

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT-SUBAKUT PULMONER TROMBEMBOLİ
HASTALARINDA YAPILAN ULTRASONİK KATATER
ARACILIĞI İLE TROMBOTİK TEDAVİ (EKOS)
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. İlyas MEMMEDYAROV

**KALP VE DAMAR CERAHİSİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

ANKARA 2020

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT-SUBAKUT PULMONER TROMBEMBOLİ
HASTALARINDA YAPILAN ULTRASONİK KATATER
ARACILIĞI İLE TROMBOTİK TEDAVİ (EKOS)
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. İlyas MEMMEDYAROV

**KALP VE DAMAR CERAHİSİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa ŞIRLAK**

ANKARA 2020

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Dr.İlyas Memedyarov
Anabilim/Bilim Dalı	: KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ABD
Tez Danışmanı	: PROF.DR.MUSTAFA ŞIRLAK
Sınav tarihi: ...1' .. / ..09.. / 2020..	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Akut-subakut Pulmoner Tromboemboli Hastalarında Yapılan Ultrasonik Kateter Aracılığı ile Trombotik Tedavi (EKOS) Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Tezdeki eksikliklerin tamamlanabilmesi için 6 ay süreyle uzatma verilebilmesi uygundur.	

Prof.Dr.Bülent Kaya
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr.Mustafa Şırlak
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Prof.Dr.R.Oktay Peker
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşarak, desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa ŞIRLAK başta olmak üzere; klinik çalışmalarım boyunca bana katkı ve yardımlarda bulunan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, bizi aile yapan değerli hocalarım; ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Kemalettin UÇANOK'a ve Prof. Dr. Bülent KAYA'ya, Prof. Dr. Adnan UYSALEL'e, Prof. Dr. Ahmet Rüçhan AKAR'a, Prof. Dr. Levent YAZICIOĞLU'a, Prof. Dr. Sadık ERYILMAZ'a, Prof. Dr. Zeynep EYİLETEN'e, Prof. Dr. Bahadır İNAN'a, Doç.Dr. Mehmet ÇAKICI'a en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Karşılıksız desteğini her daim arkamda hissettiğim, ne yapsam hakkımı ödeyemeyeceğim abim Doç. Dr. Mustafa Serkan DURDU'ya, yapmış olduğu yardımlarla tezimin gidişatına yön veren, çıktığım uzun maratonda en başından beri yanımda olan ve bugün geldiğim noktada olmamı sağlayan abim Doç. Dr. Evren ÖZÇINAR ve gerek cerrahi gerekse sosyal anlamda desteğini her zaman hissettiğim abim Op. Dr. Çağdaş BARAN'a ve değerli uzman abilerim Op. Dr. Ali İhsan HASDE, Op. Dr. Cahit SARICAOĞLUN'a çok teşekkür ederim.

Bu zorlu yolda çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma, zorlu nöbetlerde iş yükümüzü azaltan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma ve hiçbir zaman desteklerini bizlerden esirgemeyen başta sevgili Fülya Ergüleç Atak ablam olmak üzere tüm ameliyathane ekibine teşekkür ederim.

Bu önemli mesleği edinmemde büyük pay sahibi olan, bana her konuda sonsuz destek olan, ilgilerini esirgemeyen ve heyecanımı paylaşan babam Haqverdi Memmedyarov ve annem Sara Allahverdiyeva'ya ve dayım Prof. Dr. Adil Allahverdiyev'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dr. İlyas MEMMEDYAROV

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL VE ONAYTEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. FİZYOPATOLOJİ.....	2
2.2. PULMONER EMBOLİNİN SINIFLANDIRILMASI.....	4
2.2.1. Masif Pulmoner Emboli.....	4
2.2.2. Submasif Pulmoner Emboli	5
2.2.3. Düşük Riskli Pulmoner Emboli	5
2.2.4. Paradoksal Emboli	5
2.2.5. Non Trombotik Pulmoner Emboli	5
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	6
2.4. RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.5. TANI.....	8
2.6. KLİNİK BULGULAR.....	8
2.7. AYIRICI TANI.....	9
2.8. GÖRÜNTÜLEME DIŞI TANISAL METODLAR.....	9
2.8.1. Plazma D-Dimer Seviyesi.....	9
2.8.2. Elektrokardiyogram	10
2.8.3. Akut Pe Tanısında Kullanılan Görüntüleme Metodları	11
2.8.3.1. Akciğer Grafisi.....	11
2.8.3.2. Akciğer Sintigrafisi	12
2.8.3.3. Pulmoner BT Anjiyografi.....	13
2.8.3.3. Ekokardiyografi.....	14
2.8.3.4. Venöz Ultrasonografi	15
2.8.3.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	16

2.8.3.6. Pulmoner Anjiyografi.....	17
2.8.4. Akut Pulmoner Embolide Tanı Algoritması.....	17
2.8.4.1. Yüksek Riskli Hastada Tanı Algoritması.....	17
2.8.4.2. Düşük Riskli Hastada Tanı Algoritması	19
2.9. PROGNOZ BELİRLEME	20
2.9.1. Klinik Parametreler	20
2.9.2. Görüntüleme Yöntemleri	21
2.9.3. Biyobelirteçler.....	22
2.9.4. Prognoz Belirleme Stratejileri.....	22
2.10. TEDAVİ.....	26
2.10.1. Parenteral Antikoagülasyon	27
2.10.1.1. Unfraksiyone Heparin	27
2.10.1.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	28
2.10.1.3. Fondaparinuxs	28
2.10.2. Heparin-İnduced Trombositopeni.....	29
2.10.2.3. Varfarin	29
2.10.4. Yeni Oral Antikoagülanlar.....	30
2.10.5. Antikoagülasyona Ek Olarak Uygulanan İleri Tedavi Yöntemleri	30
2.10.5.1. Periferik Venöz Yoldan Sistemik Trombolitik Tedavisi	31
2.10.5.2. Farmakomekanik Kateter Bazlı Tedaviler	33
3. MATERYAL VE YÖNTEM	42
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	44
3.2. BİYOKİMYASAL TETKİKLER.....	44
3.3. ULTRASON DESTEKLİ KATETER ARACILI DÜŞÜK DOZ FİBRİNOLİZ PROSEDÜRÜ	45
3.4. HASTA İZLEMİ.....	45
3.5. DEĞERLENDİRME	46
3.6. İSTATİSTİK ANALİZ	46
4. BULGULAR	47
4.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU	47

4.2. TEDAVİ VE KOMPLİKASYONLAR	47
4.3. KLİNİK SONUÇLAR	47
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	54
KAYNAKLAR	55



KISALTMALAR

VTE	: Venöz tromboembolizm
DVT	: Derin ven trombozu
PE	: Pulmoner embolizm
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
YOAK	: Yeni nesil oral antikoagulan
KTEPH	: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
BT	: Bilgisayarlı tomografi
EKO	: Ekokardiyografi
RV	: Sağ ventrikül
PA	: Pulmoner arter
LV	: Sol ventrikül
BNP	: Beyin natriüretik peptid
t-PA	: Trombolitik
EKG	: Elektrokardiyogram
V/Q	: Ventilasyon – perfüzyon
MR	: Manyetik rezonans
PESI	: Pulmoner emboli severity indeks
sPESI	: Basitleştirilmiş pulmoner emboli severity indeks
TAPSE	: Triküspit kapağın anuler plandaki sistolik egzkürsizasyonu
H-FABP	: Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein
ECMO	: Ekstrakorporeal membran oksijenizatörü
UFH	: Unfraksiyone heparin
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
HIT	: Heparin induced trombositopeni
PERT	: Pulmoner emboli response team
USAT	: Ultrason dalgaları aracılığıyla hızlandırılmış trombolitik
PABs	: Sistolik pulmoner arter basıncı
RVSDK	: Sağ ventrikül serbest duvar kalınlığı
EKOS	: EkoSonic Endovascular System

MPA : Ana plmoner arter
RPA : Sağ ana pulmoner arter
LPA : Sol ana pulmoner arter
RA : Sağ atrium
LA : Sol atriu
KAT : Kateter aracılı tedavi



TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Akut PE'nin klinik ve hemodinamik sınıflandırılması.	4
Tablo 2. VTE için değiştirilemeyen majör risk faktörleri. ⁴	7
Tablo 3. Akut PE hastalarında başvuru anında en sık görülen semptom ve bulgular.....	8
Tablo 4. Toplam skorun 4'ten fazla olması klinik olarak PE olasılığının yüksek olduğunu ifade ederken, 4 ve altındaki skorlar ise düşük olasılığın ifadesidir ²¹	9
Tablo 5. Akut PE'de prognoz belirlemede kullanılan PESI ve sPESI skorlama sistemleri. ⁶	21
Tablo 6. Prognostik değerlendirme için öneriler	23
Tablo 7. Pulmoner emboli şiddetinin sınıflandırılması ve erken (hastanede ya da 30 günlük) ölüm riski	24
Tablo 8. Tanı için öneriler	25
Tablo 9. Yüksek riskli pulmoner emboli akut faz tedavisi için öneriler	37
Tablo 10. Orta veya düşük riskli pulmoner embolinin akut faz tedavisi için öneriler	37
Tablo 11. Akut yüksek riskli pulmoner embolide sağ ventrikül yetersizliğinin tedavisi.....	38
Tablo 12. Trombolitik rejimleri, dozları ve kontrendikasyonları	39
Tablo 13. Düşük moleküler ağırlıklı heparinler ve fondaparinux	39
Tablo 14. Non vitamin K antagonist oral antikoagülanlar (NOAC)	40
Tablo 15. Unfraksiyone heparin doz ayarlanması	41
Tablo 16. Ayaktan tedavi için Hestia dışlama kriterleri	41
Tablo 17. Hastaların Kliniğimize başvuru sırasındaki klinik durumları ve demografik özellikleri (n=66)	48
Tablo 18. İşlem Özellikleri	49
Tablo 19. İşlem öncesi ve işlem sonrası Biyobelirteç düzeyleri	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. E'de RV disfonksiyonu, sistemik hipotansiyon ve kardiyopulmoner kollaps döngüsü	3
Şekil 2. Sık görülen ve kolay tanınabilen EKG bulguları	10
Şekil 3. Akciğer grafisi	11
Şekil 4. Akciğer sintigrafisi	12
Şekil 5. Toraks bilgisayarlı tomografi	13
Şekil 6. Toraks bilgisayarlı tomografi	14
Şekil 7. Ekokardiyografi	15
Şekil 8. Veönz ultrasonografi	16
Figür 9. Manyetik rezonans görüntüleme	16
Şekil 10. Pulmoner anjiyografi	17
Şekil 11. Hemodinamik instabilitesi olan hastada şüpheli PE.....	18
Şekil 12. Hemodinamik İnstabilitesi Olmayan Hastada Şüpheli PE	19
Şekil 13. Akut pulmoner embolide risk belirleme.....	26
Şekil 14. Akut pulmoner embolide tedavi planlaması.....	27
Şekil 15. Ultrasonik Kateterle Trombolitik Tedavi Sistemi (EKOS EkoSonic® Endovascular System).....	33
Şekil 17. Çalışma Akış Şeması. (RV/LV: sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı; tPA: doku plazminojen aktivatörü).	43
Şekil 18. Sistolik PA basıncının işleme bağlı değişimi	50
Şekil 19. Sağ ve sol ventrikül çap oranlarının işleme bağlı değişimi.....	50

1. GİRİŞ

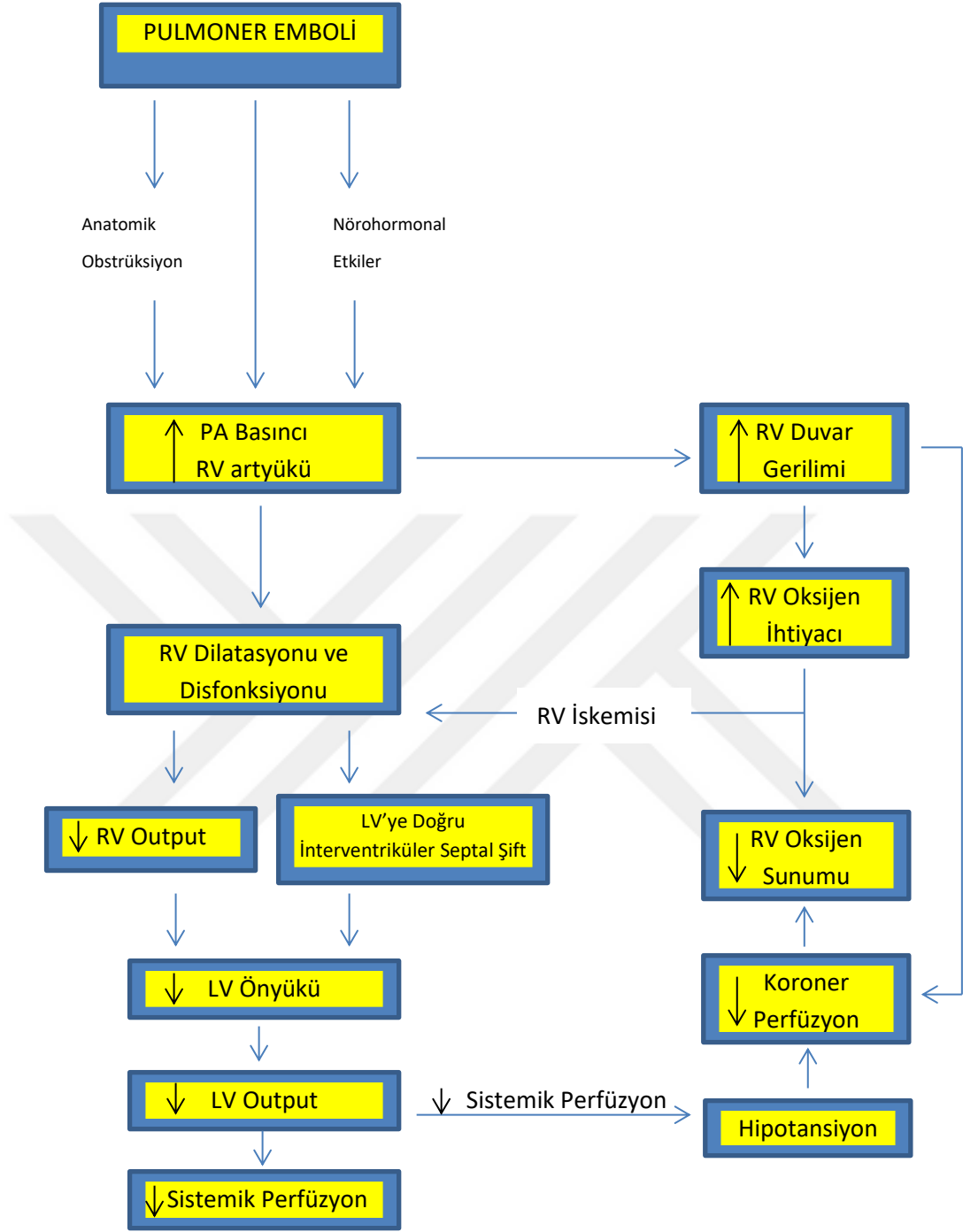
Akut PE, genellikle alt ekstremitte derin venlerden kaynaklanan bir trombüs yumağının, transvenöz yolla önce sağ ventriküle (RV) ve oradan da pulmoner arteriyel (PA) yatağa ulaşması sonucu ortaya çıkan bir klinik tablodur. Trombüs embolizasyonu nedeniyle oklüde olan PA yatağın büyüklüğüne, trombüsün oluşum hızına ve hastanın temel karakteristik özelliklerine göre hastalığın klinik prezentasyonu ve tedavi yaklaşımı farklılık göstermektedir. İmmobilizasyon, travma, cerrahi, gebelik, oral kontraseptif kullanımı veya hormon replasman tedavileri gibi geçici veya değiştirilebilir risk faktörlerinin varlığında ortaya çıkan VTE atakları aggreve VTE olarak adlandırılmaktayken bunların yokluğunda meydana gelen VTE tabloları unaggreve VTE olarak kabul edilir. VTE'nin görülme sıklığı yıllık olarak tahmini %0.12 ile %0.27 arasında değişmektedir.¹ ABD ve Avrupa'daki son 10 yılda PE sıklığının artması ile ölüm oranlarının azalması ve hastane yatış sürelerinin kısalması gibi parametreler benzerlik göstermiştir.² Akut dönemde PE özellikle yüksek riskli hasta gruplarında ciddi morbidite ve mortalite oranlarına sahip olmakla birlikte, tekrarlayan VTE, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ve posttrombotik sendrom gibi majör uzun dönem komplikasyonlar da gözlenmektedir.³ Bu sebepler toplum sağlığı ve maliyetler açısından önemli bir sorun teşkil etmektedir. Erken tanı ve tedavi yöntemlerinin hayata geçirilmesi oldukça önemlidir ve bu konuda Avrupa ve Amerika'da özellikle güncel klavuzlar oluşturulmuş ve multidisipliner yaklaşımlarla tedavi şemaları faaliyete geçirilmiştir.

