



T.C.  
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
DR SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR  
CERRAHİSİ EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KARDİYOLOJİ KLİNİğİ

**ORTA DÜŞÜK VE ORTA YÜKSEK RİSKLİ  
PULMONER EMBOLİDE TROMBOLİTİK TEDAVİNİN  
HASTANE İÇİ SAğKALIMA ETKİSİ**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**DR. EDİBE BETÜL BÖRKLÜ**

**İSTANBUL – 2017**





T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
DR SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR  
CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

**ORTA DÜŞÜK VE ORTA YÜKSEK RİSKLİ  
PULMONER EMBOLİDE TROMBOLİTİK TEDAVİNİN  
HASTANE İÇİ SAĞKALIMA ETKİSİ**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**DR. EDİBE BETÜL BÖRKLÜ**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ÖMER KOZAN**

**İSTANBUL – 2017**

## ÖNSÖZ

Türkiye’de Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisinin kurulması ve gelişmesinde büyük emeği olan, hastanemizin kurucusu, merhum Prof. Dr. Siyami Ersek Hocamızı rahmet ve saygıyla anıyorum.

Hastane yöneticimiz Doç. Dr. Cevdet Uğur Koçoğulları’na

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde uzmanlık ihtisasım boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ömer Kozan’a

Tezimin yazım aşamasında bana yardım eden, kardiyooloji eğitimim de bana büyük emeği olan Doç. Dr. Tolga Sinan Güvenç’e

Kardiyooloji eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, eğitmenlerimiz Prof.Dr. Ahmet Taha Alper, Prof.Dr. Ayşe Emre, Prof.Dr. Sait Terzi, Doç.Dr. Kadir Gürkan, Doç.Dr. Kemal Yeşilçimen, Doç.Dr. Neşe Çam, Doç.Dr. Osman Bolca, Doç.Dr. Mehmet Eren, Doç.Dr. Şennur Ünal Dayı, Doç.Dr. Barış Güngör, Doç.Dr. Hülya Kaşıkçıoğlu, Doç.Dr. Nazmiye Özbilgin, Uzm. Dr. Hasan Sunay’a,

Başta Doç. Dr. Özlem Yıldırım Türk olmak üzere tüm başasistan ve uzmanlarımıza,

Değerli tecrübeler kazanmama yardım eden, her türlü desteğini esirgemeyen Prof.Dr. Murat Demirtaş’a

Kalp Damar Cerrahisi, Göğüs Cerrahisi, Anesteziyoloji ve Radyoloji Öğretim Üyeleri’ne başasistan, uzman ve asistanlarına,

Uzmanlık ihtisasım boyunca beraber çalışmış olduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma, tüm hemşire ve sağlık çalışanlarına,

Hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak bana destek olan, kendilerinden güç ve sevgi aldığım sevgili aileme,

Sonsuz teşekkür ederim...

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Pulmoner Emboli Epidemiyolojisi .....	2
2.2 Pulmoner Emboli Patofizyolojisi.....	2
2.3 Venöz Tromboemboli Risk Faktörleri.....	3
2.4 Pulmoner Emboli Tanısı .....	5
2.4.1.Klinik.....	5
2.4.2 D-dimer testi.....	8
2.4.3 Görüntüleme yöntemleri.....	9
2.4.3.a Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi .....	9
2.4.3.b Ventilasyon / Perfüzyon sintigrafisi.....	9
2.4.3.c Manyetik rezonans anjiyografi.....	10
2.4.3.d Ekokardiyografi.....	10
2.4.3.e Pulmoner anjiyografi.....	11
2.4.3.f Kompresyon venöz ultrasonografi.....	12
2.4.4 Klinik, D-dimer testi ve görüntüleme yöntemlerinin yorumlanması....	12
2.4.5 Gebelerde pulmoner emboli tanısı.....	16
2.5. Prognoz.....	16
2.6. Tedavi.....	20
2.6.1 Hemodinamik destek.....	20
2.6.2 Antikoagülasyon.....	21
2.6.2.a Parenteral antikoagülasyon .....	21
2.6.2.b Oral antikoagülasyon.....	23

2.6.2.b.1 K vitamini antagonistleri.....	23
2.6.2.b.2 Yeni oral antikoagulanlar.....	23
2.6.2.b.2.a Dabigatran.....	24
2.6.2.b.2.b Rivaroksaban.....	24
2.6.2.b.2.c. Apiksaban.....	24
2.6.2.b.2.d. Edoksaban.....	25
2.6.3 Trombolitik tedavi.....	25
2.6.4 Cerrahi embolektomi.....	27
2.6.5 Perkütan kateter aracılı tedavi.....	27
2.6.6 Vena kava filtresi.....	28
2.6.7 Tedavi planı.....	28
2.6.7.a Masif pulmoner embolide tedavi.....	29
2.6.7.b Submasif pulmoner embolide tedavi.....	29
2.6.7.c Ayaktan tedavi.....	30
2.7.Antikoagülasyon Süresi ve Rekürrens.....	30
2.8.Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon.....	32
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>33</b>
3.1.İstatiksel İncelemeler.....	34
3.2.Kısıtlılıklar.....	34
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>35</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>55</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>61</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>62</b>

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1: VTE Risk Faktörleri.....	5
Tablo 2: Wells Klinik Olasılık Skorlaması.....	7
Tablo 3: Geneva Klinik Olasılık Skorlaması .....	8
Tablo 4: Pulmoner Embolide Ekokardiyografi Bulguları.....	11
Tablo 5: Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi (PESİ).....	18
Tablo 6: Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi (sPESİ).....	18
Tablo 7: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin 'Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na Göre Mortalite Risk Sınıflaması .....	19
Tablo 8: Fondaparinux ve DMAH'ların Terapötik Dozları.....	22
Tablo 9: Trombolitik Tedavi Kontraendikasyonları.....	25
Tablo 10: Trombolitik Ajanlar Ve Tedavi Rejimleri .....	26
Tablo 11: Mortalite Risk Sınıflarına Göre Demografik Özellikler İle Primer ve Kompozit Sonlanım Noktalarına Göre Değerlendirmeler.....	36
Tablo 12: Mortalite Risk Sınıflarında TPA Durumuna Göre Demografik Özellikler İle Primer ve Kompozit Sonlanım Noktalarına Göre Karşılaştırmaları .....	38
Tablo 13: Mortalite Risk Sınıflarına Göre Hemodinamik Ölçümlerin Değerlendirmeleri.....	39
Tablo 14: Mortalite Risk Sınıflarında TPA Durumuna Göre Hemodinamik Ölçümlerin Değerlendirmeleri.....	40
Tablo 15: Mortalite Risk Sınıflarına Göre Ek Hastalıklara Ait Değerlendirmeler....	42
Tablo 16: Mortalite Risk Sınıflarında TPA Durumuna Göre Ek Hastalıkların Değerlendirmeleri.....	43
Tablo 17: Mortalite Risk Sınıflarına Göre Eko Bulgularının Değerlendirmeleri.....	44
Tablo 18: Mortalite Risk Sınıflarında TPA Durumuna Göre Eko Bulgularının Değerlendirmeleri.....	45
Tablo 19: Tüm Gruplarda TPA Durumuna Göre Demografik Özellikler İle Primer ve Kompozit Sonlanım Noktalarının Trombolitik Tedavi Durumuna Göre Değerlendirmeleri.....	46
Tablo 20: Tüm Gruplarda TPA Durumuna Göre Hemodinamik Ölçümlere Ait Değerlendirmeleri.....	47

Tablo 21: Tüm Gruplarda TPA Durumuna Göre Ek Hastalıklara Ait Değerlendirmeler.....	48
Tablo 22: Tüm Gruplarda TPA Durumuna Göre Eko Bulgularının Değerlendirmeleri.....	49
Tablo 23: Tüm Gruplarda Mortaliteye Göre Demografik Özellikler İle Primer ve Kompozit Sonlanım Noktalarının Değerlendirmeleri.....	50
Tablo 24: Tüm Gruplarda Mortaliteye Göre Hemodinamik Ölçümlere Ait Değerlendirmeleri.....	51
Tablo 25: Tüm Gruplarda Mortaliteye Göre Ek Hastalıklara Ait Değerlendirmeler...52	
Tablo 26: Tüm Gruplarda Mortaliteye Göre Eko Bulgularının Değerlendirmeleri....53	
Tablo 27: Tüm Gruplarda Mortalite Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları .....	54

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Pulmoner Embolide Hemodinamik Bozulmanın Patofizyolojisi.....	3
Şekil 2: Kardiyojenik Şokta Pulmoner Emboli Tanı Algoritması .....	13
Şekil 3: Hemodinamisi Stabil Hastada Pulmoner Emboli Tanı Algoritması .....	15
Şekil 4: Mortaite Risk Sınıflamasına Göre TPA Dağılımları .....	35



## KISALTMALAR

AKG	: Arteriyal kan gazı
Aptz	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AT	: Antitrombin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTPA	: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi
DM	: Diabetes Mellitus
DMAH	: Düşük moleküler ağırlıklı heparin
DTPA	: Dietilen triamin pentaasetik asitle
DVT	: Derin ven trombozu
ECMO	: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EKOS	: Ekosonik endovasküler sistem
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HİT	: Heparine bağlı immün trombositopeni
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
INR	: Uluslararası normalizasyon oranı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KKY	: Konjestif kalp yetersizliği
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KTEPH	: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
KVA	: K vitamini antagonistleri
LV	: Sol ventrikül
MAA	: Makroagregat albümin
MI	: Miyokard infarktüsü
MR	: Manyetik Rezonans
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
NE	: Morepinefrin

NO	: Nitrik oksit
NT-proBNP	: N-terminal pro-B tipi natriüretik peptit
PAH	: Pulmoner arteriyal hipertansiyonda
PE	: Pulmoner emboli
PEA	: Pulmoner endarterektomidir
PESİ	: Pulmoner emboli ciddiyet indeksi
PVR	: Pulmoner vasküler direnç
RV	: Sağ ventrikül
S' hızı	: Doku-doppler triküspit lateral anüler sistolik dalga hızı
sPESİ	: Basitleştirilmiş pulmoner emboli ciddiyet indeksi
SVO	: Serebrovasküler olay
TAPSE	: Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi
Tc-99m	: Teknesyum-99m
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü (alteplaz)
TPAP	: Tahmini pulmoner arter sistolik basıncı
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
USG	: Ultrasonografi
V/P	: Ventilasyon/perfüzyon
VTE	: Venöz tromboemboli
Xe-133	: Ksenon-133

## ÖZET

**Giriş:** Pulmoner emboli (PE), yüksek oranda mortalite ve morbidite ile ilişkili ciddi bir kardiyovasküler hastalıktır. Masif PE’de trombolitik tedavi ilk tercihken; submasif PE’de trombolitik tedavinin yeri tartışmalı bir konudur.

**Amaç:** Bu çalışmada amacımız 2014 yılından önce orta riskli PE tanısıyla tedavi edilen hastaların yeniden orta düşük ve orta yüksek risk sınıflarına göre ayrılarak incelenmesi, trombolitik tedavinin orta düşük ve orta yüksek riskli gruplarda hastane içi sağkalıma etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza Ocak 2009 ile Aralık 2013 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ile PE tanısı doğrulanmış 227 hasta dahil edildi. Bu hastalara ait veriler ve tedavi şekilleri retrospektif olarak incelendi. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin 2014 yılında yayınlanan akut PE kılavuzuna göre mortalite risk sınıflaması yapıldı. Hastane içi PE’ye bağlı ölüm primer sonlanım noktası olarak kabul edildi. Uzun yatış, hastane içi inotrop ihtiyacı, hastane içi kardiyojenik şok, tüm nedenlere bağlı ölüm ise kompozit sonlanım noktası olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Orta düşük riskli 120 hastanın %65,8’ine (n=79), orta yüksek riskli 107 hastanın %72,8’ine (n=78) trombolitik tedavi uygulanmış. Orta düşük riskli grupta trombolitik tedavi ile mortalite arasında ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Orta yüksek riskli grupta ise trombolitik alan hastalarda mortalite %5,1 (n=4) iken; trombolitik almayanlarda mortalite %24,1 (n=7) oranında olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.008). Trombolitik tedavi ile kompozit sonlanım noktası arasında her iki grupta da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p> 0,05).

**Sonuç:** Çalışmamız, orta düşük riskli grupta trombolitik tedavinin gerekli olmadığını ve orta yüksek riskli grupta trombolitik tedavinin hastane içi sağ kalımı artırabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** mortalite risk sınıflaması, orta riskli pulmoner emboli, pulmoner emboli, submasif pulmoner emboli, trombolitik tedavi

## ABSTRACT

**Introduction:** Pulmonary embolism (PE) is a cardiovascular disease associated with high rate of mortality and morbidity. While the thrombolytic therapy is the first choice in the treatment of massive PE, it is subject of debate in submassive PE.

**Objective:** Our aim is to investigate patients who were diagnosed as PE before 2014 with intermediate risk that further classified into intermediate low or high and to examine the effects of thrombolytics on mortality. Patients' data and treatment modality were evaluated retrospectively.

**Material and method:** The study included 227 patients who are admitted to our clinic between January 2009 and December 2013 and diagnosed as PE. Mortality risk stratification was done according to 2014 European Society of Cardiology guidelines on acute PE. The primary outcome was in-hospital death related to PE. Composite endpoint consisted of long-length-of-stay, in-hospital need of inotrope, in-hospital cardiogenic shock and all cause death.

**Results:** 79 (65,8%) of 120 patients in intermediate-low risk group and 78 (72,8%) of 107 patients in intermediate-high risk group received thrombolytic therapy. Correlation was not observed between thrombolytic therapy and mortality in intermediate-low risk PE ( $p>0,05$ ). While the mortality rate of intermediate-high risk patients treated with thrombolytics was 5,1% ( $n=4$ ), it was 24,1% ( $n=7$ ) in non-thrombolytic group with significant difference between two groups ( $p<0,008$ ). Correlation was not observed between thrombolytic therapy and composite endpoint in both groups.

**Conclusion:** The study shows that thrombolytic therapy is not necessary in intermediate-low risk PE. However thrombolytic therapy may increase in-hospital survival rates in intermediate-high risk PE.

**Key Words:** mortality risk classification, intermediate risk pulmonary embolism, pulmonary embolism, submassive pulmonary embolism, thrombolytic therapy

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli (PE), ciddi oranda mortalite ve morbidite ile ilişkili bir kardiyovasküler hastalıktır. 3 aylık mortalitesinin %15'ten fazla olduğu tahmin edilmektedir (1,2). Tamamen sessiz bir klinik ile ortaya çıkabileceği gibi ani kalp ölümü ile de sonuçlanabilmesinden dolayı günümüzde geliştirilen tanısal testlere rağmen hala yeterli tanı konulamamaktadır. Bu nedenle PE, en sık önlenebilir hastane içi ölüm nedenleri arasında yer almaya devam etmektedir (3). Son 20-30 yıldır tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen PE insidansında ve PE'ye bağlı mortalitede azalma olmamış ve hemen hemen aynı düzeyde seyretmiştir. Tanı konulmayan olgularda mortalite yaklaşık %30 iken, tanı konulan ve yeterli tedavi edilen olgularda bu oran % 2-8'e kadar gerileyebilmektedir (4). Bu da PE'de tanı ve tedavinin ne kadar önemli olduğunu net olarak göstermektedir.

PE tanısı konulduktan sonra mortalite riskinin belirlenmesi, tedavinin yönlendirilmesi ve olası sonuçların iyileştirilmesi için yapılması gereken en önemli basamaktır (5,6,7). Mortalite riski belirlendikten sonraki aşamada tedavi stratejisinin belirlenmesi gerekmektedir. Antikoagülen tedavi PE'nin standart tedavisi olmakla birlikte akut dönemde kardiyojenik şoktaki yüksek riskli hasta grubunda trombolitik tedavi hayat kurtarıcı olmaktadır (8,9). Ancak sistemik kan basıncı normal olup troponin pozitif ve sağ ventrikül (RV) disfonksiyonu olan hasta grubunda trombolitik tedavi uygulanması günümüzde henüz tartışmalı bir konudur. Orta yüksek riskli PE'de fibrinolitik tedavi önerilmekle birlikte orta düşük riskli hastalarda fibrinolitik tedavinin uygulandığı bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada 2014 yılından önce Dr. Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve Damar EAH'ye başvuran ve orta riskli PE tanısıyla tedavi uygulanan hastaları, 2014 yılında yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Kılavuzuna göre retrospektif olarak yeniden orta düşük ve orta yüksek risk sınıflarına ayırarak inceledik.

Trombolitik tedavinin orta düşük ve orta yüksek riskli gruplarda hastane içi sağkalıma etkisinin olup olmadığını araştırmayı, grupları primer ve kompozit sonlanım noktalarına göre birbirleriyle ve kendi içlerinde trombolitik tedavi durumuna göre karşılaştırmayı ve mortaliteyi belirleyen faktörleri belirlemeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

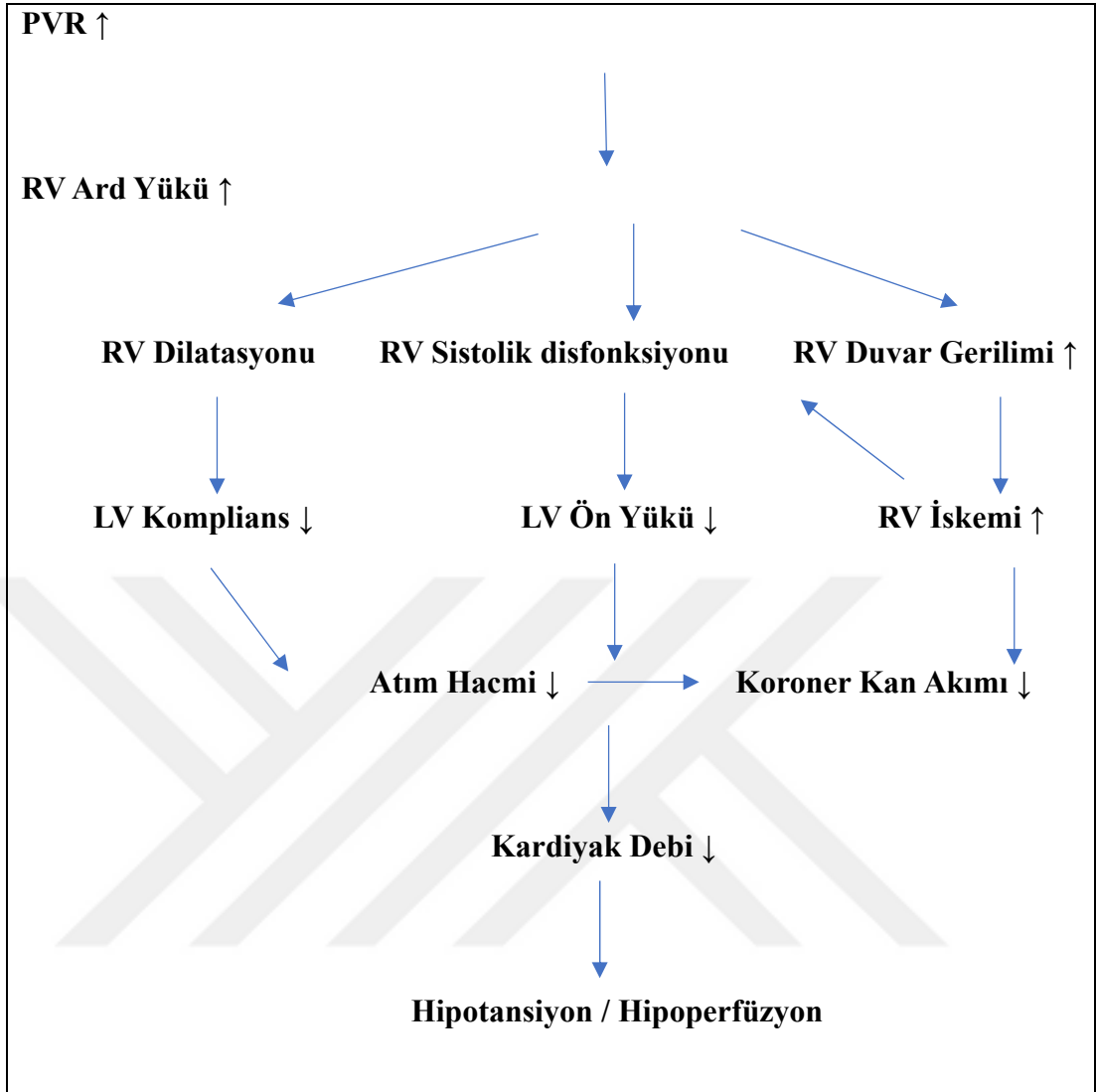
### **2.1 Pulmoner Emboli Epidemiyolojisi**

PE, kardiyovasküler hastalıklar arasında akut koroner sendrom ve serebrovasküler olaylardan sonra üçüncü sıklıkta görülen ciddi bir sağlık problemidir. PE kliniğinin hastadan hastaya çok değişkenlik göstermesi tanı konulmasını zorlaştırmaktadır (10). Asemptomatik olabileceği gibi %25-30 oranında ani ölümle karşımıza çıkabilir. Bu nedenle yıllık insidansını tam olarak hesaplamak zordur. Ancak tahmini insidansının yıllık %0,1'den fazla olduğu bilinmektedir (11). Günümüzde geliştirilen tanı ve tedavi seçeneklerine rağmen PE insidansında son 25 yılda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir.

PE insidansı hem kadınlarda hem de erkeklerde yaşla birlikte artar (12). Genel olarak bakıldığında PE, erkeklerde daha fazladır. Ancak doğurganlık dönemindeki kadınlarda, erkeklere oranla daha fazla görülür (13). 45 yaş üstünde ise yine erkeklerde PE oranı daha yüksektir.

### **2.2 Pulmoner Emboli Patofizyoloji**

PE'ye bağlı ölümün en önemli nedeni RV dilatasyonu ve RV yetersizliğine bağlı gelişen hemodinamideki bozulmadır (14). Pulmoner arter basıncındaki ani artış ile birlikte vazokonstriktör maddelerin salınımı pulmoner vasküler direnci artırmakta ve bu da RV'de basınç artışına yol açmaktadır. Ortaya çıkan bu basınç artışı nispeten ince duvara sahip olan RV'de dilatasyon ile sonuçlanırken kontraktilitede azalma, nörohormonal aktivasyon, RV oksijen ihtiyacında artış ve iskemi de tabloya eşlik edebilmektedir. RV dilatasyonu ve basınç artışına bağlı interventriküler septumun LV'ye doğru itilmesi ve RV debisinde meydana gelen azalma kardiyak debinin de azalmasına yol açmaktadır. RV'de artmış oksijen ihtiyacına rağmen ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğuna bağlı kan oksijen miktarındaki azalma ve düşük kardiyak debi nedeniyle RV perfüzyonu da bozulmaktadır (15,16). Tüm bu mekanizmalar sonucu sistemik kan basıncının düşmesine ve hemodinaminin hızla bozulması yol açarak ölümle sonuçlanabilmektedir (Şekil 1).



