heparin ile örtüşmesi ile inhibe olur. Warfarin grubu oral antikoagülanlar pek çok ilaç ve besinle etkileşimde bulunurlar. Bu nedenle klinisyen tedavi sırasında diğer ilaçların kullanımı konusunda dikkatli olmalıdır.

Yeni geliştirilen oral antikoagülanlardan rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt faktör Xa üzerine, dabigatran ise trombin üzerine direkt/selektif olarak inhibitör etki gösterirler. Derin ven trombozu ve stabil PTE’li hastalarda yapılan prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda; oral rivaroksaban ve apiksabanın VTE’nin akut döneminde nüks ve erken mortalite açısından standart tedavi kadar etkili oldukları, uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az majör kanamaya neden oldukları gösterilmiştir (113). Uzun süreli tedavide dabigatran/varfarin/plasebo kontrollü çalışmalarda; oral dabigatranın en az varfarin kadar etkili olduğu bildirilmiştir (114).

2.3.2.2 Trombolitik Tedavi

Pulmoner tromboembolizm (PTE) olgularında trombüsü aktif olarak eriten trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyonu, hemodinamik bozukluğu, gaz değişimini ve sağ ventrikül fonksiyonlarını hızla düzeltir. Trombolitik ilaçlarla trombüs rezolüsyonunun ilk 24 saat içinde heparine göre çok hızlı olduğu, buna karşılık izleyen 5-7 gün sonunda pulmoner perfüzyondaki düzelmelerin benzer düzeyde kaldığı gösterilmiştir (115). Şok tablosu olsun veya olmasın hipotansiyon ile kendini gösteren hemodinamik bozukluk, PTE’li olguların %5-10’unda mevcuttur. Akut PTE’de ekokardiyografi yapılan olguların %30-50’sinde sağ ventrikül disfonksiyonu saptanır. Hemodinamik bozukluğu olmayan hastalarda saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu kötü prognozün göstergesidir (104,116). Trombolitik tedavi ile erken dönemde sağ ventrikül disfonksiyonu hızla düzelterek erken mortalite azalır. Ancak uzun dönemde PTE nüksü azalmaz. Bu nedenle trombolitik ilaçların uzun dönemde prognoz ve

mortalite üzerine olan etkileri tartışmalıdır (117-119). Trombolitik tedavi ile kanama riski antikoagülan tedaviye göre daha yüksektir.

Trombolitik tedavi için ana endikasyon; 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 ≥ 40 mmHg düşmesi) masif pulmoner embolizmdir. Hipotansiyon olmaksızın; seçilmiş yüksek riskli hastalarda (ağır hipoksemi, geniş perfüzyon defektlerinin saptanması, sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikülde serbest trombus ve foramen ovale açıklığı varlığı) eğer kanama riski düşükse trombolitik tedavi önerilir. Trombolitik tedavi ilk 48 saat içinde uygulandığında daha etkilidir. Etkinliği ilk 7 günden sonra belirgin olarak azalmaktadır. Semptomların başlangıcından itibaren 14 gün geçtikten sonra uygulanması önerilmez (120,121).

Masif PTE'nin tedavisinde kullanılan ve en iyi bilinen trombolitik ilaçlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA). İlk 24 saat sonundaki pulmoner perfüzyondaki düzelme açısından birinci nesil trombolitik ilaçlar (streptokinaz, ürokinaz) ile rt-PA arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. İnfüzyon süresinin kısalığı oranında trombolitik etkinliğin artmasının yanısıra, kanama komplikasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Bu durum, rt-PA için avantaj sağlamaktadır (123,124). Akut koroner sendrom tedavisinde kullanılan fibrin spesifik iki trombolitik ilaç olan tenekteplaz ve reteplaz, PTE olgularında da kullanılmaya başlanmıştır (125). Tenekteplaz 5-10 saniyede tek bolus, reteplaz 30 dakika ara ile iki bolus halinde uygulanmakta olup, oldukça hızlı etki göstermektedir (126). Bu ilaçların ülkemizde PTE tedavisinde henüz ruhsatları yoktur. PTE' de kullanılan trombolitik ajanların tümü periferik damardan intravenöz yolla verilirler. Bu ilaçların dozları ve kontrendikasyonları tablo 9 ve 10'da gösterilmiştir.

Submasif PTE'li hastalara trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Ancak bu grupta prognozu kötü olup, trombolitik verilmesi gereken yüksek riskli alt grubun belirlenmesi amacıyla, ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirmede submasif (orta riskli) olgular, yüksek riskli submasif (orta-yüksek riskli grup) ve düşük riskli submasif (orta-düşük riskli grup) PTE olguları olarak yeniden tanımlanmıştır. Kardiyak troponin testi pozitif, sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan 1006 submasif PTE olgusu PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis Study) çalışmasında değerlendirilmiştir. Tenekteplaz + heparin ile plasebo + heparinin karşılaştırıldığı, çift kör, randomize çalışmada, trombolitik tedavinin ilk 7 ve 30. günde mortaliteyi anlamlı şekilde azaltmadığı, ancak hemodinamik

kötüleşmeyi önlediği görülmüştür. Buna karşılık tenekteplaz grubunda majör kanama ve intrakraniyal kanama (inme riski) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (106).

Tablo 9. Trombolitik ajanların kontrendikasyonları

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

Tablo 10. Trombolitik Tedavi Dozları

İlaç Adı	Plazma Yarılma Süresi (dk)	Yükleme Dozu	İnfüzyon Dozu	Önerilen Tedavi süresi
Streptokinaz	18-25	250000 IU, 30 dk	100000 IU/saat	24 saat
Ürokinaz	13-20	4400 IU, 10 dk	4400 IU/kg/saat	12 saat
Doku plazminojen aktivitarü	2-6	Gerekmiyor ¹	50 mg/saat ²	2 saat
¹ rt-PA bazı gruplar tarafından alternatif olarak 1-2 dakikada 10 mg yükleme dozu ve takiben 90 mg/iki saatlik infüzyon olarak uygulanmaktadır				
² 65 kilogramın altındaki hastalarda iki saatlik toplam doz: 1,5 mg/kg olarak hesaplanır				

2.3.2.3 Embolektomi ve Perkütan Katater ile Girişimsel Tedavi

Masif (yüksek riskli) pulmoner tromboembolizm (PTE) olgularında, kontrendikasyon nedeniyle trombolitik tedavi yapılamıyorsa, veya trombolitik tedaviye yanıt alınamamışsa, ya da trombolitik tedaviye alınacak yanıt süresinin dahi beklenmesi mümkün olmayan, hemodinamik bozukluğu ileri düzeyde olan çok yüksek riskli bir olgu ise, cerrahi ya da kateter embolektomi indikasyonu vardır. Takip sırasında hipotansiyon ve şok gelişme riski taşıyan, yüksek riskli submasif (orta-yüksek riskli) olgularda sistemik trombolitik tedavi ile

kanama riski yüksek ise kurtarıcı reperfüzyon tedavisi için cerrahi veya kateter embolektomi seçeneği bir alternatiftir. Bu indikasyonlar dışında, sağ kalp boşluklarında trombüs saptandığında ve patent foramen ovale içinde görülen paradoksal emboli olgularında cerrahi embolektomi ilk tedavi seçeneğidir. Masif PTE olgularında özellikle sağ kalpteki serbest trombüs, yüksek oranda morbidite ve mortalite nedenidir (127,128).

Trombolitik tedaviye kontraindikasyon veya yanıtızsızlık nedeniyle cerrahi embolektomi için ameliyathaneye alınan hastada, anesteziyi takiben mediyan 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.

Masif ve bazı seçilmiş submasif PTE olgularında, trombolitik tedaviye kontraindikasyon varsa veya trombolitik tedaviye yanıt alınamamış ise cerrahi embolektomiye alternatif olarak perkütan girişimsel kateter teknikleri ile reperfüzyon tedavisi yapılmalıdır. Girişimsel kateter embolektomi günümüzde; pigtail veya balon kateterleri ile trombüs fragmentasyonu, hidrodinamik kateterlerle reolitik trombektomi, aspirasyon kateterleri ile emici trombektomi ve rotasyonel trombektomi gibi farklı tekniklerle yapılmaktadır. Ayrıca trombolitik tedavinin göreceli olarak kontraindike olduğu durumlarda, kateterle lokal trombolitik tedavi veya mekanik yöntemlerle birlikte trombolitik lokal olarak uygulanabilir (108,120). Perkütan kateter tekniklerinin uygulandığı, 29 retrospektif ve 6 prospektif non-randomize çalışmayı (toplam 594 hasta) içeren bir meta-analizde; başarı oranı (hemodinami ve hipoksemide düzelleme, sağ olarak taburculuk gibi) %86,5 olarak bildirilmiştir (130). Kateterle uygulanan düşük doz rt-PA (0,5-1 mg/saat) lokal trombolitik tedavi ile sağ ventrikül disfonksiyonu, 24-48 saat içinde düzelleir. Bu etki standart trombolitik tedavinin etkisi ile kıyaslanabilir düzeydedir (131). Son zamanlarda orta ve yüksek riskli PE hastalarında ultrason-yardımlı trombolizis uygulanmıştır. Yakın zamanda yayınlanan çalışmada bu yöntemle trombolizis uygulanan 75 hastada pulmoner arter sistolik ve ortalama basınçlarının ve tricüspit anuler plan sistolik hareketinin iyileştiği görüldü. (132)