Bu güncel klavuzlar eşliğinde bizde kliniğimize başvuran akut pulmoner embolili hastalardaki tedavi algoritmamızı oluşturarak, hastaların parametreleri ve tedavi seçenekleri doğrultusunda morbidite-mortalite oranları arasındaki değerleri araştıran bir tez çalışması sunduk.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FİZYOPATOLOJİ

Akut PE fizyopatolojisinde temel mekanizma pulmoner vasküler rezistansın trombotik obstrüksiyon kaynaklı ani artışı olmakla birlikte, bu artışa sekonder gelişen nörohormonal ve pulmoner baroreseptörlerin yanıtı kompleks bir kardiyopulmoner cevaba sebep olmaktadır. Akut PE'deki hipoksemiden sorumlu ana faktör vasküler obstrüksiyon sebebiyle alveolar ölü boşluğun artması ve gaz değişim alanının azalmasıdır. Bunun yanında irritan reseptörlerin uyarılmasından dolayı meydana gelen alveolar hiperventilasyon, bronkokonstrüksiyon kaynaklı hava yolu direnci artışı, surfaktan kaybı, pulmoner hemoraji ve pulmoner ödem sebebiyle azalmış pulmoner kompliyans ortaya çıkan hipoksemi ve hiperkarbi tablosuna katkıda bulunmaktadır. Akut PE'de RV yetersizliğinin ortaya çıkmasını belirleyen faktörler ise vasküler obstrüksiyonun yaygınlığı, altta yatan kardiyopulmoner hastalıklar ve meydana gelen nörohormonal yanıtın büyüklüğüdür. Pulmoner vasküler rezistansın emboli kaynaklı ani yükselmesi PA basınçta ve dolayısı ile RV art yükünde ani bir artışa sebep olmakta bu durum da RV duvar geriliminde artış yaratmaktadır. Sol ventriküle (LV) oranla daha ince bir miyokard tabakasına sahip olan RV ise bu artmış duvar gerilimine akut olarak adapte olamayıp genişlemeye ve sistolik fonksiyonunu yitirmeye başlar. Bunun ötesinde, akut olarak dilate olan RV, interventriküler septumun sola şift yaparak LV'nin diyastolik doluşunu baskılamaktadır. LV'nin diyastolik doluşunun bozulmasıyla birlikte kardiyak output ve sistemik kan basıncı düşmekte, koroner perfüzyon da bozularak miyokard iskemisine sebep olmaktadır. Masif PE'de RV duvar geriliminin artışı sağ koroner arter akımının bozulmasına, RV'nin oksijen ihtiyacının artmasına ve bunların ortak sonucu olarak miyokard iskemisinin ağırlaşmasına yol açmaktadır. Bu kısır döngünün devamı RV infarktına, dolaşım kollapsına ve ölüme sebep olmaktadır.⁴



Şekil 1. PE'de RV disfonksiyonu, sistemik hipotansiyon ve kardiyopulmoner kollaps döngüsü.⁴

2.2. PULMONER EMBOLİNİN SINIFLANDIRILMASI

PE'nin sınıflandırılması prognoz tayininde ve tedavi stratejisini belirlemede rol oynaması yönünden önem arz etmektedir. PE vakalarının %65-70 gibi büyük bir çoğunluğu düşük riskli olmakla birlikte, %20-25 vaka submasif, %5-10 vaka ise en yüksek riskli grup olan masif PE sınıfındadır.

Tablo 1. Akut PE'nin klinik ve hemodinamik sınıflandırılması.⁴

KATEGORİ	KLİNİK BULGULAR	TEDAVİ
Masif PE (%5-10)	BT anjiyografide yaygın trombus varlığı ile birlikte, sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altında olması veya düşük organ ve doku perfüzyon bulgularının varlığı ile çoklu organ yetersizliği tablosu olması.	Antikoagülasyona ek olarak sistemik tromboliz, farmakomekanik kateter bazlı tedaviler, cerrahi embolektomi ve / veya vena kava filtresi uygulanması gibi ileri tedaviler.
Submasif PE, yüksek risk (%15)	Hemodinamik olarak stabil olmakla birlikte, orta veya ciddi RV disfonksiyonu ve RV infarktının ya da duvar geriliminin bir göstergesi olarak kandaki biyobelirteçlerin bir arada yükselmesi.	Antikoagülasyonla başlamanın yanında ileri tedavilerin de hazırda tutulması ve ileri tedavi kararı alınırken hemodinamik kollapsı önlemek ile kanama dengesininin göz önünde bulundurulması.
Submasif PE, düşük risk (%5-10)	Hemodinamik olarak stabil olmakla birlikte, RV disfonksiyonu veya kanda biyobelirteç yüksekliğinden sadece birinin varlığı.	Antikoagülasyonla başlanıp klinik bozulma halinde ileri tedavilere başvurulması.
Düşük risk (%70)	Hemodinamik bulgular, EKO bulguları ve kandaki biyobelirteçlerin tümünün birlikte normal olması.	Sadece antikoagülasyon ve erken taburculuk planlanması.

2.2.1. Masif Pulmoner Emboli

Masif PE hastalarında kardiyojenik şok, çoklu organ yetersizliği ve ölüm riski yüksektir. PA yatağın %50'den fazlası trombotik obstrüksiyona maruz kalmıştır ve genelde bilateral veya ana PA'de ata biner tarzda trombus izlenir. Bu hastalarda ana semptom dispne olmasının yanı sıra göğüs ağrısı ve siyanoz da sıktır. İnotrop ve sıvı desteği kontrollü bir şekilde verilmeli ve gereğinde ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) gibi ileri yaşam destek sistemlerinin kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır.⁵

2.2.2. Submasif Pulmoner Emboli

Bu hasta grubunda sistemik arteriyel basınç başvuru esnasında normal sınırlardadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği PE Tanı ve Tedavi Klavuzu bu grubu düşük ve yüksek riskli olmak üzere iki subgruba ayırmıştır.⁶ Görüntüleme yöntemleri ile saptanmış RV dilatasyonu ya da disfonksiyonu ile birlikte, kanda troponin ya da beyin natriüretik peptid (BNP) gibi miyokardiyal hasara işaret eden biyobelirteçlerin yüksekliğinin eş zamanlı olarak saptanması hastaları orta-yüksek risk grubuna sokarken, RV disfonksiyonu veya biyobelirteç yüksekliğinden herhangi birinin varlığı olan hastalar orta-düşük risk grubu olarak sınıflandırılmıştır. Submasif PE grubundaki hastalarda genellikle eşlik eden kronik kalp ya da akciğer hastalığı yoksa sadece antikoagülan tedavi ile dahi prognoz iyi seyirlidir, fakat bu hastalar etkin antikoagülan terapi altında bile rekürren PE yönünden yüksek risk altında olduklarından dolayı yakın hemodinamik ve klinik takip altında tutulmalı ve gereğinde trombolitik (t-PA) ve inotrop tedavi açısından değerlendirilmelidirler.⁷

2.2.3. Düşük Riskli Pulmoner Emboli

Bu grup hastalarda pulmoner yataktaki trombüs yükü düşük miktardadır. RV çap ve fonksiyonları ile kandaki biyobelirteç düzeyleri normal sınırlardadır. Sadece antikoagülasyon bu hastalarda yeterlidir ve evde tedavi için iyi adaylardır.⁸

2.2.4. Paradoksal Emboli

Derin venlerden kaynaklı bir trombüsün, patent foramen aracılığıyla arteriyel sisteme transmigrasyonu sonucu iskemik inme şeklinde kendini gösteren bir tablodur.⁹

2.2.5. Non Trombotik Pulmoner Emboli

Yağ, tümör, hava veya amnion sıvısının embolisini içermektedir. Pulmoner tromboemboliden daha nadir görülmektedirler. Yağ embolisi genelde künt travma sonucu meydana gelen ekstremitte fraktürlerinde ortaya çıkarlar.¹⁰ Hava embolisi

santral venöz kateter yerleştirilmesi veya perkütan girişimler esnasında görülebilir. Amnion sıvısı embolisi kardiyojenik şok, ani kardiyopulmoner kollaps ve dissemine koagülopati gibi katastrofik bir klinik tablo ile kendini gösterir ve genelde mortal seyreder.

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Akut PE bazı hastalarda asemptomatik olarak geliştiği ve başka sebeplerle gerçekleştirilen görüntülemelerde insidental olarak saptandığı için epidemiyolojisini net olarak değerlendirmek zordur.¹¹ Kuzey Amerika ve Avrupa'da VTE insidansı yıllık 1.5/1000'dir ve bunların 3'te 2'sini DVT oluşturmaktadır. Her iki cinste de yaşla insidans artmaktadır. VTE vakalarının ortalama yarısı travma, cerrahi, immobilizasyon veya kanser gibi bilinen risk faktörlerinin yokluğunda ortaya çıkmaktadır. Obezite, diyabet, hipertansiyon, sigara içimi, hiperkolesterolemi gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörleri aynı zamanda VTE riskini de arttırmaktadır.¹² Avrupa'nın altı ülkesinden elde edilen veriler ile oluşturulan epidemiyolojik bir modele göre, 2004 yılında 454.4 milyonluk bir popülasyonda VTE ile ilişkili 317.000 ölüm gerçekleştiği tahmin edilmiştir.¹¹ Bu ölümlerin %34'ü PE kaynaklı ani ölüm şeklinde, %59'u tanı konamamış PE'nin sebep olduğu ölümler şeklinde gerçekleşmiştir. Ölen hastaların yalnızca %7'sine ölümden önce PE tanısı konulabilmiştir.

2.4. RİSK FAKTÖRLERİ

VTE için başlıca risk faktörleri ileri yaş, immobilite, malignite, venöz yetersizlik, gebelik, daha önce VTE atağı geçirmiş olmak ve travmadır. Worcester VTE çalışmasına göre, VTE tanısı alan hastaların %23'ünde cerrahi öyküsü, %36'sında ise son 3 ayda hastaneye yatış öyküsü bulunmaktadır. Bu hastalar arasında antikoagülan profilaksisi uyum oranı ise %50'nin altındadır.¹³ Ayrıca obezite de VTE için önemli bir risk faktörüdür. 1 milyonun üzerinde bir hasta grubunun dahil edildiği ve ortalama bayan yaşının 56 olduğu çok geniş çaplı bir çalışmada vücut kitle oranının 35 kg/m² 'nin üstünde olması 22 ve 25 kg/m² arasında olmasına göre VTE riskini 3 ila 4 kata kadar arttırdığı gözlenmiştir.¹⁴

İspanyol VTE kayıt çalışması olan ve 18.023 hastanın dahil edildiği RIETE çalışmasında immobil hastaların 2 kat artmış ölümcül PE riski taşıdığı görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada PE sebebiyle ölen hastaların %43'ünün 4 gün veya daha uzun immobilizasyon süresine sahip olduğu gözlenmiştir.¹⁵ Malignite-VTE birlikteliği özellikle son yıllarda onkolojik tedavilerdeki gelişmeler ve bu hasta gruplarında sağkalım sürelerinin uzaması sebebiyle daha belirgin hale gelmiştir. Özellikle pankreas, mide, akciğer, özefagus, prostat ve kolon adenokarsinomları gibi solid tümörler ile VTE birlikteliğine daha sık rastlanılmaktadır.¹⁶ Bunun ötesinde malignite varlığı bir VTE epizodu sonrası tüm sebepli ölüm için de önemli bir risk faktörüdür.¹⁷ Fertil kadınlarda oral kontraseptif kullanımı VTE için en sık görülen risk faktörüdür.¹⁸ Gebelikte ortaya çıkan PE'ler maternal mortalitenin önemli bir sebebidir. PE riskinin en yüksek olduğu dönem 3. trimester ile postpartum 6. haftaya kadar olan periyottur.¹⁹

Tablo 2. VTE için değiştirilemeyen majör risk faktörleri.⁴

VTE İÇİN DEĞİŞTİRİLEMİYEN MAJÖR RİSK FAKTÖRLERİ
<ul style="list-style-type: none">• İleri yaş• Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık• VTE aile öyküsü• Daha önce geçirilmiş VTE epizodu• Yakın zamanda geçirilmiş operasyon, travma, strok veya immobilité• Konjestif kalp yetersizliği• Kronik obstrüktif akciğer hastalığı• Aktif enfeksiyon• Kan transfüzyonu• Eritropoetin stimulan faktör kullanımı• Kronik inflamasyon• Kronik böbrek yetersizliği• Hava kirliliği• Uzun yolculuk• Gebelik, oral kontraseptif veya postmenopozal hormon replasman tedavisi• Kalıcı pacemaker veya santral venöz kateter• Hiperkoagülabilité durumları• Faktör-5 Leiden mutasyonu, aktive protein-C direnci• Protrombin gen mutasyonu• Antitrombin eksikliği• Protein C veya S eksikliği• Anti-fosfolipid antikor sendromu (kazanılmış veya kalıtsal)

2.5. TANI

Akut PE klinik olarak astım atağı, pnömoni, plörezi, akut koroner sendrom veya dekompanse kalp yetersizliği gibi tablolarla benzerlik göstermekte ve bu hastalıklarla eş zamanlı olarak da sıklıkla ortaya çıkmasından dolayı, tanıda çoğunlukla güçlükler yaşanmaktadır. Bu yüzden PE tanısında birinci adım olarak hastanın klinik olasılığını değerlendirmek hayati öneme sahiptir. PE yönünden klinik olasılığı düşük olan hastalarda normal plazma D-dimer seviyeleri, PE tanısını büyük ölçüde dışlar. Fakat yüksek klinik olasılığın mevcudiyeti halinde, ilk basamak test olarak D-dimer istenmesi yerine, doğrudan pulmoner BT anjiyo çekilmesi önerilmektedir.²⁰

2.6. KLİNİK BULGULAR

Akut PE hastaları non-spesifik semptom ve bulgular ile karşımıza çıkmakla birlikte, en sık görülen semptom dispne, en sık görülen klinik bulgu ise takipnedir. İleri derecede dispne, senkop ve siyanoz masif PE hastalarında daha sık görülmekteyken, plöretik göğüs ağrısı submasif veya daha distal küçük çaplı PE vakalarında daha sıktır.

Tablo 3. Akut PE hastalarında başvuru anında en sık görülen semptom ve bulgular.⁴

AKUT PULMONER EMBOLİDE EN SIK SEMPTOM VE BULGULAR	
SEMPTOMLAR	BULGULAR
<ul style="list-style-type: none">• Açıklanamayan dispne• Plöretik tarzda göğüs ağrısı• Anksiyete• Öksürük	<ul style="list-style-type: none">• Takipne• Taşikardi• Hafif ateş• Juguler venöz dolgunluk• Triküspit yetersizliği üfürümü• P2 sertleşmesi• Hemoptizi• Bacak ödemi, eritem

Akut PE tanısında, olasılık belirlemede klinisyenlere yol göstermesi amacıyla birkaç skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanı Wells kriterleridir.²¹

Tablo 4. Toplam skorun 4'ten fazla olması klinik olarak PE olasılığının yüksek olduğunu ifade ederken, 4 ve altındaki skorlar ise düşük olasılığın ifadesidir²¹

KLİNİK OLARAK PULMONER EMBOLİ OLASILIĞINI BELİRLEMEDE KLASİK WELLS KRİTERLERİ	
KRİTER	SKOR
DVT semptom veya bulguları	3
Daha olası alternatif bir tanı	3
Kalp hızının >100 atım/dk	1,5
Son 4 haftada immobilité veya operasyon	1,5
Geçirilmiş DVT veya PE	1,5
Hemoptizi	1
Kanser	1

2.7. AYIRICI TANI

Akut PE klinik olarak birçok hastalığa benzemesi sebebiyle geniş bir ayırıcı tanı listesine sahiptir. Bunlar arasında; anksiyete, plörezi, kostokondrit, pnömoni, bronşit, akut koroner sendromlar, perikardit, konjestif kalp yetersizliği, aort diseksiyonu ve idiyopatik pulmoner hipertansiyon yer almaktadır.