**Şekil 1:** Pulmoner Embolide Hemodinamik Bozulmanın Patofizyolojisi  
(LV: sol ventrikül, PVR: pulmoner vasküler direnç, RV: sağ ventrikül)

### 2.3 Venöz Tromboemboli Risk Faktörleri

Pulmoner emboli, venöz tromboembolinin (VTE) klinik sonuçlarından biri olduğundan risk faktörlerini birlikte incelemek gerekir. Virchow triadı olarak bilinen damar endotel hasarı, hiperkoagülopati ve venöz staz VTE'nin temelini oluşturur (17). VTE'nin genetik ve kazanılmış risk faktörleri tablo-1'de gösterilmiştir (Tablo 1). Genetik risk faktörleri kalıcı iken; kazanılmış risk faktörleri genellikle geri döndürülebilir veya önlenemez sebeplerden meydana gelir. Tüm bu risk faktörleri, tetikleyici etkenlerin de (gebelik, travma, cerrahi girişim, immobilité vb.) devreye girmesiyle VTE ile sonuçlanabilmektedir. PE, herhangi bir bilinen risk faktörü

olmaksızın da meydana gelebilir. İdiyopatik olgularda altta yatan gizli bir kanser olma olasılığı yüksektir (18).

Majör travma, cerrahi girişimler ve immobilizasyon PE için önemli risk faktörleridir. Alt ekstremitayı kapsayan majör ve minör travmalar PE ile ilişkiliyken vücudun diğer bölgelerini hedef alan travmalarda bu ilişki daha zayıftır. Benzer şekilde alt ekstremiteye yönelik majör ortopedik cerrahiler PE açısından en yüksek riskli operasyonlardır. Majör ortopedik cerrahi sonrası profilaksi yapılmadığı takdirde %40-60 arasında DVT görülebilmektedir (19). Cerrahiye bağlı immobilizasyonun PE ile ilişkili olduğu bilinmekle birlikte herhangi bir nedenle bağlı kısa süreli immobilizasyonlarda bile PE riski artmaktadır. 4 saatten uzun araç seyahati VTE riskinde 2 kat artışa yol açmaktadır (20).

Kanserlerden hematolojik kanserler PE açısından en yüksek riske sahipken; akciğer, yumurtalık, pankreas ve gastrointestinal kanserler de VTE ve PE için yüksek risk oluştururlar. Kansere bağlı PE riskindeki artış tümörle veya tedaviyle ilişkili olabilir. Tümöre bağlı risk artışı direkt veya dolaylı yollarla olabilir. Tümör, damara bası yaparak staza yol açması veya tümör hücrelerinin endotele invaze olması nedeniyle ortaya çıkan endotel hasarı tromboemboliyi tetikleyebilir. Bunun yanı sıra tümör hücreleri doku faktörü sentezini uyararak veya kendileri doku faktörü sentezleyerek de tromboza yatkınlık yaratabilir. Ayrıca kanser tedavisi de tromboz riskiyle ilişkilidir. Onkolojik cerrahilerden sonra VTE görülme oranı, kanserin eşlik etmediği benzer cerrahilerden daha fazladır. Kemoterapi ise ilaca bağlı endotel hasarıyla veya hepatotoksik etki sonucu antikoagülan proteinlerin sentezini azaltarak tromboz riskini artırır (21,22).

Hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi gibi metabolik sendromla ilişkili faktörlerin ve sigara kullanımının kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi çok iyi bilinmektedir. Bu risk faktörleri doğrudan VTE ile ilişkili olmamakla birlikte inflamatuvar ve prokoagülan moleküllerde artışa sebep olmalarından dolayı tromboza yatkınlığı arttırmaktadırlar. Miyokard infarktüsü ve kalp yetersizliği VTE için risk faktörleri arasında sayılırken; VTE öyküsü olan hastalarda aynı şekilde miyokard infarktüsü ve inme riski daha yüksektir (23,24).

**Tablo 1: VTE Risk Faktörleri**

<b><u>Genetik risk faktörleri</u></b>	<b><u>Kazanılmış risk faktörleri</u></b>
Antitrombin III eksikliği	Major cerrahi
Protein C eksikliği	Immobilizasyon
Protein S eksikliği	Kanser
Aktive Protein C direnci (Faktör V Leiden)	İleri yaş
Protrombin G20210A mutasyonu	Nefrotik sendrom
Hiperhomosisteinemi	Obezite
Faktör VIII artışı	Uzun süreli seyahat
Konjenital displazmi	Oral kontraseptif kullanımı
Antikardiyolipin antikolları	Hormon replasman tedavisi
Plazminojen eksikliği	Konjestif kalp yetersizliği
Faktör VII eksikliği	Miyokard infarktüsü
Faktör IX artışı	İnme
	Travma
	Gebelik
	Kemoterapi
	Sigara
	Santral venöz kateter

## **2.4. Pulmoner Emboli Tanı**

### **2.4.1 Klinik**

PE klinik olarak çok geniş bir yelpazeye sahiptir. Asemptomatik bir klinikle ortaya çıkabileceği gibi ciddi semptomlara yol açabilir hatta ilk belirti olarak ani ölüm görülebilir. PE'ye ait bulgu ve belirtilerin hiçbiri hastalığa özgül değildir ve tanı koyma veya tanıyı dışlamada kullanılmamalıdır (25). Dispne, plöretik göğüs ağrısı ve öksürük en sık görülen belirtiler olmakla birlikte hemoptizi, bayılma, düşme, çarpıntı, siyanoz, tek taraflı bacak ağrısı, tek taraflı bacak şişliği de görülen diğer belirtilerdir. Göğüs ağrısı genellikle plöretik tarzda olmasına rağmen daha az oranda anjina benzeri substernal göğüs ağrısı eşlik edebilir. PE'nin klasik triadı olarak bilinen göğüs ağrısı, hemoptizi ve dispne hastaların çok az bir kısmında birlikte görülür (26).

PE'de saptanın en sık bulgusu takipne ve taşikardidir. Tek taraflı bacak şişliği, Homan's belirtisi, ateş, akciğer oskültasyonunda ral, wheezing, plevral sürtünme sesi, hipotansiyon, akut sağ kalp yetersizliğine bağlı boyun venöz dolgunluğu, S3 ve S4 saptanabilir. PE'de arteriyal kan gazında (AKG) tipik olarak hipoksi görülmekle birlikte hastaların %30-40'ında parsiyel oksijen basıncı normal düzeydedir (27,28). Hipokarbi sıklıkla hipoksiye eşlik eder. Ancak daha önce bilinen kardiyopulmoner bir hastalığı olan hastalarda PE olmamasına rağmen kan gazı tetkiklerinin PE ile uyumlu bulunabileceği akılda tutulmalıdır. AKG'nin özgüllüğünün ve duyarlılığının düşük olmasından dolayı PE tanısını koymada tek başına kullanılmaz (29). Akciğer grafisinin de özgüllük ve duyarlılığı düşük olmasına rağmen çoğunlukla anormallik izlenir. Ancak normal bir akciğer grafisi tanıyı dışlamaz. Atelektazi ve akciğer parankim anormallikleri en sık rastlanan akciğer grafisi bulgularıdır. Parankimde artmış dansite alanları, düzensiz lineer atelektazi (Fleischer's lines), etkilenen bölgede pulmoner arterin seyirinde ani kesilme ve sonrasında fokal oligemi (Westermarck bulgusu), parankimde kama veya üçgen şeklinde tepesi hilusa bakan konsolidasyon alanları (Hampton bulgusu), plevral efüzyon, diyafragmada yükselme görülebilir (30,31,32). PE'de en sık rastlanan EKG bulgusu nonspesifik ST- T değişiklikleridir. P-pulmonale, V1'de QR paterni, V1-V4 T negatifliği gibi sağ yüklenme bulguları, sağ aks deviasyonu, sağ dal bloğu, S1Q3T3 paterni EKG'de saptanabilen diğer bulgulardır. Sağ yüklenme bulguları ve S1Q3T3 paterni daha ziyade masif emboli lehinedir. PE'de genellikle sinüs ritmi izlenir. Masif olmayan emboli vakalarında sadece sinüs taşikardisi izlenebileceği gibi hastaların az bir kısmında EKG tamamen normal olabilir (33). Çok sık rastlanmamakla birlikte atriyal aritmiler de PE'de görülebilir.

PE'de görülen belirtilerin hastalığa özgü olmaması ve AKG, akciğer grafisi, EKG gibi basit testlerin duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle PE tanısını koymak için ileri tetkikler gerekmektedir. Ancak her hastaya ileri tetkik uygulanması, tetkiklere ait komplikasyon ve maliyet açısından uygun olmayacağından PE olma olasılığı, hastanın daha önce var olan risk faktörlerine, geliş kliniğine, AKG, akciğer grafisi ve EKG bulgularına göre belirlenmelidir. Yapılan çalışmalar sonucunda PE düşük olasılıklı ve D-dimer testi negatif ise PE'nin dışlanabileceği saptanmıştır. Bu hasta grubunda ileri tetkike gerek yoktur (34,35). Bu nedenle test öncesi olasılığı

hesaplamak gereksiz tetkik ve zaman kaybını önlemek açısından büyük önem taşımaktadır.

PE klinik olasılığını belirlemek için günümüzde en çok kullanılan yöntemler Wells ve Geneva klinik skorlama yöntemleridir (36). Wells yönteminin ilki düşük, orta, yüksek olasılık verirken daha sonra puanlama sistemine gidilmiştir. Yüksek, orta ve düşük olasılık şeklinde üçlü düzeyli veya PE muhtemel, PE muhtemel değil şeklinde iki düzeyli skorlama yapılabilmektedir (tablo 2) (37,38).

**Tablo 2:** Wells Klinik Olasılık Skorlaması

Kriterler	Puan
Daha önce DVT veya PE	1,5
Kalp hızı > 100/dk	1,5
Yakın zamanda cerrahi veya immobilizasyon	1,5
Kanser	1
Hemoptizi	1
DVT klinik bulguları	3
PE olasılığından daha öncelikli düşünülebilecek başka bir ön tanının bulunmaması	3
Klinik olasılık (3 düzeyli)	Puan
Düşük	0-1
Orta	2-6
Yüksek	≥7
Klinik olasılık (2 düzeyli)	Puan
PE muhtemel değil	0-4
PE muhtemel	> 4

Geneva klinik skorlama sisteminde ise hastanın klinik özellikleri, akciğer grafisi ve kan gazı analizine göre puanlama yapılır (39). Bu skorlama sisteminde daha sonra revizyona gidilmiştir (40). Yapılan puanlamaya göre Wells yönteminde olduğu gibi düşük, orta ve yüksek olasılıklı PE veya muhtemel ve muhtemel olmayan PE şeklinde sınıflandırma yapılmaktadır. (tablo 3).

**Tablo 3:** Geneva Klinik Olasılık Skorlaması

Kriterler	Puan
Yaş > 65	1
Geçirilmiş DVT veya PE öyküsü	3
Son 1 ay içinde geçirilmiş operasyon	2
Kalp hızı 75-94/dk	3
Kalp hızı $\geq$ 95/dk	5
Hemoptizi	2
Aktif kanser	2
Tek taraflı bacak ağrısı	3
Derin venöz palpasyonda bacak ağrısı veya tek taraflı ödem	4
Klinik olasılık (3 düzeyli)	Puan
Düşük olasılık	< 4
Orta olasılık	4-10
Yüksek olasılık	$\geq$ 11
Klinik olasılık (2 düzeyli)	Puan
PE muhtemel değil	0-5
PE muhtemel	$\geq$ 6

#### 2.4.2 D-dimer testi

D-dimer, çarpraz bağlı fibrinin yıkımıyla ortaya çıkan bir proteindir. Fibrin yıkım ürünü olmasına rağmen koagülasyonun arttığı trombotik hastalıklarda da D-dimer düzeyi artabilir (41). Ayrıca D-dimer düzeyi, dissemine intravasküler koagülasyon, ciddi infeksiyon, karaciğer hastalığı, gebelik, cerrahi, kanama, inflamasyon, travma ve kanser durumlarında da yükselir (42). Özgüllüğünün düşük olması nedeniyle yüksek D-dimer düzeyi PE tanısı koymada yeterli değildir (43). Ancak yapılan çalışmalar D-dimer ölçümünün pozitif tahmin değerinin düşük olmasına rağmen negatif tahmin değerinin yüksek olduğunu göstermiştir. Negatif tahmin değeri %94-100'dür. Düşük olasılıklı PE olgularında negatif D-dimer testiyle

birlikte PE tanısı dışlanabilir ve bu hastalarda ileri tetkik gerekmez. (44,45).

### **2.4.3 Görüntüleme yöntemleri**

#### **2.4.3.a Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi**

Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA), kısa bir sürede tüm göğsün görüntülenmesini ve pulmoner arterlerin verilen kontrast ile değerlendirilmesine olanak sağlar. Yapılan çalışmalar da BTPA'nın PE tanısını koymada yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir (46,47). Sintigrafinin aksine embolinin direkt olarak görüntülenebilmesi, alternatif tanıları açısından hem akciğer parankiminin hem de mediasteninin aynı anda değerlendirilebilmesi ve aynı seansta BT venografi yapılmasına imkan sağlaması nedeniyle PE şüphesi olan olgularda BTPA, ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisinin yerini almıştır (48,49). BTPA ile birlikte BT venografinin yapılması PE tanısının konulması veya dışlanmasına konusunda daha kesin sonuçlara ulaşılmasını sağlar.

BTPA sonuçlarını değerlendirmede hastanın test öncesi olasılık düzeyinin muhakkak göz önünde bulundurulması gerekir (50). Orta ve yüksek olasılıklı olgularda pozitif BTPA'nın pozitif tahmin değeri yüksekken (%92-96); düşük olasılıklı olgularda negatif BTPA'nın negatif tahmin değeri yüksektir (%96). Buna karşılık yüksek klinik olasılığa sahip olgularda negatif BTPA'nın negatif tahmin değeri düşüktür (%60) ve PE tanısını dışlamaz. Aynı şekilde düşük klinik olasılığa sahip olgularda pozitif BTPA'nın pozitif tahmin değeri %58 civarındadır (51,52). Sonuç olarak test öncesi olasılık değerlendirilmeden tek başına BTPA'nın kullanılması yanlış yönlendirmeye yol açabilir.

#### **2.4.3.b Ventilasyon / Perfüzyon sintigrafisi**

V/P sintigrafisi, PE tanısında yardımcı olduğu gibi PE'nin fizyolojik etkilerinin de değerlendirilmesini sağlayan noninvazif bir yöntemdir. Kripton 81m, Teknesyum-99m (Tc-99m), Dietilen triamin pentaasetik asitile (DTPA) aerosolleri, Ksenon-133 (Xe-133) ve Tc-99m teknegas sistemleri ile ventilasyon; Tc-99m ile işaretlenmiş makroagregat albuminin (MAA) intravenöz verilmesi ile de perfüzyon görüntüleri elde edilir (53). BTPA'nın geliştirilmesi ile V/P sintigrafisinin kullanımı azalsa da

kontrat alerjisi, gebelik, ileri böbrek yetersizliği gibi durumlarda ve düşük klinik olasılığa sahip genç hastalarda radyasyon riskini azaltmak amacıyla sintigrafi daha öncelikli tercih edilir (54,55). V/P uyumsuzluğunun olması PE lehinedir. PISA-PED çalışmasında V/P sintigrafi yerine tek başına perfüzyon sintigrafisinin de tanıda yeterli olabileceği gösterilmiştir (56). Günümüze kadar sintigrafi yorumlamada birçok kriter kullanılmıştır. Modifiye PIOPED II kriterlerine göre görüntüler düşük, orta (non-diagnostik) ve yüksek olasılıklı PE olarak yorumlanır. Nondiagnostik sonuçları en aza indirmek amacıyla görüntüler; test öncesi olasılık ve akciğer grafisi göz önüne alınarak yorumlanmalıdır. V/P sintigrafinin düşük klinik olasılıklı hastalarda negatif tahmin değeri %99'dur (57,58). Yüksek klinik olasılıkla birlikte yüksek olasılıklı V/P sintigrafisi PE tanısını koydurur. Eğer klinik olasılık düşük ve sintigrafi görüntüleri de düşük olasılıklı ise PE tanısı dışlanır. Düşük olasılıklı sintigrafi bulguları ve yüksek olasılıklı klinik birlikte ise veya tam tersi söz konusu ise ileri araştırma yapılması gerekir (59,60,61).

#### **2.4.3.c Manyetik rezonans anjiyografi**

Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA), PE tanısı konulması amacıyla araştırılmaya devam eden noninvazif yöntemlerden biridir. Teknik olarak zor olması, birçok acil serviste bulunmaması, tek başına duyarlılığının düşük olması nedeniyle günümüzde sadece diğer yöntemlerin kontraendike olduğu hastalarda kullanılması önerilir. MRA ile birlikte MR venografinin de kullanılması duyarlılığı artırmaktadır (62,63).

#### **2.4.3.d Ekokardiyografi**

Ekokardiyografi ile RV disfonksiyonunun değerlendirilmesi PE klinik sonuçları açısından büyük önem taşımaktadır. PE'de RV disfonksiyonunun varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir (64). Yatakbaşı kolay uygulanabilir olması ekokardiyografinin büyük bir avantajıdır. Ayrıca ekokardiyografi, klinik sonuçlara yönelik önemli bilgiler sağlamanın yanısıra PE ile karışabilecek diğer kardiyovasküler hastalıkların tanısının konulmasına veya dışlanmasına olanak sağlar.

PE tanısı konan hastalarda ekokardiyografi normal olabileceği gibi, PE dışında RV miyokardiyal enfarktüsü, konjenital kalp hastalıkları veya daha önce var olan

pulmoner hastalıklar gibi nedenlerle ekokardiyografide RV disfonksiyonu görülebilir. Bu nedenle ekokardiyografi PE tanısını koyma veya dışlamada kullanılmaz. Ekokardiyografi tanıdan ziyade mortalite riskinin ve tedavi stratejisinin belirlenmesi için kullanılan bir yöntemdir. Ancak kardiyojenik şok ile gelen hemodinamisi bozuk hastalarda ekokardiyografi ile RV yüklenmenin gösterilmesi ve klinik tabloyu açıklayacak perikardiyal tamponad, diseksiyon, akut valvuler patoloji veya ciddi LV disfonksiyonu gibi alternatif tanıların olmaması durumunda BTPA çekilmeden PE tanısı konularak kontraendikasyon yoksa trombolitik tedavinin hemen başlanması gerekir. Aynı şekilde hemodinamisi bozuk bir hastada RV yüklenme bulguları yoksa PE tanısı dışlanır. (65,66,67).

PE tanısı konan hastaların yaklaşık %80'i normotansiftir ve bu grupta %27 ile %55 arasında ekokardiyografide RV disfonksiyon bulguları saptanır (68). Ekokardiyografide RV boyutunda ve fonksiyonlarında anormallik, anormal septum pozisyonu, triküspit kapak yetersizlik akımının yüksek bulunması PE şüphesini uyandırmalıdır. PE'de ekokardiyografide saptanabilen bulgular tablo 4'te özetlenmiştir (tablo 4). RV apeksinde kasılma normalken RV serbest duvarında disfonksiyon olması McConnell bulgusu olarak bilinmektedir ve PE tanısını destekler (69,70, 71).

**Tablo 4:** Pulmoner Embolide Ekokardiyografi Bulguları

Sağ kalp boşluklarında veya pulmoner arterde trombüs
RV dilatasyonu
RV hipokinezi
Septumun sistolde düzleşmesi veya septumun paradoksal hareket etmesi
RV / LV oranının artması (>1)
RV serbest duvar disfonksiyonu (McConnell bulgusu)
Pulmoner arter dilatasyonu
Triküspit ve pulmoner kapak yetersizliği
Triküspit ve pulmoner kapak yetersizlik akım hızının artması

#### **2.4.3.e Pulmoner anjiyografi**

Pulmoner anjiyografi, PE tanısında altın standart tanı yöntemidir. Ancak noninvazif tetkiklerin geliştirilmesi ve BTPA'nın ortaya çıkması ile günümüzde artık

tanısal amaçlı nadiren kullanılmaktadır. Solunum sıkıntısı, hipotansiyon, alerjik reaksiyonlar, hematoma, böbrek yetersizliği, aritmiler, bulantı, kusma ve ölüm pulmoner anjiyografiye bağlı görülebilen komplikasyonlardır. Pulmoner anjiyografi sırasında ölümün görülmesinin işlemde ziyade masif PE'ye bağlı kardiyojenik şok nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Hastanın klinik özellikleri ile birlikte noninvazif testlerle PE tanısının net olarak konulamadığı durumlarda pulmoner anjiyografiye başvurulabilir. İnvazif bir tetkik olması nedeniyle de hasta seçimi konusunda dikkatli olunmalıdır. (72,73). Pulmoner anjiyografi, subsegmental embolilerde yanlış negatif sonuç verebilir. Akciğer kanseri, kardiyak aritmi ve bronşektazi gibi durumlarda ise yanlış pozitif sonuçlar alınabilir (74).

#### **2.4.3.f Kompresyon venöz ultrasonografi**

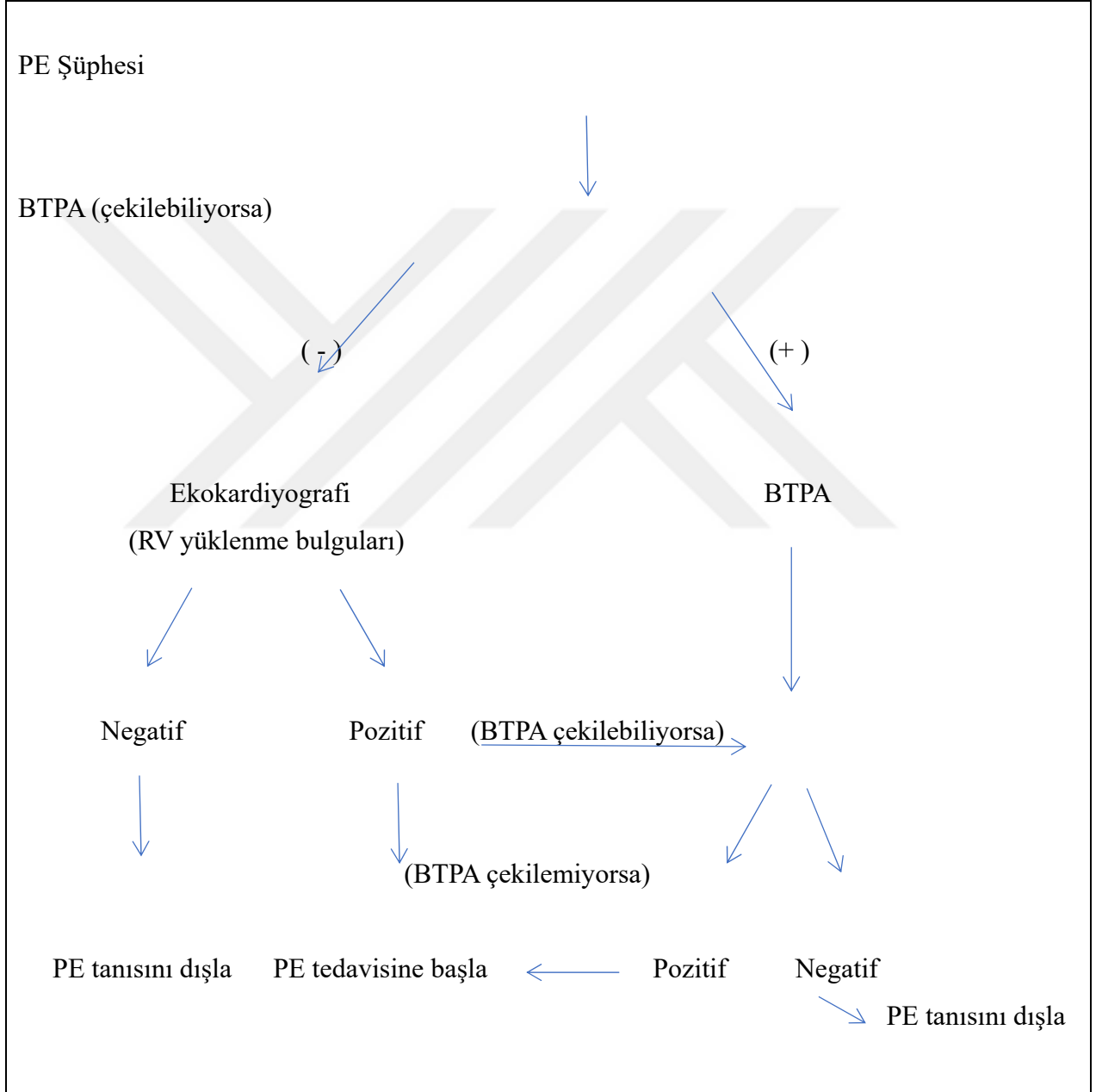
Semptomatik PE'nin %90'dan fazlası alt ekstremitte proksimal derin ven trombozu ile ilişkilidir. Kompresyon venöz ultrasonografi (USG) noninvazif, kolay uygulanabilir bir yöntem olup semptomatik DVT'de duyarlılığı ve özgüllüğü %90'nın üzerindedir. Semptomatik hastada venöz kompresyonun olmaması yüksek oranda tanı koydurucudur (pozitif tahmin değeri %98). Ancak PE'de kompresyon USG ile ancak hastaların %30-50'sinde DVT saptanabilmektedir (75,76). Bu oran invazif bir yöntem olan venografi ile %70 civarındadır. Kompresyon USG negatif ise seri alt ekstremitte USG yapılması tanı şansını artırır. Özetle kompresyon USG'nin PE'de duyarlılığı düşük iken özgüllüğü yüksektir. Yüksek klinik olasılıklı PE düşünülen bir hastada pozitif kompresyon USG'nin pozitif tahmin değeri oldukça yüksektir (19).