2.3.2.4 Vena Kava Filtreleri

Antikoagülan tedavi VTE tedavisi ve önlenmesinde önceliklidir. Ancak, kontraindikasyon veya kanama komplikasyonu nedeniyle antikoagülanların kullanılmadığı durumlarda mekanik profilaksi yöntemi olan, vena kava inferior (VKİ) filtreleri gündeme gelmektedir. Filtreler; kalıcı ve opsiyonlu filtreler olarak iki tiptedir. Kalıcı filtrelerin uzun dönem komplikasyonlarının fazla olması nedeniyle günümüzde; uzun yaşam beklentisi olan

ve bir süre sonra antikoagülan tedaviye engel durumunun ortadan kalkması beklenen olgularda opsiyonlu filtreler tercih edilmektedir. Opsiyonlu filtreler; geçici, çıkartılabilen ve dönüştürülebilir filtreler olarak üç farklı tiptedir. Geçici filtreler çok kısa süreli kullanımlar için uygundur. Dönüştürülebilir filtreler, VKİ filtresine gereksinim kalmayınca stent haline dönüştürülebilir özelliktedir. Çıkartılabilen filtreler ise kalıcı filtrelere benzemekle birlikte teknik özellikleri nedeniyle implantasyondan sonraki bir dönemde çıkartılabilecekleri gibi, kalıcı filtre gerekliliğine karar verilirse kalıcı filtre gibi de bırakılabilirler. Bu nedenle günümüzde en sık tercih edilen filtrelerdir. Vena kava inferior filtreleri genellikle renal venlerin altındaki düzeylere perkütan veya cerrahi yollarla yerleştirilir (133).

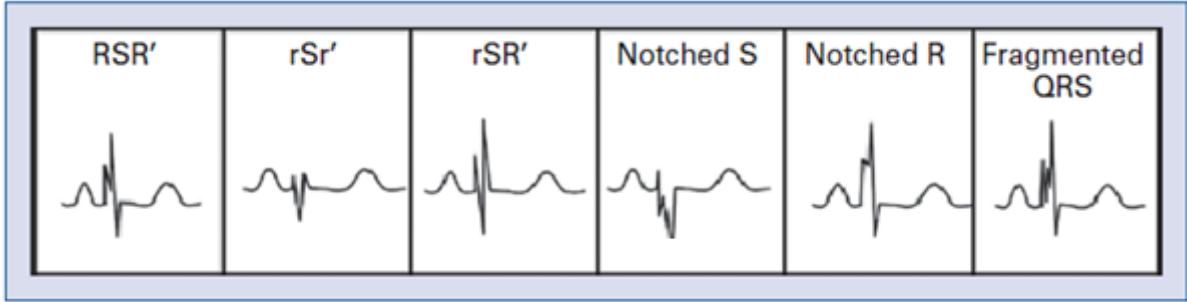
Vena kava inferior filtresi kullanımının tek amacı PTE' nin önlenmesidir. Filtrelerin etkinliği ile ilgili yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma yoktur. Yapılan prospektif, kontrollü çalışmalarda VKİ filtrelerinin PTE gelişimini azalttığı, ancak PTE mortalitesini değiştirmediği saptanmıştır. Hastaların sekiz yıl izlendiği "PREPIC" çalışmasında filtrelerin, DVT' li olgularda erken ve geç dönemde semptomatik PTE gelişimini anlamlı olarak azalttığı buna karşın rekürren DVT'yi arttırdığı, toplam VTE sıklığını değiştirmediği, posttrombotik sendrom gelişimini etkilemediği bildirilmiştir (134). Bu verilerin sonucunda VKİ filtrelerinin kontrendikasyon yoksa antikoagülasyonla beraber kullanımının PTE sıklığını azalttığı, ancak uzun dönemde DVT ve VKİ trombozu sıklığını arttırdığı, mortaliteye etkisinin olmadığı bildirilmektedir (135,136).

2.4 Fragmente QRS Tanımı ve Koroner Arter Hastalığındaki Önemi

Standart EKG'de depolarizasyonu QRS kompleksi, repolarizasyonu ise ST segmenti ve T dalgası yansıtmaktadır. Akut miyokard infarktüsü ise hem depolarizasyonu hem de repolarizasyonu değiştirmektedir. Akut dönemde repolarizasyon değişikliği olarak ST segment elevasyonu ve depresyonu görülür (137). Takipte ise depolarizasyon anomalisi olarak genellikle 4-48 saat içerisinde içinde Q dalgası gelişmektedir. Fragmente QRS'de akut Mİ sonrası 4-48 saat içerisinde depolarizasyon anomalisi olarak gelişebilir (18,138). Akut Mİ sonrası 48 saat içerisinde fQRS geliştiği ve bunun miyokardiyal skar dokusunu göstermede %73-88 duyarlılık ve %49-94 özgüllüğe sahip olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (139-141).

Geçmişteki küçük çalışmalarda ve bilgisayar modellerinde miyokardiyal skar dokusunun; homojen olmayan miyokard aktivasyonu ve purkinje liflerinde ileti gecikmesine neden olarak QRS morfolojisini değiştirdiği ve standart EKG'de QRS çentiklenmelerine (fQRS) sebep olabileceği düşünülmüştür (142,143).

Das ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada fQRS kapsamlı olarak ele alınmıştır. Koroner arter hastalığı tanısı bilinen veya şüphelenilen, miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS)'de skar tespit edilmiş 479 hastanın dahil edildiği çalışmada fQRS varlığı ile skar dokusu arasındaki ilişki incelenmiştir (17). Fragmente QRS standart 12 derivasyonlu EKG'de QRS süresi 120 milisaniye altında iken ve Q dalgasına bakılmaksızın major koroner arter bölgesine karşılık gelen ardışık 2 derivasyonda ek R dalgası (R'), S noktasının dip kısmında çentiklenme, birden fazla R' dalgası (fragmentasyon) varlığı olarak belirtilmiştir (şekil 4)



Şekil 4. Das ve arkadaşları tarafından tanımlanan fQRS paternleri

V1-V5'te ardışık 2 derivasyonda fQRS varlığının anterior miyokardiyal skar ve nekrozu gösterdiği ve LAD bölgesine işaret ettiği kabul edilmiştir. D1, AVL, V6'da ardışık 2 derivasyonda fQRS varlığının lateral segmentte miyokardiyal skar ve nekrozu gösterdiği ve CX bölgesine işaret ettiği; D2, D3, AVF'de ardışık 2 derivasyonda fQRS varlığının inferior segmentte miyokardiyal skar ve nekrozu gösterdiği ve RCA bölgesine işaret ettiği kabul edilmiştir. Bu çalışmada fQRS ve Q dalgasının MPS'de tespit edilen miyokardiyal skar dokusunu göstermedeki duyarlılık ve özgüllüğü çalışılmıştır. Fragmente QRS için bu oranlar sırasıyla %86 ve %89 iken Q dalgası için bu oranlar %36 ve %99 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak fQRS kompleksinin Q dalgası ile karşılaştırıldığında, MPS'de gösterilen geçirilmiş Mİ'ne yüksek duyarlılık ile işaret ettiği gösterilmiştir (17).

2.5 Koroner Arter Hastalığı Dışı Kardiyak Hastalıklarda Fragmente QRS Önemi

Fragmente QRS'nin koroner arter hastalığı için özgül olmadığı düşünülmektedir. Koroner arter hastalığı dışı diğer pek çok kardiyak hastalıkta, miyokardiyal hasara ve sonuç olarak ta nekroz ve skar dokusuna yol açarak ventrikülde homojen olmayan aktivasyon yolu ile fQRS oluşumuna neden olabileceği kabul edilmektedir.

Noniskemik kardiyomiyopati hastaları ile ilgili yapılan çalışmalarda fQRS varlığı, bu hastalarda kardiyak Manyetik Rezonans görüntüleme (MR) ile tespit edilen skar dokusunu öngörebildiği tespit edilmiştir (144).

Michael MA ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada primer ve sekonder proflaksi amacı ile ICD takılmış 105 noniskemik kardiyomiyopati hastası incelenmiş ve hastalar aritmik olaylar ile mortalite açısından ortalama 22 ay takip edilmiştir (145). Fragmante QRS saptanan hastalarda fQRS saptanmayan hastalara oranla aritmik olaylar daha fazla bulunmuş ancak mortalite ile ilişki bulunamamıştır.

Brugada sendromlu hastaların incelendiği bir çalışmada fQRS varlığının bu hastalarda yüksek riskli senkopları ve ventriküler fibrilasyon gelişimini öngörebildiği saptanmıştır. Bu nedenle fQRS varlığının Brugada sendromlu hastalarda risk sınıflamasında yol gösterebileceği düşünülmektedir (146).

Peters S ve arkadaşları tarafından aritmojenik sağ ventriküler displazisi-kardiyomiyopatisi tanılı 207 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada fQRS varlığının epsilon dalgası gibi yüksek tanısal değere sahip olduğu gösterilmiştir (147).