2.8. GÖRÜNTÜLEME DIŞI TANISAL METODLAR

2.8.1. Plazma D-Dimer Seviyesi

Plazma D-dimer seviyesi akut PE'de yükselebileceği gibi, PE dışında postoperatif hastalarda, akut koroner sendromlar, sepsis, kanser ve diğer sistemik hastalıkların da birçoğunda kanda yüksek seviyelere ulaşabilir. Bu yüzden akut PE tanısında plazma Ddimer seviyesi testinin sensitivitesi yüksek fakat spesifitesi düşüktür. Bu yüzden D-dimer, acil servislerde akut PE ön tanısıyla değerlendirilen ve klinik yönden düşük olasılığa sahip hastalarda dışlama testi olarak tercih

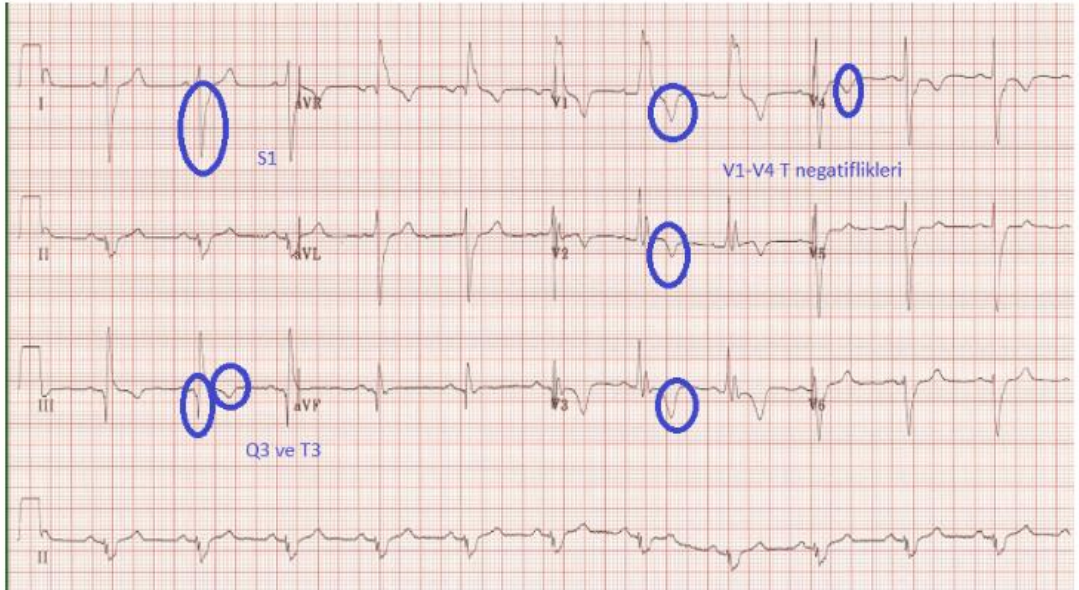
edilmektedir. Plazma D-dimer seviyesi PE tanısında bir tarama testi olarak kullanılmakla birlikte, VTE ile komplike olan çeşitli hastalık durumlarında artmış mortalitenin de bir göstergesidir.

2.8.2. Elektrokardiyogram

Elektrokardiyogram (EKG) akut PE ile ayırıcı tanıya giren akut koroner sendrom veya perikarditin dışlanmasında yardımcıdır. Bunun yanı sıra akut PE’de sağ kalp yüklenme bulgularına işaret eden EKG değişiklikleri izlenir. Bunlar içerisinde en spesifik olanı S1Q3T3 bulgusudur. EKG’de RV yüklenme bulgularının varlığının akut PE için spesifik olmadığı, astım kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya idiyopatik pulmoner hipertansiyonda da rastlanabileceği akılda tutulmalıdır. Masif PE hastalarında ise en sık EKG bulgusu sinus taşikardisi olmakla birlikte, hafif derecede ST segment değişiklikleri veya T dalga anormallikleri gözlenebilir veya bu hastalar tamamıyla normal bir EKG’ye de sahip ola bilirler.

Sık görülen ve kolay tanınabilen EKG bulguları;

- Sinus taşikardisi
- V1’den V4’e olan derivasyonlarda T negatifliği
- S1-Q3-T3 paterni (D1 de derin S dalgası, D3 te Q dalgası, D3 te negatif T dalgası)

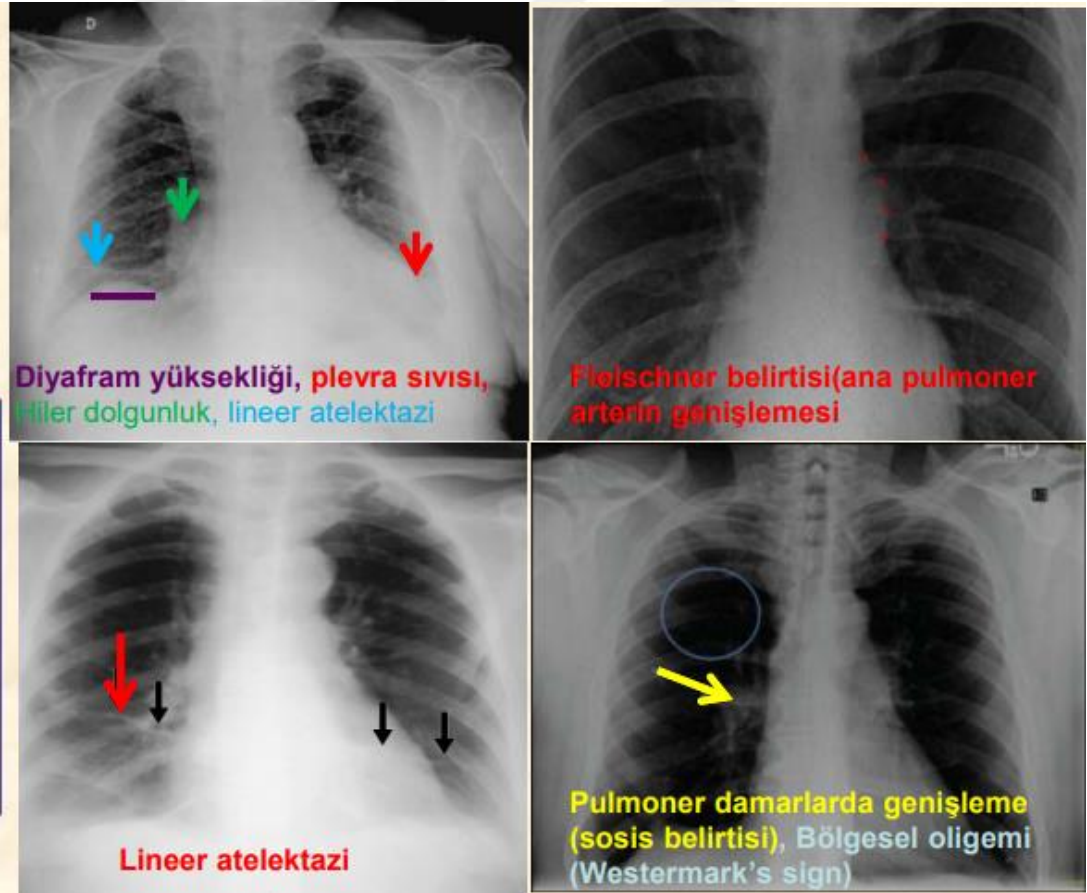


Şekil 2. Sık görülen ve kolay tanınabilen EKG bulguları

2.8.3. Akut Pe Tanısında Kullanılan Görüntüleme Metodları

2.8.3.1. Akciğer Grafisi

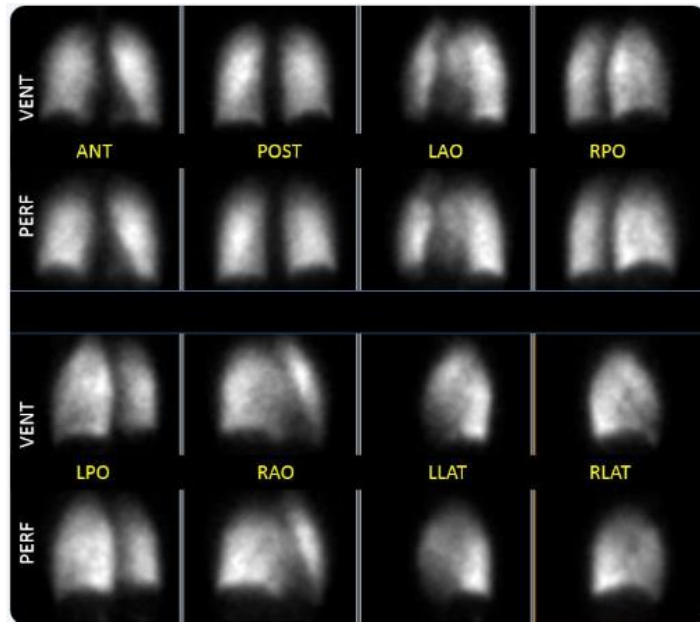
Klinik olarak ciddi solunum sıkıntısı olan bir hastada tamamiyle normal veya normale yakın bir akciğer grafisi, akut PE yönünden şüphe uyandırmalıdır. Westermark bulgusu olarak da adlandırılan ve fokal oligemiye bağlı gelişen çizgilenmeler masif santral embolik oklüzyonun göstergesidir. Diyafragma üzerindeki kama şeklinde dansite alanlarına ise Hampton hörgücü denilmektedir ve pulmoner infarkta bağlı ortaya çıkar. Bunlara ek olarak akciğer grafisi, PE kliniğini taklit eden pnömoni ve pnömotoraks gibi hastalıkların ayırıcı tanısında da yol göstericidir.



Şekil 3. Akciğer grafisi

2.8.3.2. Akciğer Sintigrafisi

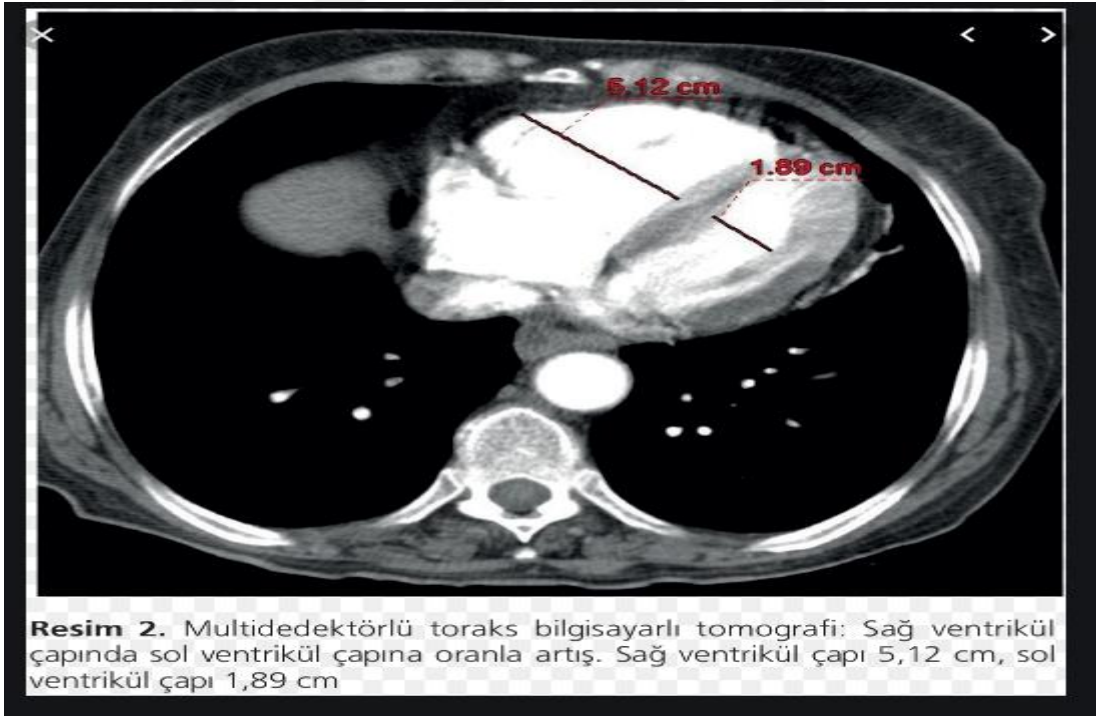
Ventilasyon – perfüzyon (V/Q) sintigrafisi akut PE tanısında ve özellikle tanıyı dışlama bakımından değerli, uygulaması kolay ve yan etkileri düşük bir testtir. Akut PE’de normal ventile olan alanlarda perfüzyonun bozuk olması beklenir.²²V/Q sintigrafisi düşük radyasyon maruziyeti ve kontrast madde kullanımı gerektirmeyen bir yöntem olması sebebiyle, ayaktan başvuran, PE yönünden düşük klinik olasılığa ve normal akciğer grafisine sahip hastalarda daha kullanışlıdır. Genç hastalarda, gebelerde, kronik böbrek yetersizliği, kontrast alerjisi öyküsü, miyelom ve paraproteinemisi olan hastalarda tercih edilmektedir.²³ V/Q sintigrafisi sonuçları PIOPED çalışmasında 4 şekilde sınıflandırılmıştır. Bunlar sırasıyla; normal veya normale yakın, düşük, orta (non-diyagnostik), yüksek olasılıklı PE şeklindedir.²⁴İlerleyen dönemlerde klinisyenler arasında ortak ve basit bir tanımlama getirmek amacıyla klasifikasyon normal sintigrafi (PE’yi dışlar), yüksek olasılıklı sintigrafi (çoğu hastada PE tanısını düşündürür) ve non-diyagnostik sintigrafi şeklinde modifiye edilmiştir.^{25;26} Aynı zamanda PE sebebiyle antikoagülan tedavi altındaki bir hasta için normal bir perfüzyon sintigrafisi tedavinin sonlandırılmasına karar verdirme yönünden de güvenlidir.²⁷



Şekil 4. Akciğer sintigrafisi

2.8.3.3. Pulmoner BT Anjiyografi

Pulmoner BT anjiyografi PE yönünden yüksek olasılığa sahip hastaların birçoğunda ilk başvuru hızlı ve tanısız gücü çok yüksek bir görüntüleme yöntemidir²⁸. BT anjiyografinin önemli bir üstünlüğü de trombusun boyutunu, lokalizasyonunu, cerrahi ya da kateter bazlı yöntemlerle ulaşılabilirliğini de gösterebilmesidir²⁹. Buna ek olarak BT anjiyografi akciğer grafisine benzer şekilde PE ile ayırıcı tanıya giren bir takım hastalıkların da dışlanmasında yol göstericidir. Pulmoner BT anjiyo, PA ve dallarındaki trombusu gösterme gücünün yanında dikkatli incelendiğinde RV disfonksiyonunu gösteren bir takım bulgular da sunar. Bunlar; artmış RV/LV çap ve hacim oranı, interventriküler septal şift ve inferior vena kavaya kontrast reflüsüdür.³⁰ BT anjiyografide RV/LV oranının 0.9 ve üzerinde olması, RV genişlemesinin var olduğunu gösterir ve bu durum EKO'daki RV disfonksiyonu ile de koreledir.