#### **2.4.4 Klinik, D-dimer testi ve görüntüleme yöntemlerinin yorumlanması**

PE tanısı koymak için tek başına özgül ve duyarlı bir noninvazif test yoktur. Direkt tanı koydurucu bir tetkik yerine PE şüphesi olan olgularda, test öncesi olasılık, D-dimer testi ve görüntüleme yöntemlerinin çeşitli kombinasyonları kullanılarak tanı konur veya dışlanır (77,78). PE şüphesi varsa öncelikle hemodinamini değerlendirilmesi ve tanı algoritmasının hipotansiyon /şok varlığına göre yönetilmesi gerekir.

Hemodinamisi stabil olmayan hastalarda BTPA çekilmeden ekokardiyografi ile RV değerlendirilir. RV dilatasyonu, RV disfonksiyonu gibi RV yüklenme bulguları varsa

ve kardiyojenik şoku açıklayacak alternatif tanımlar dışlanmışsa PE tanısı konulur. Bu durumda stabil olmayan hastalarda başka tanısal testler yapılmadan trombolitik tedavinin başlanması gerekir (79). Yatak başı kompres venöz USG de yapılabilir. DVT saptanması PE tanısını destekler. Eğer hasta stabil hale getirilebilmişse trombolitik öncesi BTPA ile tanı doğrulanmalıdır (şekil 2).



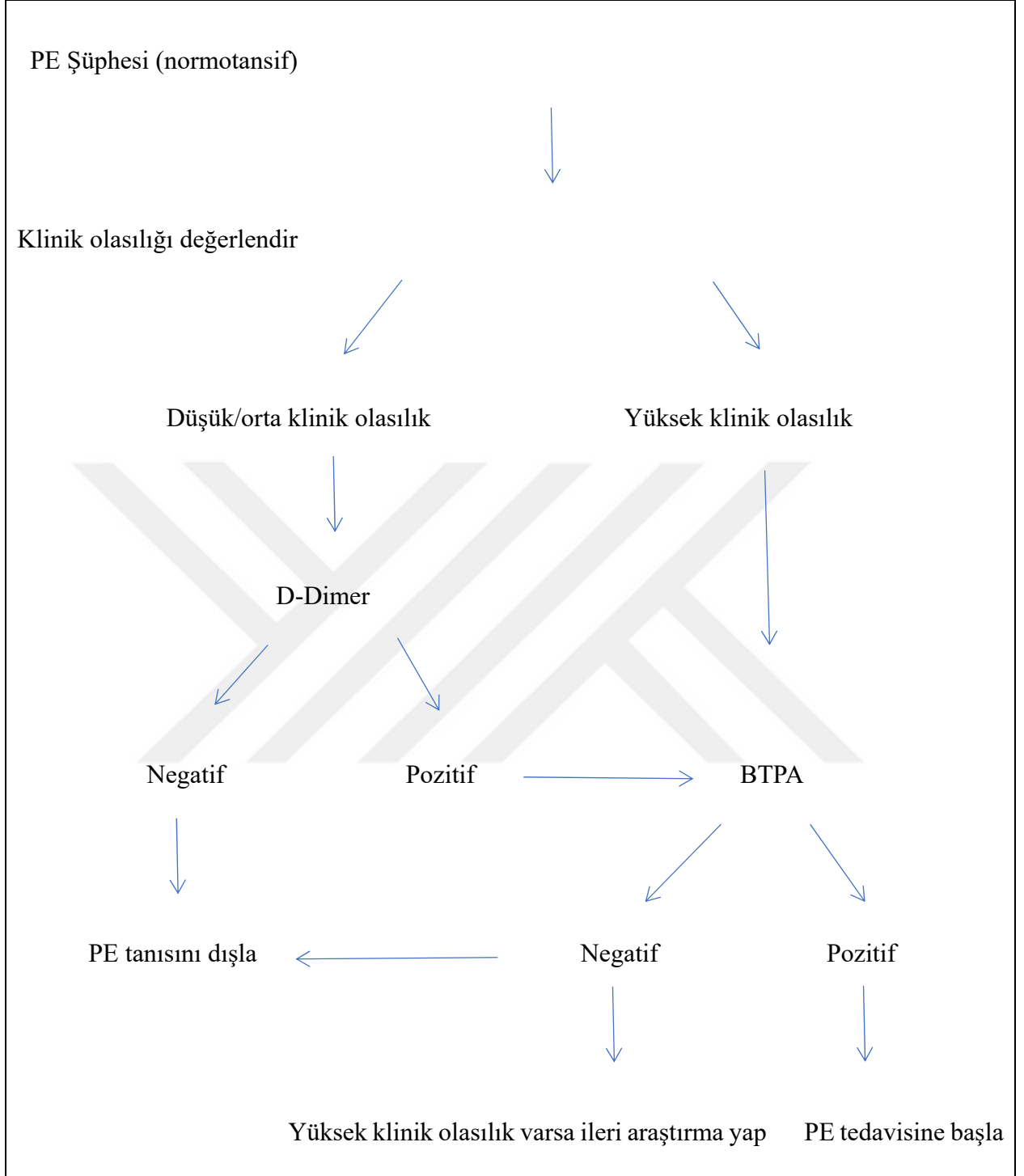
Şekil 2: Kardiyojenik Şokta Pulmoner Emboli Tanı Algoritması

(BTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi, PE: Pulmoner emboli, RV: Sağ ventrikül)

Hemodinamisi stabil hastalarda test öncesi olasılık; hastaların klinik özellikleri, AKG, EKG ve akciğer grafileri kullanılarak geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiş klinik skorlama yöntemleri ile hesaplanır. Günümüzde en fazla kullanılan yöntemler Wells ve revize Geneva klinik skorlama sistemleridir (80). Hastalar klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak üç kategoriye ayrılır. Bu sınıflamanın yapılması bir sonraki aşamanın belirlenmesi için önemlidir. Düşük veya orta klinik olasılık varsa negatif D-dimer testi yüksek negatif tahmin değeri ile PE tanısını dışlar. Ancak D-dimer değerini artıran birçok farklı klinik durum olduğundan D-dimer testinin pozitif tahmin değeri düşüktür ve D-dimer pozitif ise ileri tetkik gereklidir.

Yüksek klinik olasılık durumunda D-dimer testi tanıyı koymak veya dışlamada amaçıyla kullanılmamalıdır (81). Düşük veya orta klinik olasılığa sahip hastalarda D-dimer pozitif ise ya da yüksek klinik olasılık varsa BTPA çekilmelidir. Düşük veya orta klinik olasılıkla birlikte negatif BTPA saptanmışsa PE tanısı dışlanır. Yüksek klinik olasılık, pozitif BTPA durumunda PE tanısı konulur. Ancak düşük klinik olasılık durumunda pozitif BTPA saptanması PE tanısı için yeterli değildir ve ek tetkik gerekir. Bu hastalarda genellikle V/P sintigrafi ve kompres USG ile tanı dışlanır. Ancak sintigrafi ile de şüpheli sonuçlar elde edilmişse pulmoner anjiyografi yapılması ve tanının netleştirilmesi önerilir (Şekil 3).

Yüksek klinik olasılık durumunda negatif BTPA negatif tahmin değeri düşüktür ve PE tanısını dışlamaz. Bu hastalarda da klinik şüphe devam ediyorsa pulmoner anjiyografi yapılması gerekmektedir (82).



**Şekil 3:** Hemodinamisi Stabil Hastada Pulmoner Emboli Tanı Algoritması  
(BTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi, PE: pulmoner emboli)

Gençlerde ve kadın hastalarda radyasyonun yan etkilerinden korunmak amacıyla veya BTPA'nın kontraendike olduğu durumlarda V/P sintigrafisi tercih edilir. Düşük klinik olasılık ve düşük olasılıklı sintigrafisi bulguları varsa PE tanısı dışlanır.

Sintigrafi nondiagnostik ise düşük veya orta klinik olasılık durumunda seri USG ve D-dimer ölçümü PE tanısını dışlamak amacıyla güvenle kullanılabilir. Yükske klinik olasılık, düşük olasılıklı sintigrafi ya da tam tersi söz konusu ise diğer noninvazif ya da invazif testler hastanın durumuna göre gözden geçirilmelidir (83).

#### **2.4.5 Gebelerde pulmoner emboli tanısı**

PE, maternal mortalitenin önemli bir nedenidir. Gebelik, hiperkoagübilite ve venöz stazla ilişkili olduğundan PE riski gebelerde daha yüksektir (84,85). Nefes darlığı, çarpıntı gibi şikayetler gebeliğe bağlı fizyolojik değişikliklerden de kaynaklanabileceğinden tanı konulması oldukça zordur.

Gebelikte özellikle 3. trimesterde D-dimer düzeyinin fizyolojik olarak artması yüksek negatif tahmin değerine sahip olan D-dimer testinin kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu nedenle D-dimer düzeyinin gebelerde yüksek olması anlamlı olmasa da düşük çıkması tanıyı dışlar. Yapılan bir çalışmada gebeler için yeni referans aralıkları belirlenmesi planlanmış ancak bu aralıklar tüm popülasyonlar için uygun olmayıp her popülasyonun kendi içerisinde değerlendirilmesi gereklidir (86).

Tanı aşamasında karşılaşılan en büyük problem fetal radyasyon riskidir. V/P sintigrafisinin düşük ve konjenital anomalileri artırmadığı gösterilmiştir. Fetal radyasyon maruziyetinin BTPA'da da düşük olduğu saptansa da maternal radyasyon maruziyeti göz önüne alındığında gebelerde öncelikle V/P sintigrafisinin yapılması daha uygundur (87,88).

#### **2.5. Prognoz**

PE tanısı konulduktan sonra risk sınıflamasının yapılması mortalite riskinin belirlenmesinin yanısıra tedavi stratejisinin oluşturulması için de gereklidir. İlk yapılması gereken hemodinaminin değerlendirilmesidir. 15 dakikadan uzun süre sistolik tansiyon <90 mmHg olması, vazopressör ihtiyacı veya şok bulguları hemodinaminin stabil olmadığına işaret eder ve bu gruptaki hastalar doğrudan yüksek riskli olarak sınıflandırılır. Klinik olarak masif PE olarak da adlandırılır.

Hemodinamisi stabil olan hastalarda ise klinik özellikler, troponin değeri ve RV disfonksiyonuna göre sınıflandırılır. RV disfonksiyonunun ve/veya troponin pozitifliğinin eşlik ettiği ancak hipotansiyonun olmadığı PE, klinik olarak submasif PE olarak adlandırılır. İleri yaş, kanser, konjestif kalp yetersizliği, KOAH, sistolik arteriyal hipotansiyon, takipne ve

ekokardiyografide RV hipokinezi prognozu en çok belirleyen parametrelerdir (89,90). Bu parametreler doğrultusunda objektif olarak mortalite riskinin belirlenmesi için skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Günümüzde en sık kullanılan ve geçerliliği ispatlanmış olan skor, Pulmoner emboli ciddiyet indeksi (PESİ) skorudur (91,92,93). PESİ skoru 30 ve 90 günlük mortalite riskini gösteren bir skordur. Yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar ve başvuru kliniğine göre puanlama yapılarak mortalite riski belirlenir. Toplamda 11 parametre bulunmaktadır. Her bir parametre için belirlenen puanlar toplanarak hastalar beş sınıfa ayrılır. (tablo 5). (94) sınıf I ve sınıf II düşük mortalite riski ile ilişkiliyken sınıf III'ten sınıf V'e kadar mortalite riski giderek artmaktadır. Basitleştirilmiş PESİ (sPESİ) skorunda ise bazı parametreler çıkarılmış ve hastalar düşük veya yüksek riskli olarak iki gruba ayrılmıştır (tablo 6). Sıfır puan düşük riski gösterirken 1 ve üzeri puan yüksek riske işaret eder. Yapılan çalışmalar sPESİ'nin orijinal PESİ ile aynı oranda prognozu belirlediğini ve kullanımının daha kolay olduğunu göstermiştir. (95, 96).

PESİ skoruna ek olarak troponin değerinin ölçümü daha iyi bir risk sınıflaması yapılmasını sağlar (97). Aynı zamanda RV disfonksiyonunun kötü prognozla ilişkili olması nedeniyle çalışmalarda PESİ skoruna ek olarak RV disfonksiyonu ve troponin değerleri de incelenmiştir. PESİ skoruna göre sınıf I veya sınıf II olan düşük riskli grupta troponin negatif ise mortalite riski çok düşüktür ve bu hastalarda ayaktan tedavi veya hastane yatışı varsa erken taburculuk planlanabilir. Troponin artışı tek başına PESİ skoru kadar mortalite ile doğrudan orantılı değildir. Bu nedenle tek başına kullanılmamalıdır. Troponin ölçümünün negatif tahmin değeri, pozitif tahmin değerinden fazladır. (98). N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) artışı da kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. NT-proBNP konsantrasyonunun  $\geq 600 \text{ pg.mL}^{-1}$  olması mortalite riskinin arttığını gösterir. Ancak troponin testinde olduğu gibi NT-proBNP'nin negatif tahmin değeri pozitif tahmin değerinden yüksektir (99,100).

**Tablo 5:** Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi (PESİ)

<u>Parametreler</u>	<u>Puan</u>
Yaş	Yaşın rakamsal karşılığı
Erkek cinsiyet	10
Kanser	30
Kronik kalp yetersizliği	10
Kronik akciğer hastalığı	10
Kalp hızı $\geq 110$ /dk	20
Sistolik kan basıncı $< 100$ mmHg	30
Solunum sayısı $\geq 30$ /dk	20
Vücut ısısı $< 36$ °C	20
Bilinç bulanıklığı	60
Arteriyal oksijen saturasyonu $< \%90$	20
<u>PESI sınıfı</u>	<u>Puan</u>
Sınıf I (düşük risk)	$\leq 65$
Sınıf II (düşük risk)	66-85
Sınıf III (yüksek risk)	86-105
Sınıf IV (yüksek risk)	106-125
Sınıf V (yüksek risk)	$>125$

**Tablo 6:** Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ciddiyet İndeksi (sPESİ)

<u>Parametreler</u>	<u>Puan</u>
Yaş $> 80$	1
Kanser	1
Kronik kardiyopulmoner hastalık	1
Kalp hızı $\geq 110$ /dk	1
Sistolik kan basıncı $< 100$ mmHg	1
Arteriyal oksijen saturasyonu $< \%90$	1
<u>Mortalite riski</u>	sPESİ puanı
Düşük risk	0
Yüksek risk	$\geq 1$

Pulmoner arterdeki tıkanıklık derecesi mortaliteyi belirlemez. Bu nedenle BTPA'ya bakarak prognoz tayini yapılmamalıdır. BTPA'da pulmoner arterdeki trombus yükünün BT obstrüksiyon skoru değerlendirildiği bir çalışmada anlamlı sonuç elde edilememiş ve RV/ LV oranındaki artışın klinik ile daha uyumlu olduğu gösterilmiştir (101).

Sonuç olarak PE tanısı konulduktan sonra risk sınıflaması yapılmalıdır. 2014 yılında yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin 'Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda PE; düşük, orta ve yüksek riskli olarak üç sınıfa ayrılmıştır (102) (tablo 7). Hemodinamisi bozuk olan hastalar troponin, NT-proBNP bakılmaksızın yüksek riskli olarak değerlendirilir. Bu gruptaki hastalarda ekokardiyografide RV disfonksiyonu ve/veya dilatasyonu olmaması tanının yeniden gözden geçirilmesini ve alternatif tanıların araştırılmasını gerektirir.

**Tablo 7:** Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin 'Akut Pulmoner Emboli Tanı Ve Tedavi Kılavuzu'na Göre Mortalite Risk Sınıflaması

Mortalite riski	Parametreler			
	Şok/hipotansiyon	PESİ III-V veya sPESİ $\geq 1$	RVdisfonksiyonu /dilatasyonu	kardiyak belirteçler
Yüksek	+	+	+	+
Orta düşük	-	+	Her ikisi pozitif	
Orta yüksek	-	+	Her ikisi negatif veya biri pozitif	
Düşük	-	-	-	-

(RV: sağ ventrikül)

Hemodinamisi stabil hastalar ise orta ve düşük riskli olarak ayrılır. Düşük ve orta risk ayırımında ekokardiyografi bulgularından, BT'de ölçülen RV/ LV oranından, RV disfonksiyon belirteci olarak NT-proBNP ve RV miyosit hasarı belirteci olarak troponin ölçümünden yararlanır. Ekokardiyografide RV disfonksiyonunu olması, RV dilatasyonunun olması veya RV/LV oranının 1'den büyük olması kötü prognozla ilişkilidir ve normotansif bir hastanın orta riskli olduğuna işaret eder. PESI skoruna

göre orta riskli hastaların bir kısmında RV hasarını gösteren biyokimyasal belirteçlerin normal olması ve/veya ekokardiyografide RV disfonksiyonunun görülmemesi orta riskli hastaların da kendi içerisinde orta-düşük ve orta-yüksek olarak sınıflandırılmasını gündeme getirmiştir (103,104). Bu nedenle hem RV disfonksiyonu/dilatasyonu olması hem de belirteçlerin pozitif olması orta yüksek riskli olarak adlandırılırken bunlardan birinin olması veya hepsinin negatif olması orta düşük riskli olarak adlandırılır. Bunun yanı sıra PESİ I-II veya sPESİ sıfır olan hastalarda troponin ve/veya NT-proBNP'nin pozitif saptanması bu hastaların mortalite riskinin arttığını gösterir ve bu hastalar da orta düşük riskli gruba dahil edilmelidir. Ekokardiyografide RV normal, belirteçler negatif ve PESİ sınıfı I veya II ise ya da sPESİ puanı sıfır ise bu hastalar düşük riskli gruptadır.

## **2.6. Tedavi**

PE tanısı konulup risk sınıflaması yapıldıktan sonra en uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi ve uygulanması hayati önem taşır. Bu bağlamda farklı güncel tedavi kılavuzları bulunmakla birlikte tamamının ortak sonucu hemen her hastaya kontraendikasyon bulunmadıkça antikoagülan tedavinin verilmesidir (105). Bununla beraber hemodinamik destek, trombolitik tedavi, girişimsel tedaviler ve idame tedavi olan oral antikoagülana geçiş için iyi bir klinik değerlendirme ile strateji geliştirilmesi şarttır.

### **2.6.1 Hemodinamik destek**

Hipoksik hastalarda oksijen desteği ve gerekli durumlarda mekanik ventilasyonunun yanı sıra kardiyojenik şokta olan hastalarda dolaşım desteği de sağlanmalıdır. İntravenöz sıvı desteği açısından çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olsa da genel kanaat bir miktar sıvı desteğinin faydalı olacağı yönündedir. Ancak fazla miktarda sıvının RV'de yüklenmeyi artırıp kliniği kötü yönde etkileyebileceği unutulmamalıdır. Sıvı yüklemedeki kısıtlılıklardan dolayı genellikle şoktaki hastalarda vazopressör kullanımı da gerekmektedir. Dobutamin, kardiyak indeksi ve RV miyokardiyal kan akımını artıran inotropik bir ajandır. Ancak hafif-orta düzeyde hipotansif hastalarda tercih edilmelidir. Derin hipotansiyonda vazokonstriktör etkisi daha belirgin olan norepinefrin (NE) seçilmelidir. Bazı hastalarda dobutamin ve

NE kombinasyonu denenebilir (106). Vazopresör ajanlar kadar vazodilatör ajanlar da pulmoner arter basıncının düşürülmesi ve RV ard yükünün azaltılması amacıyla araştırma konusu olmuştur. Ancak vazodilatör ajanların pulmoner vasküler direnci azaltmasının yanı sıra sistemik kan basıncını da düşürmesi kullanımlarını kısıtlamaktadır. İn hale nitrik oksit (NO), hastayı stabil hale getirene kadar faydalı olabilir (107).

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) da ciddi kardiyojenik şoktaki hastaya, uygun merkezlerde diğer tedavilere ek olarak kardiyopulmoner destek amacıyla denenebilir (108).

## **2.6.2 Antikoagülasyon**

### **2.6.2.a Parenteral antikoagülasyon**

Antikoagülasyon PE tedavisinin temelini oluşturur. Hemen her hastaya parenteral antikoagülan tanı konur konmaz başlanmalıdır. Parenteral tedaviyi takiben uygun oral antikoagülana geçilmelidir.

Parenteral antikoagülasyon, intravenöz fraksiyone olmamış heparin, subkütan (sc) düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) veya sc fondaparinux ile yapılabilir.

Fraksiyone olmamış heparin, antikoagülan aktivitesini antitrombin (AT) üzerinden gösterir. Heparin AT ile bağlanarak faktör Xa'yı inaktive eder. Bu nedenle indirekt trombin inhibitörü olarak da bilinir. Trombine ek olarak FXIa, FXa ve FIXa'yı da inhibe etmektedir. İntravenöz yolla bolus dozu verildikten sonra infüzyon şeklinde idame tedaviye geçilir. Yarı ömrü 30 dk-3 saat arasında değişir. Etkinliği aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ölçülerek kontrol edilmelidir. Kısa yarı ömürlü olması, etkinliğinin aPTZ ölçümü ile takip edilebiliyor olması ve protamin sülfat ile nötralize edilebiliyor olması nedeniyle özellikle trombolitik tedavi uygulanacak hastalarda tercih edilmelidir. Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) de doz ayarı gerektirmemesi heparinin diğer bir avantajıdır. aPTZ ölçümüne göre doz ayarı yapılması kanama komplikasyonlarını en aza indirmek için gereklidir (109,110).