Yakın zamanda Yuce M ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fQRS varlığının mitral darlığının ciddiyeti ve artmış pulmoner arter basıncını göstermede yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (148). Yapılan bu çalışmada fQRS' in düşük ejeksiyon fraksiyonu, pulmoner hipertansiyon, yüksek ortalama mitral kapak gradienti ve düşük mitral kapak alanı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak miyokardın homojen olmayan aktivasyonu ve purkinje liflerinde ileti gecikmesine bağlı olarak oluşan fQRS, miyokardiyal nekroz dokusunu göstermede yüksek duyarlılığa sahiptir. Buna ek olarak koroner arter hastalığı dışında da fQRS varlığı önemli prognostik bilgiler verebilmektedir. Fragmante QRS varlığı istenmeyen kardiyak olaylar ve mortalite ile ilişkilidir. Fragmante QRS' in myokardiyal aktivasyon ve myokardiyal skar ile ilişkili olduğu göz önüne alınca, fQRS' in varlığını pulmoner embolisi olan hastalarda pulmoner embolinin özellikle sağ ventrikül üzerine olan etkileriyle, sağ ventrikülde dilatasyon, basınç yükü gibi durumları meydana getirmesiyle, oluşabileceği düşünülmektedir. Ancak bu alanda yeterince bilgi henüz yoktur. Geçirilmiş pulmoner embolisi olan hastalarda fQRS' in mortalite üzerine etkisinin ne olduğu bilinmemektedir. Bu alanda bilgiler sınırlı olduğu için geniş ölçekli yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Çalışma grubumuzu, 2013 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) hastanesinin herhangi bir kliniğine veya polikliniğine başvuru yapan ve pulmoner emboli tanısı alan hastalar oluşturdu. 2016/11-29 nolu etik kurul karar numarası ile 01 Ocak 2013 – 31 Aralık 2013 tarihleri arasındaki 220 hastaya ait arşiv kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastalara ait veriler, DEÜTF hastane işletme sistemi olan PROBEL’ de görüntüleme arşivinden, hasta dosyalarından ve ölüm bildirim sisteminden taranarak elde edildi.

Hasta grubumuzu oluştururken pulmoner emboli tanısı için bilgisayarlı tomografi ile kesin tanı almış hastalara ulaşıldı. Bunun için 2013 yılında hastanede International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) kodu I26 Pulmoner Tromboembolizm tanı kodu girilmiş tüm hasta isimleri hastane bilgi sisteminden talep edildi. Elde edilen isim listesinden tek tek hasta protokol numaraları ile hastane işletim sistemine giriş yapıp bilgisayarlı tomografi ile tanının kesinleştirilip kesinleştirilmediğine bakıldı. BT ile kesin tanı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar arasında çalışma dışına alınacak hasta kriterlerinde de görüleceği gibi, daha önce öyküsünde koroner arter hastalık öyküsü olan 5 hasta, aort diseksiyon öyküsü olan 1 hasta alınmadı. Çalışmaya alınan hastalardan 10 hastanın arşiv taramalarında EKG’sine ulaşamadığı için çalışmadan çıkartıldı. FQRS incelerken QRS süresi 120’ nin üstünde olan 20 ve pil ritmi olan 1 hasta toplam 21 hasta çalışmadan çıkarıldı.

Sonuç olarak, BT ile pulmoner emboli tanısı kesinleşmiş, EKG kayıtlarına ulaşabildiğimiz 199 hasta çalışma grubumuzu oluşturmuştur.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1- 18 yaş üstünde olmak
- 2- 2013 yılında DEÜTF hastanesinin herhangi bir poliklinik veya kliniğine başvuru yapmış olmak ve EKG çekirmiş olmak
- 3- Bilgisayarlı tomografi ile kesin pulmoner emboli tanısı almış olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 1- Daha önce koroner arter hastalık öyküsü kesin olanlar
- 2- Aort diseksiyonu geçirmiş olmak
- 3- PTE tanısı bilgisayarlı tomografi ile kesinleştirilmemiş hastalar
- 4- QRS süresi >120 milisaniye (msn) olan hastalar

3.2 Elektrokardiyografik inceleme

Çalışma grubundaki tüm hastaların 2013 yılı içindeki herhangi bir poliklinik başvurusundaki, klinik yatış sürecindeki veya acil servis başvuru anındaki EKG leri DEÜTF arşivinden tarandı. Elektrokardiyografik inceleme tek hekim tarafından fotoğrafları çekilip digital ortama aktarılmak suretiyle, digital ortamda farklı iki zaman diliminde tarandı. 12 derivasyonlu yüzey EKG'lerde fQRS varlığı araştırıldı.

Fragmante QRS (fQRS), major koroner arter bölgesine karşılık gelen ardışık 2 derivasyondaki QRS morfolojilerinin farklı RSR' paterni içermesi olarak tanımlandı. Bu farklı morfolojiler ek R dalgası (R') ya da S dalgasının dip kısmında çentiklenme ya da birden fazla R' dalgası (fragmentasyon) bulunması olarak kabul edildi. Tek derivasyona ait fragmentasyon kabul edilmedi.

Hastalarda elektrokardiyografide S1Q3T3 paterni incelendi. D1 derivasyonunda s dalgasının, D3 derivasyonunda q dalgasının varlığı ve T dalgasının negatif olarak izlenmesi şeklinde kabul edildi. Bakılan elektrokardiyografilerde aVF derivasyonunda QRS pozitif ve D1 derivasyonunda QRS negatif morfolojide ise sağ aks kabul edildi. Aynı zamanda PR sürelerine, QRS ve QT süreleri değerlendirildi. Prekordiyal derivasyonlarda (V2-5) T dalgasının negatif olarak izlenmesi durumunda ön yüzde T dalga negatifliği şeklinde değerlendirildi.

3.3 Bilgisayarlı Tomografik İnceleme

Çalışma grubundaki hastaların protokol numaraları hastane işletim sistemine girilerek 2013 yılı başvurusundaki kontrastlı göğüs tomografisi çekimlerinin raporları tarandı. Bu hastalarda PTE' si olanların hangi segmentlerinde (ana, lobar, segmental ve subsegmental pulmoner emboli) olduğuna da bakılarak not edildi.

3.4 Ekokardiyografik İnceleme

Hastalara ait verilere hastane işletim sisteminde görüntüleme arşivinden ulaşılan bilgilerle ve görüntüleme arşivinde verileri olmayan bazı hasta verilerine ise dış bölümlerde

yatmakta iken istenen kardiyoloji konsültasyonlarında düşülen notlara göre değerlendirilme yapıldı. Hastaların sağ ventrikül fonksiyonları mevcut bilgilerle özellikle de hareketi baz alınarak görsel olarak iyi, orta veya kötü şeklinde değerlendirildi. McConnel bulgusunun ve d-şekli sol ventrikül varlığına, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna pulmoner arter basıncına ve triküspit yetmezlik derecelerine bakıldı.

3.5 Biyokimyasal Veriler

Hastalara ait biyokimyasal veriler, ISO EN standardizasyonuna göre 15189 nolu akreditasyonu bulunan DEÜ Hastanesi merkez laboratuvarından elde edilmiştir.

3.6 Mortalitenin Belirlenmesi

Çalışma içindeki hastaların hastane içindeki ve hastane taburculuğundan sonra 3 yıl içindeki mortalitelerine bakıldı. Bunun için hastane işletim sistemindeki verilerde hastane içi mortaliteleri belirlendi. 3 yıl sonra 31 Aralık 2016 ya kadar hastaların Türkiye Cumhuriyeti kimlik numaraları ile internet ortamından Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS)' den bakılarak yaşayıp yaşamadıkları kontrol edildi. 3 yıllık süreç içerisindeki ölümleri tüm nedenlere bağlı ölümler grubunda toplandı.

3.7 İstatiksel Analiz

Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 istatistik programına kaydedildi. Kategorik değişkenlerin yüzdeleri, ölçümle elde edilen değerlerin ortalamaları, standart sapmaları gösterilmiştir. Bağımsız değişkenlere göre bağımlı değişkenlerin varlığının anlamlılığı ki-kare ve t testi ile çözümlenmiştir. Tek değişkenli çözümlemede anlamlı olarak bulunan bağımsız değişkenlere göre bağımlı değişkenin riskinin varlığını öngörmek için lojistik regresyon çözümlemesi kullanılmıştır. Çözümlemelerde 0.05'in altındaki p değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Verilere Ait Bulgular

Çalışmamıza 01 Ocak 2013 ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında DEÜTF hastanesi herhangi bir kliniğine veya polikliniğine başvuru yapmış PTE tanısı almış 88 (%44,2) erkek, 111 (%55,8) kadın olmak üzere toplam 199 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $67,81 \pm 15,9$ idi. Hastaların 152 (%76,4)'sinde HT, 68 (%34,2)'inde DM ve 49 (%24,6)' unda kanser öyküsü mevcuttu. Hastalara ait diğer temel klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 11 ve 12 'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların temel klinik özellikleri

	PTE hastaları (n=199)
Yaş	67,81±15,90
Erkek Cinsiyet (%)	88 (44,2)
Hipertansiyon (%)	152 (76,4)
Diyabetes Mellitus (%)	68 (34,2)
Sigara Öyküsü ¹ (%)	121 (60,8)
Kanser (%)	49 (24,6)

PTE: Pulmoner Tromboemboli,

¹ Aktif sigara içen ve bırakmış hastalar

Hastaların laboratuvar incelemelerinde hemoglobin, lökosit, d-dimer, crp, alt,ast,bun, kreatinin, troponin ve ck-mb değerlerine bakıldı (Tablo 12). Bu değerlerin arasında lökosit, d-dimer, crp, sedimentasyon ve troponin in ortalama değerleri yüksek olarak bulundu. Hemoglobinin ortalama değeri ise normal aralığın altında izlendi. Hiçbir laboratuvar değerinin ekgde fQRS olan hastalarda istatistik olarak anlamlılığa ulaşmadığı izlendi.