Şekil 5. Toraks bilgisayarlı tomografi



Şekil 6. Toraks bilgisayarlı tomografi

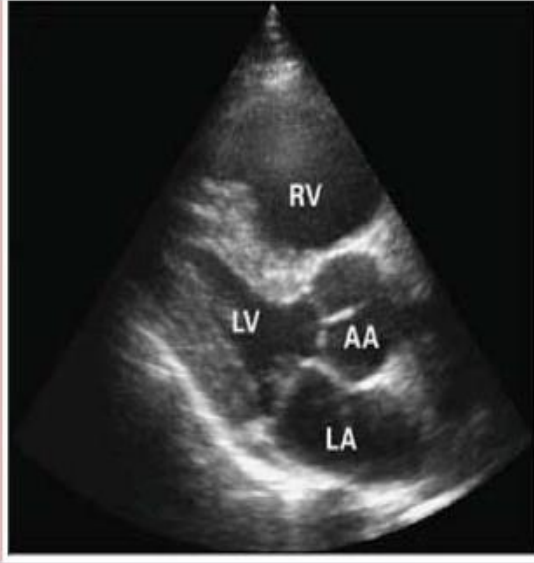
2.8.3.3. Ekokardiyografi

Akut PE hastalarının yaklaşık olarak yarısında normal EKO bulguları saptanması sebebiyle, bu modalite PE tanısında rutin bir test olarak önerilmemektedir. Bununla birlikte, EKO acil servislerde hızlı, kolay ulaşılabilir ve duyarlılığı yüksek bir test olduğu için PE şüphesi olan hastalarda RV fonksiyonlarını değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır. EKO’da orta veya ağır RV hipokinezisi, persistan pulmoner hipertansiyon, açılmış patent foramen ovale ve sağ kalp boşluklarında mobil trombüsün varlığı, mortalite ve rekürren tromboemboli açısından yüksek riski ifade etmektedir³¹. RV serbest duvarının kontraktilesinin RV apeksine göre deprese olmasını ifade eden McConnell bulgusu, akut PE tanısında yüksek pozitif prediktif değere sahiptir³². EKO normotansif ve hemodinamisi tamamiyle stabil hastalarda önerilmemektedir³³. Aksine, hemodinamisi stabil olmayan veya şok tablosunda başvuran hastalarda EKO’da RV fonksiyonlarının normal saptanması PE’yi dışlamaktadır. EKO ayrıca akut kardiyopulmoner kollapsa sebep olabilen ve akut PE ile ayırıcı tanıya giren perikardiyal tamponad, akut

valvuler disfonksiyon, aort diseksiyonu, hipovolemi ve ciddi LV yetersizliği gibi hastalıkların teşhisinde de büyük önem taşımaktadır. Bozulmuş hemodinamik bulgular ile başvuran hastalarda, EKO'da RV disfonksiyonunun saptanması halinde acil reperfüzyon stratejileri hızlıca planlanmalıdır.³⁴

Pulmoner emboli tanısında kullanılan testler

- **Ekokardiyografi**
 - Pulmoner Embolide **ekokardiyografinin esas rolü** masif ya da sub-masif tanısını koyup trombolitik tedavinin başlanılıp başlanılmayacağına karar verilmesine yardımcı olmaktır.
 - McConnel Bulgusu** (Sağ yapılar dilate ve sağ ventrikül serbest duvarı akinetik iken apeksin kasılmasının normale yakın olması) **görülür**



Şekil 7. Ekokardiyografi

2.8.3.4. Venöz Ultrasonografi

DVT'nin primer diyagnostik kriteri ultrasonografide venöz kompresibilitenin kaybıdır. PE tanısı alan hastaların %70'inde DVT bulunmaktadır.³⁵ Fakat bu hastaların bir kısmında trombüsün bütün olarak PA sisteme embolize olması sebebiyle Dopplerde DVT izlenmemektedir. Bu yüzden PE yönünden klinik şüphesi yüksek olan hastalarda Doppler ile DVT saptanmasa dahi, ileri tetkikler yerine getirilmelidir.



Şekil 8. Veönz ultrasonografi

2.8.3.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans (MR) pulmoner anjiyografi, BT anjiyografiye kıyasla PE tanısında daha düşük bir duyarlılığa sahip olmakla birlikte, iyotlu kontrast madde kullanımı gerektirmemesi ve RV boyut ve fonksiyonları hakkında daha üstün veriler sunması yönünden BT'den üstündür. Düşük duyarlılığı sebebiyle PE'yi dışlamada MR anjiyo tek başına yeterli değildir.³⁶

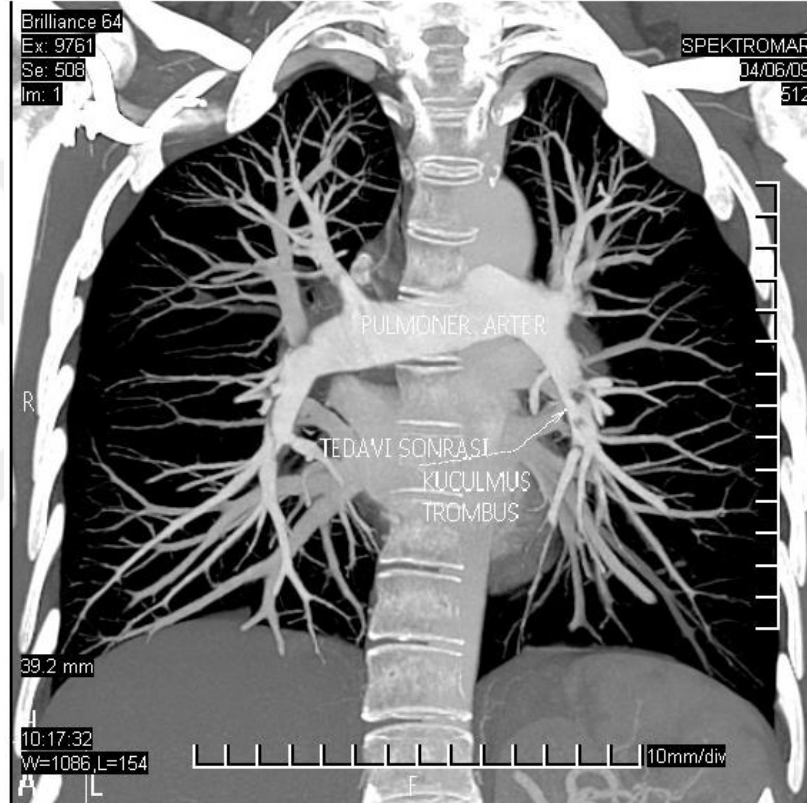


Figür 9. Manyetik rezonans görüntüleme

2.8.3.6. Pulmoner Anjiyografi

İnvaziv pulmoner anjiyografi eskiden PE tanısında altın standart görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktayken, günümüzde BT anjiyografinin yaygınlaşması sebebiyle kullanımını sadece kateter bazlı tedavi planlanacak hastalarla sınırlanmıştır.

After Pulmonary Embolism Treatment



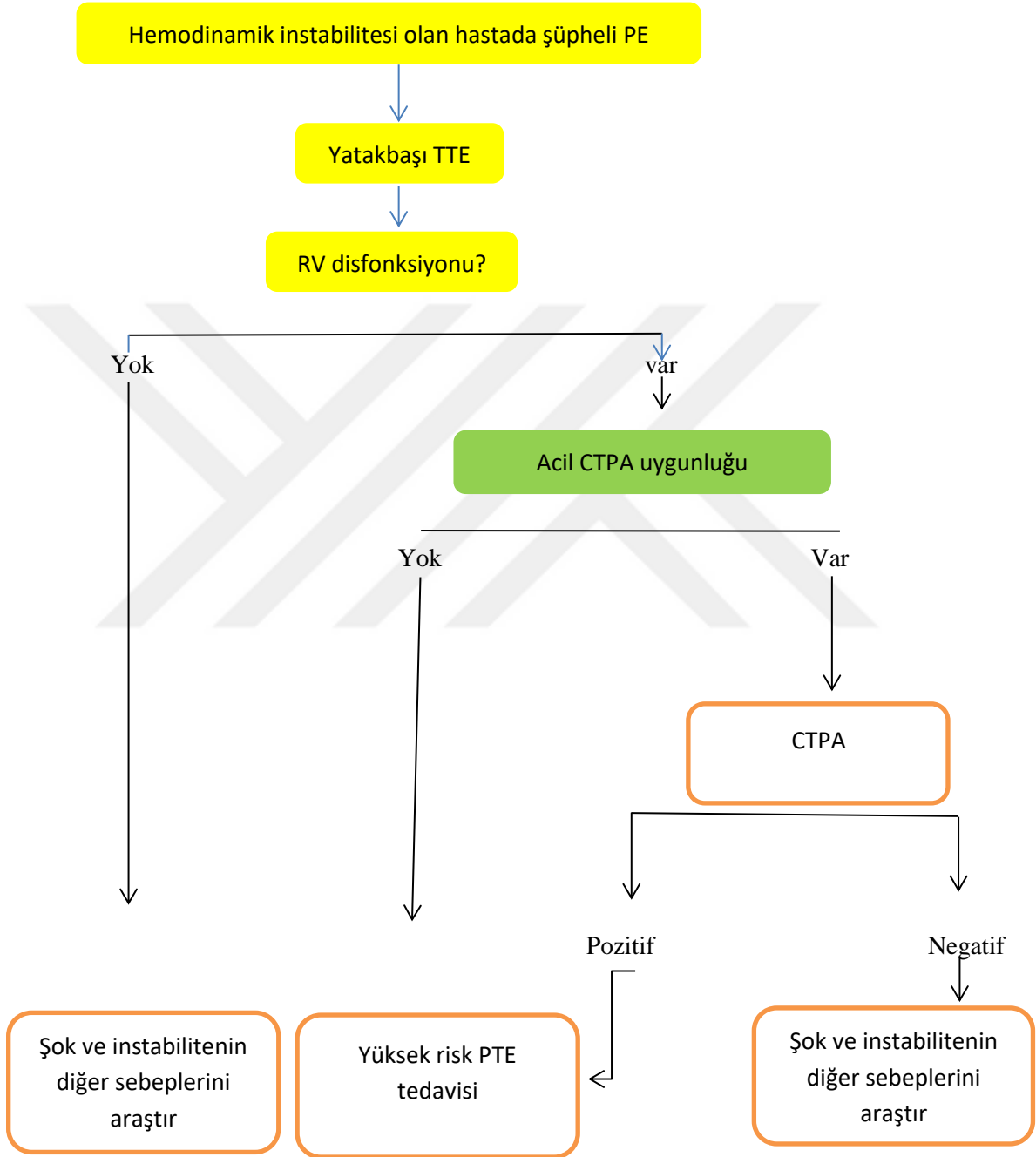
Şekil 10. Pulmoner anjiyografi

2.8.4. Akut Pulmoner Embolide Tanı Algoritması

2.8.4.1. Yüksek Riskli Hastada Tanı Algoritması

Bu hastalar hipotansiyon, taşikardi, takipne, bilinç bulanıklığı veya çoklu organ yetersizliği gibi düşük debi bulguları ile prezente olurlar ve yüksek mortaliteye sahiptirler. Bu yüzden hızla tanı konulması ve tedaviye başlanması gereken bir hasta grubudur. Bu hastalarda PE klinik olasılığı genellikle yüksektir ve ayırıcı tanıda kardiyak tamponad, akut valvuler disfonksiyon, akut koroner sendrom ve aort

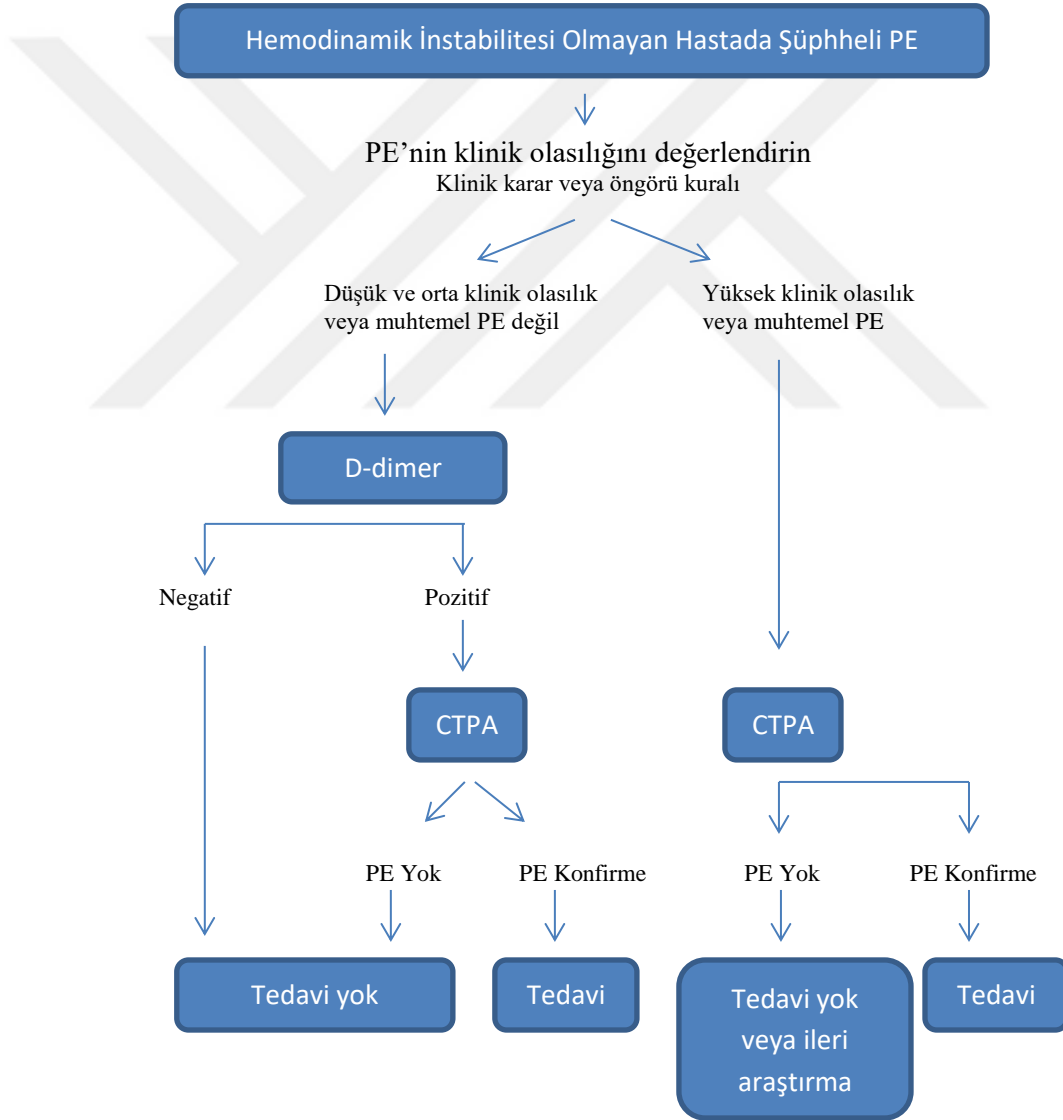
diseksiyonu yer almaktadır. Yatakbaşı EKO'da RV disfonksiyonu ve pulmoner hipertansiyonun saptanması hemodinamik bozulmanın sebebinin akut PE olduğunu gösterir. Kesin tanı için eğer imkan varsa hızlıca pulmoner BT anjiyo çekilmelidir.⁶



Şekil 11. Hemodinamik instabilitesi olan hastada şüpheli PE

2.8.4.2. Düşük Riskli Hastada Tanı Algoritması

Bu hastalarda yüksek riskli hastalardan farklı olarak BT anjiyografi ilk basamak tanı testi değildir. PE yönünden klinik olasılığı düşük ve hemodinamik olarak stabil olan hastalarda ilk etapta plazma D-dimer seviyesi bakılması, PE'yi dışlamak için önemlidir. Fakat bu test klinik olasılığı yüksek olan hastalarda veya hastanede yatan hastalarda uygulanmamalıdır³⁷. D-dimer seviyesi yüksek saptanan veya PE yönünden yüksek klinik olasılığa sahip hastalarda kesin tanı için pulmoner BT anjiyo çekilmesi uygundur⁶.