DMAH'ların ortalama molekül ağırlıkları 5000 Da olup, fraksiyone olmamış heparinin depolimerizasyonu ile elde edilirler. Her bir DMAH farklı depolimerizasyon yöntemi ile hazırlandığından farmakokinetik özellikleri ve antikoagülan aktiviteleri de değişkenlik gösterir. Bu grupta enoksaparin, dalteparin, tinzeperin ve nadroparin

bulunmaktadır (tablo 8). DMAH'ların fraksiyone olmamış heparinden farkı; faktör Xa'yı daha güçlü inhibe etmeleri, biyoyararlanımlarının daha iyi olması ve yarılanma sürelerinin ise daha uzun olmasıdır (2-4 kat). Monitorizasyon gerektirmemesi ve heparine bağlı immün trombositopeni (HİT) riskinin daha düşük olması nedeniyle PE tedavisinde fraksiyone heparin yerine ilk tercih olarak DMAH kullanılması önerilir (111,112). DMAH dozu kiloya göre ayarlanarak günde iki kez uygulanır. KBY'de fraksiyone olmamış heparin ilk tercih olmasına rağmen DMAH kullanılacaksa doz ayarı yapılmalıdır.

**Tablo 8:** Fondaparinuxs ve DMAH'ların Terapötik Dozları

Molekül adı	Terapötik dozu
Enoksaparin	1 mg/kg/12 saat veya 1,5 mg/kg/gün
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/gün
Nadroparin	85,5 IU/kg/12 saat veya 171 IU/kg/gün
Tinzaparin	175 IU/kg/gün
Fondaparinuxs	5 mg/gün (<50 kg) 7,5 mg/gün (50-100 kg) 10 mg/gün (> 100 kg)

Fondaparinuxs, faktör Xa'nın sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz sc uygulanır. Kiloya göre doz ayarlanmalıdır. KBY'de kullanımı önerilmemektedir. PE tedavisinde en az heparin kadar etkilidir. Monitorizasyon gerektirmemesi, günde tek doz sc uygulanması ve HIT riski taşımaması nedeniyle fraksiyone olmamış heparin yerine fondaparinuxs tercih edilmelidir (113,114).

Parenteral antikoagülasyonun süresi genel olarak 5-10 gündür. Bu süre seçilen oral antikoagülana göre değişkenlik gösterir. Genel olarak en erken dönemde oral tedaviye geçilmesi önerilir (115). Ancak kanser tanısı konulmuş VTE olgularında oral antikoagülan yerine DMAH tedavisine devam edilmesi önerilir (116). Yapılan araştırmalar varfarinin kanser hastalarında kanamayı artırdığını göstermiştir. DMAH, kanser tanılı VTE olgularında oral antikoagülanlar kadar etkilidir ve oral

antikoagülanlara göre daha güvenle kullanılabilir (117).

## **2.6.2.b Oral antikoagülasyon**

### **2.6.2.b.1 K vitamini antagonistleri**

K vitamini antagonistleri (KVA) arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç sodyum varfarindir. K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler. Pıhtılaşma faktörlerinin yanı sıra antikoagülan olan protein C ve protein S'yi de inhibe ettiğinden KVA'lar başlangıçta tek başına kullanılmaz. PE tedavisinde varfarin başlanacaksa tercihen parenteral antikoagülasyonla aynı gün başlanmalıdır. Plazmada bulunan pıhtılaşma faktörlerinin yarılanma ömürleri 4-7 gün arasında değiştiği için varfarinin antikoagülan etkinliği başlayana kadar parenteral antikoagülanlara bir müddet daha devam edilir. (118). 60 yaş altındaki hastalarda 10 mg varfarin ile başlanması önerilirken yaşlı hastalarda 5 mg ile başlanması önerilir. Tedavi aralığı olan Uluslararası normalizasyon oranı (INR) 2-3 arasına geldikten sonra parenteral antikoagülasyona 2 gün daha devam edilmelidir (114). Bunun nedeni INR yükselmiş olsa dahi varfarinin doğal antikoagülanlardan bir kısmını da inhibe etmesine bağlı olarak ilk 36 saat boyunca hiperkoagübilite durumunun devam etmesidir.

Varfarinin dar terapötik aralığa sahip olması nedeniyle dozun az veya çok olmasına bağlı olarak kanama ve trombotik komplikasyonlar ortaya çıkabilir. İlaç etkileşiminin fazla olması nedeniyle eş zamanlı ilaç kullanımı durumunda doz ayarı yapılması gerekir. Ayrıca VCORC1 (vitamin K epoksi redüktaz kompleksi subunit 1) ve CYP2C9 (sitokrom p450 2C9) polimorfizimlerinin de varfarin dozunu etkilediği gösterilmiştir (119). Yiyeceklerle de etkileşmesi varfarinin bir dezavantajı olarak karşımıza çıkmaktadır. Sonuç olarak düzenli INR takibi ve doz ayarının yapılması optimal yanıtın alınmasını sağlar.

### **2.6.2.b.2 Yeni oral antikoagülanlar**

Yeni oral antikoagülanlar; hızlı etkileri, yarı ömürlerinin kısa olması, laboratuvar takibi gerektirmemeleri, yiyecek ve ilaçlarla etkileşimlerinin az olması gibi avantajlara sahiptirler. Ancak bu ilaçların antidotlarının bulunmaması, kısa yarı

ömürleri nedeniyle bir-iki doz atlandığında etkilerinin kaybolması, geçerliliği ispatlanmış izlem metodlarının bulunmaması; obezite, yaşlılık, renal yetersizlik, kanser gibi özel durumlarda doz ayarlaması ve yönetim algoritmalarına sahip olmamaları günümüzde henüz giderilememiş dezavantajlarıdır (120). Dabigatran, rivaroksiban, apiksaban ve edoksaban PE tedavisinde kullanılan, VKA olmayan oral antikoagülanlardır. VKA'lar kadar etkili olmalarının yanı sıra kanama oranları daha düşüktür (121). Yeni oral antikoagülanlar bu konuda henüz çalışma yapılmadığı için hemodinamisi bozuk yüksek riskli hastalarda ve trombolitik uygulanan hastalarda kullanılmamalıdır.

#### **2.6.2.b.2.a Dabigatran**

Dabigatran, direkt trombin inhibitörüdür. Yarılanma ömrü 12-17 saattir. Renal yolla atıldığından KBY'de kullanımı önerilmez. PE tedavisinde yaklaşık 10 gün parenteral antikoagülan verildikten sonra günde iki kez 150 mg dabigatran kullanımının varfarin tedavisi kadar etkili olduğu saptanmıştır (122). Major kanama açısından varfarinle benzerken tüm kanamalara bakıldığında kanama oranı dabigatrande daha düşük bulunmuştur (123).

#### **2.6.2.b.2.b Rivaroksaban**

Direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, hem karaciğer hem de böbrek yoluyla atılır. DVT ve PTE için akut dönemde 3 hafta süre ile günde iki kez 15 mg dozunda kullanılır. Ardından 20 mg/gün tek doz olarak idame tedavisine geçilir. Diğer oral antikoagülanlardan farkı parenteral antikoagülasyon süresinin daha kısa olmasıdır. Rivaroksaban tedavisine hemen başlanabilir veya parenteral antikoagülasyon başlanmışsa ilk 48 saat içerisinde rivaroksabana geçilebilir. EINSTEIN-PE çalışmasında rivaroksabanın en az varfarin kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Tüm kanamlar açısından fark saptanmazken major kanamaların rivaroksaban grubunda daha az olduğu görülmüştür (124,125).

#### **2.6.2.b.2.c. Apiksaban**

Apiksaban, oral direkt faktör Xa inhibitörüdür. VTE tedavisinde akut dönemde 7 gün boyunca günde iki kez 10 mg, sonrasında idame tedavisinde günde iki kez 5 mg

olarak önerilmektedir. Akut dönemde standart tedavi kadar etkin olduğu ve uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az major kanama yaptığı bildirilmiştir (126). Rivaroksabanda olduğu gibi apiksaban tedavisi direkt olarak başlanmalı veya parenteral antikoagülan tedavinin ilk iki günü içerisinde apiksabana geçilmelidir.

#### 2.6.2.b.2.d. Edoksaban

Edoksaban, oral direkt faktör Xa inhibitörüdür. Yapılan faz III çalışmada akut VTE'li hastalarda en az beş günlük heparin tedavisini takiben 60 mg/gün tek doz verilen edoksabanın varfarin kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Kreatinin klirensi 30-50 mL/dk'nın altındaysa veya hastanın kilosu 60 kg'ın altındaysa doz yarı yarıya azaltılmalıdır. Aynı çalışmada edoksaban grubunda daha az sıklıkta kanama meydana geldiği bildirilmiştir (127).

#### 2.6.3 Trombolitik tedavi

Trombolitik ilaçlar, inaktif durumdaki plazminojeni aktif plazmine dönüştürerek trombüsü eriten maddelerdir. Bu ilaçlar, streptokinaz, ürokinaz, rekombinant doku plazminojen aktivatörü (alteplaz, tPA) ve bunların analoglarından oluşmaktadır (128). Yüksek riskli PE hastalarında trombolitik tedavi ilk seçenektir. Trombolitik tedavi için kontraendikasyonlar tablo 9'de belirtilmiştir.

**Tablo 9:** Trombolitik Tedavi Kontraendikasyonları

<u>Kesin kontraendikasyonlar</u>	<u>Rölatif kontraendikasyonlar</u>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Herhangibir zamanda geçirilmiş hemorajik inme</li><li>• Son 6 ay içerisinde geçirilmiş iskemik inme</li><li>• Santral sinir sistemi tümörü</li><li>• Son 1 ay içerisinde gastrointestinal kanama</li><li>• Son 3 hafta içerisinde majör travma, cerrahi veya kafa travması</li><li>• Bilinen kanama riski</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Son 6 içerisinde geçici iskemik atak</li><li>• Oral antikoagülan kullanımı</li><li>• Gebelik veya postPARTUM dönemin ilk haftası</li><li>• Kompres uygulanamayacak ponksiyon girişi</li><li>• Travmatik resüsitasyon</li><li>• İleri karaciğer hastalığı</li><li>• İnfektif endokardit</li><li>• Aktif peptik ülser</li></ul>

Alteplaz (tPA), günümüzde trombolitik tedavide en çok kullanılan ajandır. Heparinle birlikte tPA'nın PE'de etkili olduğu ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (129). Streptokinaz ve ürokinaz ile yapılan çalışmalarda da bu iki ajanın PE'de en az tPA kadar etkin ve güvenilir olduğu saptanmıştır. Ancak tPA verilirken eş zamanlı heparin infüzyonu uygulanabilmesine rağmen; streptokinaz veya ürokinaz verildiği takdirde heparin infüzyonu tedavi bitiminden hemen sonra verilmelidir (130,131,132). tPA ile birlikte parenteral antikoagülan olarak kısa yarı ömrü ve protamin sülfat ile nötralize edilebilmesi nedeniyle fraksiyone olmamış heparin verilmesi önerilmektedir. PE tedavisinde onaylanmış trombolitik ajanların hızlı ve yavaş infüzyon dozları tablo 10'da gösterilmiştir. Trombolitik tedavi esnasında 2 saatte yapılan infüzyon, 12-24 saat süreli yavaş infüzyona tercih edilmelidir. Ayrıca azaltılmış doz ile tam doz trombolitik tedavi karşılaştırıldığında kanama ve diğer komplikasyonlar arasında fark izlenmemiş; ancak azaltılmış doz ile elde edilen fibrinolitik etki daha az olmuştur. (133,134,135,136). Reteplaz, dezmotiplaz ve tenekteplaz ile yapılan çalışmalarda da bu ajanların PE tedavisinde kullanılabileceği gösterilmiştir (137,138,139,140).

**Tablo 10:** Trombolitik Ajanlar Ve Tedavi Rejimleri

<u>Trombolitik ajan</u>	<u>İnfüzyon süresi ve dozu</u>
Streptokinaz	30 dk'da 250000 IU yükleme dozu ardından 100000 IU/sa 12/24 saat boyunca infüzyon
	<u>Hızlı infüzyon:</u> 2 saatte 1,5 milyon IU
Ürokinaz	10 dk'da 4400 IU/kg yükleme dozu ardından 4400 IU/kg/sa 12/24 saat boyunca infüzyon
	<u>Hızlı infüzyon:</u> 2 saatte 3 milyon IU
Alteplaz (tPA)	2 saatte 100 mg
	15 dk'da 0,6 mg/kg (maksimum doz 50 mg)

Semptom başlangıcından trombolitik tedavinin başlangıcına kadar geçen süre ile trombolitik tedavinin etkinliği arasında ters bir orantı bulunmaktadır. En iyi etki ilk 48 saat içerisinde alınırken bu süre uzadıkça elde edilen fayda azalmaktadır. Ancak semptom başlangıcından sonra 14 güne kadar verilen trombolitik tedavinin faydalı olabileceği gösterilmiştir (141).

Trombolitik tedavi, heparine kıyasla RV fonksiyonlarında ve pulmoner perfüzyonda daha hızlı düzelme sağlar (142,143). Ancak bu etki erken dönemde belirginken uzun dönemde anlamlı bir fark izlenememiştir. Ayrıca klinik iyileşme daha hızlı olmasına karşın trombolitik tedavi alanlarda daha fazla kanama görülmüştür (144). Bu nedenle masif PE'de trombolitik tedavi ilk tercih iken submasif PE'de trombolitik tedavi uygulaması henüz netlik kazanmamıştır. Bazı çalışmalarda RV disfonksiyonunun eşlik ettiği submasif PE'de trombolitik tedavinin faydalı olabileceği gösterilmiştir (145). Submasif PE'de trombolitik tedavi ile ilgili yapılan çalışmalar ve sonuçları tartışma bölümünde geniş bir şekilde ele alınacaktır.

#### **2.6.4 Cerrahi embolektomi**

Cerrahi embolektomi, genellikle trombolitik tedavinin kontraendike olduğu masif PE olgularında başvurulmuş bir yöntemdir. Bunun dışında medikal tedavinin başarısız olması, RA veya RV'de büyük trombus varlığı, geniş patent foramen ovale ve ciddi RV yetersizlik gibi endikasyonlarla da yapılabilmektedir (146,147).

Cerrahi embolektomi planlanmadan önce trombusun sağ veya sol ana pulmoner daldaki veya ana gövdede olup olmadığına dikkat edilmelidir. En iyi cerrahi başarı ana dallarda bulunan büyük trombus varlığında elde edilir. Trombus ne kadar periferdeyse cerrahi başarı şansı o kadar azalmaktadır. Cerrahi girişimin şoktaki hastalarda kullanılmasına karşın submasif embolide de uygulanabileceğine dair veriler olsa da rutin kullanımı için daha fazla veriye ihtiyaç vardır (148).

#### **2.6.5 Perkütan kateter aracılı tedavi**

Perkütan kateter ile girişimsel tedavi, PE olgularında trombolitik tedaviye kontraendikasyon varsa veya trombolitik tedaviye yeterli yanıt alınamamışsa cerrahi embolektomiye alternatif olarak yapılabilir. Trombus fragmentasyonu, reolitik trombektomi, emici trombektomi ve rotasyonel trombektomi olarak dört farklı teknikte yapılabilmektedir (149). Ayrıca trombolitik tedavinin göreceli olarak kontraendike olduğu durumlarda, kateterle lokal trombolitik tedavi veya mekanik yöntemlerle birlikte trombolitik lokal olarak uygulanabilir.

Kateter aracılı trombolitik tedavi sıklıkla sistemik trombolitik tedaviye rölatif kontraendikasyonu olan hastalarda kullanılmaktadır. Daha düşük doz trombolitik

verilmesi ve lokal olması nedeniyle sistemik trombolitik tedaviye göre daha az kanama oranına sahiptir (150). Bu nedenle sistemik trombolitik tedaviye herhangi bir kontraendikasyonu olmayan hastalarda bile ilk tedavi seçeneği olarak kullanılabilceğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (151). Ultrasonik (EKOS=ekosonik endovasküler sistem) kateter teknikleri ile uygulanan düşük doz t-PA ile de kanama komplikasyonunda artış olmadan başarılı sonuçlar alınmıştır (152).

### **2.6.6 Vena kava filtresi**

Vena kava filtresi, inferior vena kavaya yerleştirilen geçici veya kalıcı filtrelerdir. Genel olarak antikoagülan tedaviye kontrendikasyon varlığında veya antikoagülan tedaviye rağmen rekürrenslerin olması halinde kullanılır. Hematom, giriş yerinde trombüs, enfeksiyon, filtrenin yer değiştirmesi gibi komplikasyonlar erken dönemde görülebilirken; trombüs, filtre ile ilişkili sepsis, endotelizasyon, filtrede açılma ve yine filtrenin yer değiştirmesi uzun dönemde karşılaşılabilecek komplikasyonlardır (153). Trombüs oluşumu, endotelizasyon ve filtrede açılma görülmesi durumunda filtrenin çıkarılması gerekmektedir.

Vena kava filtrelerinin etkinlik ve güvenilirliği tartışmalı bir konudur. Vena kava filtreleri, PE riskini azaltsa da özellikle kalıcı filtreler DVT oranını artırmaktadır. Bu nedenle geçici bir nedenle antikoagülasyon kontraendikasyonu olan hastalarda antikoagülasyon başlanır başlanmaz filtrenin çıkarılması önerilir. Ayrıca vena kava filtrelerinin mortalite faydası gösterilemediğinden rutin kullanımı önerilmemektedir (121,154,155).

### **2.6.7 Tedavi planı**

Sonuç olarak PE tanısı konulduktan sonra ilk yapılması gereken şey hastanın hemodinamisi ve risk sınıfına göre tedavi planının oluşturulmasıdır. Antikoagülasyon hemodinamik bozulma eşlik etsin veya etmesin tüm hastalarda uygulanmalıdır. Antikoagülasyon için fraksiyone olmamış heparin, DMAH veya fondaparinuks tercih edilebilir. DMAH ve fondaparinuksun avantajları; laboratuvar takibi gerektirmemeleri, cilt altı uygulanmaları ve HİT risklerinin düşük olmasıdır. Bu nedenle KBY gibi fraksiyone olmamış heparin için başka endikasyon yoksa bu iki ajandan biri tercih edilmelidir. Kardiyojenik şoktaki hastalarda DMAH veya fondaparinuks ile yapılmış

bir çalışma olmamasından dolayı fraksiyone olmamış heparin kullanılmalıdır. Bunun dışında trombolitik tedavi esnasında da kısa yarı ömürlü olması, protamin sülfat ile nötralize edilebiliyor olması ve aPTZ ile etkinliğinin ölçülebiliyor olması nedeniyle fraksiyone olmamış heparin kullanılması önerilir. Parenteral antikoagülasyondan sonra oral antikoagülasyon geçilir. Oral antikoagülan olarak seçilen ajana göre parenteral antikoagülasyon süresi belirlenir. Bu süre varfarinde 5-7 gündür. Varfarin, parenteral antikoagülanlarla birlikte eş zamanlı verilir. Mümkün olduğunca en erken dönemde başlanmalı, INR 2-3 arasına geldikten sonra iki gün daha parenteral antikoagülasyona devam edilir. Rivaroksaban ve apiksabanda ise parenteral antikoagülasyon verilmez veya en fazla 48 saat uygulanır. Dabigatran veya edoksaban tercih edilmiş ise oral tedaviye geçmeden önce parenteral antikoagülasyon 5-10 gün verilmelidir.

#### **2.6.7.a Masif pulmoner embolide tedavi**

Hasta kardiyojenik şokta ise ilk olarak yapılması gereken hemodinamik destekle birlikte pulmoner arterlerde reperfüzyonu sağlamaktır. Bu amaçla günümüzde önerilen tedavi seçeneği trombolitik tedavidir. Hastaya verilen trombolitik ajana göre heparin başlama zamanı değişir. Heparin, tPA ile eş zamanlı verilirken; streptokinaz veya ürokinaz verilecekse heparin infüzyonu alanlarda heparin kesilmeli ve trombolitik tedavi bittikten sonra devam edilmeli veya başlanmamışsa trombolitik tedavi sonrası heparin infüzyonu başlanmalıdır. Trombolitik tedavi kontraendikasyonu olan hastalarda ise cerrahi trombektomi veya kateter aracılı tedaviler uygulanmalıdır.

#### **2.6.7.b Submasif pulmoner embolide tedavi**

Submasif PE, hipotansiyonun eşlik etmediği ancak mortalite riskinin yüksek olduğu PE'dir. Mortalite riski de daha önce belirttiğimiz gibi klinik skorlama sistemleri kullanılarak belirlenir. PESİ sınıf III-IV-V veya sPESI puanı  $\geq 1$  olması artmış mortalite riskini gösterir. Ancak daha kesin bir prognoz tayini için kardiyak belirteçlerin ölçülmesi ve ekokardiyografide RV fonksiyonlarının da değerlendirilmesi şarttır. Troponin ve NT-proBNP artışının mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. RV disfonksiyonunun da mortalite artışı ve erken dönemde hemodinamik bozulma riskinde artışla ilişkili olması nedeniyle de risk sınıflamasında göz önünde

bulundurulması gerekmektedir. RV disfonksiyonu, kardiyak belirteçlere göre klinik bozulmayla daha yakından ilişkilidir. Bu nedenle RV disfonksiyonunun eşlik etmediği ancak PESİ sınıfı yüksek hastaların mortalite riski de diğerlerine göre daha düşüktür. Aynı şekilde hem RV disfonksiyonu veya dilatasyonu hem de troponin ve/veya NT-proBNP pozitifliği varsa bu da PESİ sınıflamasına göre hesaplanan mortalite riskinden daha yüksektir. Submasif PE'de eğer hemodinami bozuluyorsa trombolitik tedavi verilmelidir. Stabil hastalarda ise henüz tartışmalı bir konu olmakla birlikte reperfüzyon stratejisi uygulanabilir. Bu konu tartışma kısmında ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Antikoagülan tedavi diğer gruptakilerle benzer şekilde uygulanır.

### **2.6.7.c Ayaktan tedavi**

PESİ sınıf I-II veya sPESİ sıfır olup troponin, NT-proBNP negatif ve RV fonksiyonları normal olan hastalarda mortalite riskinin düşük olması nedeniyle bu hastaların ayaktan tedavi edilmesi veya erken taburcu edilmeleri düşünülebilir (156). Ayaktan antikoagülan tedavi verilen hastalar incelendiğinde kanama, rekürrens ve mortalite oranlarının düşük olduğu gözlenmiştir (157). Ayaktan tedavi ile 3 gün içerisinde taburculuk yapılan hastaların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise ayaktan tedavinin güvenli olduğu sonucuna varılmıştır (158). Ayaktan tedavide oral antikoagülan olarak varfarin veya yeni nesil oral antikoagülanlar tercih edilebilir (159). Ancak ayaktan tedavi planlanan hastaların seçimi çok önemlidir. PESİ I-II veya sPESİ sıfır olan hastalarda troponin ve/veya NT-proBNP'nin pozitif saptanması diğer hastalarda olduğu gibi mortalite riskinin arttığına işaret eder. Bu hastaların hastaneye yatırılarak tedavi edilmeleri ve antikoagülasyonun başlanması gerekir. Hasta seçimini kolaylaştırılması için objektif klinik skorların belirlenmesi ve var olan klinik skorların bu bağlamda güncellenmesi gerekmektedir (160,161).