Tablo 12. Hastaların laboratuvar özellikleri

	PTE hastaları (n=199)
HBG ¹ (gr/dl)	11,8±1,91
WBC (x103/μL)	10,49±5,31
MPV ³ (fL)	8,53 ± 1,09
D-Dimer (mg/L FEU)	6,00 ± 8,94
CRP ⁴ (mg/l)	60,22 ± 69,36
ALT ⁵ (U/L)	36,25 ± 38,78
AST ⁶ (U/L)	44,45 ± 81,18
BUN ⁷ (mg/dl)	22,91 ± 16
Kreatinin (mg/dl)	1,01 ± 0,89
Sedimentasyon (mm/h)	43,48 ± 27,82
Troponin (ng/ml)	0,15 ± 0,48
CK-MB (ng/ml)	4,55 ± 11,42

¹ Hemoglobin
² Lökosit
³ Mean Platelet Volüm (Ortalama trombosit hacmi)
⁴ C-Reaktif Protein
⁵ Alanin transaminaz
⁶ Aspartat transaminaz
⁷ Kan-üre azotu

Çalışmaya alınan hastaların 33 (%16,6)' ü ana pulmoner arter tutulumlu, 68 (%34,2)' i lobar arter tutulumlu, 79 (%39,7)' u segmenter aretr tutulumlu ve 19 (%9,5)' u subsegmenter pulmoner arter tutulumlu idi. Hastaların 21 (%10,6)' ü trombolitik aldı (Tablo 13).

Tablo 13. PTE hastalarının anatomik sınıflaması

	PTE hastaları (n=199)
PTE anatomik lokalizasyonu	
Ana PTE (%)	33 (16,6)
Lober PTE	68 (34,2)
Segmenter PTE (%)	79 (39,7)
Subsegmenter PTE (%)	19 (9,5)
Akut PTE ¹ (%)	30 (15,1)
Trombolitik tedavi (%)	21 (10,6)

¹PTE zamanı akut başlangıçlı, hemodinamisi unstabil olan hastalar

Hastalar elektrokardiyografik olarak değerlendirildiğinde, 179 (%89,9)' u sinüs ritminde olduğu, 20 (%10,1) hastanın ise atriyal fibrilasyonda olduğu görüldü. EKG' sinde fQRS olan hastalar 111 (%55,8), olmayanlar ise 88 (%44,2) olarak bulundu. Ortalama kalp hızları 92,24±22,47 atım/dakika olarak hesaplandı. QRS süresinin ortalaması 93,42±13,09 msn bulundu.

Hastaların aynı zamanda ekokardiyografik verileri incelendi. Pulmoner arter basınçları ortalama 41,48±14,23 mmHg olarak hesaplandı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarının (LVEF) ortalama 56,82±5,8 saptandı. 20 (%10,1) hastanın ekokardiyografisinde sağ ventrikülünün görsel olarak fonksiyonları kötü olarak izlendi. %14,6 hastada McConnell bulgusunun olduğu ve %26,1 hastada da d-şekli sol ventrikül olduğu izlendi. Triküs pit yetmezliği %12,1 hastada ciddi olarak görüldü. Hastalara ait diğer elektrokardiyografik, ekokardiyografik özellikleri tablo 14 ve 15'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Hastaların Elektrokardiyografik verileri

	PTE hastaları (n=199)
Ortalama Kalp hızı	92,24±22,47
Ortalama QT süresi (msn)	391,66±46,38
Ortalama QRS süresi (msn)	93,42±13,09
Ortalama PR süresi ¹ (msn)	156,99±35
fQRS (%)	111 (55,8)
Sağ aks (%)	33 (16,6)
S1Q3T3 (%)	52 (26,1)
Ön yüz derivasyonlarda T negatifliği (%)	47 (23,6)

¹ PR süresini değerlendirirken atrial fibrilasyonu olan 20 hasta çıkarılmıştır.

4.2 Fragmente QRS İncelemesine Ait Bulgular

Klinik ve laboratuvar Özelliklere ait bulgular

Çalışmamızda toplam 111 (55,8) hastada fQRS tespit edildi. Fragmente QRS tespit edilen hastalarda yaş ortalaması 68,55±15,67 iken, fQRS tespit edilmeyen hastalarda ortalama yaş 66,88±16,23 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,462). HT, DM ve kanser görülme oranları açısından fQRS saptanan ve saptanmayan hastalarda anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla p=0,280, p=0,561, p=0,27).

Hastalara uygulanan tedavi stratejileri açısından karşılaştırıldığında, fQRS saptanan grupta trombolitik tedavi alanların oranı, fQRS saptanmayan grupta trombolitik tedavi alanlara göre istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşacak düzeyde yüksek bulundu (sırayla%15,3' e, %4,5, p=0,014).

Tablo 15. Hastaların Ekokardiyografik verileri

	PTE hastaları (n=199)
LVEF ¹ %	56,82±5,8
RV fonksiyonları (%)	
İyi	44,7
Orta	45,2
Kötü	10,1
PAB ² Ortalaması	41,48±14,23
McConnell (%)	29 (14,6)
D-şekli LV (%)	52 (26,1)
TY ³ (%)	
Hafif	41,7
Orta	46,2
Ciddi	12,1

¹ LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
² PAB: Pulmoner Arter Basıncı
³ TY: Triküspit Yetmezliği

Laboratuvar bulguları açısından incelendiğinde fQRS tespit edilen hastalarda ortalama lökosit düzeyi 10,9±5,4, fQRS saptanmayanlarda ise 9,8±5 olarak bulundu ve istatistik olarak anlamlılığa ulaşmadı. Aynı şekilde ortalama hemoglobin oranları da sırayla 11,37±1,96 ve 11,89±1,85 olduğu izlendi ve anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü. Fragmente QRS saptanan ve saptanmayan grupların klinik, laboratuvar, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik özellikleri tablo 16' te gösterilmiştir. Fragmente QRS saptanan hastalarda, akut PTE saptanan ve hemodinamisi unstabil olan hasta oranı %17,1, fQRS saptanmayanlarda ise bu oran %12,5 olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Elektrokardiyografik ve Görüntüleme Özelliklerine Ait Bulgular

Hastaların ritimleri açısından kıyas yapıldığında her iki grupta baskın ritmin sinüs ritmi olduğu ve fQRS saptanan grup ile saptanmayan grup arasında benzer özellikler olduğu

görüldü ($p=0,583$). Ortalama QRS süresi, fQRS saptanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak şekilde daha yüksek saptandı ($97,98\pm 12,04$ msn' ye karşın $87,67\pm 12,12$ msn; $p<0,001$). Pulmoner tromboemboli lokalizasyonu ve PTE zamanı (hemodinamiyi etkileyen akut olay ve kronik olay) açısından karşılaştırıldığında; fQRS saptanan hastalar ile fQRS saptanmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p değeri sırasıyla $0,135$ ve $0,366$).

Hastaların elektrokardiyografik verilerinin devamında, fQRS saptanan hastalarda sağ aks görülme oranı, fQRS saptanmayan gruba göre istatistiksel anlamlılığa ulaşacak düzeyde yüksek olduğu izlendi (sırasıyla $\%23,4, \%8$, $p=0,04$).

Hastalarda fQRS izlenen grupta elektrokardiyografide S1Q3T3 ve önyüzde T dalgasının negatif olmasının oranı fQRS saptanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşacak düzeyde yüksek saptandı (sayıları sırasıyla $\%32,4$ ve $\%31,5$ aynı zamanda p değeri sırasıyla $0,023$ ve $0,003$) (bakınız tablo 16). Hastaların PR süreleri incelenirken atriyal fibrilasyonu olan 20 hasta dışlanarak istatistik yapıldı ve fQRS saptanan grupta, saptanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha uzun ölçüldü ($162,49\pm 33,37$ msn'ye karşı; $149,88\pm 35,99$ msn, $p=0,017$).

Hastaların ekokardiyografik verilerine bakıldığında, sağ ventrikül fonksiyonlarının iyi ve kötü olup olmamasına göre fQRS saptanan grup ile saptanmayan grup arasında anlamlı bir fark olmadığı izlendi (bakınız tablo 16). Hastalarda fQRS saptanan grupta, saptanmayan gruba göre, McConnell bulgusunun varlığı istatistiksel anlamlılığa yakın olarak daha fazla saptandı ($\%18,9$ ile $\%9,1$ ve $p= 0,051$). LVEF, sol ventrikül d-şekli, PAB açısından ise fQRS saptanan ve saptanmayan hastalar arasında anlamlı farklılıklar görülmedi (sırayla p değerleri $0,460$, $0,105$ ve $0,160$ dir).