Şekil 12. Hemodinamik İnstabilitesi Olmayan Hastada Şüpheli PE

2.9. PROGNOZ BELİRLEME

2.9.1. Klinik Parametreler

PE gelişen hastalarda RV fonksiyonlarının etkilenme derecesi prognozu belirleyen önemli bir faktördür. Persistan arteriyel hipotansiyon veya kardiyojenik şok gibi ileri RV yetersizliği bulgularının varlığı erken mortalite için önemli bir risk oluşturur. ICOPER çalışmasında 70 yaş üstünde olmak, sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altında, dakika solunum sayısının 20'nin üstünde olması, kanser, kronik kalp veya solunum yetersizliği gibi ek hastalıkların bulunması gibi prognostik faktörler tanımlanmıştır³⁸. RIETE çalışmasında ise nörolojik hastalıklar sebebiyle olan immobilitate, 75 yaş üstü ve kanser hastası olmanın akut VTE sonrası ilk üç ayda mortalitenin bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir³⁹. Bugüne kadar akut PE hastalarında prognoz belirlemede pek çok klinik parametre ve skorlama sistemleri ortaya atılmıştır. Bunlar içerisinde geçerliliği en fazla ve en güncel olanı PESI (pulmoner emboli severity indeks) skorlamasıdır^{40,41}. PESI skorlamasının akut PE ile ilişkili 30 günlük advers olayları predikte etme değerinin daha önce tanımlanmış Genova skorlamasından ⁴²daha üstün olduğu da kanıtlanmıştır.. PESI skorlamasında birbirinden bağımsız, detayları tablo-5'de verilmiş olan 11 parametre belirlenmiştir. Bu 11 parametrenin bütününe özellikle acil servis şartlarında değerlendirmek zor olabilmekte ve klinisyene zaman kaybı yaşatabilmektedir. Bu yüzden PESI skorlamasındaki parametreler içerisinde 6 parametre seçilerek başitleştirilmiş PESI (sPESI) sistemi de ortaya çıkartılmıştır.^{43,44}

Tablo 5. Akut PE’de prognoz belirlemede kullanılan PESI ve sPESI skorlama sistemleri.⁶

Özgün ve Sadeleştirilmiş Pulmoner Emboli Şidde İndeksi		
Parametre	Orijinal (PESI)	Sadeleştirilmiş (sPESI)
Yaş	Yıl olarak yaş	1 puan (yaş >80 ise)
Erkek cinsiyet	+10 puan	-
Kanser	+30 puan	1 puan
KKY	+10 puan	
KOAH	+10 puan	1 puan
Nabız \geq 110/dk	+10 puan	1 puan
Sistolik tansiyon <100 mmHg	+20 puan	1 puan
Solunum sayısı >30/dk	+30 puan	-
Ateş <36°C	+20 puan	-
Şuur bulanıklığı	+60 puan	-
Arteriyel oxyhemoglobin satrasyonu <%90	+20 puan	1 puan
Risk Sınıfları		
	Sınıf I: \leq65 puan Çok düşük 30 gün ölüm riski (% 0-1.6) Sınıf II: 66-85 puan Düşük ölüm riski (%1.7-3.5)	0 puan = 30 günlük mortalite riski % 1.0 (%95 CI% 0.0-2.1)
	Sınıf III: 86-105 puan Orta derecede ölüm riski (%3.2-7.1) Sınıf IV: 106-125 Yüksek mortalite riski (%4-11.4) Sınıf V: >125 puan Çok yüksek mortalite riski (%10-24.5)	\geq1 puan = 30 gün mortalite riski % 10.9 (%95 CI% 8.5-13.2)

2.9.2. Görüntüleme Yöntemleri

Akut PE hastalarında prognoz belirlemede kullanılan iki temel görüntüleme metodu EKO ve pulmoner BT anjiyografidir. Özellikle tanı anında hemodinamisi stabil olan hastalarda EKO’da RV disfonksunu bulgularının bulunması artmış mortalite ile ilişkilidir. Bu bulgular arasında RV dilatasyonu, artmış RV/LV oranı, RV serbest duvar hipokinezisi, triküspit yetersizliğinde artış, azalmış triküspit kapağın anuler plandaki sistolik egzkürsizasyonu (TAPSE) yer almakatadır^{45,46}. RV disfonksiyonu bulguları haricinde sağ kalp boşluklarında mobil trombüs izlenmesi

veya interatrial septumda açılmış patent foramen ovale bölgesinden geçişin izlenmesi de kötü prognoza işaret eder. Benzer şekilde BT anjiyografide de RV genişlemesinin izlenmesi akut PE hastalarında kötü prognostik göstergedir.

2.9.3. Biyobelirteçler

Masif PE hastalarında ani olarak artmış pulmoner vasküler rezistans ve buna bağlı yükselen PA basıncının RV'ye yansması sonucu, RV miyokard geriliminin artması ve daha ciddi olgularda RV miyokard hasarı oluşması sonucu kanda BNP veya NT-pro-BNP ve troponin seviyelerinde yükselme izlenir. Bu biyobelirteçlerin kanda yükselmiş olarak saptanmaları artmış PE riskinin, kötü prognoz ve mortalitenin önemli bir göstergesidir^{47,48}. Ayrıca daha yeni tanımlanmış olan ve henüz rutin kullanımda yeri olmayan bir molekül olan kalp tipi yağ asiti bağlayıcı protein (H-FABP)'in de miyokard hasarının kanda erken yükselen bir göstergesi olarak akut PE prognozunu göstermede kullanılabileceği gösterilmiştir.⁴⁹

2.9.4. Prognoz Belirleme Stratejileri

Akut PE'de yüksek riskin ve artmış erken dönem mortalitenin göstergeleri olarak yukarıda belirtilen klinik, görüntüleme, laboratuvar parametrelerini kombine etmek ve hastaların komorbid hastalıklarını göz önünde bulundurmaları suretiyle bu hasta grubunda hızlı bir şekilde prognoz değerlendirmesi yapılması, bu hastalarda doğru tedavi stratejilerinin belirlenmesinde hayati önem taşımaktadır. Şok veya hipotansiyon gibi stabil olmayan hemodinamik parametrelere sahip akut PE hastaları en yüksek riskli hasta grubunu oluşturmaktadır ve bu hastalarda hızlıca primer reperfüzyon tedavileri uygulanması gerekmektedir. Başvuru anında şok ya da hipotansiyon tablosunda olmayan orta veya düşük risk grubundaki hastalar ise yüksek risk grubundaki hastalar kadar artmış mortaliteye sahip olmamakla birlikte bu hastalarda da doğru takip ve tedavi metodunun seçilebilmesi için kanıta dayalı tıp verileri ışığında objektif risk ve prognoz değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu amaçla PESI, sPESI skorları, görüntüleme yöntemleri ve biyobelirteçler kullanılmaktadır. Akut PE hastalarının yaklaşık 1/3'lük grubunu oluşturan ve iyi erken dönem prognoza sahip olan düşük risk grubundaki hastalarda PESI sınıfı 1 veya 2, sPESI

skoru ise sıfırdır. PESI sınıfı 3-5 arasında veya sPESI 1 ve üzerinde olan hastalarda ise prognoz değişken olmakla birlikte 30 günlük mortalite riski %25'lere kadar yükselmektedir⁴³. Buna göre PESI sınıfı 3 ve üzerinde veya sPESI 1 ve üzerinde olan normotansif hastalar orta risk grubu olarak kabul edilmektedir. Orta risk grubu heterojen bir grup olması sebebiyle, görüntüleme yöntemleri ve biyobelirteçler kullanılarak daha derin bir alt grup sınıflandırması ortaya konmuştur. Buna göre EKO veya BT'de RV disfonksiyonu ile birlikte kanda artmış biyobelirteç düzeyinin birlikte pozitif olması halinde hastalar ortayüksek risk grubu olarak tanımlanırken, bu iki parametreden sadece birinin pozitif olması veya her ikisinin de negatif olması orta-düşük risk grubu olarak tanımlanır. Orta-yüksek risk grubundaki hastalarda primer reperfüzyon tedavileri ilk tercih değildir fakat bu hastalarda takip eden günlerde hemodinamik dekompanasyon gelişebileceği için yakın takip altında tutulmalı ve gereğinde reperfüzyon tedavisi doğru zamanda planlanmalıdır⁵⁰. Ayrıca PESI sınıfı 1-2 veya sPESI 0 olan ama RV disfonksiyonu veya kanda yükselmiş biyobelirteç düzeyine sahip hastalar da orta-düşük risk grubu olarak kabul edilmektedir^{51,52}.

Tablo 6. Prognostik değerlendirme için öneriler

Öneriler	Sınıf	Seviye
Hemodinamik instabilitenin varlığına bağlı olarak şüpheli veya teyit edilmiş PE'nin başlangıcındaki risk sınıflandırması, erken mortalite riski yüksek olan hastaları belirlemek için önerilmektedir.	I	B
Hemodinamik instabilitesi olmayan akut PE'li hastaların orta ve düşük riskli katagorilere ayrılması önerilir.	I	B
Hemodinamik instabilitesi olmayan hastalarda, PE'nin şiddetini ve komorbiditeyi, tercihen PESI veya sPESI'yi birleştiren klinik tahmin kurallarının kullanımı, PE'nin akut fazında risk değerlendirmesinde dikkate alınmalıdır.	IIa	B
RV'nin görüntüleme yöntemleri veya laboratuvar biyobelirteçleri ile değerlendirilmesi, düşük PESI veya negatif sPESI varlığında bile göz önünde bulundurulmalıdır.	IIa	B
Hemodinamik instabilitesi olmayan hastalarda akut PE atağının ciddiyetini daha da vurgulamak için PE ilişkili klinik, görüntüleme ve laboratuvar prognostik faktörlerini birleştiren valide edilmiş skorların kullanılması düşünülebilir.	IIb	C

Tablo 7. Pulmoner emboli şiddetinin sınıflandırılması ve erken (hastanede ya da 30 günlük) ölüm riski

Erken mortalite riski	Risk belirteçleri			
	Hemodinamik instabilite ^a	PE şiddetinin klinik parametreleri ve/veya komorbidite: PESI sınıf III-V veya sPESI ≥1	TTE veya CTPA'da RV işlem bozukluğu	Artmış kardiyak troponin seviyeleri ^b
Yüksek	+	+ ^c	+	(+)
Orta	Orta-yüksek	-	+ ^d	+
	Orta-düşük	-	+ ^d	En az biri +
Düşük	-	-	-	Opsiyonel tetkiktir, istendi ise negatif olmalı

a Aşağıdaki klinik durumlardan birtanesi: arrest, obstruktif şok(sistolik BP <90 mmHg veya end organ hipoperfüzyonu ile birlikte, yeterli volüme rağmen BP ≥90 mmHg için vazopressör ihtiyacı) veya kalıcı hipotansiyon (yeni başlayan aritmi, hipovolemi veya sepsisten kaynaklanmayan sistolik BP <90 mmHg veya sistolik BP ≤40 mmHg düşmesi > 15 dakika)

b NT-proBNP ≥600 g/L, H-FABP ≥6 ng/mL veya copeptin≥24 pmol/L gibi başka laboratuvar biyobelirteçlerinin yükselmesi ek prognostik bilgi sağlayabilir. Bu belirteçler kohort çalışmalarında onaylanmıştır, ancak tedavi kararlarını yönlendirmek için henüz randomize kontrollü çalışmalarda kullanılmamıştır.

c CTPA'da PE ve/veya TTE'de RV fonksiyon bozukluğu kanıtı birlikte hemodinamik instabilite, bir hastayı yüksek riskli PE kategorisine sınıflamak için yeterlidir. Bu durumlarda, ne PESI'nin hesaplanması ne de troponinlerin veya diğer kardiyak biyobelirteçlerin ölçümü gerekli değildir.

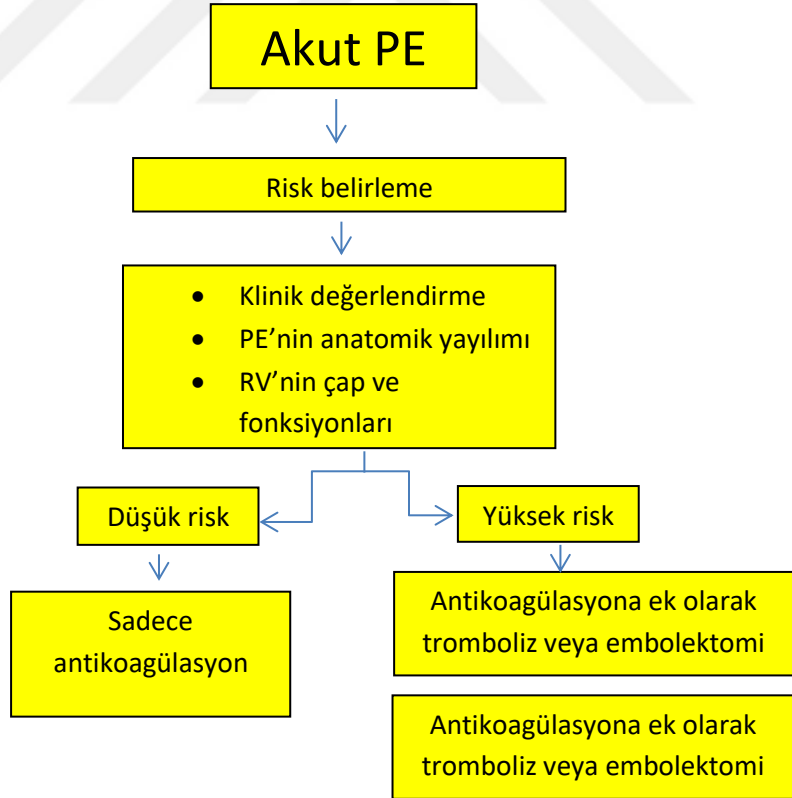
d TTE (veya CTPA) veya yüksek kardiyak biyobelirteç seviyeleri ile RV disfonksiyon işaretleri varlığı PESI I-II veya sPESI 0 iken dahi görülebilir. PE'lerin yönetiminde bu gibi tutarsızlıkların etkileri tam olarak anlaşılincaya kadar, bu hastalar orta risk kategorisinde sınıflandırılmalıdır.