### **2.7. Antikoagülasyon Süresi ve Rekürrens**

VTE rekürrensi, PE'ye bağlı ölümlerin önemli bir kısmını oluşturur. VTE rekürrensi daha sıklıkla ilk epizodu takiben eken dönemde, özellikle ilk 2 hafta içerisinde olmaktadır. İlk 90 günde bu oran %0,6 ile %5 arasında değişirken 5. yılda rekürrens oranı %25'e kadar ulaşabilmektedir (162). Antitrombotik profilaksi uygulaması rekürrens riskini azaltırken, antikoagülan tedavi kesildikten sonraki geç

dönemde rekürrens riski daha düşük olmasına rağmen devam eder. Uyarılmamış VTE'de rekürrens riski ve mortalite, geçici bir nedene bağlı VTE'ye göre çok daha yüksektir (163). Geçici bir nedene bağlı VTE'de rekürrens oldukça düşük oranda görülmektedir. İleri yaş, erkek cinsiyet, inflamatuvar bağırsak hastalığı, ekstremitte parezisinin de eşlik ettiği nörolojik hastalıklar, antikoagülasyon süresinin kısa olması, trombofili, santral venöz kateter ve malign tümörler başlıca rekürrens riskini artıran faktörlerdir. Rekürrens oranı kadın ve erkeklerde benzerdir (164,165). İlk epizodun PE veya DVT olması rekürrens riskini değiştirmezken rekürrensin tekrarlama şekli genellikle ilk epizod ile aynıdır.

Antikoagülan tedavi, rekürrensi önlemede büyük ölçüde etkin olmasına rağmen optimum antikoagülasyon süresi tam bir netlik kazanmamıştır. Günümüzde ilk epizod sonrası önerilen antikoagülasyon süresi 3 aydır. Daha kısa süreli antikoagülasyon verildiğinde komplikasyon oranında değişiklik izlenmezken tromboembolik olaylarda artış görülmüştür. Ancak operasyon gibi geçici bir nedene bağlı tromboembolilerde 4 haftalık tedavinin yeterli olduğunu gösteren çalışmalar vardır (166).

Sekonder profilakside rekürrensi azaltmak amacıyla antikoagülasyon süresinin uzatılması faydalı olabilir (167). Antikoagülasyon süresinin 3 veya 6 ay olması kanama açısından değişikliğe yol açmazken antikoagülasyon süresinin uzatılması rekürrensi azaltmaktadır. Antikoagülasyon süresinin uzatılması faydalı olsa da tedavi kesildikten sonra rekürrens oranı tekrar artmaktadır. Bu nedenle hasta bazlı değerlendirme yapmak ve kanama riski de göz önünde bulundurularak antikoagülasyon süresini uzatmak gerekebilir. Genetik trombofili hastalarında ve ilk PE epizodunda DVT eşlik eden hastalarda kanama riski de düşükse ömür boyu antikoagülasyon düşünülebilir. Uyarılmamış ikinci PE epizodunda ise ömür boyu antikoagülasyon önerilir (168,169).

Yeni oral antikoagülanlar da uzatılmış tedavide etkilidir. Dabigatran ile yapılan çalışmada varfarine kıyasla daha az kanama yaptığı ve en az varfarin kadar etkili olduğu görülmüştür. Plasebo ve dabigatran karşılaştırıldığında ise rekürrens önlenirken kanamanın arttığı gözlenmiştir. Aynı şekilde apiksaban ve rivaroksaban da uzatılmış tedavide güvenle kullanılabilir. Sonuç olarak yeni oral antikoagülanlar standart tedavide uygulanabildikleri gibi uzun dönem tedavide de kullanılabilirler

(170,171,172).

## **2.8.Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon**

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), PE'nin mortalite ve morbiditesi yüksek olan nadir bir komplikasyonudur. Gerçek inidansı tam bilinmemekle birlikte PE öyküsü olanlarda insidansının %0,1-0,5 olduğu düşünülmektedir. Ancak insidansının %0,1-9,1 arasında daha yüksek gösteren çalışmalar mevcuttur (173,174,175). Damar içerisinde tekrarlayan trombüs atakları ve trombüsün organize olması sonucu pulmoner arterlerin tıkanması ve pulmoner arter basıncında artış ile seyreder. Pulmoner arter basıncının artması da zamanla RV yetersizlik ve ölüm ile sonuçlanabilir (19).

KTEPH tanısı konulması için ölçüm ve görüntülemelerin en az 3 ay antikoagülasyon verildikten sonra yapılması gerekir. Antikoagülan tedavi sonrası pulmoner kapiller kama basıncı  $\leq 15$  mmHg iken ortalama pulmoner basıncının  $\geq 25$  mmHg olması ve perfüzyon akciğer sintigrafisinde en az bir segmental perfüzyon defekti veya pulmoner anjiyografi ya da BTPA ile pulmoner arter tıkanıklığının gösterilmesi ile tanı konulur. BTPA akut PE'de V/P sintigrafisinden daha iyi değerlendirme sağlarken KTEPH tanısını koymada ilk tercih sintigrafik görüntülemedir. Sintigrafide negatif sonuç elde edilmişse tanı dışlanır (176,177). Orta veya yüksek olasılıklı görüntü elde edilmesi durumunda RV kateterizasyonu, pulmoner anjiyografi ve/veya BTPA ile ileri tetkik yapılması önerilir.

KTEPH'nin standart tedavisi pulmoner endarterektomidir (PEA) (178). Ancak komorbid hastalıkları nedeniyle operasyona uygun olmayan veya distal damar tıkanıklığı olanlarda medikal tedavi verilebilir. Pulmoner arteriyal hipertansiyonda (PAH) onay almış ilaçlar KTEPH'de de kullanılabilmesine karşın bu ilaçlar ilk tercih değildir (179). KTEPH medikal tedavisinin temelini antikoagülasyon, diüretikler ve oksijen desteği oluşturur. Ömür boyu antikoagülasyon verilmesi önerilir. Yeni oral antikoagülanlarla ilgili henüz bir veri yoktur. Opere edilemeyen veya PEA'ya rağmen semptomatik olan hastalarda guanilat silaz uyarıcısı olan riosiguatın egzersiz kapasitesini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (180).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılmış olup tek merkezli, retropektif bir çalışmadır. Çalışma protokolü Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Kurulu ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmamız retrospektif kohort olarak tasarlanmıştır.

Çalışmamıza Ocak 2009 ile Aralık 2013 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve BTPA ile PE tanısı doğrulanmış 227 hasta dahil edildi. Bu hastalar oluşturulan veri tabanı ile retrospektif olarak tarandı. Tüm olguların demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları, hemodinamik özellikleri ve ekokardiyografik incelemelerine ait verileri alındı. Hastalar Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin 2014 yılında yayınlanan Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Kılavuzuna göre retrospektif olarak mortalite riskine göre sınıflandırıldı. PESİ I- II veya sPESİ sıfır olup troponin negatif ve ekokardiyografide RV fonksiyonları normal olan düşük riskli hastalar ile kardiyojenik şok tablosunda gelen yüksek riskli hastalar çalışmaya dahil edilmedi. 2014 yılı öncesinde orta riskli olarak değerlendirilmiş olan hastalar çalışmaya alınmış olup güncellenen kılavuza göre hastalar yeniden orta düşük ve orta yüksek risk sınıflarına ayrıldı.

Çalışmamızda kardiyak belirteç olarak troponin I düzeyleri dikkate alındı. Troponin pozitifliği, kan tahlillerinin yapıldığı laboratuvar tarafından belirtilen üst limite göre değerlendirildi ve troponin negatif olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların tanı konduktan sonra tedavi öncesi yapılan transtorasik ekokardiyografi (TTE) (Vivid sistem 5 3.6 frekans 3S-RS prob) raporları retrospektif olarak incelendi. Apikal 4 boşluk pencerede RV bazal çapının 4,1 cm'den büyük olması veya RV/LV oranının > 1 olması RV dilatasyonu olarak kabul edildi. Triküs pit anüler düzlem sistolik hareketinin (TAPSE) <17 mm olması ve doku-doppler triküs pit lateral anüler sistolik dalga hızının (S') <9,5 cm/sn olması RV disfonksiyonu olarak değerlendirildi (181).

Submasif PE, orta yüksek riskli grup olarak değerlendirdiğimiz troponin pozitif ve RV disfonksiyonunun eşlik ettiği PE olarak tanımlandı.

Hastane içi PE'ye bağlı ölüm, çalışmamızın primer sonlanım noktası olarak belirlendi. Kompozit sonlanım noktası ise uzun yatış, hastane içi takipte inotrop ihtiyacı, hastane içi takipte kardiyojenik şok gelişmesi, tüm nedenlere bağlı ölüm olarak belirlendi. Yatış süresinin  $\geq 8$  gün olması uzun yatış olarak kabul edildi. Sistolik tansiyon  $<90$  mmHg olup inotrop desteğe rağmen 1 satten fazla hipotansiyonun devam etmesi kardiyojenik şok olarak değerlendirildi. İnotrop destek ile sistolik tansiyonun  $\geq 90$  mmHg olması durumu ise inotrop destek ihtiyacı olarak değerlendirildi.

### **3.1.İstatiksel İncelemeler**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık ve oran) yanı sıra niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve box plot grafikler kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test test; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Yates Continuity Correction ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

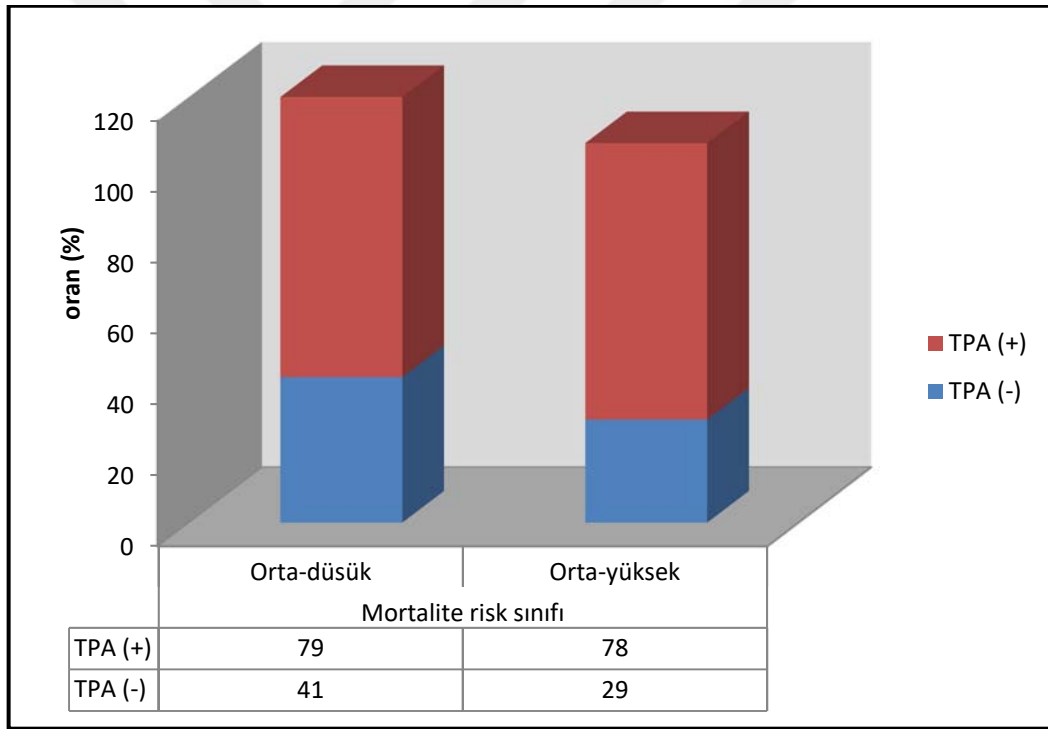
### **3.2.Kısıtlılıklar**

Çalışmamızın retrospektif olması en büyük kısıtlılığıdır. Birçok hastanın TTE raporunda RV dilatasyonu olup olmadığı belirtilmesine rağmen sayısal değerinin verilmemesi de kısıtlılıklarımızın arasındadır. Hasta sayısının az olması ve tek merkezli bir çalışma olması da çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızda Ocak 2009 ve Aralık 2013 tarihleri arasında Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji kliniğine başvuran toplam 227 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların yaşları 18 ile 92 arasında değişmekte olup ortalaması  $64,46 \pm 15,93$  dür. Katılımcıların % 53,3'ü (n=121) kadın; %46,7'si (n=106) erkektir.

Olguların %52,9'u (n=120) orta düşük grupta iken; %47,1'i (n=107) orta yüksek mortalite riskine sahiptir. Orta düşük riskli 120 hastanın %65,8'ine (n=79), orta yüksek riskli 107 hastanın %72,8'ine (n=78) trombolitik tedavi uygulanmış (şekil 4).



Şekil 4: Mortalite risk sınıflamasına göre TPA dağılımları

Orta düşük ve orta yüksek riskli gruptaki hastaların demografik özellikleri ile primer ve kompozit sonlanım noktalarına dair değerlendirmeler tablo-11'de belirtilmiştir. Hastalara ait ek hastalıklar, ayrı bir tabloda incelenmiştir.

**Tablo 11:** Mortalite Risk Sınıflarına Göre Demografik Özellikler İle Primer Ve Kompozit Sonlanım Noktalarına Göre Değerlendirmeler

		Mortalite Risk Sınıfı		p
		Orta-Düşük (n=120)	Orta-Yüksek (n=107)	
<b>Yaş</b>	<i>Ort±Ss</i>	62,51±16,36	66,66±15,23	<sup>a</sup> <b>0,664</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	18-89 (65)	24-92 (69)	
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	69 (57,5)	52 (48,6)	<sup>c</sup> <b>0,180</b>
	Erkek	51 (42,5)	55 (51,4)	
<b>Sigara</b>	Yok	70 (58,3)	66 (61,7)	<sup>c</sup> <b>0,607</b>
	Var	50 (41,7)	41 (38,3)	
<b>Yatış Gün Sayısı</b>	<i>Ort±Ss</i>	9,35±4,31	9,11±4,9	<sup>b</sup> <b>0,537</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-34 (9)	1-31 (8)	
<b>İnotrop ajan ihtiyacı (takipte)</b>	Yok	118 (98,3)	95 (88,8)	<sup>c</sup> <b>0,007**</b>
	Var	2 (1,7)	12 (11,2)	
<b>Kardiyojenik Şok (takipte)</b>	Yok	119 (99,2)	96 (89,7)	<sup>c</sup> <b>0,004**</b>
	Var	1 (0,8)	11 (10,3)	
<b>Mortalite</b>	Yok	119 (99,2)	96 (89,7)	<sup>c</sup> <b>0,004**</b>
	Var	1 (0,8)	11 (10,3)	
<b>Hastane içi kanamaya bağlı mortalite</b>	Yok	120 (100)	106 (99,1)	<sup>d</sup> <b>0,471</b>
	Var	0 (0)	1 (0,9)	
<b>Uzun yatış</b>	Yok	44 (36,7)	45 (42,1)	<sup>c</sup> <b>0,406</b>
	Var	76 (63,3)	62 (57,9)	
<b>Kompozit</b>	Yok	41 (34,5)	34 (32,1)	<sup>c</sup> <b>0,706</b>
	Var	78 (65,5)	72 (67,9)	

*Student t Test*

<sup>b</sup>*Mann Whitney U Test*

<sup>c</sup>*Pearson Ki kare test*

<sup>d</sup>*Yates Continuity Correction test*

\**p*<0,05

\*\**p*<0,01

Mortalite risk sınıflamasına göre olguların yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları ve sigara kullanım oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0.05).

Mortalite risk sınıflamasına göre olguların yatış günleri, Hastane içi kanama ex, uzun yatış ve kompozit oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

Mortalite risk sınıflamasına göre olguların takipte inotrop ajan ihtiyacı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.007$ ;  $p<0.01$ ); Orta-Yüksek risk grubu olguların takipte inotrop ajan ihtiyacı oranları, Orta-Düşük risk grubu olgulardan daha yüksektir.

Mortalite risk sınıflamasına göre olguların takipte kardiyojenik şok oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.004$ ;  $p<0.01$ ); Orta-Yüksek risk grubu olguların takipte kardiyojenik şok oranları, Orta-Düşük risk grubu olgulardan daha yüksektir.

Mortalite risk sınıflamasına göre olguların mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.004$ ;  $p<0.01$ ); Orta-Yüksek risk grubu olguların mortalite oranları, Orta-Düşük risk grubu olgulardan daha yüksektir.

Grupların trombolitik tedaviye göre demografik özellikleri ile primer ve kompozit sonlanım noktalarının değerlendirilmesine dair veriler tablo-12'de belirtilmiştir.

**Tablo 12:** Mortalite Risk Sınıflarında TPA Durumuna Göre Demografik Özellikler İle Primer Ve Kompozit Sonlanım Noktalarına Göre Karşılaştırmaları

		Mortalite Risk Sınıfı						
		Orta-Düşük (n=120)			Orta-Yüksek (n=107)			
		TPA (-)	TPA (+)	<i>p</i>	TPA (-)	TPA (+)	<i>p</i>	
		(n=41)	(n=79)		(n=29)	(n=78)		
<b>Yaş</b>	<i>Ort±Ss</i>	65,71±17,4	60,85±15,65	<sup>a</sup> <b>0,123</b>	70,14±15,16	65,37±15,14	<sup>a</sup> <b>0,151</b>	
	<i>Min-Mak</i>	18-87 (70)	19-89 (64)		32-90 (72)	24-92 (69)		
	<i>(Medyan)</i>							
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	25 (61)	44 (55,7)	<sup>c</sup> <b>0,579</b>	14 (48,3)	38 (48,7)	<sup>c</sup> <b>0,968</b>	
	Erkek	16 (39)	35 (44,3)		15 (51,7)	40 (51,3)		
<b>Sigara</b>	Yok	21 (51,2)	49 (62)	<sup>c</sup> <b>0,255</b>	20 (69)	46 (59)	<sup>c</sup> <b>0,345</b>	
	Var	20 (48,8)	30 (38)		9 (31)	32 (41)		
<b>Yatış Sayısı</b>	<b>Gün</b>	<i>Ort±Ss</i>	9,05±5,18	9,51±3,82		8,1±4,68	9,49±4,96	
		<i>Min-Mak</i>			<sup>b</sup> <b>0,303</b>			<sup>b</sup> <b>0,144</b>
		<i>(Medyan)</i>	1-34 (9)	2-21 (9)		2-22 (7)	1-31 (8,5)	

<b>İnotrop ajan ihtiyacı (takipte)</b>	<i>Yok</i>	40 (97,6)	78 (98,7)		24 (82,8)	71 (91)	
	<i>Var</i>	1 (2,4)	1 (1,3)	<sup>d</sup> 1,000	5 (17,2)	7 (9)	<sup>d</sup> 0,300
<b>Kardiyojenik Şok (takipte)</b>	<i>Yok</i>	41 (100)	78 (98,7)		24 (82,8)	72 (92,3)	
	<i>Var</i>	0 (0)	1 (1,3)	<sup>d</sup> 1,000	5 (17,2)	6 (7,7)	<sup>d</sup> 0,164
<b>Mortalite</b>	<i>Yok</i>	41 (100)	78 (98,7)		22 (75,9)	74 (94,9)	
	<i>Var</i>	0 (0)	1 (1,3)	<sup>d</sup> 1,000	7 (24,1)	4 (5,1)	<sup>d</sup> 0,008**
<b>Hastane içi kanamaya bağlı mortalite</b>	<i>Yok</i>	41 (100)	79 (100)		29 (100)	77 (98,7)	
	<i>Var</i>	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	1 (1,3)	<sup>e</sup> 1,000
<b>Uzun yatış</b>	<i>Yok</i>	18 (43,9)	26 (32,9)		15 (51,7)	30 (38,5)	
	<i>Var</i>	23 (56,1)	53 (67,1)	<sup>c</sup> 0,236	14 (48,3)	48 (61,5)	<sup>c</sup> 0,217
<b>Kompozit</b>	<i>Yok</i>	17 (41,5)	24 (30,8)		9 (31)	25 (32,5)	
	<i>Var</i>	24 (58,5)	54 (69,2)	<sup>c</sup> 0,243	20 (69)	52 (67,5)	<sup>c</sup> 0,888

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

<sup>c</sup>Pearson Ki kare test

<sup>d</sup>Fisher's exact test

\*p<0,05

\*\*p<0,01

#### **Mortalite risk sınıfı orta- düşük olgulara ilişkin değerlendirmeler;**

TPA varlığına göre olguların yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları ve sigara kullanım oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

TPA varlığına göre olguların yatış günleri, takipte inotrop ajan ihtiyacı, takipte kardiyojenik şok, mortalite oranları, uzun yatış ve kompozit oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

#### **Mortalite risk sınıfı orta- yüksek olgulara ilişkin değerlendirmeler;**

TPA varlığına göre olguların yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları ve sigara kullanım oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

TPA varlığına göre olguların yatış günleri, takipte inotrop ajan ihtiyacı, takipte kardiyojenik şok, hastane içi kanama ex, uzun yatış ve kompozit oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

TPA varlığına göre olguların mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.008; p<0.01); TPA almayan olgularda mortalite oranı, TPA alanlardan daha yüksektir.

Orta-düşük ve orta yüksek riskli grupların hemodinamik ölçümlerinin gruplara ve trombolitik tedavi durumuna göre karşılaştırmaları tablo-13 ve tablo-14'te belirtilmiştir.

**Tablo 13:** Mortalite Risk Sınıflarına Göre Hemodinamik Ölçümlerin Değerlendirmeleri

		Mortalite Risk Sınıfı		<sup>a</sup> <i>p</i>
		Orta-Düşük (n=120)	Orta-Yüksek (n=107)	
<b>Kalp Hızı</b>	<i>Ort±Ss</i>	103,98±18,73	106,69±17,41	<b>0,333</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	44-170 (108,5)	61-154 (110)	
<b>Solunum Sayısı</b>	<i>Ort±Ss</i>	20,83±3,56	21,91±4,15	<b>0,027*</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	12-32 (20)	14-32 (20)	
<b>O2 Saturasyonu</b>	<i>Ort±Ss</i>	92,95±4,98	91,58±5,81	<b>0,088</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	54,6-100 (94)	55-98,6 (93)	
<b>Pesi Skoru Puan</b>	<i>Ort±Ss</i>	84,77±28,28	105,58±35,11	<b><sup>b</sup>0,022*</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	28-221 (81)	34-206 (99)	
<b>Sistolik Tansiyon</b>	<i>Ort±Ss</i>	125,13±19,04	121,57±19,29	<b>0,441</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	80-211 (121,5)	90-185 (120)	

<sup>a</sup>Student *t* Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

\**p*<0,05

Mortalite risk sınıflamasına göre olguların kalp hızı, oksijen saturasyonu ve sistolik tansiyon ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0.05).

Mortalite risk sınıflamasına göre olguların solunum sayısı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (*p*=0.027; *p*<0.05); Orta-Yüksek risk grubu olguların solunum sayısı ölçümleri, Orta-Düşük risk grubu olgulardan daha yüksektir.