Tablo 16. Fragmente QRS saptanan ve saptanmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

	fQRS var (n=111)	fQRS yok (n=88)	p
Yaş	68,55±15,67	66,88±16,23	0,462
Cinsiyet E/K %	45/55	43,2/56,8	0,793
Hipertansiyon (%)	88 (79,3)	64 (72,7)	0,280
Diyabetes Mellitus (%)	36 (32,4)	32 (36,4)	0,561
Kanser (%)	24 (21,6)	25 (28,4)	0,270
HBG (gr/dl)	11,73±1,96	11,89±1,85	0,556
WBC (x10 ³ /μL)	10,97±5,46	9,88±5,09	0,152
Troponin (ng/ml)	0,17±0,51	0,13±0,44	0,507
CRP (mg/L)	55,35±59,53	66,36±79,99	0,267
Sedimentasyon	42,27±28,00	45,01±27,67	0,491
D-Dimer (mg/L)	6,12±9,22	5,85±8,62	0,832
BUN (mg/dl)	22,56±15,58	23,35±16,58	0,730
Kreatinin (mg/dl)	0,93±0,59	1,10±1,16	0,184
AST (U/L)	44,45±100,3	44,44±46,41	0,994
ALT (U/L)	35,89±40,16	36,70±37,19	0,884
Sinüs Ritmi (%)	101 (91)	78 (88,6)	0,583
Ortalama Kalp Hızı	92,94±21,62	91,36±23,6	0,625
PR süresi ¹	162,49±33,37	149,88±35,99	0,017
QT süresi	401,40±44,19	379,38±46,41	0,001
QRS süresi	97,98±12,04	87,67±12,12	<0,001
Sağ aks (%)	26 (23,4)	7 (8)	0,004
S1Q3T3 (%)	36 (32,4)	16 (18,2)	0,023
Ön yüzde T negatifliği (%)	35 (31,5)	12 (13,6)	0,003
RV ² fonksiyonları (%)			0,103
İyi	46 (41,4)	43 (48,9)	
Orta	50 (45)	40 (45,5)	
Kötü	15 (13,5)	5 (5,7)	
LVEF ³ (%)	57,09±5,83	56,48±5,78	0,460
PAB ⁴	42,75±15,96	39,89±11,59	0,160
McConnell (%)	21 (18,9)	8 (9,1)	0,051
D-şekli sol ventrikül (%)	34 (30,6)	18 (20,5)	0,105
TY ⁵ ciddiyeti (%)			0,059
Hafif	42 (50,6)	41 (49,4)	
Orta	51 (55,4)	41 (44,6)	
Ciddi	18 (75)	6 (25)	
Trombolitik	17 (15,3)	4 (4,5)	0,014
PTE anatomik lokalizasyon (%)			0,135
Ana PTE	24 (21,6)	9 (10,2)	
Lober PTE	37 (33,3)	31 (35,2)	
Segmenter PTE	42 (37,8)	37 (42)	
Subsegmenter PTE	8 (7,2)	11 (12,5)	
Akut PTE ⁶	19 (17,1)	11 (12,5)	0,366
Tüm nedenlere bağlı ölüm (%)	58 (52,3)	40 (45,5)	0,341
Hastane içi mortalite (%)	23 (20,7)	8 (9,1)	0,025

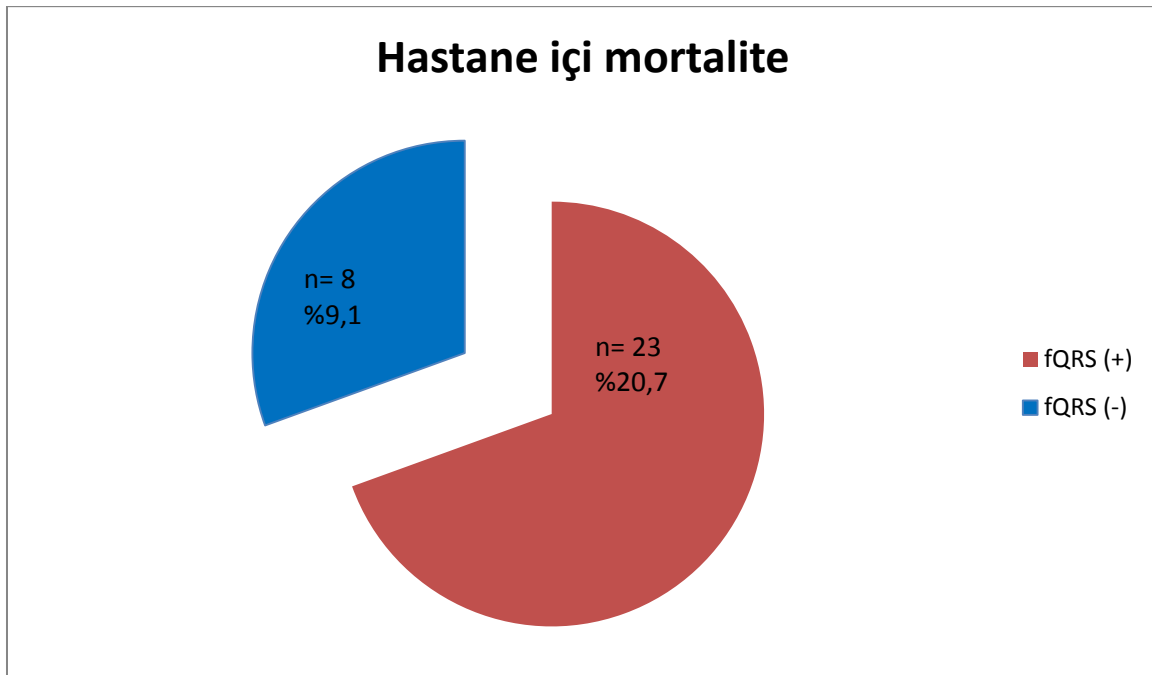
¹ Atriyal fibrilasyonu olan 20 hasta dışlandı. ² RV: Sağ ventrikül, ³ LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, ⁴ PAB: Pulmoner arter basıncı, ⁵ TY: Triküspit yetmezliği, ⁶ PTE zamanı akut başlangıcı, hemodinamisi unstable olan hastalar

4.3 Fragmente QRS' in Mortalite ile ilişkisi

Hastane İçi Mortaliteye Ait Bulgular

Çalışmaya alınan 199 hastanın 31' inde (%15,6) hastane içi mortalite gerçekleşti. Fragmente QRS saptanan hastaların 23' unde (%20,7) hastane içi mortalite gelişirken, fQRS saptanmayan hastaların 8' inde (%9,1) hastane içi mortalite gerçekleşti. Fragmente QRS saptanan grupta, saptanmayan gruba göre hastane içi mortalite istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksek oranda saptandı ($p=0,025$). Fragmente QRS varlığı ve hastane içi mortalite ile ilişkili veriler grafik 1' de verilmiştir.

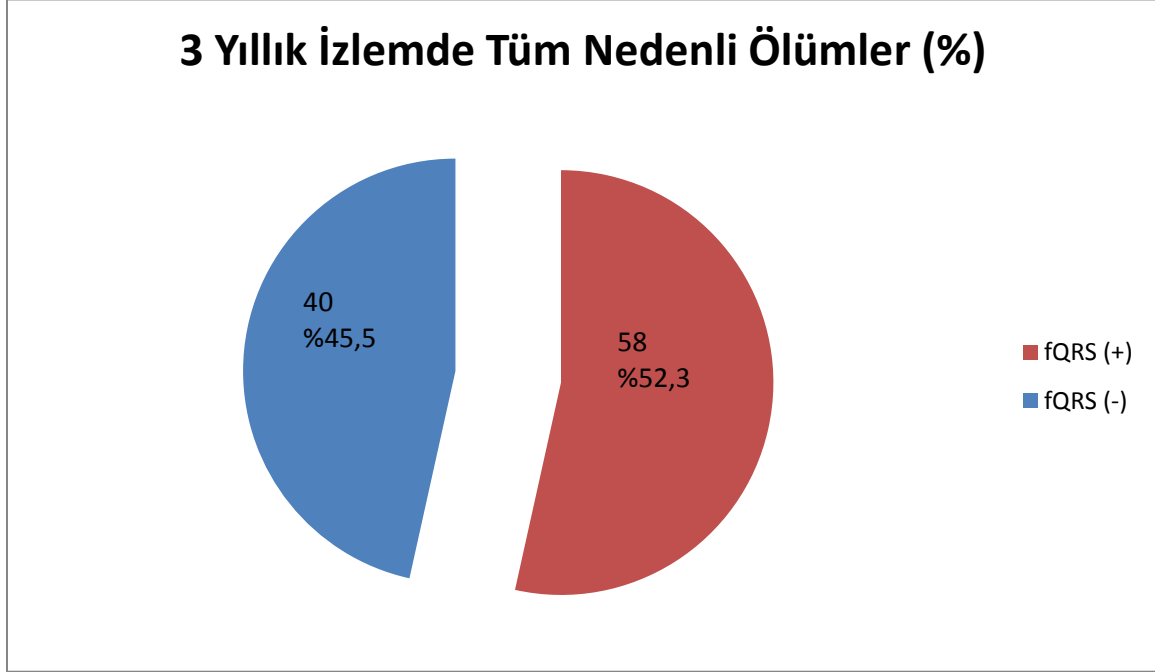
Grafik 1. Fragmente QRS varlığı ile hastane içi mortalite arasındaki ilişki ($p=0,025$)



Tüm Nedenli lmlere Ait Bulgular

Çalışmaya alınan 199 hastanın 98' inde (%49,2) 3 yıllık takip içerisinde mortalite görüldü. Fragmente QRS saptanan hastaların 58' inde (%52,3) 3 yıllık izlemde ölüm gerçekleşirken, fQRS görülmeyen grupta 40 hasta (%45,5) takip sırasında mortalite izlendi. Fragmente QRS saptanan grupta tüm nedenli ölümler açısından istatistiksel açıdan anlamlılığa ulaşmadığı görüldü ($p=0,341$). Fragmente QRS ve tüm nedenli ölümler arasındaki veriler grafik 2' de verilmiştir.