Tablo 8. Tanı için öneriler

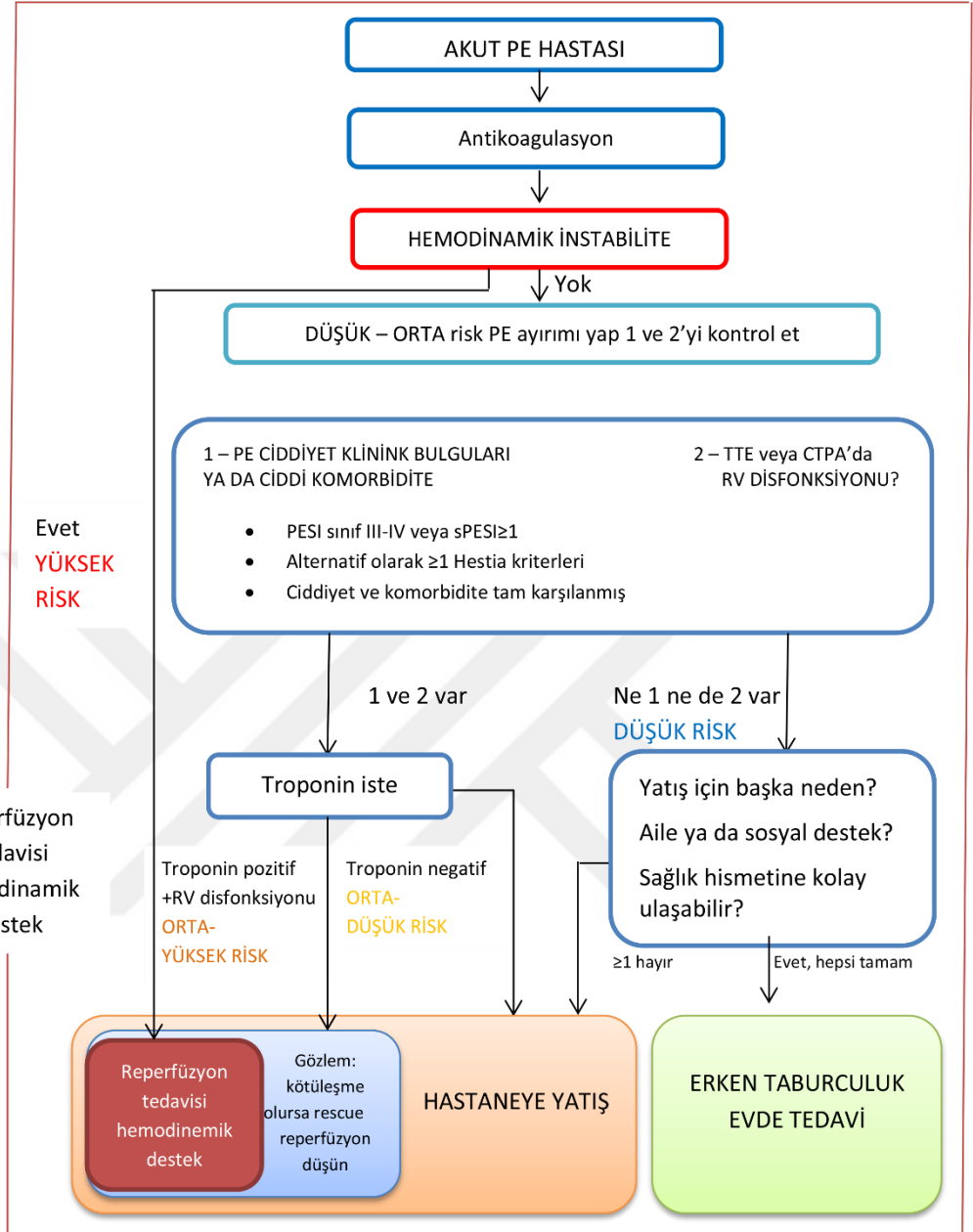
Öneri	Sınıf	Seviye
Hemodinamik instabilitesi olan şüpheli PE		
Yüksek riskli PE şüphesinde, hemodinamik instabilitenin varlığında, hasta başı ekokardiyografisi veya acil CTPA (mevcudiyet ve klinik durumlara bağlı olarak) tanı için önerilmektedir.	I	C
Kiloya göre ayarlanmış IV bolus enjeksiyonu dahil olmak üzere UFH ile antikoagülasyon, yüksek riskli PE şüphesi olan hastalarda gecikmeden başlatılır.	I	C
Hemodinamik instabilite olmadan şüpheli PE		
PE teşhisi onaylanmış kriterlerin kullanılması önerilir.	I	B
Tanısal çalışma devam ederken yüksek veya orta klinik PE olasılığı olan hastalarda gecikmeden antikoagülasyonun başlatılması önerilir.	I	C
Klinik değerlendirme		
Tanısal stratejinin, hem klinik değerlendirmeye hem de doğrulanmış bir kurala veya klinik olasılıklara dayandırılması önerilir.	I	A
D-dimer		
Düşük veya orta klinik olasılıkları olan veya muhtemel PE olmayan poliklinik veya acil hastalarında, gereksiz görüntüleme ve ışıını azaltmak için, tercihleri oldukça hassas analiz yöntemi kullanılarak, plazma D-dimer ölçümü tavsiye edilir.	I	A
Düşük veya orta klinik olasılık veya muhtemel PE olmayan hastalarda dışlama için sabit D-dimer eşiğine bir alternatif olarak, yaş ayarlanmış eşik (yaş x ug/L, yaş 50'den büyükse) kullanan negatif D-dimer testi düşünülmelidir.	IIa	B
Sabit veya yaşa göre düzeltilmiş D-dimer eşik değerine alternatif olarak, klinik olasılığa uyarlanmış D-dimer seviyelerinin PE'yi dışladığı düşünülmelidir.	IIa	B
D-dimer ölçümü klinik olasılığı yüksek olan hastalarda tavsiye edilmez, çünkü normal sonuç, yüksek hassasiyetli test kullanıldığında bile PE'yi güvenli bir şekilde dışlamaz.	III	A
CTPA		
Düşük veya orta klinik olasılıkları olan veya muhtemel PE olmayan hastada CTPA normale PE dışlanması önerilir (daha fazla test yapılmadan)	I	A
CTPA, orta veya yüksek klinik olasılığı olan bir hastada segmental veya daha fazla proksimal dolun defekti gösteriyorsa, PE tanısının (daha fazla test yapılmadan) kabul edilmesi önerilir.	I	B
Klinik olasılığı yüksek olan veya potansiyel PE olan bir hastada CTPA normal ise, PE tanısını dışlamak gerekir (ileri testler olmadan)	IIa	B
İzole subsegmental dolun defekti durumunda, PE'yi doğrulamak için daha ileri görüntüleme testleri düşünülebilir.	IIb	C
CT venografi CTPA'ya yardımcı olarak önerilmez.	III	B
V/Q sintigrafisi		
Perfüzyon akciğer taraması normal ise, PE tanısının (daha fazla test yapılmadan) dışlanması önerilir.	I	A
Eğer V/Q taraması PE için yüksek olasılık verirse, PE teşhisinin (daha fazla test yapılmadan) kabul edilmesi düşünülmelidir	IIa	B
Klinik olasılığı düşük veya PE olasılığı düşük olan hastalarda negatif proksimal CUS ile kombine non-diagnostik V/Q taraması, PE yi dışlar kabul edilmelidir	IIa	B
V/Q SPECT		
PE tanısı için V/Q SPECT düşünülebilir.	IIb	B
Alt ekstremite CUS		
Klinik PE şüphesi olan bir hastada CUS proksimal DVT gösteriyorsa, VTE (ve PE) tanısını kabul etmeniz önerilir.	I	A
CUS sadece distal DVT gösteriyorsa, PE tanısı için ileri testler düşünülmelidir.	IIa	B
PE tanısı için pozitif proksimal CUS kullanılıyorsa, PE şiddetinin değerlendirilmesinde riske göre yönetim düşünülmelidir.	IIa	C
MRA		
PE'yi dışlamak için MRA tavsiye edilmez.	III	A

2.10. TEDAVİ

Akut PE klinik ve prgonoz yönünden çok geniş bir spektrum sergilemesi sebebiyle hızlı risk sınıflaması, prognoz tahmini ve tedavi seçimi yapılması gereken bir klinik tablodur. Akut PE tanısı konulan hastalarda risk belirlemede önemli ana unsurlar klinik değerlendirme, RV disfonksiyonunun varlığı ve RV infraktını işaret eden kandaki biyobelirteçlerin yükselmesidir. Düşük riskli hastalar sadece antikoagülan tedavi altında ve hatta ayaktan tedavi ile dahi mükemmel bir prognoz sergileyebilmekte iken, yüksek riskli hastalara yoğun bakım şartlarında yakın hemodinamik monitörizasyon, solunum ve inotrop desteği sağlanmalı, gerektiğinde ivedilikle kullanılabilir üzere mekanik ventilasyon ve ECMO ⁵³ desteği hazır bulundurulmalıdır. Yüksek riskli hastaların tedavisinde tek başına antikoagülasyon çoğunlukla yeterli gelmemekte, buna ek olarak sistemik trombolitik, farmakomekanik kateter bazlı tedaviler, vena kava filtresi veya cerrahi embolektomi gibi ileri basamak tedavi seçenekleri de gerekli olmaktadır^{54;55}.



Şekil 13. Akut pulmoner embolide risk belirleme



Şekil 14. Akut pulmoner embolide tedavi planlaması

2.10.1. Parenteral Antikoagülasyon

2.10.1.1. Unfraksiyone Heparin

Antikoagülam ilaçlar akut PE tedavisinde tüm hastalarda kullanılan köşetaşı tedavi yöntemidir. İv uygulanan unfraksiyone heparinin (UFH) kısa yarı ömre sahip olması sonraki etapta sistemik veya kateter temelli trombolitik uygulanması, vena kava filtresi takılması veya cerrahi embolektomi yapılması gereken hastalar için

avantaj teşkil eder. Heparin kandaki antitrombine bağlanarak koagülasyon kaskatında görevli trombin (faktör IIa) ve faktör Xa, IXa, XIa ve XIIa'yı inhibe eder. Bunu antitrombinin aktivitesini 100 ile 1000 kat arttırmak suretiyle yerine getirir. Bu şekilde varolan trombüs yumağına yeni trombüslerin eklenmesini engeller ve mevcut trombüsün vücudun kendi fibrinolitik mekanizmaları ile erimesine olanak tanır. Heparinin kendisinin trombolitik etkinliği yoktur. Heparin aynı zamanda pleotropik yolla antiinflamatuvar ve vasodilatör etki de gösterir.^{56;57}

Orta düzeyde kanama riski olan hastalar için UFH tedavisine 80/ünite/kg iv bolus ile başlanır ve sonrasında 18/ünite/kg/saat infüzyon dozu ile devam edilir. UFH'nin kandaki etkinlik düzeyi aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile takip edilir ve 60- 80 saniye arasında olması hedeflenir.

2.10.1.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) UFH'nin plazma proteinlerine ve endotel hücrelerine daha az bağlanma sergileyen bir fragmanından oluşmaktadır ve UFH'ye göre daha uzun bir yarılanma ömrüne ve kanda daha stabil etkin konsantrasyona sahiptir. Bu yüzden UFH'den farklı olarak devamlı kandaki antikoagülan etkinliğini monitörize etmemiz gerekmez. Şayet monitörizasyon istenirse kandaki anti Xa düzeyine bakılarak yapılır. DMAH renal yolla atıldığı için, böbrek yetersizliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.

2.2.1.3. Fondaparinuxs

Fondaparinuxs spesifik olarak kandaki aktive faktör X'u inhibe ederek antikoagülan etkinlik sergileyen bir pentasakkarittir. Fondaparinuxsun öngörülebilir ve kararlı farmakokinetik özellikleri sebebiyle sabit dozda günde 1 kez subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanabilmekte ve kandaki antikoagülan etkinliğinin monitörize edilmesine veya doz ayarlanmasına gerek kalmamaktadır. Yarı ömrü yaklaşık 17 saattir ve renal yoldan elimine edilmektedir. Fondaparinuxsun VTE tedavisinde ana kullanım alanı, şüpheli veya 20 tanısı kesinleşmiş heparin induced

trombositopeni (HIT) durumudur çünkü fondaparinuks heparin-induced antikorlarla çapraz reaksiyona girmemektedir⁵⁸.

2.10.2. Heparin-İnduced Trombositopeni

HIT tablosu heparin tedavisi sonrası gelişen immün aracılı ciddi bir komplikasyondur. DMAH'ye göre UFH ile ortaya çıkma riski 10 kat daha fazladır. Immunglobulin-G yapısındaki antikorların heparin-platelet faktör 4 kompleksine bağlanması sonucu aktive olan plateletler protrombotik mikropartiküllerin ortaya çıkmasına sebep olur. Bu mikropartiküller trombin oluşumunu stimüle eder ve trombositopeni ile birlikte, hem arteryel hem de venöz sistemde yaygın trombüs oluşumuna yol açar. HIT tablosu tipik olarak heparin tedavisine başlandıktan sonra 5-10 gün içerisinde ortaya çıkar ve platelet sayısında başlangıca göre en az %50 düşüş olması beklenir. Tanı amaçlı kanda antiplatelet faktör 4 antikor seviyesine bakılması mümkündür. HIT tablosu gelişen hastalarda, UFH veya DMAH acilen kesilmeli ve ömür boyu bu hastalara bir daha uygulanmamalıdır. Trombosit transfüzyonu da önerilmez. Bu hastalara antikoagülan olarak argatroban veya bivaluridin gibi direk trombin inhibitörleri veya fondaparinuks verilebilir^{59,60}

2.2.3. Varfarin

Bir vitamin K antagonisti olan varfarin ilk kez 1954 yılında antikoagülan olarak kullanılmıştır. Kandaki faktör II, VII, IX ve X'u inhibe ederek etkisini gösterir. Varfarinin kandaki antikoagülan etkinlik düzeyi INR ile monitörize edilmektedir ve VTE hastalarındaki istenen seviye olan 2.0-3.0 arasına ulaşması 5-7 gün sürmektedir. Varfarin tedavisine başlandığında ilk günlerde kandaki protein C ve S gibi antikoagülan faktörlerin seviyesinde azalma yarattığı için paradoks olarak hiperkoagülabilitateye sebep olabilmektedir. Bu yüzden en az 5 gün, INR seviyesi 2.0-3.0 arasına ulaşana dek varfarine ek olarak UFH veya DMAH gibi ilave bir parenteral antikoagülan ilacın kullanımı gerekmektedir. Varfarin terapötik doz aralığı çok dar bir ilaçtır. Kandaki etkinlik düzeyi hastaların tükettikleri gıdalardan ve kullandıkları diğer ilaçlardan fazlasıyla etkilenmektedir. Örneğin rifampin haricindeki antibiyotiklerin çoğu ve asetaminofen INR düzeyini artırırken, yeşil

yapraklı sebzeler INR'yi düşürür. Bu yüzden bu hastalar Varfarin kullanımı konusunda detaylı olarak bilgilendirilmeli ve yakın INR takibine alınmalıdırlar⁶¹. Varfarin kullanımının yan etkileri arasında kanama, arteriyel kalsifikasyon ve yorgunluk hissi yer almaktadır. Ayrıca varfarin teratojen bir ilaç olarak kabul edilir ve gebelikte kontrendikedir⁶².

2.10.4. Yeni Oral Antikoagülanlar

YOAK grubundaki ilaçlar varfarinden farklı olarak monitörizasyon gerektirmeden sabit dozda günlük kullanıma imkan sağlaması, gıda ve ilaç etkileşiminin minimal düzeyde olması ve hızlı başlayan antikoagülan etkinlikleri sebebiyle son yıllarda VTE hastalarında kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Kanıta dayalı tıp verileri de VTE tedavisinde YOAK'ların etkinlik bakımından varfarine göre non-inferior, güvenlik bakımından ise superior olduğunu göstermektedir⁶³. PE'nin akut dönem tedavisinde varfarine alternatif olarak geliştirilen, etkinliği ve güvenirliliği kanıtlanmış YOAK'lar arasında direkt trombin inhibitörü olan dabigatran^{64,65} ve faktör Xa inhibitörlerinden rivaroksaban^{66,67} apiksaban⁶⁸ ve edoksaban⁶⁹ yer almaktadır. 6 aydan sonra uzamış antikoagülan tedavi olarak dabigatranın varfarin ve plasebo ile karşılaştırmalı çalışması da olumlu sonuçlanmıştır⁷⁰. Uzamış tedavide rivaroksaban⁶⁶ ve apiksabanın⁷¹ da etkinliğinin araştırıldığı plasebo kıyaslı çalışmalar halen devam etmektedir.

2.10.5. Antikoagülasyon Ek Olarak Uygulanan İleri Tedavi Yöntemleri

Akut PE tedavisinde düşük riskli hastalar için standart antikoagülan tedaviler yeterli olmakta fakat yüksek riskli masif PE tablolarında bunlar çoğu zaman yeterli olmamakta, ek olarak tam veya yarı doz sistemik trombolitik, farmakomekanik kateter bazlı tedaviler veya cerrahi embolektomi gibi ileri tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tedaviler etkili bir trombus rezolüsyonu sağlayıp, bouzmuş olan hemodinamik durumun hızlı bir şekilde düzeltilmesini sağlamanın yanında, beraberinde yüksek sistemik kanama, iskemik veya hemorajik inme ve mortalite riskini de getirmektedir. Dolayısıyla masif veya yüksek riskli submasif PE tablosundaki hastalar başvuru anını takiben sistematik ve hızlı bir şekilde

değerlendirilmeli ve uygun tedavi modalitesi seçilmelidir. Bu amaçla son yıllarda ABD başta olmak üzere, tüm dünyada ve ülkemizde bu iş için özelleşmiş multidisipliner ekipler kurulmaya başlanmıştır. ABD’de Multidisciplinary Pulmonar Embolism Response Team (PERT) adı verilen komuta sistemi akut PE hastaları için multidisipliner ve çok yönlü bir yaklaşım sunmakta ve 7 gün 24 saat hizmet vermektedir⁷².