**Tablo 14:** Mortalite Risk Sınıflarında TPA Durumuna Göre Hemodinamik Ölçümlerin Değerlendirmeleri

		Mortalite Risk Sınıfı									
		Orta-Düşük (n=120)				Orta-Yüksek (n=107)					
		TPA (n=41)	(-)	TPA (n=79)	(+)	<sup>a</sup> p	TPA (n=29)	(-)	TPA (n=78)	(+)	<sup>a</sup> p
<b>Kalp Hızı</b>	<i>Ort±Ss</i>	98,05±20,48		107,06±17,08			101,72±16,08		108,54±17,63		
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	44-160 (96)		69-170 (110)		0,012*	70-145 (105)		61-154 (110)		0,072
<b>Solunum Sayısı</b>	<i>Ort±Ss</i>	20,24±3,74		21,13±3,45			21,17±4,18		22,18±4,14		
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	12-28 (20)		12-32 (20)		0,199	16-32 (20)		14-32 (20)		0,267
<b>O2 Saturasyonu</b>	<i>Ort±Ss</i>	94,17±2,59		92,32±5,77			92,23±5,57		91,34±5,91		
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	85-99 (94)		54,6-100 (93)		0,049*	72-98 (94)		55-98,6 (92)		0,483
<b>Pesi Skoru Puan</b>	<i>Ort±Ss</i>	84,76±29,05		84,77±28,05			117,38±41,75		101,19±31,49		
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	28-157 (81)		36-221 (81)		0,998	45-206 (108)		34-205 (97)		0,065
<b>Tansiyon Sistolik</b>	<i>Ort±Ss</i>	129,24±17,86		123±19,39			119,66±16,29		122,28±20,35		
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	90-180 (130)		80-211 (120)		0,088	90-160 (120)		90-185 (120)		0,534

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

\*p<0,05

\*\*p<0,01

Mortalite risk sınıfı orta- düşük olgulara ilişkin değerlendirmeler;

TPA varlığına göre olguların kalp hızı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.012; p<0.05); TPA alan olguların kalp hızı ölçümleri, TPA almayan olgulardan daha yüksektir.

TPA varlığına göre olguların oksijen saturasyonu ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.049; p<0.05); TPA alan olguların oksijen saturasyonu ölçümleri, TPA almayan olgulardan daha düşüktür.

TPA varlığına göre olguların solunum sayısı, pesi skoru ve sistolik tansiyon ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Mortalite risk sınıfı orta- yüksek olgulara ilişkin değerlendirmeler;

TPA varlığına göre olguların kalp hızı, solunum sayısı, oksijen satürasyonu, pesi skoru ve sistolik tansiyon ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

Orta-düşük ve orta yüksek riskli grupların ek hastalıklarının gruplara ve trombolitik tedavi durumuna göre karşılaştırmaları tablo-15 ve tablo-16'da belirtilmiştir.

Mortalite risk sınıflamasına göre olgularda MI, Hipotroidi, HI ve KBY öyküsü oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (tablo 15).

Mortalite risk sınıflamasına göre olgularda hipertansiyon öyküsü oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.017$ ;  $p<0.05$ ); Orta-Yüksek risk grubu olgularda hipertansiyon öyküsü oranı, Orta-Düşük risk grubu olgulardan daha yüksektir.

Mortalite risk sınıflamasına göre olgularda diyabet öyküsü oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.009$ ;  $p<0.01$ ); Orta-Yüksek risk grubu olgularda diyabet öyküsü oranı, Orta-Düşük risk grubu olgulardan daha yüksektir.

Mortalite risk sınıflamasına göre olgularda KAH öyküsü oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.035$ ;  $p<0.05$ ); Orta-Yüksek risk grubu olgularda KAH öyküsü oranı, Orta-Düşük risk grubu olgulardan daha yüksektir.

Mortalite risk sınıflamasına göre olgularda SVO öyküsü oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.047$ ;  $p<0.05$ ); Orta-Yüksek risk grubu olgularda SVO öyküsü oranı, Orta-Düşük risk grubu olgulardan daha yüksektir.

Mortalite risk sınıflamasına göre olgularda KKY öyküsü oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.017$ ;  $p<0.05$ ); Orta-Yüksek risk grubu olgularda KKY öyküsü oranı, Orta-Düşük risk grubu olgulardan daha yüksektir.

Mortalite risk sınıflamasına göre olgularda KOAH öyküsü oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.045$ ;  $p<0.05$ ); Orta-Yüksek risk grubu olgularda KOAH öyküsü oranı, Orta-Düşük risk grubu olgulardan daha yüksektir.

**Tablo 15:** Mortalite Risk Sınıflarına Göre Ek Hastalıklara Ait Değerlendirmeler

		Mortalite Risk Sınıfı		<i>p</i>
		Orta-Düşük (n=120)	Orta- Yüksek (n=107)	
<b>HT; N (%)</b>	Yok	65 (54,2)	41 (38,3)	<b>0,017*</b>
	Var	55 (45,8)	66 (61,7)	
<b>DM; N (%)</b>	Yok	94 (78,3)	67 (62,6)	<b>0,009**</b>
	Var	26 (21,7)	40 (37,4)	
<b>KAH; N (%)</b>	Yok	103 (85,8)	80 (74,8)	<b>0,035*</b>
	Var	17 (14,2)	27 (25,2)	
<b>MI; N (%)</b>	Yok	112 (93,3)	96 (89,7)	<b>0,326</b>
	Var	8 (6,7)	11 (10,3)	
<b>Hipotiroidi; N (%)</b>	Yok	106 (88,3)	100 (93,5)	<b>0,183</b>
	Var	14 (11,7)	7 (6,5)	
<b>HL; N (%)</b>	Yok	99 (82,5)	79 (73,8)	<b>0,113</b>
	Var	21 (17,5)	28 (26,2)	
<b>SVO; N (%)</b>	Yok	117 (97,5)	98 (91,6)	<b>0,047*</b>
	Var	3 (2,5)	9 (8,4)	
<b>KBY; N (%)</b>	Yok	112 (93,3)	96 (89,7)	<b>0,458</b>
	Var	8 (6,7)	11 (10,3)	
<b>KKY; N (%)</b>	Yok	115 (95,8)	92 (86)	<b>0,017*</b>
	Var	5 (4,2)	15 (14)	
<b>KOAH; N (%)</b>	Yok	112 (93,3)	90 (84,1)	<b>0,045*</b>
	Var	8 (6,7)	17 (15,9)	

<sup>c</sup>Pearson Ki kare test<sup>e</sup>Yates Continuity Correction test\**p*<0,05\*\**p*<0,01

(DM: Diabetes Mellitus, HL: hiperlipidemi, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, KBY: kronik böbrek yetmezliği, KKY: konjestif kalp yetersizliği, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, MI: miyokard infarktüsü, SVO: serebrovasküler olay)

**Tablo 16:** Mortalite Risk Sınıflarında TPA Durumuna Göre Ek Hastalıkların Değerlendirmeleri

		Mortalite Risk Sınıfı					
		Orta-Düşük (n=120)			Orta-Yüksek (n=107)		
		TPA (-) (n=41)	TPA (+) (n=79)	<i>p</i>	TPA (-) (n=29)	TPA (+) (n=78)	<i>p</i>
<b>HT; N (%)</b>	Yok	20 (48,8)	45 (57)	<sup>c</sup> 0,394	11 (37,9)	30 (38,5)	<sup>c</sup> 0,960
	Var	21 (51,2)	34 (43)		18 (62,1)	48 (61,5)	
<b>DM; N (%)</b>	Yok	35 (85,4)	59 (74,7)	<sup>c</sup> 0,178	16 (55,2)	51 (65,4)	<sup>c</sup> 0,332
	Var	6 (14,6)	20 (25,3)		13 (44,8)	27 (34,6)	
<b>KAH; N (%)</b>	Yok	37 (90,2)	66 (83,5)	<sup>c</sup> 0,318	24 (82,8)	56 (71,8)	<sup>c</sup> 0,246
	Var	4 (9,8)	13 (16,5)		5 (17,2)	22 (28,2)	
<b>MI; N (%)</b>	Yok	40 (97,6)	72 (91,1)	<sup>d</sup> 0,262	25 (86,2)	71 (91)	<sup>d</sup> 0,485
	Var	1 (2,4)	7 (8,9)		4 (13,8)	7 (9)	
<b>Hipotiroidi; N (%)</b>	Yok	39 (95,1)	67 (84,8)	<sup>d</sup> 0,135	26 (89,7)	74 (94,9)	<sup>d</sup> 0,386
	Var	2 (4,9)	12 (15,2)		3 (10,3)	4 (5,1)	
<b>HL; N (%)</b>	Yok	32 (78)	67 (84,8)	<sup>c</sup> 0,355	24 (82,8)	55 (70,5)	<sup>c</sup> 0,200
	Var	9 (22)	12 (15,2)		5 (17,2)	23 (29,5)	
<b>SVO; N (%)</b>	Yok	39 (95,1)	78 (98,7)	<sup>d</sup> 0,269	23 (79,3)	75 (96,2)	<sup>d</sup> 0,011*
	Var	2 (4,9)	1 (1,3)		6 (20,7)	3 (3,8)	
<b>KBY; N (%)</b>	Yok	38 (92,7)	74 (93,7)	<sup>d</sup> 1,000	26 (89,7)	70 (89,7)	<sup>d</sup> 1,000
	Var	3 (7,3)	5 (6,3)		3 (10,3)	8 (10,3)	
<b>KKY; N (%)</b>	Yok	39 (95,1)	76 (96,2)	<sup>d</sup> 1,000	24 (82,8)	68 (87,2)	<sup>d</sup> 0,545
	Var	2 (4,9)	3 (3,8)		5 (17,2)	10 (12,8)	
<b>KOAH; N (%)</b>	Yok	38 (92,7)	74 (93,7)	<sup>d</sup> 1,000	26 (89,7)	64 (82,1)	<sup>d</sup> 0,552
	Var	3 (7,3)	5 (6,3)		3 (10,3)	14 (17,9)	

*Student t Test*

<sup>b</sup>*Mann Whitney U Test*

<sup>c</sup>*Pearson Ki kare test*

<sup>d</sup>*Fisher's exact test*

\**p*<0,05

\*\**p*<0,01

Mortalite risk sınıfı orta- düşük olgulara ilişkin değerlendirmeler;

TPA varlığına göre olgularda hipertansiyon, diyabet, KAH, MI, Hipotroidi, HL, SVO, KBY, KKY ve KOAH öyküsü oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0.05) (tablo 16).

Mortalite risk sınıfı orta- yüksek olgulara ilişkin değerlendirmeler;

TPA varlığına göre olgularda hipertansiyon, diyabet, KAH, MI, Hipotroidi, HL, KBY, KKY ve KOAH öyküsü oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

TPA varlığına göre olgularda SVO öyküsü oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.011$ ;  $p<0.05$ ); TPA alan olgularda SVO öyküsü oranı, TPA almayanlardan anlamlı düzeyde düşüktür.

Orta-düşük ve orta yüksek riskli grupların eko bulgularının gruplara ve trombolitik tedavi durumuna göre karşılaştırmaları tablo-17 ve tablo-18'de belirtilmiştir.

**Tablo 17:** Mortalite Risk Sınıflarına Göre Eko Bulgularının Değerlendirmeleri

		Mortalite Risk Sınıfı		<sup>a</sup> <i>p</i>
		Orta-Düşük (n=120)	Orta-Yüksek (n=107)	
<b>Eko RV cap</b>	<i>Ort±Ss</i>	3,37±0,5	4,24±0,7	<b>0,253</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2,3-4 (3,5)	2,2-6 (4,2)	
<b>TAPSE</b>	<i>Ort±Ss</i>	17,95±3,43	14,75±3,16	<b>0,838</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	10-30 (18)	8-25 (15)	
<b>TPAP</b>	<i>Ort±Ss</i>	50,28±10,51	57,86±15,51	<b>0,049*</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	30-75 (50)	30-130 (55)	
<b>Rv dilatasyonu</b>	Yok	120 (100)	30 (28)	<b><sup>c</sup>0,001**</b>
	Var	0 (0)	77 (72)	

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>c</sup>Pearson Ki kare test

\* $p<0,05$

\*\* $p<0,01$

(RV: sağ ventrikül, TAPSE: Triküs pit anüler düzlem sistolik hareketi, TPAP: Tahmini pulmoner arter sistolik basıncı)

Mortalite risk sınıflamasına göre olguların Eko RV cap ve TAPSE ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (tablo 17).

Mortalite risk sınıflamasına göre olguların TPAP (tahmini pulmoner arter sistolik basıncı) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.049$ ;

p<0.05); Orta-Yüksek risk grubu olguların TPAP ölçümleri, Orta-Düşük risk grubu olgulardan daha yüksektir.

**Tablo 18:** Mortalite Risk Sınıflarında TPA Durumuna Göre Eko Bulgularının Değerlendirmeleri

		Mortalite Risk Sınıfı					
		Orta-Düşük (n=120)			Orta-Yüksek (n=107)		
		TPA (- (n=41)	TPA (+) (n=79)	<i>p</i>	TPA (-) (n=29)	TPA (+) (n=78)	<i>p</i>
<b>ekoRVcap</b>	<i>Ort±Ss</i>	3,47±0,38	3,33±0,54	<i>0,194</i>	4,35±0,54	4,19±0,76	<i>0,356</i>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2,6-4 (3,6)	2,3-4 (3,5)		3,2-5,5 (4,2)	2,2-6 (4,2)	
<b>TAPSE</b>	<i>Ort±Ss</i>	18,88±2,9	17,26±3,66	<i>0,036*</i>	15,3±3,6	14,53±2,97	<i>0,325</i>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	15-25 (19)	10-30 (17)		11-25 (15)	8-22 (15)	
<b>TPAP</b>	<i>Ort±Ss</i>	48,47±8,52	51,38±11,49	<i>0,174</i>	58,56±14,1	2	<i>0,524</i>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	35-70 (50)	30-75 (50)		35-120 (50)	30-130 (55)	
<b>Rv dilatasyonu</b>	Yok	41 (100)	79 (100)		8 (27,6)	22 (28,2)	<i>1,000</i>
	Var	0 (0)	0 (0)		21 (72,4)	56 (71,8)	

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>d</sup>Fisher's exact test

\**p*<0,05

#### **Mortalite risk sınıfı orta- düşük olgulara ilişkin değerlendirmeler;**

TPA varlığına göre olguların Eko RV cap ve TPAP ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05) (tablo 18).

TPA varlığına göre olguların TAPSE ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.036; p<0.05); TPA alan olguların TAPSE ölçümleri, TPA almayan olgulardan daha düşüktür.

TPA varlığına göre olgularda RV dilatasyonu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

#### **Mortalite risk sınıfı orta- yüksek olgulara ilişkin değerlendirmeler;**

TPA varlığına göre olguların Eko RV cap, TAPSE, TPAP ölçümleri ve RV

dilatasyonu görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

Tüm gruplarda demografik özellikler ile primer ve kompozit sonlanım noktalarının trombolitik tedavi durumuna göre değerlendirmeleri tablo-19'da belirtilmiştir.

**Tablo 19:** Tüm Gruplarda TPA Durumuna Göre Demografik Özellikler İle Primer Ve Kompozit Sonlanım Noktalarının Trombolitik Tedavi Durumuna Göre Değerlendirmeleri

		TPA		<i>p</i>
		TPA (-) (n=70)	TPA (+) (n=157)	
<b>Yaş</b>	<i>Ort±Ss</i>	67,54±16,54	63,10±15,52	<sup>a</sup> 0,052
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	18,0-90,0 (70,50)	19,0-92,0 (65,0)	
<b>Cinsiyet; N (%)</b>	Kadın	39 (55,7)	82 (52,2)	<sup>c</sup> 0,627
	Erkek	31 (44,3)	75 (47,8)	
<b>Sigara; N (%)</b>	Yok	41 (58,6)	95 (60,5)	<sup>c</sup> 0,783
	Var	29 (41,4)	62 (39,5)	
<b>Yatış Gün Sayısı; N (%)</b>	<i>Ort±Ss</i>	8,66±4,96	9,50±4,41	<sup>b</sup> 0,544
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,0-34,0 (8,0)	1,0-31,0 (9,0)	
<b>Takipte İnotrop ajan ihtiyacı; N (%)</b>	Yok	64 (91,4)	149 (94,9)	<sup>d</sup> 0,372
	Var	6 (8,6)	8 (5,1)	
<b>Takipte Kardiyojenik Şok; N(%)</b>	<i>Yok</i>	65 (92,9)	50 (95,5)	<sup>d</sup> 0,521
	<i>Var</i>	5 (7,1)	7 (4,5)	
<b>Mortalite; N (%)</b>	<i>Yok</i>	63 (90,0)	152 (96,8)	<sup>e</sup> 0,072
	<i>Var</i>	7 (10,0)	5 (3,2)	
<b>Hastane içi kanamaya bağlı mortalite; N (%)</b>	<i>Yok</i>	70 (100,0)	156 (99,4)	<sup>d</sup> 1,000
	<i>Var</i>	0 (0)	1 (0,6)	
<b>Uzun yatış; N (%)</b>	<i>Yok</i>	33 (44,7)	56 (35,7)	<sup>c</sup> 0,102
	<i>Var</i>	37 (52,9)	101 (64,3)	
<b>Kompozit; N (%)</b>	<i>Yok</i>	26 (37,1)	49 (31,6)	<sup>c</sup> 0,415
	<i>Var</i>	44 (62,9)	106 (68,4)	

*Student t Test*

<sup>b</sup>*Mann Whitney U Test*

<sup>c</sup>*Pearson Ki kare test*

<sup>d</sup>*Fisher's exact test*

TPA varlığına göre olguların yaş, cinsiyet, sigara, yatış gün sayısı, takipte inotrop ajan ihtiyacı, takipte kardiyojenik şok, mortalite, hasta içi kanama ex, uzun yatış, kompozit ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ )

Tüm gruplarda hemodinamik ölçümlerin trombolitik tedavi durumuna göre değerlendirmeleri tablo-20’de belirtilmiştir.

**Tablo 20:** Tüm Gruplarda TPA Durumuna Göre Hemodinamik Ölçümlere Ait Değerlendirmeleri

		TPA		<sup>a</sup> p
		TPA (-) (n=70)	TPA (+) (n=157)	
<b>Kalp Hızı</b>	<i>Ort±Ss</i>	100±19	108±17	<b>0,001**</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	44-160 (100)	61-170 (110)	
<b>Solunum Sayısı</b>	<i>Ort±Ss</i>	20,63±3,93	21,65±3,83	<b>0,067</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	12-32 (20)	12-32 (20)	
<b>O2 Saturasyonu</b>	<i>Ort±Ss</i>	93,36±4,17	91,83±5,84	<b>0,048*</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	72,0-99,0 (94,0)	54,6-100,0(93,0)	
<b>Pesi Skoru Puan</b>	<i>Ort±Ss</i>	98,27±38,19	92,93±30,83	<b><sup>b</sup>0,544</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	28-206 (91)	34-221 (89)	
<b>Tansiyon Sistolik</b>	<i>Ort±Ss</i>	125,27±17,75	122,64±19,81	<b>0,342</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	90-180 (122)	80-211 (120)	

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

\* $p<0,05$

\*\* $p<0,01$

TPA varlığına göre olguların solunum sayısı, pesi skor puanı ve tansiyon sistolik ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) .

TPA varlığına göre olguların kalp hızı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ); TPA alan olguların kalp hızı ölçümleri daha yüksektir.

TPA varlığına göre olguların O2 saturasyonu ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.048$ ;  $p<0.05$ ); TPA alan olguların O2 saturasyonu ölçümleri daha düşüktür.

Tüm gruplarda ek hastalıkların trombolitik tedavi durumuna göre değerlendirmeleri tablo-21’de belirtilmiştir.

**Tablo 21:** Tüm Gruplarda TPA Durumuna Göre Ek Hastalıklara Ait Değerlendirmeler

		TPA		<i>p</i>
		TPA (-) (n=70)	TPA (+) (n=157)	
<b>HT; N (%)</b>	Yok	31 (44,3)	75 (47,8)	<b>0,627</b>
	Var	39 (55,7)	82 (52,2)	
<b>DM; N (%)</b>	Yok	51 (72,9)	110 (70,1)	<b>0,669</b>
	Var	19 (27,1)	47 (29,9)	
<b>KAH; N (%)</b>	Yok	61 (87,1)	122 (77,7)	<b>0,097</b>
	Var	9 (12,9)	35 (22,3)	
<b>MI; N (%)</b>	Yok	65 (92,9)	143 (91,1)	<b>0,656</b>
	Var	5 (7,1)	14 (8,9)	
<b>Hipotiroidi; N (%)</b>	Yok	65 (92,9)	141 (89,8)	<b>0,464</b>
	Var	5 (7,1)	16 (10,2)	
<b>HI; N (%)</b>	Yok	56 (80,0)	122 (77,7)	<b>0,698</b>
	Var	14 (20,0)	35 (22,3)	
<b>SVO; N (%)</b>	Yok	62 (88,6)	153 (97,5)	<b>0,006**</b>
	Var	8 (11,4)	4 (2,5)	
<b>KBY; N (%)</b>	Yok	64 (91,4)	144 (91,7)	<b>0,942</b>
	Var	9 (8,6)	13 (8,3)	
<b>KKY; N (%)</b>	Yok	63 (90,0)	144 (91,7)	<b>0,673</b>
	Var	7 (10,0)	13 (8,3)	
<b>KOAH; N (%)</b>	Yok	64 (91,4)	138 (87,9)	<b>0,433</b>
	Var	6 (8,6)	19 (12,1)	

*p* Pearson Ki kare test

\*\**p*<0,01

TPA varlığına göre olgularda hipertansiyon, diyabet, KAH, MI, Hipotroidi, HI, KBY, KKY ve KOAH görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0.05).

TPA varlığına göre olgularda SVO görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.006$ ;  $p<0.01$ ); TPA alan olgularda SVO görülme oranı, TPA almayanlardan anlamlı düzeyde düşüktür.

Tüm gruplarda eko bulgularının trombolitik tedavi durumuna göre değerlendirmeleri tablo-22’de belirtilmiştir.

**Tablo 22:** Tüm Gruplarda TPA Durumuna Göre Eko Bulgularının Değerlendirmeleri

		TPA		<i>p</i>
		TPA (-) (n=70)	TPA (+) (n=157)	
<b>Eko RV çap</b>	<i>Ort±Ss</i>	3,8±0,6	3,7±0,8	<b>0,363</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2,6-5,5 (3,8)	2,2-6,0 (3,8)	
<b>Tapse</b>	<i>Ort±Ss</i>	17±4	16±4	<b>0,005**</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	11-25 (18)	8-30 (15)	
<b>Tpap</b>	<i>Ort±Ss</i>	52±14	55±13	<b>0,082</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	35-120 (50)	30-130 (55)	
<b>Rv dilatasyonu:</b>	Yok	49 (70,0)	101 (64,3)	<b>0,405</b>
<i>N (%)</i>	Var	21 (30,0)	56 (35,7)	

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>c</sup>Pearson Ki kare test

**\*\* $p<0,01$**

TPA varlığına göre olguların eko RV çap, TPAP ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

TPA varlığına göre olgularda TAPSE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.005$ ;  $p<0.01$ ); TPA alan olgularda TAPSE değerleri, TPA almayanlardan anlamlı düzeyde düşüktür.

TPA varlığına göre olgularda RV dilatasyonu görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

Tüm gruplarda mortaliteye göre demografik özellikler ile primer ve kompozit sonlanım noktalarının değerlendirmeleri tablo-23’de belirtilmiştir.