Grafik 2. Fragmante QRS varlığı ile 3 yıllık takipte tüm nedenli ölümler arasındaki ilişki (p=0,341)



Bu bulgular ışığında, fQRS' in hastane içi mortalitesi istatistiksel olarak anlamlı dereceye ulaşması sonrası hastada yaş, sağ ventrikül fonksiyonları, McConnel varlığı, d-şekli sol ventrikül, tedavide litik alması, PTE zamanı ve triküspit yetmezliği gibi durumlar için düzeltmeler yaparak regresyon analizi yapıldı. Yapılan analizde düzeltmeler sonrası fQRS' in hastane içi mortalitede istatistiksel olarak anlamlılığı kayboldu. Yapılan regresyon analizi tablo 17' da gösterilmiştir.

Tablo 17. Regresyon analizi

	P değeri
Yaş	0,037
F QRS	0,204
Sağ ventrikül fonksiyonları	0,851
McConnel	0,455
D-shape	0,480
Tedavi stratejisi	0,999
PTE zamanı	0,999
Triküspit yetmezlik derecesi	0,262

P<0,05 değerler anlamlı kabul edilmiştir.

5. TARTIŞMA

On iki derivasyonlu EKG non invaziv, ucuz, hızlı ve kolay ulaşılabilir olması nedeni ile pulmoner tromboembolide erken elde edilebilecek tetkikler arasındadır. Zaten nonspesifik belirti ve bulgularla karşımıza çıkan PTE hastalarının ayırıcı tanısında da EKG yardımcı olacak tetkiklerin başında gelmektedir. PTE' den şüphe edilen hastalarda elde edilecek EKG'lerinin ayrıntılı değerlendirilmesi ile hastanın PTE olma ihtimalini kuvvetlendirebilir ve belki de kısa vadede ve uzun vadede mortalite üzerine yorum yapılabilir. Bakılacak parametrelerden en iyi bilinenler ve geçmişten günümüze en sık kullanılanlar; sinüs taşikardisi varlığı, S1Q3T3, sağ aks, ön yüz derivasyonlarda T dalgası negatifliği, p pulmonale ve sağ dal bloğudur. Son yıllarda bazı yeni EKG parametrelerinin riskli hastaları göstermede kullanılabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. Bu yeni EKG parametreleri aslında başlangıçta kardiyak kökenli hastalıklar için araştırılsa da PTE gibi sıklıkla indirek yoldan, nadiren de direk yoldan kardiyak etkilere yol açabilmesi nedeniyle PTE hastalarında da risk öngördürmede kullanılıp kullanılmayacağı araştırma aşamasındadır ve veriler henüz net değildir. QRS dalgasının intraventriküler ileti defektini çağrıştıran çentiklenmiş görünümü [Fragmante QRS (fQRS)] PTE' si olan riskli hastaları belirlemede önemli olabileceği üzerine düşünceler mevcuttur. Ancak bu veri kanıtlanabilmiş değildir. Hem akut hem de kronik PTE hastalarında fQRS' in mortaliteleri üzerine literatürde veri yoktur. Çalışmamızın amacı PTE hastalığı olanların hastane başvurusundaki (yeni tanı veya kronik dönemde) elektrokardiyografilerini inceleyerek fQRS saptanan hastaların klinik, elektrokardiyografik, ekokardiyografik ve anjiyografik bulgularla karşılaştırmak ve bu şekilde mortalite riski üzerine öngördürücü değeri olup olmadığını saptamaktır.

Çalışmamıza alınan hastaların %55,8' inde (111 hastada) fQRS tespit edildi. Fragmante QRS' in literatürde akut ve kronik tüm PTE' si olan hastalarda tam olarak sıklığı bilinmemektedir. Cetin MS ve arkadaşlarının (148) akut PTE üzerine yapmış olduğu bir çalışmada %15 civarında fQRS sıklığı gösterilmiştir. Sadece V1 derivasyonunda fragmatasyon bakılan Piotr Kukla ve arkadaşlarının (149) yapmış olduğu bir başka çalışmada ise gene akut PTE hastalarında %9,8 oranında sıklık izlenmiştir. Ancak bu iki çalışmadan farklı olarak bizim hasta grubumuzda kronik hastaların varlığı bu sıklığı arttırdığını düşünüyoruz. İlk çalışmada Fragmante QRS olan hastalar fQRS olmayan hastalar ile karşılaştırıldıklarında saptadığımız ana bulgular şu şekilde özetlenebilir; laboratuvar açısından incelendiğinde fQRS bulunan hastalarda lökosit sayısı daha yüksek, hemoglobin, CRP ve sedimentasyon değerleri daha düşük olarak saptandı. Bu parametreler istatistik olarak anlamlı

değerlere ulaşmadı. Bu bakımdan bu parametrelerin fQRS ile ilişkisinin olmadığı saptandı. Aynı zamanda troponin ve d-dimer gibi laboratuvar değerleri de fQRS saptanan grupta, saptanmayan gruba göre daha yüksek saptanmasına rağmen istatistik olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı görüldü.

Kliniğinde HT, DM ve kanser gibi ek hastalığı olanlara bakıldığında fQRS' i olan grupta HT' nun daha fazla sıklıkta ancak DM ve kanserin fQRS' i olan grupta daha az sıklıkta olduğu izlendi. Bu parametrelerin de fQRS ile ilişkisi görülmemiştir.

Elektrokardiyografik ve anjiyografik bulgular açısından incelendiğinde fQRS saptanan hastalarda QRS, PR, QT sürelerinin daha uzun, sağ aks, S1Q3T3 ve önyüzde T dalga negatifliğinin görülme sıklığının daha fazla olduğu izlendi. PTE lokalizasyonu ile fQRS saptanan hastalarda herhangi bir ilişki olmadığı görüldü. Bu bulguları Cetin MS ve arkadaşlarının (148) yapmış olduğu çalışmayla kıyaslayınca sağ aks ve S1Q3T3 bulgularının fQRS' i olan grupta daha fazla olmasının benzer olduğu ancak; PR, QRS ve QT sürelerinin bu çalışmada daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı görülüyor. Bu noktada bu çalışmada fQRS' i değerlendirirken QRS süresinin 120' nin üzerinde olması dışlayıcı bir kriter olarak alınmadığı ve farklılıkların buradan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Ekokardiyografik ve anjiyografik görüntülerdeki incelemelerimiz sonrası fQRS' i olan grupta sağ ventrikül fonksiyonlarının daha kötü, ortalama pulmoner arter basınçlarının daha yüksek, McConnell ve d-şekli sol ventrikül bulgularının varlığının daha fazla olduğu görülmesine rağmen hiçbiri istatistik olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Fragmente QRS saptanan grupla saptanmayan grup arasında sol ventrikül fonksiyonları da benzer çıkmıştır. Bu bulguları kıyaslayabileceğimiz bir çalışma henüz yoktur. Ancak kısıtlılıkları da olsa benzer bir çalışmaya baktığımızda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve pulmoner arter basınçlarının benzer şekilde olduğu Cetin MS ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada izlenmiştir (149). Ancak bu çalışmada QRS in 120 msn'in üzerinde olmasının dışlanmaması bilgisini de göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Fragmente QRS saptanan ve saptanmayan grup arasında PTE lokalizasyonu arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. Bu da fQRS' in anatomik lokalizasyon hakkında öngördürücü değerinin olmadığını düşündürmektedir. Ancak tedavi grubunda fQRS saptanan grubun anlamlı şekilde daha çok trombolitik tedavi aldığı görüldü. Her ne kadar iki grupta az sayıda hasta olsa da (sırasıyla 17 (%15,3)'e karşılık 4 (%4,5)) fQRS' i olan grubun hemodinamik stabilitesinin daha az olduğu ve anlamlı şekilde daha çok trombolitik tedaviye ihtiyaç duyduğu görüldü. Literatürdeki benzer olan tek çalışmada da fQRS' i olan grubun daha çok trombolitik tedavi aldığı izlenmiştir (149).