2.10.5.1. Periferik Venöz Yoldan Sistemik Trombolitik Tedavisi

Sistemik trombolitik tedavi yüksek riskli akut PE hastalarında PA yataktaki tıkaçıcı trombüsün hızlı rezolüsyonunu sağlayıp, pulmoner vasküler direnci düşürmekte, ani olarak yükselmiş PA basınçlarını normale seviyelere indirerek RV art yükünü azaltmakta ve bozulmuş olan RV sistolik fonksiyonlarını normale döndürerek kardiyak outputun yükselmesini ve hastaların hemodinamik stabilizasyonunu yeniden sağlamaktadır. Ayrıca sistemik yoldan verildiği için derin venlerdeki trombüsün de erimesine katkıda bulunur ve reküran PE riskini azaltır. Trombolitik tedavi pulmoner kapiller kan akımını da geliştirdiği için bu hastalarda akut PE sonrası KTEPH dönüşüm riskini de teorik olarak azaltır. Trombolitik tedavi uygulamalarında güncel olarak 3 yaklaşım mevcuttur:

- 1- Tam doz sistemik trombolitik,
- 2- Yarı doz sistemik trombolitik,
- 3- Kateter bazlı farmakomekanik sistemlerin bir parçası olarak düşük doz trombolitik uygulaması.⁵⁴

Sistemik trombolitik uygulamasında FDA onaylı tedavi stratejisi beraberinde heparin verilmeksizin 100 mg alteplase’ın 2 saatte iv infüzyon şeklinde verilmesidir. Akut PE’de en fazla yarar ilk 48 saatte sağlanmkla birlikte semptom başlangıcından itibaren ilk 14 güne kadar trombolitik uygulanabilmektedir⁷⁴. Akut PE’ye bağlı şok tablosunda başvuran hastalarda, trombolitik tedavinin bozulmuş hemodinamiyi düzeltebilme anlamında yukarıda bahsedilen faydaları hayat kurtarıcıdır. Bu yüzden trombolitik tedavi için mutlak kontrendikasyonu olmayan hastalarda trombolitik uygulanması kanama riski pahasına da olsa tercih edilmesi gereken tedavi yöntemi

olmalıdır. Fakat başlangıç anında RV disfonksiyonu olan ama hemodinamik bozukluğu bulunmayan hastalarda sağlayacağı klinik fayda tartışmalıdır. Son zamanlarda yayınlanan multisentrik, randomize ve çift kör olarak tasarlanmış olan PEITHO çalışmasında, hastalar tenekteplasa ilaveten heparin ve plaseboya ilaveten heparin infüzyonu olmak üzere iki kola randomize edilmişlerdir. Başvuru anında RV disfonksiyonu ve pozitif troponin testine sahip 1006 hasta çalışmaya alınmıştır. Tenekteplase kolu primer sonlanım noktası olan 7. günde tüm sebepli ölüm veya hemodinamik kollaps noktasında heparin koluna göre anlamlı olarak üstün saptanmıştır. (Trombolitik kolunda %2.6, heparin kolunda ise %5.6, $p=0.015$)⁵⁰ Chatterjee ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan, 1775 tanesi submasif PE (RV disfonksiyonuna sahip fakat stabil hemodinamisi olan hastalar) grubunda olmak üzere toplamda 2115 hastanın dahil edildiği bir meta analizde, hastalar sadece trombolitik ve sadece antikoagüal tedavi kollarına ayrılmıştır. Çalışma neticesinde trombolitik tedavi tüm sebepli ölümlerde %47, rekürren PE’de %60 azalma sağlamakla birlikte 2.7 kat artmış majör kanama ve 4.6 kat artmış intrakranial kanama riskini de beraberinde getirmiştir⁷⁴. Trombolitik tedavinin majör komplikasyonu intrakranial kanamadır ve oranı çeşitli serilerde %1.9-2.2 arasında değişmektedir^{75;76}. İleri yaş ve artmış komorbid faktörlerin varlığı kanama riskini yükseltmektedir. PEITHO çalışmasında orta-yüksek riskli PE hastalarında trombolitik tedavi sonrası %2 oranında intrakranial kanama izlenmiştir. Aynı zamanda plasebo koluna göre majör non-intrakranial kanamalarda da anlamlı artış mevcuttur (%6.3’e karşılık %1.5, $p<0.001$)⁵⁰. Bu sonuçlar trombolitik tedavide güvenlik sonlanım noktalarını geliştirebilmek adına klinisyenleri yarı doz veya kateter temelli düşük doz trombolitik tedavilerine yönelik arayışlara sürüklemiş ve bu konuda çalışmaların yapılmasına yönlendirmiştir. 121⁷⁷ ve 118⁷⁸ orta riskli PE hastalarında yapılan iki randomize çalışmada azaltılmış dozda trombolitik uygulaması güvenli ve etkili bulunmuştur. Ayrı bir antite olarak vurgulanması gereken bir nokta da mobil sağ kalp trombüsünün eşlik ettiği PE olgularında da trombolitik tedavinin etkinliğinde tartışmalı sonuçların olduğudur. Bazı serilerde olumlu sonuçlar saptanmış olmakla birlikte^{79;80} bazılarında ise trombolitiğe rağmen %20’ye kadar varan oranlarda mortalite saptanmıştır.⁸¹

2.10.5.2. Farmakomekanik Kateter Bazlı Tedaviler



Şekil 15. Ultrasonik Kateterle Trombolitik Tedavi Sistemi (EKOS EkoSonic® Endovascular System)

Tam doz sistemik trombolitik ile %1-3 arasında değişen intrakranial kanama oranlarının izlenmesi, klinisyenleri daha düşük doz trombolitik kullanılarak veya sadece mekanik yöntemle trombüsün ortadan kaldırılmasına imkan veren ve kanama yönünden daha güvenli olan kateter bazlı tedavi arayışlarına yönlendirmiştir. PE'nin perkütan yolla tedavisinde bugüne kadar geliştirilmiş yöntemlerden bazıları, pigtail veya balon kateter ile trombüs fragmentasyonu, reolitik trombektomi, aspirasyon kateteri ile emme trombektomisi, rotasyonel trombektomi ve ultrason dalgaları aracılığıyla hızlandırılmış trombolitik (USAT) uygulaması bulunmaktadır⁸². Akut PE tedavisinde farmakomekanik kateter bazlı tedaviler içerisinde son yıllarda ülkemizde ve ABD'de en çok kullanılan ve literatüde de en fazla yer alan yöntem USAT'dır. USAT metodunda temel strateji sistemik yoldan verilene benzer şekilde trombolitik ilaç ile tromboliz sağlamaktır. Fakat ultrason dalgalarının fibrin ağlarında ayrışma, trombüs permeabilitesinde artış ve ultrasonik dalgaların akustik mikroyayılım etkisi ile fibrinolitik ilacın trombüs içerisine yayılımında kolaylaşma gibi ek faydaları sayesinde sistemik verilen 100 mg trombolitik yerine daha düşük doz ilacın daha uzun infüzyon süresine yayılarak, daha etkin bir tromboliz gerçekleştirmesi sağlanmaktadır. Bu yolla trombolitik tedavinin ana komplikasyonu olan kanama riski daha düşük seviyelere çekilebilmektedir. SEATTLE II çalışması masif veya submasif gruptaki 150 PE hastası üzerine yapılan ve 24 mg t-PA ile kullanılan USAT

tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı bir çalışmadır. Hiçbir hastada intrakranial kanama gözlenmemiştir. Bunun yanında diğer sonlanım noktaları olan RV fonksiyonlarında düzelme, PA basınçta düşüş ve anatomik trombus yükünün azaltılmasında da istatistiksel olarak anlamlı fayda sağlamıştır⁸³. Daha yakın zamanda literatürde yayınlanmış olan ve orta risk grubundaki PE hastalarında USAT tedavinin etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı ve farklı doz ve sürelerle randomize edilmiş 101 hasta üzerinde yapılan OPTALYSE PE çalışmasında da etkinlik sonlanım noktaları olan RV/LV oranı ve modifiye Miller skorunda tüm kollarda anlamlı fayda sağlanmıştır. 2'si intrakranial hemoraji olmak üzere 4 hastada majör kanama izlenmiştir⁸⁴.

2.10.5.3. Cerrahi Embolektomi

Acil cerrahi embolektomi, hipotansiyon veya şok tablosundaki masif PE veya ciddi RV disfonksiyonuna sahip submasif PE hastalarında, trombolitik tedavi için kontrendike durumlar olması halinde veya eşlik eden intrakardiyak trombusun varlığında tercih edilen tedavi şeklidir. Buna ek olarak trombolitik tedavi sonrası yeterli hemodinamik iyileşme sağlanamayan hastalarda da kurtarıcı tedavi olarak cerrahi seçenek düşünülebilir. Cerrahi tedavide en iyi sonuçlar hastalar inotrop bağımlı hale gelmeden ve kardiyojenik şok veya çoklu organ yetersizliği tablosuna girmeden yapılması halinde elde edilir⁸⁵. Preoperatif trombolitik uygulanmış olması cerrahi için kontrendikasyon değildir fakat doğal olarak kanama riskini artırır.⁸⁶

2.10.5.4. Vena Kava İnférieur Filtresi

VTE hastalarında vena kava filtresi kullanımı son 2 dekatta artmakla birlikte sağladığı fayda uzun süredir tartışmalı bir konudur. Vena kava filtresinin görevi, alt ekstremité veya pelvik venlerden embolize olan trombusun kalbe ulaşmadan vena kava inferior düzeyinde yakalanmasını sağlayarak olası bir PE gelişiminden korumaktır. Fakat bu uygulama beraberinde bir takım komplikasyonları da getirmekte ve ciddi tedavi maliyeti artışına da sebep olmaktadır. Ayrıca literatürde özellikle yüksek riskli hastalarda vena kava filtresi uygulanmasının mutlak faydasını

gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır ve hangi hastalara uygulanacağı konusu da halen tartışmalıdır^{87,88}.

Kabul edilen genel konsensusa göre vena kava inferior filtresi takılmasının tavsiye edildiği hallerin bazıları şunlardır:

- 1- Tam doz antikoagülasyon ile majör kanama,
- 2- Tam doz antikoagülasyon için mutlak kontrendikasyon
- 3- Optimal antikoagülan tedaviye rağmen rekürren PE.

Bu haller dışında da ortak bir konsensus olmamakla birlikte filtre uygulamasından fayda görmesi beklenen özel hasta gruplarından bazıları ise şunlardır:

- 1- Masif PE veya yüksek riskli submasif PE hastaları,
- 2- Cerrahi pulmoner embolektomi yapılacak hastalar,
- 3- Cerrahiye gidecek olan ve preoperatif değerlendirmede VTE açısından yüksek risk altındaki ve aynı zamanda antikoagülan ile yüksek kanama riskine sahip hastalar⁸⁸.

2.10.6. Venöz Tromboembolide Uzun Dönem Antikoagülasyon

Akut PE epizodu sonrasında uzun dönem antikoagülan tedavinin amacı rekürren VTE'yi engellemektir. Varfarin gibi vitamin K antagonistleri halen dünyada bu amaçla en sık kullanılan ilaçlar olmakla birlikte son yıllarda bu amaçla YOAK kullanımı da giderek artmaktadır. DMAH ise VTE'nin eşlik ettiği kanser hastalarında tercih edilmektedir⁸⁹. VTE çok sık tekrarlama eğiliminde olan bir hastalık olduğu için akut dönem sonrası düzenli uzun süreli antikoagülasyon çok önemlidir. İtalya'da yapılan VTE sebebiyle en az 3 ay antikoagülan tedavi alan 1626 hastanın dahil edildiği 10 yıllık bir kohort çalışmasında, rekürren VTE insidansı 1 yılda %11, 3 yılda %20, 5 yılda %29 ve 10 yılda %40 olarak saptanmıştır⁹⁰. Erkek cinsiyet, ilk epizotta PE semptomlarının olması ve kantitatif olarak D-dimer yüksekliği rekürren VTE riskini predikte eden bazı faktörlerdir⁹¹. Antikoagülan tedavinin sonlandırıldığı anda kandaki yüksek D-dimer seviyesi, halen devam eden

hiperkoagülabilitenin bir göstergesidir. 319 hastalık bir çalışmada 3-7 aylık antikoagülan tedavi sonrası negatif D-dimer seviyelerine ulaşan hastalarda yıllık VTE rekürrensi oranı %6.7 olarak gözlenmiştir⁹². Antikoagülan tedavi süresine karar vermede bir diğer önemli faktör de geçirilen PE atağının provoke veya unprovoked olması ile de ilişkilidir. Unprovoked PE atakları sonrası tekrarlama riski provoke olanlara göre daha fazladır. VTE'de optimal antikoagülan tedavi süresi çok tartışmalı bir konudur. Hastanın yaşı, geçirdiği PE atağının ciddiyeti, ortaya çıkış şekli, ek hastalıkları, kanama riski ve hastanın da tercihini göz önünde bulundurularak hasta bazlı karar verilmelidir. Varfarin ile uzun süreli antikoagülasyon VTE rekürrensini azalmakla birlikte, majör kanama riskini de arttırmaktadır⁹³. Genel yaklaşım olarak ilk unprovoked PE atağından sonra hastaların en azından 3 ay antikoagüle edilmesi sonrasında ise her hastanın kendi özelindeki VTE rekürrensi ve kanama riski göz önünde bulundurularak uzun süreli antikoagülayona hasta bazlı karar verilmesi önerilmektedir. Antikoagülan tedavi 6 ya da 12 ay uygulanan hastalarla, 3 ay uygulanan hastalar arasında yineleyen VTE açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ömür boyu antikoagülan tedavi ise ikinci unprovoked VTE epizodunu yaşayan hastalara ve KTEPH hastalarına önerilmektedir. VTE sonrası uzamış tedavide optimal antikoagülan tedavi rejimini araştıran EINSTEIN CHOICE çalışmasında, 6-12 aylık antikoagülan tedavisi tamamlanmış hastalara uzamış tedavi olarak 3 farklı rejim uygulanmıştır. Bir gruba rivaroksaban 20 mg, bir diğerine rivaroksaban 10 mg ve 3. gruba ise aspirin 100 mg verilmiştir. Her iki rivaroksaban kolunda VTE rekürrensini daha düşük gözlenmiş ve her 3 kolda da majör kanama komplikasyonları benzer saptanmıştır⁹⁴. Kanseri hastalarında ise tamamiyle kür sağlanana kadar antikoagülan tedaviye DMAH ile devam edilmesi önerilmektedir. INR değerini 2.0-3.0 arasında tutacak şekilde varfarin ile standart yoğunlukta antikoagülasyon VTE hastalarında konvansiyonel yaklaşımdır. Fakat PREVENT çalışmasında INR değerini 1.5-2.0 arasında tutarak varfarin dozu ayarlanmış düşük yoğunlukta antikoagülan tedavinin de başarılı sonuçlar verdiği gözlenmiştir⁹⁵. Varfarine ek olarak son yıllarda kullanımı artan rivaroksaban, dabigatran ve apiksaban gibi YOAK ilaçların da VTE rekürrensinden korumada plaseboya olan üstünlükleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Tablo 9. Yüksek riskli pulmoner emboli akut faz tedavisi için öneriler

Öneriler	Sınıf	Seviye
Yüksek riskli PE li hastalarda UFH ile antikoagulasyon, kiloya göre bolus enjeksiyonu, gecikme olmadan boşaltılması önerilir.	I	C
Yüksek riskli PE için sistemik trombolitik tedavi önerilmektedir.	I	B
Cerrahi pulmoner embolektomi, yüksek riskli PE olan trombolizinin kontrendike veya başarısız olduğu hastalarda önerilir.	I	C
Peruktan katater tedavisi, PE riski yüksek, trombolizinin kontrendike olduğu veya başarısız olduğu hastalarda düşünülmelidir.	IIa	C
Yüksek riskli PE olan hastalarda norepinefrin ve/veya dobutamin düşünülmelidir.	IIa	C
ECMO, cerrahi embolektomi veya katatere yönelik tedavi ile birlikte, PE ve refrakter dolaşım kollapsı veya arrest olan hastalarda düşünülebilir.	IIb	C

Tablo 10. Orta veya düşük riskli pulmoner embolinin akut faz tedavisi için öneriler

Öneriler	Sınıf	Seviye
Antikoagülan başlanması		
PE tanısı yüksek veya orta klinik olasılıklı olan hastalarda tanısal çalışma devam ederken, gecikme olmadan antikoagulasyonun başlatılması tavsiye edilir	I	C
Antikoagulasyon parenteral olarak başlatılmışsa, çoğu hasta için LMWH veya fondaparinux önerilir. (UFH tersine)	I	A
NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban veya rivaroksaban) için uygun olan PE'li bir hastada oral antikoagulasyon başlatılacaksa, VKA'den ziyade NOAC önerilir.	I	A
Hastalar VKA ile tedavi edildiğinde, 2.5 INR (aralık 2.0-3.0) olana kadar parenteral antikoagulasyona devam edilmelidir.	I	A
Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, gebelik ve emzirme döneminde ve antifosfolipid antikor sendromu olan hastalarda NOAC önerilmemektedir.	III	C
Reperfüzyon tedavisi		
Antikoagulan tedavisi sırasında hemodinamik bozulma olan hastalarda kurtarıcı (rescue) trombolitik tedavi önerilmektedir.	I	B
Kurtarıcı trombolitik tedavisine alternatif olarak, antikoagulasyon tedavisinde hemodinamik bozulma olan hastalarda cerrahi embolektomi veya peruktan katetere yönelik tedavi düşünülmelidir.	IIa	C
Orta veya düşük riskli PE hastalarında primer sistemik trombolizin rutin kullanımı önerilmez.	III	B

Tablo 11. Akut yüksek riskli pulmoner embolide sağ ventrikül yetersizliğinin tedavisi