**Tablo 23:** Tüm Gruplarda Mortaliteye Göre Demografik Özellikler İle Primer Ve Kompozit Sonlanım Noktalarının Değerlendirmeleri

		Mortalite		
		Yok (n=215)	Var (n=12)	p
<b>Yaş</b>	<i>Ort±Ss</i>	64,02±15,79	72,42±17,14	<sup>a</sup> <b>0,076</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	18,0-91,0 (65,0)	32,0-92,0 (76,5)	
<b>Cinsiyet: N (%)</b>	Kadın	115 (53,5)	6 (50,0)	<sup>c</sup> <b>0,814</b>
	Erkek	100 (46,5)	6 (50,0)	
<b>Sigara: N (%)</b>	Yok	125 (58,1)	11 (91,7)	<sup>d</sup> <b>0,030*</b>
	Var	90 (41,9)	1 (8,3)	
<b>Yatış Gün Sayısı</b>	<i>Ort±Ss</i>	9,53±4,45	3,92±3,94	<sup>b</sup> <b>0,001**</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-34 (9)	1-13 (2)	
<b>Takipte İnotrop ajan ihtiyacı: N (%)</b>	Yok	211 (91,8)	2 (16,7)	<sup>d</sup> <b>0,001**</b>
	Var	4 (1,9)	10 (83,3)	
<b>Takipte Kardiyojenik Şok :N(%)</b>	<i>Yok</i>	213 (99,1)	2 (16,7)	<sup>e</sup> <b>0,001**</b>
	<i>Var</i>	2 (0,9)	10 (83,3)	

*Student t Test*

<sup>b</sup>*Mann Whitney U Test*

<sup>d</sup>*Fisher's exact test*

\* $p<0,05$

\*\* $p<0,01$

Mortalite varlığına göre olguların yaş ve cinsiyet ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

Sigara kullanımı mortalite saptanan olgularda anlamlı düzeyde düşük olarak görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Mortalite saptanan olguların yatış süreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p<0,01$ ).

İnotrop ajan ihtiyacı mortalite saptanan olgularda anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur ( $p<0,01$ ).

Takipte kardiyojenik şok mortalite olgularında yüksek oranda saptanmıştır ( $p<0,01$ ).

Tüm gruplarda mortaliteye göre hemodinamik ölçümlerin değerlendirmeleri tablo-24'de belirtilmiştir.

**Tablo 24:** Tüm Gruplarda Mortaliteye Göre Hemodinamik Ölçümlere Ait Değerlendirmeleri

		Mortalite		
		Yok (n=215)	Var (n=12)	<sup>a</sup> p
<b>Kalp Hızı</b>	<i>Ort±Ss</i>	105,33±18,38	104,08±13,21	<b>0,818</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	44-170 (110)	70-120 (110)	
<b>Solunum Sayısı</b>	<i>Ort±Ss</i>	21,28±3,84	22,33±4,49	<b>0,361</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	12-32 (20)	18-32 (20)	
<b>O2 Saturasyonu</b>	<i>Ort±Ss</i>	92,39±5,27	90,70±7,69	<b>0,293</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	54,6-100,0 (94,0)	72,0-98,0 (92,0)	
<b>Pesi Skoru Puan</b>	<i>Ort±Ss</i>	91,72±30,98	145,75±32,70	<b><sup>b</sup>0,001**</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	28-221 (88)	86-186 (150)	
<b>Tansiyon Sistolik</b>	<i>Ort±Ss</i>	123,77±19,14	117,75±20,28	<b>0,291</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	80-211 (120)	90-166 (117)	

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

\*\*p<0,01

Mortalite varlığına göre olguların kalp hızı, solunum sayısı, O2 Saturasyonu, tansiyon sistolik ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Mortalite varlığına göre olguların Pesi Skor ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001; p<0.01); Mortalite olan olguların Pesi Skor ölçümleri daha yüksektir.

Tüm gruplarda mortaliteye göre ek hastalıkların değerlendirilmeleri tablo-25'de belirtilmiştir.

**Tablo 25:** Tüm Gruplarda Mortaliteye Göre Ek Hastalıklara Ait Değerlendirmeler

		<b>Mortalite</b>		
		<b>Yok (n=215)</b>	<b>Var (n=12)</b>	<b><sup>d</sup>p</b>
<b>HT; N (%)</b>	Yok	102 (47,4)	4 (33,3)	<b>0,340</b>
	Var	113 (52,6)	8 (66,7)	
<b>DM; N (%)</b>	Yok	154 (71,6)	7 (58,3)	<b>0,337</b>
	Var	61 (28,4)	5 (41,7)	
<b>KAH; N (%)</b>	Yok	174 (80,9)	9 (75,0)	<b>0,706</b>
	Var	41 (19,1)	3 (25,0)	
<b>MI; N (%)</b>	Yok	198 (92,1)	10 (83,3)	<b>0,265</b>
	Var	17 (7,9)	2 (16,7)	
<b>Hipotiroidi; N (%)</b>	Yok	194 (90,2)	12 (100,0)	<b>0,609</b>
	Var	21 (9,8)	0 (0,0)	
<b>HI; N (%)</b>	Yok	167 (77,7)	11 (91,7)	<b>0,470</b>
	Var	48 (22,3)	1 (8,3)	
<b>SVO; N (%)</b>	Yok	204 (94,9)	11 (91,7)	<b>0,488</b>
	Var	11 (5,1)	1 (8,3)	
<b>KBY; N (%)</b>	Yok	198 (92,1)	83,3 (n=10)	<b>0,265</b>
	Var	17 (7,9)	2 (16,7)	
<b>KKY; N (%)</b>	Yok	198 (92,1)	9 (75,0)	<b>0,077</b>
	Var	17 (7,9)	3 (25,0)	
<b>KOAH; N (%)</b>	Yok	190 (88,4)	12 (100)	<b>0,370</b>
	Var	25 (11,6)	0 (0,0)	

<sup>d</sup> Fisher's exact test \*p<0,05

Mortalite varlığına göre olgularda hipertansiyon, diyabet, KAH, MI, Hipotroidi, HI, SVO, KBY, KKY ve KOAH görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Tüm gruplarda mortaliteye göre eko bulgularının değerlendirmeleri tablo-26'da belirtilmiştir.

**Tablo 26:** Tüm Gruplarda Mortaliteye Göre Eko Bulgularının Değerlendirmeleri

		Mortalite		
		Yok (n=215)	Var (n=12)	<sup>a</sup> p
<b>Eko RV cap</b>	<i>Ort±Ss</i>	3,73±0,73	4,70±0,56	<b>0,064</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2,2-6 (3,8)	4,3-5,1 (4,7)	
<b>Tapse</b>	<i>Ort±Ss</i>	16,49±3,58	11,60±2,96	<b>0,003**</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	10-30 (16)	8-16 (12)	
<b>Tpap</b>	<i>Ort±Ss</i>	53,52±12,52	71,43±29,68	<b>0,001**</b>
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	30-130 (50)	30-120 (60)	
<b>Rv dilatasyonu, N (%)</b>	Yok	145 (67,4)	5 (41,7)	<b><sup>d</sup>0,066</b>
	Var	70 (32,6)	7 (58,3)	

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>d</sup>Fisher's exact test

\*\*p<0,01

Mortalite varlığına göre olguların eko RV cap ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Mortalite varlığına göre olgularda Tapse ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.003; p<0.01); Mortalite alan olgularda Tapse düzeyi, sağ olgulardan anlamlı düzeyde düşüktür.

Mortalite varlığına göre olgularda Tpap ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001; p<0.01); Mortalite alan olgularda Tpap düzeyi, sağ olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir.

Mortalite varlığına göre olgularda Rv dilatasyonu görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Mortalite üzerine etki eden risk faktörlerinden univaryat değerlendirmelerde anlamlı olduğu gözlenen sigara, pesi puanı, TAPSE, TPAP ve TPA etkileri lojistik regresyon analizi ile tablo 27’de değerlendirilmiştir.

**Tablo 27:** Tüm Gruplarda Mortalite Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

		<i>p</i>	ODDS	%95 CI	
				Lower	Upper
Step 3 <sup>a</sup>	<b>Pesi skoru puan</b>	0,095	1,023	0,996	1,050
	<b>Tapse geliş</b>	0,014*	0,438	0,227	0,846
	<b>Tpa (yok)</b>	0,061	10,137	0,902	113,94
	<b>sigara(var)</b>	0,685	0,561	0,034	9,168
	<b>Tpap geliş</b>	0,256	1,030	0,979	1,084

*-Modelde son gözlemlendiği basamaktaki değerleri verilmiştir.*

Modelin genel açıklayıcılık katsayısının %95,6 olduğu gözlenmiştir.

Mortalite üzerine etki edebileceği düşünülen değişkenler Backward (Conditional) Lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde modelin anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Mortalite üzerine gelişteki Tapse ölçümlerinin etkisi anlamlı bulunurken ( $p=0,014$ ; ODDS:0,438; %95 CI: 0,227-0,846), Pesi skorunun ve TPA negatif olmasının etkileri yine modelde yer almakta olup  $p$  değerleri anlamlılık düzeyine yakın saptanmıştır ( $p=0,095$ ;  $p=0,061$ ). TPA negatif olmasının mortalite üzerindeki etkisinin ODDS oranı 10,137 (%95 CI:0,902-113,94) olarak saptanmıştır. Sigara kullanımının ve geliş TPAP düzeylerinin etkileri ise istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ).

## 5.TARTIŞMA

PE, venöz tromboembolik hastalıklar grubundan olup; ciddi mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Kliniğinin çok değişken olabilmesi nedeniyle tanı konulması oldukça zordur. Tamamen sessiz bir kliniğe sahip olabilmekle birlikte ciddi hemodinamik bozulma veya kardiyak arrest ile ortaya çıkabilir. Bu nedenle tanı aşamasında ilk basamak klinik şüphedir. Tanı konulduktan sonra PE tedavi stratejisi, zamanında ve doğru olarak yapılan risk sınıflaması ile belirlenir (182). Hemodinamik bozulmanın eşlik ettiği yüksek riskli hastalarla ilgili yapılan birçok çalışma trombolitik tedavinin hayat kurtarıcı olduğunu göstermektedir (183,184,185).

Wan ve arkadaşlarının yaptığı trombolitik tedavi ile heparini karşılaştıran randomize klinik çalışmaların metaanalizinde seçilmemiş hasta grubunda trombolitik tedavinin faydalı olduğuna dair veri bulunamamıştır. Ancak yüksek riskli hasta grubunda trombolitik tedavinin mortalite yararı sağladığı belirtilmiştir (183).

Submasif PE olarak da adlandırılan hemodinamik açıdan stabil olup sağ ventrikül yüklenme bulgularının izlendiği hasta grubunda trombolitik tedavinin yeri günümüzde halen tartışmalı bir konudur. Bunun da en büyük nedeni yeterli büyüklükte profektif randomize klinik çalışmaların bulunmamasıdır (186,187). Çalışmalar arasında ortaya çıkan farklı sonuçlar da submasif PE’de trombolitik tedavi ile ilgili net bir cevabın ortaya çıkmasını önlemiştir. Örneğin 1997 yılında sonuçları açıklanan randomize olmayan çok merkezli MAPPET 1 çalışmasında trombolitik tedavinin submasif PE’de mortalite faydası sağlayabileceği ve hemodinamik bozulmayı önleyebileceği sonucuna varılmıştır (188). Her ne kadar daha sonra yapılan çalışmalarla sonuçları doğrulanmamış olsa da Hamel ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınlanan bir çalışmasında ise trombolitik tedavinin submasif PE’de faydalı olmadığı, aksine kanama ve ölüm oranlarını artırdığı gösterilmiştir (189). Ancak bu çalışmanın tek merkezli ve az sayıda hasta ile yapılması nedeniyle yazarın da çalışmasında belirttiği gibi submasif PE’de trombolitik tedavinin kesinlikle kullanılmaması gerektiği sonucu çıkarılamamıştır.

MAPPET 3 çalışması olarak da bilinen 2002 yılında Konstantinides ve arkadaşlarının yayınladığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 1997-2001 yılları arasında gerçekleştirilen çalışmada submasif PE’de heparin ve heparin artı alteplaz

tedavisi karşılaştırılmıştır (145). İki grup arasında mortalite farkı izlenmezken trombolitik tedavi alan kolda hemodinamik kötüleşme anlamlı olarak daha az görülmüş, trombolitik almayan diğer grupta ise hemodinamik bozulmayı takiben daha fazla acil reperfüzyon ihtiyacı olmuştur. 2014 yılında yayınlanan PEITHO çalışmasının aksine MAPPET 3 çalışmasında iki grup arasında majör kanama açısından fark saptanmamıştır.

Çok merkezli, prospektif, randomize, çift kör çalışma olarak dizayn edilen PEITHO çalışmasında heparin ve heparin artı tenektaplaz karşılaştırılmıştır (190). Trombolitik kolunda erken mortalite ve hemodinamik bozulmada istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenirken majör kanamalarda anlamlı olarak artış izlenmiştir. Majör kanamalardaki artış özellikle 75 yaş ve üzeri hasta grubunda görülmüştür. Total mortalitede ise iki grup arasında anlamlı fark görülemedi. Bu nedenle majör kanamanın trombolitik tedaviden alınabilecek faydayı azalttığı belirtilmiştir. Sonuç olarak PEITHO çalışması majör kanamalardaki artış nedeniyle submasif PE’de rutin trombolitik tedavi önermemektedir.

2013 yılında yayınlanan tek merkezli, prospektif, randomize, kontrollü bir çalışma olan MOPPET yarı yarıya azaltılmış trombolitiğin etkilerini incelemiştir. 100 mg tPA yerine 50 mg tPA’nın kullanıldığı bu çalışmada sadece heparin alan grupla karşılaştırıldığında total mortalitede fark görülmezken; yarı doz trombolitik alan grupta sistolik pulmoner arter basıncında anlamlı azalma izlenmiştir. Kanama açısından incelendiğinde ise yarı doz trombolitiğin kanamaları artırmadığı ve güvenli bir doz olduğu belirtilmiştir (191). Ancak bu çalışma ile ilgili en büyük eleştiri çalışmanın submasif PE’yi tanımlarken kliniği değil radyolojik olarak trombüs yükünü dikkate alması olmuştur.

Tek başına risk sınıflamasına yönelik bir çalışma olmamasına karşın submasif PE’de trombolitik tedavinin değerlendirildiği bu çalışmalarda RV yetersizliği ve/veya dilatasyonu olan ve kardiyak belirteçleri pozitif olan hastaların dahil edilmiş olması ve bu hastalarda mortalitenin RV fonksiyonları normal olan hastalara göre daha fazla olması orta riskli grubun kendi içinde tekrar derecelendirilmesini zorunlu kılmıştır. Sonuç olarak tüm bu çalışmalar ışığında Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti, PE’nin tanı ve tedavisine yönelik yayınladığı son kılavuzunda mortalite açısından orta riskli olan hastaları orta düşük ve orta yüksek riskli olarak yeniden sınıflandırma yoluna gitmiştir.

Ancak orta düşük ve orta yüksek riskli grubun bire bir karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu anlamda bir ilk niteliğindedir.

Orta düşük ve Orta yüksek riskli PE hastalarının ayrı ayrı değerlendirildiği çalışmamızda tüm hastaların genel özellikleri ve trombolitik tedavi verilirken hasta seçiminde etkili olan faktörler incelendi. Toplam 227 hastadan 157'sine (%69) trombolitik tedavi uygulanmış. Trombolitik uygulanan grupta hastaların diğer gruba oranla kalp hızlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve oksijen saturasyonları ile TAPSE ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu gözlemlendi. Bu da hasta seçiminde, vital bulguların ve ekokardiyografik özelliklerin trombolitik tedavi kararında etkili olduğunu göstermektedir.

Nobre ve arkadaşlarının yaptığı bir retrospektif çalışmada trombolitik tedavi alan hastaların daha genç oldukları ve kalp hızlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (192). Bizim çalışmamızda da kalp hızı trombolitik tedavi alanlarda daha yüksekken; yaşın trombolitik tedavi tercihinde etkili olmadığı görülmüştür. İskemik SVO öyküsü trombolitik tedavi açısından kontraendikasyon oluşturmamasına rağmen SVO öyküsü oranı trombolitik tedavi kolunda anlamlı olarak düşük bulundu. Bu durum SVO öyküsünün klinisyeleri trombolitik tedavi vermekten alıkoyduğunu düşündürmektedir.

PEITHO çalışmasında trombolitik tedavinin majör kanamayı artırdığı söylenirken çalışmamızda yalnızca 1 hastanın hemorajiye bağlı öldüğü görüldü. Çalışmanın retrospektif yapılması nedeniyle hemorajik komplikasyonlar açısından yeterli değerlendirme yapılamasa da trombolitik tedavi alan toplam 157 hastadan sadece 1 tanesinde hemoraji nedeni ölüm görülmesi trombolitik tedavinin güvenli olabileceğini düşündürdü. Hasta kayıtlarında yeterli kanıt olmamasına karşın ciddi bir kanamayı düşündürecek veri saptanmaması da bu görüşümüzü desteklemektedir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda trombolitik tedavi ile mortalite arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemese de trombolitik alanlarda almayanlara göre daha az oranda ölüm meydana geldiği görüldü (sırasıyla %3,2 / %10,0 p=0,07). Çalışmamızın amacına yönelik olarak hastalar orta düşük ve orta yüksek gruplara ayrılarak tekrar incelendi. Orta düşük riskli grupta, hasta sayısının az olması ve 120 hastadan sadece 1 hastada ölüm görülmesi nedeniyle trombolitik tedavi ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç çıkarılamadı. Çalışmamızın orta yüksek riskli hasta grubunda ise 107 hasta incelendi. Bu hastalardan

78'ine (%72,8) trombolitik tedavi verilmiş. 4'ü (%5,1) trombolitik tedavi kolunda olmak üzere toplam 11 (%10,2) hastada ölüm meydana gelmiş. İstatiksel olarak incelendiğinde trombolitik tedavinin mortalitede anlamlı olarak azalma sağladığı görülmüştür ( $p=0,008$ ).

Tüm hastalarda mortaliteye etki eden faktörleri değerlendirebilmek amacıyla yapılan tek değişkenli analizlerde ölüm meydana gelen hastalarda PESİ skor puanı ve TPAP değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu ( $p<0,05$ ); sigara kullanımının, yatış gün sayısının ve TAPSE değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). Ancak lojistik regresyon analizine bakıldığında TAPSE'nin düşük olmasının mortaliteyi anlamlı olarak artırdığı ve sigara kullanımı ile TPAP değerlerinin mortalite üzerine anlamlı bir etkilerinin olmadığı görüldü. PESİ skor puanının yüksek olması ve trombolitik tedavi verilmemesi mortaliteyi artırırken  $p$  değeri istatistiksel anlamlılık düzeyine yakın bulunmuştur ( $p=0,095$ ;  $p=0,061$ ). Trombolitik tedavi verilmemesinin anlamlılık düzeyine yakın olarak mortaliteyi artırdığının görülmesi submasif PE'de trombolitik tedavinin faydalı olabileceğini göstermektedir.

Tüm gruplarda mortaliteye göre yatış gün sayıları karşılaştırıldığında yatış gün sayısının daha düşük olması, mortalitenin erken dönemde gerçekleştiğine işaret etmektedir ( $p<0,01$ ).

Yukarıda bahsedilen MAPPET 3, MOPPET ve PEITHO gibi çalışmalarda trombolitik tedavinin hemodinamik bozulmayı önlediği ancak mortalite açısından fark yaratmadığı gösterilmesine rağmen çalışmamızda submasif PE'de trombolitik tedavinin mortalite yararı sağladığı ancak takipte inotrop ihtiyacı ve takipte kardiyojenik şok gelişmesi açısından trombolitik alan ve almayan gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür ( $p<0,01$ ,  $p>0,05$ ).

Çalışmamızda orta düşük riskli grupta 2 hastada takipte inotrop ihtiyacı gelişmiş olup orta yüksek riskli grupla kıyaslandığında gerek takipte inotrop ihtiyacı gerekse takipte kardiyojenik şok gelişme oranları ile mortalite oranı orta yüksek riskli grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Orta düşük riskli grupta yalnızca 1 hasta PE'ye bağlı olarak ölmüştür. Bu hastanın da takipte inotrop ihtiyacı gelişen ve ardından kardiyojenik şoka giren hasta olduğu belirlendi. İstatiksel olarak anlamlı sonuç çıkarılamasa da mortalite oranı düşük olan bu grupta trombolitik tedavinin klinik açıdan faydalı olmadığı görülmektedir. Ancak orta düşük riskli grupta mortalitenin

düşük olması ve büyük klinik çalışmalarda RV disfonksiyonunun bağımsız bir mortalite belirteci olduğunun gösterilmesi nedeniyle orta düşük riskli grupta trombolitik tedavinin değerlendirildiği prospektif bir çalışma yapmak akılcı ve etik olmayacaktır.

Orta yüksek riskli grupta mortalite, takipte inotrop ihtiyacı ve takipte kardiyojenik şok gelişme oranlarının ( $p<0,05$ ); RV fonksiyonları normal olan orta düşük riskli gruba göre anlamlı olarak yüksek olması RV disfonksiyonunun önemini doğrulamaktadır (16, 193). Kucher ve arkadaşlarının normotansif PE hastalarıyla yaptıkları bir çalışmada RV hipokinezisinin erken ölümün bağımsız bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (5). Aynı şekilde Kasper ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışma da bunu desteklemektedir. Çalışmada RV disfonksiyonunun erken dönem prognozu gösteren temel bir parametre olduğuna vurgu yapılmıştır (66).

Mart 2017’de uzun dönem sonuçları açıklanan PEITHO çalışmasında trombolitik tedavinin uzun dönem mortaliteyi etkilemediği; dispne şikayetini azaltmadığı ve RV fonksiyonlarında anlamlı düzelme sağlamadığı belirtilmiştir (194). MOPPET çalışmasında ise daha önce de bahsedildiği gibi trombolitik tedavi ile erken dönemde kontrol grubuna göre anlamlı olarak sistolik pulmoner arter basıncında azalma sağlanmıştır. Bu etkinin 6 ve 15. aylarda da devam ettiği ve yine kontrol grubuna göre sistolik pulmoner arter basıncının anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda ise TPAP değeri orta yüksek grupta orta düşük riskli gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,049$ ). Bunun yanı sıra tüm gruplara bakıldığında lojistik regresyon analizinde TPAP değerinin mortalite üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). Ancak çalışmanın retrospektif olması nedeniyle trombolitik tedavi sonrası ve uzun dönem sonuçları değerlendirilemedi.

Kompozit sonlanım noktası olarak belirlenen uzun yatış, hastane içi takipte inotrop ihtiyacı, hastane içi takipte kardiyojenik şok gelişmesi, tüm nedenlere bağlı ölüm parametrelerine baktığımızda hem orta düşük ve orta yüksek riskli gruplar arasında hem de trombolitik tedavi alanlarla almayanlar arasında anlamlı fark görülmedi. Her iki grupta da trombolitik tedavi alanların istatistiksel olarak anlamlı olmasa da trombolitik almayanlara kıyasla hastane yatış sürelerinin daha uzun olduğu gözlemlendi. Bu da bize, klinisyenlerin trombolitik tedavi alan hastaları daha fazla gözetim altında tutmak istediklerini düşündürdü.

Genel bir değerlendirme yapıldığında trombolitik tedavinin, mortalitesi zaten düşük olan orta düşük riskli hastalarda fayda sağlamadığı ve hatta daha uzun hastane yatışına yol açtığı görülmektedir. Yani trombolitik tedavi, orta yüksek riskli grupta mortaliteyi azaltırken orta düşük riskli hastalarda gereksizdir. Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz bu veri, orta riskli hastaların orta düşük ve orta yüksek riskli olarak yeniden sınıflandırılmasının gerçek yaşam verileri ile uyumlu olduğunu göstermektedir.