Fragmante QRS varlığının mortalite dâhil istenmeyen kardiyak olayları arttırdığına dair birçok çalışma mevcuttur (151,152). Ancak pulmoner emboli üzerine literatürde az sayıda yayınlanmış çalışma mevcuttur ve bunların hepsi akut pulmoner emboli üzerinedir. Cetin MS ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastane içi mortalite, hastane içi yan etki ve yaklaşık olarak 24 ay izlemde tüm nedenli ölümler fQRS saptanan hasta grubunda anlamlı olarak fazla olduğu izlendi. Gene 186 akut pulmoner emboli hastasının alındığı bir başka çalışmada hastane içi ölüm ve uzun dönem mortalitede tüm nedenli ölümler açısından fQRS saptanan grupta anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi (153). Bizim çalışmamızda hastane içi mortalite ve 3 yıllık takip sonrası tüm nedenli ölümler değerlendirildi. Çalışmamızda fQRS saptanan hastalardaki hastane içi mortalite %20,7 iken, fQRS saptanmayan hastalardaki hastane içi mortalite %9,1 olarak tespit edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,025$). Hastane taburculuğundan sonra hastalar 3 yıl izlendi ve mortalite oranlarına bakıldı. 3 yıllık izlem sırasında 199 hastanın 98' inde (%49,2) mortalite görüldü. Fragamante QRS saptanan grupla saptanmayan grup arasında kıyas edilince saptanan grupta mortalite oranı daha yüksek saptanmasına rağmen arasında anlamlılığa ulaşmadığı izlendi. (sırasıyla %52,3 ve %45,5 ve p değeri= 0,341). Literatürde az sayıda olan yayınlardan Cetin MS ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama 24 ay izlendikleri, Mustafa AT ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ortalama 22 ay takip edildikleri izlenmiştir (149,153). Bizim çalışmamızda ise uzun dönem mortalitelerinde hastalar 36 ay takip edilmiştir. Elde edilen farklılık çalışmamızda alınan hasta popülasyonunun daha uzun dönem takibe bırakılmasına ve alınan hasta grubunun sadece akut hastaların alınmamasına bağlanabilir.

Hastane içi mortalitede anlamlı olduğu izlenen fQRS bulgusu istatistiksel olarak regresyon analizi ile incelendi ve yaş, sağ ventrikül fonksiyonları, McConnel varlığı, d-şekli sol ventrikül, tedavide litik alması, PTE zamanı ve triküspit yetmezliği gibi durumlar için düzeltmeler yaparak regresyon analizi yapıldı. Bu analiz ile fQRS' in hastane içi mortalitede istatistiksel olarak anlamlılığı kayboldu ve bu anlamda sadece yaşın etkili olduğu görüldü.

6. ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI

Çalışma grubumuza dahil ettiğimiz hastalar tek merkezden toplanabilmiştir. Bu bakımdan çok merkezli olmaması çalışmanın kısıtlılıklarından sayılabilir. Hastaların analizlerinde 3 yıllık izlemlerinde sadece mortalitelerine bakılmış olup major kardiyovasküler yan etki (MACE) oranlarına dosyalarından ulaşamadığı için bakılamamıştır.

7. Sonuç

Pulmoner emboli, gelişen teknolojiye ve yeniliklere rağmen hala tanısında büyük zorlukların yaşandığı bir klinik tablodur. Teknolojinin her alanda hızla ilerlediği günümüzde 12 derivasyonlu EKG hali hazırda pulmoner emboli tanısı ve ayırıcı tanısı için ilk, en önemli ve ucuz bir tetkik olmaya devam etmektedir. Dikkatli ve ayrıntılı bir değerlendirme ile yüzey EKG’de fQRS diğer pulmoner embolide saptanabilen bulgular gibi kolayca saptanabilir. Pulmoner emboli tanısı konan hastalarda, yüzey EKG’ de fQRS varlığı hastaların hastane içi mortalitelerinde daha büyük riske sahip olduklarını klinisyene göstermede yardımcı olmaktadır. Buna ek olarak fQRS’ i olan hasta grubunun tedavi seçiminde daha çok trombolitik tedaviye ihtiyaç duyduğu göz ardı edilmemelidir. Fragmente QRS varlığının klinik, ekokardiyografik ve anjiyografik bulgularla ilişkisini inceleyen ve hastane içi mortalite ile uzun dönem takiplerini araştıran yeni, daha geniş çalışmalar bulgularımızı destekleyebileceğini düşünüyoruz.

8. KAYNAKLAR

1- Segal JB, Eng J, Janckes MW, Tamariz LJ, Bolger DT, Krishnan JA, et al. Diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Agency for Healthcare Research and Quality Publication No. 03-E016,2003:1-169.

2- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:370-372.

3- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756-764

4- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-619.

5- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.

6- Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002;162:1182-9.

7- Pomero F, Fenoglio L, Melchio R, Serraino C. Incidence and diagnosis of pulmonary embolism in Northern Italy: A population based study. *Eur J Intern Med* 2013;24:77-8

8- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al.; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2010 update: a report from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2010;121:e260]. *Circulation*. 2010;121: e46–e215.

9- Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259-70.

10- Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007;131:517-23.

11- Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19-25.

12- Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Varfarin optimal duration Italian trial investigators. *N Engl J Med* 2001;345:165-9.

13- Cooper WJ, Groce III J. Advances in the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Consult Pharm* 2001;16(suppl D):7-17.

14- Arseven O, Sevinç C, Alatafl F, Ekim N, Erkan L, Fındık S ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşım Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10(Ek 11):1-46

15- 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;135:98-107

16- 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;159:864-71

17- Das MK, Khan B, Jacob S, et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2006;113:2495-501

18- Das MK, Michael MA, Suradi H, et al. Usefulness of Fragmented QRS on a 12-Lead Electrocardiogram in Acute Coronary Syndrome for Predicting Mortality. Am J Cardiol. 2009;104(12):1631-7

19- Das MK, Suradi H, Maskoun W, et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2008;1:258–68

20- Craig Feied. Thromboembolism, Emergency Medicine, Concepts and Clinical Practice, Rosen and Barkin, Fourth Edition, Chapter 107, s 1773, 1998

21- Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006;144:157–164

22- Johansson M, Johansson L, Lind M. Incidence of venous thromboembolism in northern Sweden (VEINS): a population based study. *Thromb J* 2014;12:6.

23- Cosmi B, Nijkeuter M, Valentino M, Huisman MV, Barozzi L, Palareti G. Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2011;6(6):521–528

24- Ulusal venöz tromboembolizm profilaksi ve tedavi kılavuzu 2010; 21

25- Devecioğlu Ö, Dündar S, Demir M, Karadoğan İ (Eds). Tromboz El Kitabı. Türk Hematoloji Derneği Yayınları 2004, Ankara.

26- Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2006;166(2):169–175

27- Laporte S, Mismetti P, De'coustus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the

Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117(13):1711–1716

28- Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, Dainelli A, Giuntini C. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)* 2006;85(5): 253–262.

29- Keenan CR, White RH. The effects of race/ethnicity and sex on the risk of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13(5): 377-83.

30- Dentali F, Manfredi R, Ageno W. Seasonal variability of venous thromboembolism. *Cur Opin in Pulm Med* 2009;15:403-7.

31- Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age and gender specific familial risks for venous thromboembolism: A nationwide epidemiological study based on hospitalization in Sweden. *Circulation* 2011;124:1012-20.

32- Sorensen HT, Riis AH, Diaz LJ, et al. Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *J Thromb Hameost* 2011;9:320-4.

33- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-8.

34- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245-8

35- Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014;123(12):1794–1801.

36- Fitts WT Jr, Lehr HB, Bitner RL, et al; An analysis of 950 fatal injuries. *Surgery*. 1964 Oct;56:663-8.

- 37- Dalen JE. Pulmonary Embolism: What have we learned since Virchow? Natural History, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002;122:1440-56
- 38- Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, et al. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest* 2005;128:2576-80.
- 39- Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness. *Arch Intern Med* 2004;164:963-8.
- 40- Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation* 2010;121(19):2146–2150.
- 41- Stuijver DJF, Zaane B, Feelders RA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: A multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3525-32.
- 42- Lin HC, Yang LY, Kang JH. Increased risk of pulmonary embolism among patients with hyperthyroidism: 5 year follow-up study. *J Thromb Haemost* 2010;8:2176-81.
- 43- Akgun M, Meral M, Onbas O, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with COPD exacerbation with or without venous thromboembolism. *Respiration* 2006;73:428-33.
- 44- Piccioli A, Falanga A, Baccaglioni U, et al. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Haemost* 2006;32:694-9.
- 45- Walker AJ, Card TR, West J, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - A cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013;49:1404-13.

- 46- Shinagare AB, Guo M, Hatabu H, et al. Incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center. *Cancer* 2011;117:3860-6.
- 47- Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *PlosMed* 2012;9:e1001275.
- 48- Connolly GC, Dalal M, Lin J, Khorana AA. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2012;78:253-8.
- 49- Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21:1301-36.
- 50- Johannesdottir SA, Horvath-Puho E, Dekkers OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: A nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med* 2013;173:743-52.
- 51- Agarwal V, Phung OJ, Tongbram V, et al. Statin use and the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2010;64:1375-83.
- 52- Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, et al. Acute infections and venous thromboembolism. *J Intern Med* 2012;271:608-18.
- 53- Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33(Suppl 10):S294-S300.
- 54- Sultan AA, West J, Tata LJ, et al. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. *BMJ* 2013;347:f6099.
- 55- Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Socioeconomic and occupational risk factors for venous thromboembolism in Sweden: A nationwide epidemiological study. *Thromb Res* 2012;129:577-82.

56- Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, Hansen JB. Emotional states and future risk of venous thromboembolism: The Tromso Study. *Thromb Haemost* 2012;107:485- 93.

57- Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003 Mar 1;101(5):1827-32. Epub 2002 Oct 3.

58- 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;58:470-84

59- Ateş A, Duzgun N, Ulu A, et al. Factor V gene (1691A and 4070G) and prothrombin gene 20210A mutations in patients with Behçet's disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:157-63.