## 6. SONUÇ

PE, ciddi mortalite ve morbidite ile ilişkili bir venöz tromboembolik hastalıktır. Günümüzde birçok alanda tanı ve tedavi yöntemlerinin giderek gelişmesine rağmen gerek geniş bir klinik yelpazeye sahip olması gerekse kesin bir tedavi yönteminin bulunmaması nedeniyle halen konuyla ilgili birçok soru işareti cevaplanamamıştır. Özellikle submasif PE’de trombolitik tedavi yıllardır klinik çalışmaların araştırma konusu olmuştur. Retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz çalışmamız, trombolitik tedavinin RV disfonksiyonunun eşlik ettiği normotansif PE hastalarında mortalite faydası sağlayabileceğini göstermiştir.

RV disfonksiyonu olmayan hastalarda trombolitik tedaviyi inceleyen bir klinik çalışmanın olmaması nedeniyle diğer çalışmalardan farklı olarak orta düşük riskli hastalarda trombolitik tedaviyi de inceleme fırsatı bulduğumuz bu çalışma; mortalitesi düşük olan bu grupta trombolitik tedavinin herhangi bir faydasının olmadığını göstermektedir.

Orta düşük ve orta yüksek riskli grupların mortalite oranlarının ve trombolitik tedaviye yanıtlarının farklı olduğunu göstermiş olduğumuz bu çalışma, Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti’nin PE ile ilgili yayınladığı son kılavuzundaki mortalite risk sınıflamasını da doğrulamaktadır. Ayrıca çalışmamız, orta yüksek riskli hastaların belirlenmesinin ve uygun hastalara trombolitik tedavi verilmesinin PE’ye bağlı mortalitede azalma sağlayabileceğini göstermiştir.

Sonuç olarak; büyük küçük birçok farklı çalışmada, trombolitik tedavinin mortalite üzerine olan etkisi ve komplikasyon oranı ile ilgili birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiş olması, bu tedavinin ilk tecih olmasını da kullanımdan kaldırılmasını da önlemektedir. Trombolitik tedavi için doğru hasta seçimini sağlamak ve kanama riskini belirlemek amacıyla objektif skorların belirlenmesi gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation* 2003;108(22):2726-2729.
2. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379(9828):1835-46.
3. Li Y, Dai Y, Deng L, Yu N, Guo Y. Computer-aided detection for the automated evaluation of pulmonary embolism. *Technol Health Care*. 2017;25(S1):135-142.
4. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation*. 2006;114(2):e28-32.
5. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med*. 2005;165(15):1777-1781.
6. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-1389.
7. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(5):1165-1171.
8. Wasfy M.M., Shah P.B., Sobieszczyk P., ResnicResnic F.S. Pulmonary Embolism Treatment. In: Dieter R., Dieter, Jr. R., Dieter, III R. (eds). *Endovascular Interventions*.2014;pp.1013-1024
9. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004;110(6):744-749.
10. Palla A, Petruzzelli S, Donnamaria V, Giuntini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995;107(1):21-24.
11. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ 3rd. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(11):1245-1248.

12. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585-593.
13. Heit JA. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2008;28:370-372
14. Wood KE. Major pulmonary embolism: Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121(3):877-905.
15. John C, Samual Z. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: Pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *American Heart Journal* 1995;130(6):1276-1282.
16. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-1052.
17. Riedel M. Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Heart* 2001;85(2):229-240.
18. Heit JA, O'Fallon M, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002;162(11):1245-1248.
19. Arseven O, Ekim N, Müsellim B, Oğuzülgen İK, Okumuş NG, Öngen G, Özsu S, Sevinç C, Topçu F, Uzun O, Yıldızeli B. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2015.
20. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2009;151(3):180–90.
21. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.* 2007;44(2):62-69.
22. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus.* 2011;9(2):120-138.
23. Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ, Gornik H, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Folsom AR. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb Haemost* 2012;108(3):508–515.
24. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Heart disease may be a risk factor for pulmonary

- embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation* 2011;124(13):1435–1441.
25. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. 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. *Annals of Internal Medicine* 2001; 135(2): 98-107
  26. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Ricco G, Tonelli L, Allesscia G, Pistoles M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:864–871.
  27. Brau J, Benacerraf A, Wainer R, Tonnelier M, Estève C. Arterial Blood Gas Analysis in Acute Pulmonary Embolism. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1981;74(2):207-214
  28. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assesment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109(1):78-81
  29. Maloba M, Hogg K. Diagnostic Utility of arterial blood gasses for investigation of pulmonary embolism. *Emerg Med J* 2005;22:435-436
  30. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, Weg JG. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100(3):598-603
  31. Atıkcın Ş, Atalay F, Turgut D, Ünsal E. Pulmoner tromboemboli: 42 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2002;13:87-93
  32. Yüksel EG, Turan F, Özyardımcı N, Ege E, Gözü O, Uzaslan E. Pulmoner emboliye retrospektif bakış. *Türkiye Klinikleri Arch Lung* 2001;2(2):79-84
  33. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P, Baudouy M. The ECG in pulmonary embolism. *Chest* 1997;111(3):537-543.
  34. The Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295(2):172-179.
  35. Anderson DR, Kovacs MJ, Dennie C, Kovacs G, Stiell I, Dreyer J, McCarron B, Pleasance S, Burton E, Cartier Y, Wells PS. Use of spiral computed tomography and

- ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. *The Journal of Emergency Medicine* 2005;29(4):399-404.
36. Ulukavak Çiftçi T, Köktürk N, Demir N, Oğuzülgen KI, Ekim N. Pulmoner emboli kuşkusu olan hastalarda üç farklı klinik olasılık yönteminin karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005;53(3):252-258
37. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon c, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129(12):997-1005.
38. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83(3):416-420.
39. Dursunoğlu N, Başer S, Dursunoğlu D, Moray A, Kiter G, Özkurt S, Evyapan F, Karabulut N. Pulmoner emboli tanılı olguların klinik ve laboratuvar bulgularında erkek-kadın farkları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007;55(3):246-252.
40. Gall GL, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised geneva score. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):165-171.
41. Gregory YH, Gordon D. Fibrin D-dimer: a useful clinical marker of thrombogenesis? *Clinical Science* 1995;89(3):205-214.
42. Quinn DA, fogel RB, Smith CD, Laposata M, Thompson BT, Johnson SM, Waltman AC, Hales CA. D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(5):1445-1449.
43. Solak Z, Telli C, Kabaroğlu C, Doğan B, Bayındır Ü, Erdener D. Pulmoner emboli tanısında D-dimer testinin yeri. *Solunum Hastalıkları* 2003;14:11-16.
44. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiel I, Dreyer JF, Barnes D , Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med.* 2001;135(2):98-107.

45. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Panju A, van Beek EJ, Patel A. Application of a novel and rapid whole blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1995;73(1):35-38.
46. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation-perfusion scan? *Clin Chest Med* 2003;24:29-38.
47. Teigen CL, Maus TP, Sheedy PF, Stanson AW, Johnson CM, Breen JF, McKusick. Pulmonary embolism: diagnosis with contrast-enhanced electron-beam CT and comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1995; 194(2): 313-319
48. Garg K, Macey L. Helical CT scanning in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respiration* 2003;70:231-237.
49. Gülcü A, Akkoçlu A, Yılmaz E, Öztürk B, Osma E, Şengün B. Pulmoner emboli tanısında klinik olasılıkların bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi bulguları ile karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007;55(2):174-181.
50. Eisner MD. Before diagnostic testing for pulmonary embolism: estimating the prior probability of disease. *The American Journal of Medicine* 2003;114(3):232-234.
51. Gottschalk A, Stein PD, Goodman LR, Sostman HD. Overview of prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis II. *Semin Nucl Med.* 2002;32(3):173-182.
52. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, LEEPER KV, Popovich J, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapsen VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354:2317-2327.
53. Kumar AM, Parker JA. Ventilation/Perfusion scintigraphy. *Emergency Medicine Clinics* 2001;19(4):957-974.
54. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, Mariani G. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2009;36(3):505-521.
55. Çelebioğlu E, Kıratlı MP, Çöplü L. Pulmoner emboli tanısında ventilasyon / perfüzyon sintigrafisi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji özel Dergisi* 2015;8(6):37-41.

56. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, Allescia G, Tonelli L, Sostman HD, Giuntini C. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the prospective investigative study of acute pulmonary embolism diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1387-1393.
57. Cronin P, Dwamena BA. Aclinically meaningful interpretation of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED) scintigraphic data. *Acad Radiol.* 2017;24(5):550-562.
58. Skarlovnik A, Hrastnik D, Fettich J, Grmek M. Lung scintigraphy in the diagnosis of pulmonary embolism: current methods and interpretation criteria in clinical practice. *Radiol Oncol.* 2014;48(2):113-119.
59. PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263(20): 2753-2759.
60. Grant B. Noninvasive tests for acute venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1044-7.
61. Kıral N, Salepçi B, Özdoğan S, Tevetoğlu İ, Çağlayan B. Klinik olarak yüksek olasılıklı pulmoner embolili olgularımızın retrospektif analizi. *Solunum Hastalıkları* 2002;13:172-176.
62. Stein P, Woodard PK, Hull RD, Kayali F, Weg JG, Olson RE, Fowler SE. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for detection of acute pulmonary embolism. *Chest* 2003;124(6):2324-2328.
63. Stein P, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Jablonski KA, Leeper KV, Naidich DP, Sak DJ, Sostman HD, Tapson VF, Weg JG, Woodard PK. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med.* 2010;152(7):434-443.
64. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353(9162):1386-1389.
65. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, Szulc M. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur*

- Respir J 1999;13:616-621.
66. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997; 77:346-349.
  67. Kucher N, Luder CM, Dörnhöfer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2003;24(4):366-376.
  68. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004;125(4):1539-1545.
  69. 20. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1996;78(4):469-473.
  70. Cohen R, Loarte P, Navarro V, Mirrer B. Echocardiographic findings in pulmonary embolism: an important guide for the management of the patient. *World J Cardiovascular diseases* 2012;2:161-164.
  71. Come PC. Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutic interventions. *Chest* 1992; 101(4):151-162
  72. Van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA, Brandies DP, Büller HR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol* 1996;6(4):415-419.
  73. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales Ca, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML, Weg JG. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85(2):462-468.
  74. Ayrik C. Çeçe H, Bozkurt S, Bayram B. Pulmoner embolide tanı yöntemleri. *Akademik acil tıp dergisi* 2006;4(7):21-28.
  75. Kearon C, Ginsberg J, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129(12):1044-1049.
  76. Prandoni P, Polistena P, Bernardi E. et al. Upper extremity deep vein thrombosis risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med*. 1997;157(1):57-62.
  77. Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. *CMAJ*. 2003;168(2):183-194.
  78. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, Leftheriotis

- G, Barghouth G, Cornuz J, Hayoz D, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism in outPATients with clinical assesment, d-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed totmgraphy: a multicenter management study. *Am J Med.* 116(5):291-299.
79. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A., Olschewski M, Henrich F, Grosser KD, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(5):1165-1171.
  80. Wong DD, Ramaseshan G, mendelson RM. Comparison of the wells and revised geneva scores for the diagnosis of pulmonary embolism: an Australian experience. *Intern Med J.* 2011;41(3):258-263.
  81. Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295(2):172-179.
  82. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, Furber A, Revel MP, Howarth N, Davido A, Bounameaux H. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2005;352:1760-1768.
  83. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132:227-32.
  84. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, Yawn BP, Petterson TM, Lohse CM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or postPARTum: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(2):104-110.
  85. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010;375(9713):500-512.
  86. Morse M. Establishing a normal range for D-dimer levels through pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2004;2(7):1202-1204.
  87. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy clinical presentation, results of lung scanning,

- and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med.* 2002;162(10):1170-1175.
88. Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, Jennings SG, Mabie WC, Lombardo GT. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology* 2002;224(2):487-492.
89. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353(9162):1386-1389.
90. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, Schwartz JS, Thompson BT, Popovich J, Hobbins TE, Spera MA, Alavi A, Terrin ML. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326:1240-1245.
91. Subramaniam RM, Mandrekar J, Blair D, Peller PJ, Karalus N. The Geneva prognostic score and mortality in patients diagnosed with pulmonary embolism by CT pulmonary angiogram. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2009;53(4):361-365.
92. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, Aujesky D. Prospective validation of the pulmonary embolism severity index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008 Nov;100(5):943-948.
93. Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, Conget F, Oribe M, Cabezudo MA, Díaz G. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest* 2007;132(1):24-30.
94. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost* 2010;8(7):1509-1514.
95. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD; RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170(15):1383-1389.
96. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The simplified pulmonary embolism severity index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011;9(10):2115-2117.
97. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P,

- Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124(24):2716-2724.
98. Moores L, Aujesky D, Jiménez D, Díaz G, Gómez V, Martí D, Briongos S, Yusen R. Pulmonary embolism severity index and troponin testing for the selection of low-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2010;8(3):517-522.
99. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuß G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2014;43(6):1669-77.
100. Agerof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, Hardeman JA, van der Griend R, Koster T, Prins MH, Biesma DH. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1235-1241.
101. Kong WF, Wang YT, Yin LL, Pu H, Tao KY. Clinical risk stratification of acute pulmonary embolism: comparing the usefulness of CTA obstruction score and pulmonary perfusion defect score with dual-energy CT. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017.
102. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033-3069.
103. Becattini C, Casazza F, Forgiione C, Porro F, Fadin BM, Stucchi A, Lignani A, Conte L, Imperadore F, Bongarzone A, Agnelli G. Acute pulmonary embolism: external validation of an integrated risk stratification model. *Chest.* 2013;144(5):1539-1545.
104. Sanchez O, Trinquart L, Planquette B, Couturaud F, Verschuren F, Caille V, Meneveau N, Pacouret G, Roy PM, Righini M, Perrier A, Bertolotti L, Parent F,

- Lorut C, Meyer G. Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2013;42(3):681-8.
105. Witkin AS. Acute and chronic pulmonary embolism: the role of the pulmonary embolism response team. *Curr Opin Cardiol*. 2017
  106. Layish DT, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest*. 1997;111(1):218-24.
  107. Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med*. 1997;23(10):1089-1092.
  108. 4. Kjærgaard B, Rasmussen BS, de Neergaard S, Rasmussen LH, Kristensen SR. Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study. *Thromb Res*. 2012;129(4):e147-151.
  109. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, Echenberg D, Fayad T, Farand P. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother* 2010;44(6):994-1002.
  110. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med*. 1996;156(15):1645-1649.
  111. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, Laurent M, Hirsch JL, Ferrari E, Bosson JL, Mottier D, Beau B. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. *N Engl J Med*. 1997;337(10):663-669.
  112. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995;332(20):1330-1335.
  113. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW; Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J*

- Med. 2003 ;349(18):1695-1702.
114. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S.
  115. Gallus A, Jackaman J, Tillett J, Mills W, Wycherley A. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. Lancet. 1986;2(8519):1293-6.
  116. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JR, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016;149(2):315-352.
  117. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.
  118. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Lancet 2012;379(9828):1835-1846.
  119. Jonas DE, McLeod HL. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. Trends Pharmacol Sci. 2009;30(7):375-86.
  120. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. J Intern Med 2014;275:1-11
  121. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: An update. J Am Coll Cardiol 2016;67:976-990.
  122. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361:2342-2352.
  123. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le MF, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation 2014;129(7):764–772.
  124. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky

- J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366(14):1287–1297.
125. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499–2510.
126. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799–808.
127. Hokusai-VTE investigators, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus varfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
128. Kalyoncu Nİ. Antitrombotik İlaçlar: Antikoagülan İlaçlar, Antitrombotik (Antiplatelet) İlaçlar, Fibrinolitik (Trombolitik) İlaçlar. *Turkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics* 2004;2(4):295-317
129. Goldhaber SZ, Vaughan DE, Markis JE, Selwyn AP, Meyerovitz MF, Loscalzo J, Kim DS, Kessler CM, Dawley DL, Sharma GV, et al. Acute pulmonary embolism treated with tissue plasminogen activator. *Lancet* 1986;2(8512):886-9.
130. Meneveau N, Schiele F, Vuillemenot A, Valette B, Grollier G, Bernard Y, Bassand JP. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J*. 1997;18(7):1141-1148.
131. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH, Lesaffre E, Vanhove P, Verstraete M. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(2):239-245.
132. Marini C, Di Ricco G, Rossi G, Rindi M, Palla R, Giuntini C. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial.

- Respiration. 1988;54(3):162-173.
133. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuillemenot A, Grollier G, Elaerts J, Mossard JM, Viel JF, Bassand JP. 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(5):1057-63.
  134. Verstraete M, Miller GA, Bounameaux H, Charbonnier B, Colle JP, Lecorf G, Marbet GA, Mombaerts P, Olsson CG. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988;77(2):353-60.
  135. Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international multicenter randomized trial. The Bolus Alteplase Pulmonary Embolism Group. *Chest* 1994;106(3):718-24.
  136. Jerjes-Sanchez C, Ramírez-Rivera A, de Lourdes García M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, Pierzo JA, Rosas E. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: A randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis.* 1995;2(3):227-229.
  137. Tebbe U, Bramlage P, Graf A, Lechleitner P, Bode C, Riess FC, Clemens N, Al-Rawi Y, Konstantinides S, Goldhaber SZ. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2009;101(3):557-62.
  138. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, Balsemin F, Campanini M, Ghirarduzzi A, Casazza F; TIPES Study Group. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010;125(3):e82-86.
  139. Kline JA, Hernandez-Nino J, Jones AE. Tenecteplase to treat pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Thrombolysis.* 2007;23(2):101-5.
  140. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G, Berg G. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J.* 1999;138(1 Pt 1):39-44.
  141. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J*

- Cardiol. 1997;80(2):184-188.
142. Sanchez O, Planquette B, Meyer G. Management of massive and submassive pulmonary embolism: focus on recent randomized trials. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(5):393-9.
  143. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341(8844):507–511
  144. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zonzin P, Zanuttini D, Barbaresi F, Agnelli G. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(3):520–526 .
  145. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W; Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002;347(15):1143-1150.
  146. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002;105(12):1416-9.
  147. Gulba DC, Schmid C, Borst HG, Lichtlen P, Dietz R, Luft FC. Medical compared with surgical treatment for massive pulmonary embolism. *Lancet.* 1994;343(8897):576-7.
  148. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS, Mihaljevic T, Rizzo RJ, Cohn LH, Aklog L, Byrne JG. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(5):1018-23.
  149. Kucher N, Windecker S, Banz Y, et al. Percutaneous catheter thrombectomy device for acute pulmonary embolism: in vitro and in vivo testing. *Radiology* 2005;236:852-858.
  150. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation.* 2011;124(19):2139-2144.
  151. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism:

- systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20(11):1431-1440.
152. 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;129:479-486
  153. Chung J, Owen RJ. Using inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism. *Can Fam Physician* 2008;54(1):49-55.
  154. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation.* 2005;112(3):416-422.
  155. Becker DM, Philbrick JT, Selby JB. Inferior vena cava filters. Indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med.* 1992;152(10):1985-1994.
  156. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost.* 2000;84(4):548-52.
  157. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, Eijsvogel M, Faber LM, Hofstee HM, Hovens MM, Jonkers GJ, van Kralingen KW, Kruip MJ, Vlasveld T, DE Vreede MJ, Huisman MV. OutPATient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011;9(8):1500–1507.
  158. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV. OutPATient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2013;42(1):134–144
  159. Lankeit M, Konstantinides S. Is it time for home treatment of pulmonary embolism? *Eur Respir J* 2012;40(3):742–749.
  160. Otero R, Uresandi F, Jimenez D, Cabezudo MA, Oribe M, Nauffal D, Conget F, Rodriguez C, Cayuela A. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;126(1):e1–e5.
  161. 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):169-75.

162. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):761-768.
163. Lim HY, Chua CC, Tacey M, Sleeman M, Donnan G, Nandurkar H, Ho P. Venous thromboembolism management in Northeast Melbourne: how does it compare to international guidelines and data? *Intern Med J.* 2017;47(9):1034-1042.
164. Le Mao R, Tromeur C, Couturaud F. Anticoagulation after an acute pulmonary embolism *Presse Med.* 2017;46(7-8 Pt 1):728-738.
165. Brownson KE, Brahmandam A, Huynh N, Reynolds J, Fares WH, Lee AI, Dardik A, Ochoa Chara CI. Characteristics of provoked deep venous thrombosis in a tertiary care center. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(4):477-484.
166. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet.* 1992;340(8824):873-876.
167. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, Loogna E, Svensson E, Ljungberg B, Walter H. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1995;332(25):1661-1665.
168. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, Nony P, Sanson C, Boissel JP; Investigators of the "Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation.* 2001;103(20):2453-2460.
169. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, Iotti M, Tormene D, Simioni P, Pagnan A. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica.* 2007;92(2):199-205.
170. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ; RE-MEDY Trial Investigators; RE-

- SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):709-718.
171. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808.
172. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499-2510.
173. 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.
174. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1465-1472.
175. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013;41(2):462-468.
176. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48(5):680–684
177. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23(4):637-648.
178. Hoepfer MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2014 Jul;2(7):573-582.
179. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naejie R, Simonneau G. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013;41(4):985–990.

180. Leuchte HH, Behr J, Ewert R, Ghofrani HA, Grünig E, Halank M, Held M, Klose H, Rosenkranz S, Schermuly RT, Wilkens H, Hoeper MM. [Riociguat: stimulator of soluble guanylate-cyclase. New mode of action for the treatment of pulmonary arterial and non operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Pneumologie*. 2015;69(3):135-143.
181. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-270.
182. Busse LW, Vourlekis JS. Submassive pulmonary embolism. *Crit Care Clin*. 2014;30(3):447-473.
183. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012;125(5):465–470.
184. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110(6):744–749.
185. Alkinj B, Pannu BS, Apala DR, Kotecha A, Kashyap R, Iyer VN. Saddle vs Nonsaddle Pulmonary Embolism: Clinical Presentation, Hemodynamics, Management, and Outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(10):1511-1518.
186. Marín V A, Gazmuri B JT, Andresen V M, Andresen M. Thrombolytic therapy for submassive/ intermediate risk Pulmonary Embolism Evidence and suggestions after PEITHO trial. *Rev Med Chil*. 2015;143(7):895-904.
187. Meyer G, Planquette B, Sanchez O. Fibrinolysis for Acute Care of Pulmonary Embolism in the Intermediate Risk Patient. *Curr Atheroscler Rep*. 2015 Dec;17(12):68.
188. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J, Just H, Kasper W. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation*. 1997;96(3):882-888.

189. Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, Forissier JF, Peycher P, Pottier JM, Charbonnier B. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation: results from a 128-patient monocenter registry. *Chest*. 2001;120(1):120-125.
190. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galiè N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV; PEITHO Investigators Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402-1411.
191. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M; "MOPETT" Investigators Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol*. 2013;111(2):273-277.
192. Nobre C, Mesquita D, Thomas B, Ponte T, Santos L, Tavares J. A clinical audit of thrombolytic therapy in patients with normotensive pulmonary embolism and intermediate risk. *Acute Card Care*. 2014;16(2):63-66.
193. Subramanian M, Gopalan S, Ramadurai S, Arthur P, Prabhu MA, Thachathodiyl R, Natarajan K. Derivation and Validation of a Novel Prediction Model to Identify Low-Risk Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol*. 2017;120(4):676-681.
194. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, Bouvaist H, Couturaud F, Dellas C, Duerschmied D, Empen K, Ferrari E, Galiè N, Jiménez D, Kostrubiec M, Kozak M, Kupatt C, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Palazzini M, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Sanchez O, Schellong S, Sobkowicz