60- Gurgey A, Unal S, Okur H, et al. Prothrombin G20210A mutation in Turkish children with thrombosis and the frequency of prothrombin C20209T. *Pediatric Hematology and Oncology* 2005;22:309-14.

61- Kalkanli S, Ayyildiz O, Tiftik N, et al. Factor V Leiden mutation in venous thrombosis in southeast Turkey. *Angiology* 2006;57:193-6.

62- Okumus G, Kiyan E, Arseven O, et al. Hereditary thrombophilic risk factors and venous thromboembolism in Istanbul, Turkey: The role in different clinical manifestations of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;14:168- 73.

63- Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003;89:493-8.

64- McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28(3):288–294

65- Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291(4):H1731–H1737.

66- Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011; 1(3):365–376.

67- Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism [see comments]. *Circulation* 1998;97(19):1946–1951.

68- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.

69- 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). *J Am Coll Cardiol* 2011;57(6):700–706.

70- Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112(4): 974–979.

71- Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;25(5):843–848.

72- Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25:243-51.

73- Özsu S, Özlü T, Bülbül Y. Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2009;57:466-82.

74- Dursun AB, Güven SF, Saka D, ve ark. Klinik pratikte pulmoner tromboemboliye yaklaşım. *Tuberk Toraks* 2001;49:464-70.

75- Erbaycu AE, Tuksavul F, Uçar H, Güçlü SZ. Kırk dokuz pulmoner emboli olgusunun retrospektif değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2004;18:113-8.

76- Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, et al. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *Eur Heart Acute Cardiovasc Care* 2014;2:1-6.

77- Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.

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

79- Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, et al. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2004;44:503-10.

80- Kruij MJ, Söhne M, Nijketer M, et al. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Intern Med* 2006;260:459-66.

81- Abul Y, Ozsu S, Karakurt S, et al. Prediction of right ventricular dysfunction from radiographic estimates of right descending pulmonary artery in hemodynamically stable pulmonary embolism patients. *Cardiol J* 2013;20:184-9.

82- McGinn S, White PD. Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism. *JAMA*, 1935; 104; 1473-1480.

83- The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation*. 1973 Apr;47(2 Suppl):II1-108.

84- Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, et al; QR in V1--an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(12):1113-9.

85- Soheir SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2878-87.

86- Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, et al. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1491-8.

87- Mayo JR, Remy-Jardin MR, Müller NL, et al. Pulmonary embolism: Prospective comparison of spiral CT with ventilation perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997;205:447-52.

88- 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;29:2276-315.

89- Loud PA, Katz DS, Bruce DA, et al. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. *Radiology* 2001;219:498-502.

90- PIOPED Investigators, Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990 May 23-30;263(20):2753-9.

91- Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990;97:23-6.

92- 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;152:434-43.

93- Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2002 May 7;136(9):691-700.

94- Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1995;16: 534-8.

95- McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, et al; Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1996 Aug 15;78(4):469-73.

96- 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;210:689-91.

97- Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003;123: 1947-52.

98- Giannitsis E, Müller-Bardoff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211-7.

99- Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta analysis. *Circulation* 2007;116:427-33.

100- Wood KE, Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002 Mar;121(3):877-905.

101- Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005;99(3):381–388.

102- Schrader R. Contrast-material induced renal failure; an overview, *J Interv Cardiol*, 2005;18;427-433.

103- Roy PM, Colombet I, Durieux P, et al; Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*. 2005 Jul 30;331(7511):259.

104- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999 Apr 24;353(9162):1386-9.

105- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):7S-47S.

106- Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. PEITHO Study. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.

107- Konstantinides S, 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;35:3033-69.

108- Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479-86.

109- Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al: Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 1992 Aug;152(8):1589-95.

110- Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al: The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993 Nov 1;119(9):874-81.

111- Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, et al: Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins. A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1995 Mar 27;155(6):601-7.

112- Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al; Subcutaneous Fondaparinux versus Intravenous Unfractionated Heparin in the Initial Treatment of Pulmonary Embolism, *N Engl J Med*, 2003; 349:1695-1702.

113- The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010 Dec 23;363:2499-510.

114- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-MEDY trial investigators. RE-SONATE trial investigators. Extended use of dabigatran, warfarin or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.

115- Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003;24:73-91.

116- Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-22.

117- Emmerich J, Meyer G, Decousus H, Agnelli G. Role of fibrinolysis and interventional therapy for acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006;96:251-7.

118- A National Cooperative Study. The Urokinase Pulmonary Embolism Trial. *Circulation* 1973;47(Suppl 2):1-108.

119- Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577.

120- Kearon C, Kahn SR, Agnelli K, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454-545.

121- Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for patients with pulmonary embolism who are hemodynamically stable but have right ventricular dysfunction. *Arch Intern Med* 2005;165:2197-9.

122- Kearon C, Kahn SR, Agnelli K, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454-545.

123- Meneveau, N, Schiele, F, Metz, D, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: Immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1057-63.

124- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e419S-e494S.

125- Dong B, Jirong Y, Liu G, Wang Q, Wu T. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004437.

126- PEITHO pulmonary embolism thrombolysis study. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00639743>. Accessed January 12, 2013.

127- He C, Von Segesser LK, Kappetein PA, et al. Acute pulmonary embolectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1087-95.

128- Myers PO, Bounameaux H, Panos A, et al. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest* 2010;137:164-70.

129- Siablis D, Karnabatidis D, Katsanos K, et al. Angiojet rheolytic thrombectomy versus local intrapulmonary thrombolysis in massive pulmonary embolism: a retrospective data analysis. *J Endovasc Ther* 2005;12:206-14.

130- Kuo W, Gould M, Louie J, et al. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:1431-40.

131- Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2014;35:758-64.

132- Kaymaz C, Öztürk S, Akbal Ö, Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis in High-Risk and Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: Results From a Single-Center Cohort. *Angiology*. 2016 Aug 1. pii: 0003319716661446

133- Rajasekhar A, Streiff MB. Vena cava filters for management of venous thromboembolism: a clinical review. *Blood Rev* 2013;27:225-41.

134- Imberti D, Dentali F, Ageno W, et al. Evidence and clinical judgment: vena cava filters. *Thromb Haemost* 2014;111:618-24.

135- Streiff MB. Vena caval filters: A comprehensive review. *Blood* 2000;95:3669-77.

136- Girard P, Stern JB, Parent F. Medical literature and vena cava filters: so far so weak. *Chest* 2002;122:963-7.

137- Barbagelata A, Califf RM, Sgarbossa EB, et al: Thrombolysis and Q wave versus non-Q wave first acute myocardial infarction: a GUSTO-I substudy Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(4):770-7.

138- Braunwald E, Zipes DB, Libby P, Bonow RO (eds). Braunwald's heart Elsevier's Health Sciences Co. Philadelphia USA 2005:107-51.

139- Mahenthiran J, Khan BR, Sawada SG, Das et al. Fragmented QRS complexes not typical of a bundle branch block: a marker of greater myocardial perfusion tomography abnormalities in coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(3):347-53.

140- Ari H, Cetinkaya S, Ari S, et al. The prognostic significance of a fragmented QRS complex after primary percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels* 2012 Jan;27(1):20-8

141- Michael MA, EL Masry H, Das MK: Electrocardiographic Signs of Remote Myocardial Infarction Progress in Cardiovascular Diseases, Vol. 50, No. 3 (November/December), 2007: pp 198-208.

142- El-Sherif N. The rsR pattern in left surface leads in ventricular aneurysm. *Br Heart J*. 1970;32:440-8.

143- Flowers NC, Horan LG, Thomas JR, et al. The anatomic basis for high-frequency components in the electrocardiogram. *Circulation*. 1969; 39:531-9.

144- Homsy M, Alsayed L, Das MK, et al. Fragmented QRS complexes on a 12-lead ECG is a marker of greater myocardial scarring related to noncoronary artery diseases by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (10S):A140.

145- Michael MA, Das MK: Fragmented QRS (fQRS) on 12-lead EKG is a predictor of arrhythmic events and mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm* Vol 3, No 5, May Supplement;S103; Abstract No 50-2. 3 (2006) S103.

146- Morita H, Kusano KF, Miura D, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*. 2008;118(17):1697-704.

147- Peters S, Trümmel M, Koehler B:QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2008;5(10):1417-21.

148- Yuce M, Davutoglu V, Ozbala B, et al. Fragmented QRS is predictive of myocardial dysfunction, pulmonary hypertension and severity in mitral stenosis. *Tohoku J Exp Med*. 2010;220(4):279-83.

149- Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Arisoy F, et al. Fragmented QRS Complex Predicts In-Hospital Adverse Events and Long-Term Mortality in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015;00(0):1–9.

150- Piotr Kukla MD PhD, William F. McIntyre MD, Kamil Fijorek, et al; Electrocardiographic abnormalities in patients with acute pulmonary embolism complicated by cardiogenic shock, *American Journal of Emergency Medicine* 32 (2014) 507–510.

151- Das MK, Saha C, El Masry H, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2007;4:1385–92.

152- Pietrasik G, Goldenberg I, Zdzienicka J, et al. Prognostic significance of fragmented QRS complex for predicting the risk of recurrent cardiac events inpatients with Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;100:583–6.

153- Mustafa AT, Kazım SÖ, Mehmet K, et al; Significance of Fragmented QRS Complex as a New Prognostic Marker in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *The American Journal of Cardiology*, March 16, 2015Volume 115, Supplement 1, Page S91.