Strateji	Özellikler ve kullanım	Uyarılar
Volüm optimizasyonu		
Sıvı yüklemesine dikkat edin, salin ve ya ringer laktat, 15-30 dk boyunca ≤ 500 mL	Normal-düşük santral venöz basıncı olan hastalarda düşünün (örneğin eşlik eden hipovolemi nedeniyle)	Hacim yükleme RV'yi fazla bozabilir, Ventriküler bağımlılığı kötüleşebilir ve debiyi azaltabilir
Vazöpressörler ve inotropikler		
Norepinefrin, 0.2-1.0 ug/kg/dk	RV inotropi ve sistemik BP'yi artırır, pozitif ventriküler etkileşimleri destekler ve koroner perfüzyon gradyanını düzeltir	Aşırı vazokonstriksiyon doku perfüzyonunu kötüleştirir.
Dobutamin, 2-20 ug/kg/dk	RV inotropisini artırır, dolun basıncını düşürür	Vazopressor olmadan, tek başına kullanılırsa arteriyel hipotansiyonu şiddetlendirebilir; aritmileri tetikleyebilir veya ağırlaştırabilir
Mekanik dolaşım desteği		
Veno-arteriyel ECMO ekstrakorporal yaşam desteği	Oksijenatör kombinasyonu ile hızlı kısa süreli destek	Kanama ve enfeksiyon dahil, uzun süreleri (>5-10 gün) kullanımda komplikasyonlar; cerrahi embolektomi ile kombine edilmedikçe klinik yarar yok, deneyimli bir ekip gerektirir

Tablo 12. Trombolitik rejimleri, dozları ve kontrendikasyonları

Molekül	Doz	Kontrendikasyonlar
rtPA	100mg 2 saatte	Kesin <ul style="list-style-type: none">• Hemorajik inme veya bilinmeyen inme öyküsü• Önceki 6 ayda iskemik inme• Santral sinir sistemi neoplazmı• Önceki 3 haftada majör travma, cerrahi veya kafa travması• Kanama diyatezi• Aktif kanama Rölatif <ul style="list-style-type: none">• Önceki 6 aydaki geçici iskemik atak• Oral antikoagülasyon• Gebelik veya doğum sonrası ilk hafta• Kompresyon yapılamayan ponksiyon yeri• Travmatik resüsitasyon• Refrakter hipertansiyon (sistolik BP> 180 mmHg)• İleri karaciğer hastalığı• Enfektif endokardit• Aktif peptik ülser
	0.6 mg /kg 15 dk (max doz 50 mg)	
Streptokinaz	250 000 IU yükleme 30 dk,sonrası 100 000 IU/h 12-24 sa	
	Hızlandırılmış rejim: 2 saatte 1.5 milyon IU	
Ürokinaz	4400 IU/kg yükleme 10dk,sonrası 4400 IU/kg/sa 12-24 sa	
	Hızlandırılmış rejim: 2saatte 3 milyon IU	

Tablo 13. Düşük moleküler ağırlıklı heparinler ve fondaparinux

	Doz	Aralık
Enoxaparin	1.0 mg/kg	12 saatte bir
	ve ya	
	1.5 mg/kg	Günde tek doz
Tinzaparin	175 U/kg	Günde tek doz
Dalteparin	100 IU/KG	12 saattde bir
	Veya	
	200 IU/kgb	Günde tek doz
Nadroparin	86 IU/KG	12 saattde bir
	Veya	
	171 IU/KG	Günde tek doz
Fondaparinux	5mg(ağırlık <50kg):	Günde tek doz
	7.5 mg (ağırlık 50-100):	Günde tek doz

Tablo 14. Non vitamin K antagonist oral antikoagülanlar (NOAC)

Özellikler	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Hedef	Faktör Xa	Faktör IIa	Faktör Xa	Faktör Xa
Pik etki zamanı	1-2 sa	1-3 sa	1-2 sa	2-4 sa
Yarılanma ömrü	8-14 sa	14-17 sa	5-11sa	7-11 sa
Renal atılım (%)	27	80	50	33
Birlikte verilen ilaçlarla etkileşime bağlı uyarılar	Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin (azol antimikotikler,HIV proteaz inhibitörleri) güçlü inhibitörleri ile birlikte sistemik tedavi gören hastalarda tavsiye edilmez.Güçlü CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri (rifampisin,fenitoin,karbamazepin,fenobarbital ve ya kantaron)ile birlikte kullanılması,apixaban etkisinde yaklaşık% 50'lik bir azalmaya neden olabilir	Güçlü P-gp inhibitörleri(sistemik ketokonazol,siklosporin, itrakonazol ve dronedaron) kontrendikedir.Takrolimus ile birlikte tedavi önerilmemektedir.P-gp indükleyicilerin(rifampisin,kantaron,karbamazepin ve fenitoin) birlikte uygulanmasının dabigatran plazma konsantrasyonlarında azalma ile sonuçlanması beklenir ve bundan kaçınılmalıdır.	Eş zamanlı olarak edoxaban ve P-gp inhibitörleri siklosporin,dronedaron,eritromisin ve ya ketokonazol alan hastalarda önerilen doz 30 mg edoksabandır.	Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleri ile birlikte sistemik tedavi alan hastalarda tavsiye edilmez (azol antimikotikler,HIV proteaz inhibitörleri)
NOAC'lerin kontrendike olduğu ve ya önerilmediği diğer koşullar	CrCl< 15 ml/min Ciddi karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) ve ya koagülopatiye bağlı karaciğer hastalığı	CrCl<30 mL/dak CrCl<50mL/dak olan hastalarda P-gp inhibitörleri ile birlikte tedavi	CrCl<15mL/dak Orta ve ya ağır karaciğer yetmezliği.(Child Pugh B and C) ve ya koagülopatiye ilişkili karaciğer hastalığı	CrCl<30 mL/dak (FDA);CrCl <15 mL/dak (EMA). Orta ve ya ağır karaciğer yetmezliği.(Child Pugh B ve C) ve ya koagülopatiye bağlı karaciğer hastalığı
Tersine döndüren ajan	Andexanet	Idarucizumab	Andexanet	Andexanet

Tablo 15. Unfraksiyone heparin doz ayarlanması

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı	Doz ayarı
< 35 sn (<1.2x kontrol)	80U/kg bolus,infüzyon hızını 4 U/kg/saate kadar arttırın
35-45 sn (1.2-1.5 x kontrol)	40U/kg bolus,infüzyon hızını 2 U/kg/saate kadar arttırın
46-70 sn (1.5-2.3 x kontrol)	Değişiklik yok
71-90 sn (2.3-3.0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 U/kg/ saate kadar azaltın
>90s (>3.0 x kontrol)	1 sa süreyle durdurun,sonra hızı 3 U/kg/ saate kadar azaltın

Tablo 16. Ayaktan tedavi için Hestia dışlama kriterleri

Kriter /soru
Hasta hemodinamik olarak unstabil mi?
Tromboliz ve ya embolektomi gerekli midir?
Aktif kanama ve ya yüksek kanama riski var mı?
Oksijen saturasyonunu \geq %90 sağlamak için 24 saatten fazla oksijen ihtiyacı var mı?
PE tanısı antikoagülan tedavisi sırasında mı kondu ?
Şiddetli ağrı için 24 saatten fazla IV ağrı kesici ihtiyacı var mı ?
Hastanede tedavi için > 24 saat tıbbi ve ya sosyal neden var mı ?(enfeksiyon,malignite ve ya destek sistemi olmaması)
Hastada CrCl<30 mL/dak mı?
Hastada ciddi karaciğer yetmezliği var mı?
Hasta hamile mi?
Hastanın dökümente bir heparine bağlı trombositopeni öyküsü var mı?
Bir ve ya daha fazla sorunun cevabı ‘evet ‘ ise, hasta ayaktan tedavi edilemez

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu tez çalışması 2015-2020 yılları arasında Ankara Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında, Uluslararası Pulmoner Emboli Kılavuz Kriterlerine göre “Akut Pulmoner Emboli- İntermediate Yüksek Risk “ tanısı alan ve kılavuz endikasyonlarına göre kateter aracılı girişimsel tedavi uygulanan 66 hastaya ilişkin verileri kapsamaktadır. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan İ4-243-20 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri (Şekil 16):

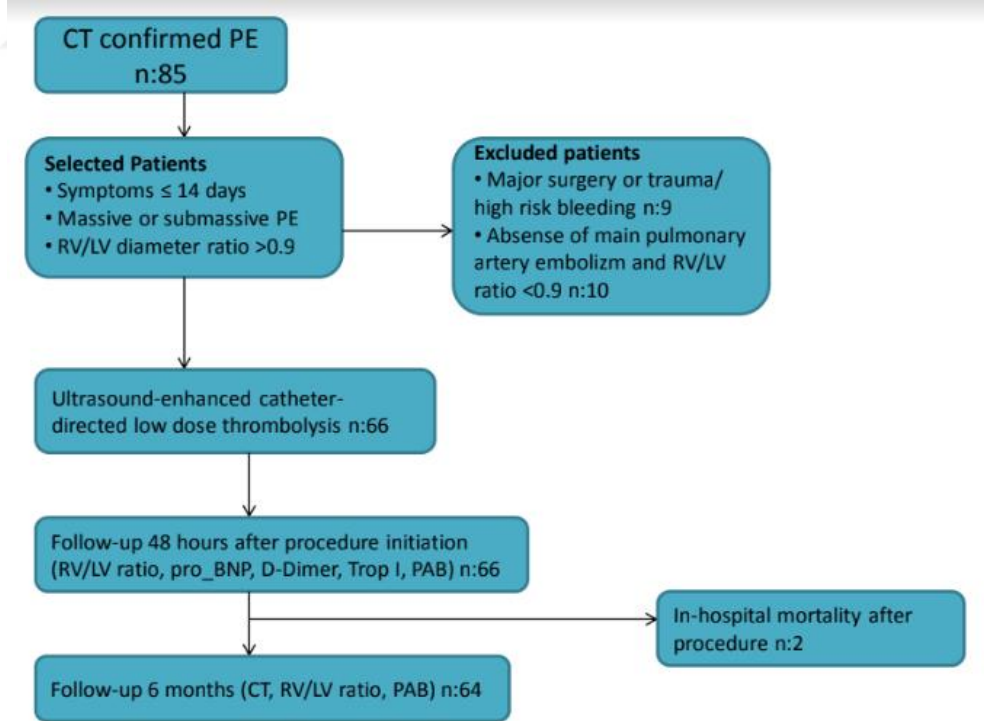
- Proksimal Pulmoner Emboli (En az bir lobar pulmoner arter veya ana pulmoner arterde dolun defekti olması)
- >18 yaş hastalar
- Pulmoner Emboli semptomları <14 gün olan hastalar
- RV/LV çap oranı > 0.9 olan hastalar (Toraks BT veya Transtorasik Ekokardiyografide)
- Tanı aldıktan sonra tüm tedavi ve izlemine Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde devam ettirmiş olması

Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri (Şekil 16):

- < 18 yaş hastalar
- Pulmoner emboli semptomları >14 gün olan hastalar
- Bilinen belirgin kanaması olan hastalar
- Daha önceki 5 gün içinde trombolitik ajan tedavisi uygulanması
- Yeni geçirilmiş majör kanama öyküsü
- Bilinen kanama diatezi öyküsü veya koagülasyon bozukluğu
- Platelet sayısı < 100,000/mm³
- Herhangi bir intrakranyal veya intraspinal cerrahi, travma veya kanama öyküsü
- Arteriovenöz malformasyon veya anevrizma tanısı konması
- Gastrointestinal kanama kanama öyküsü < 3 ay içinde

- Majör cerrahi, travma veya diğer invazif prosedürlerin < 10 gün içinde geçirilmiş olması
- Heparin veya rtPA kaynaklı allerji, hipersensitivite veya trombositopeni varlığı
- Konstrast allerjisi öyküsü
- Bilinen sağdan sola kardiyak şant varlığı(örn: atriyal septal defekt)
- Geniş (>10 mm) sağ atriyal veya RV trombus varlığı
- Ciddi Hipertansiyon öyküsü (Sistolik >180 mmHg, diastolik >105 mmHg)
- Gebelik, laktasyon veya doğumun < 30 gün içinde olması
- Yaşam beklentisinin < 90 gün olması
- Çalışma verilerinin tamamlanmasına neden olacak hasta takip sorunları

Retrospektif olarak yürütülen bu tez çalışmasında veriler hastaların yatış dosyaları ve poliklinik dosyalarından derlenmiş, dosyalarındaki veri eksiklikleri Avicenna kayıtlarından yararlanılarak tamamlanmıştır.



Şekil 17. Çalışma Akış Şeması. (RV/LV: sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranı; tPA: doku plazminojen aktivatörü).

Yüksek Riskli Pumoner Emboli (masif), Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) tanımları temel alınarak belirtilmiştir. PE, belirgin hipotansiyon (PE dışında her hangi bir neden ile açıklanamayan, en az 15 dakika süresince devam eden sistolik kan basıncı < 90 mmHg değerinde olması veya inotropik destek tedavisi gereksinimi varlığı), nabızsızlık veya bradikardi (kalp hızı < 40 atım/dak). Orta risk PE ise sistemik sistolik kan basıncının korunuyor olması (> 90 mmHg) ve Sağ ventrikül (RV) disfonksiyonu olarak tanımlanır. Sağ ventrikül diastol sonu çapının sol ventrikül diastol sonu çapına oranı (RV/LV) 0.9'un üzerinde veya altında olması RV disfonksiyonunu tanımlamak için kullanılır.^{2:5}. Semptom süresi akut, kronik üzerine gelişen akut tablo olarak sınıflandırılmıştır. Akut PE tanımı tanıyı düşündüren semptomların < 14 günden daha kısa süredir mevcutsa yapılır. Retrospektif analizde kriterleri karşılayan 85 hastadan 66'sı çalışmamız için değerlendirme verilerine dahil edildi. Kalan 19 hastanın dahil edilmeme nedeni: 1-majör cerrahi girişim veya yüksek kanama riski (n=10) varlığı, 2- Toraks BT'de (Bilgisayarlı Tomografi) ana pulmoner arter embolisi olmaması ve Transtorasik Ekokardiyografide RV/LV oranının < 0.9 olmasıdır.

3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

AHA ve ESC Pulmoner Emboli kılavuzlarına göre Akut ve Orta Riskli Pulmoner Emboli tanısı alan ve girişimsel işlem uygulanan 66 hastanın kayıtlarına arşiv dosyalarından ve Avicenna sistemindeki bilgilerden ulaşılmıştır. Hastaların hastane içi mortalite oranlarına ulaşmak için Avicenna sistemindeki ölüm bilgileri kısmı kullanılmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası postoperatif 30 günlük mortalite olup, sekonder sonlanım noktası yoğun bakım ve hastane yatış süresine etki eden faktörlerin araştırılmasıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara yatar pozisyonda ve istirahat halindeyken detaylı TTE tetkiki yapılmıştır

3.2. BİYOKİMYASAL TETKİKLER

Tüm hastaların preoperatif, postoperatif ve izlem sırasındaki D-Dimer, Troponin, ProBNP değerleri Avicenna sisteminden taranarak verilere eklenmiştir.

3.3. ULTRASON DESTEKLİ KATETER ARACILI DÜŞÜK DOZ FİBRİNOLİZ PROSEDÜRÜ

Unfraksiyone heprin (UFH) ile antikoagülasyon, hedeflenen aktive parsiyel tromboplastin zamanı 60-80 saniye arasında olacak şekilde vücut ağırlığına göre kilogram başına 80 ünite olarak başlandı ve 18 IU/kg/saat olacak şekilde devam ettirildi. 2. Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi alan hastalarda, intravenöz UFH tedavisi başlanması 12 saat ertelendi. İşlem tamamlandıktan sonra, tüm hastalara tam doz antikoagülasyon tedavisi verildi. UFH infüzyonu süresi en az 24 saat devam ettirildi. Antikoagülasyon tedavisinin süresi en az 3 ay olarak planlandı. Tüm hastalar Ekosonic, MACH4 Endovasküler Sistem (EKOS Corporation, Bothell, Washington, USA) kullanılarak tedavi edildi. 12 cm veya 30 cm tedavi bölgesi uzunluğuna sahip EkoSonik kateterler kullanılmıştır. Venöz girişim bölgesi, ultrason eşliğinde, olarak ana femoral, sağ internal jugüler veya sağ subklavyen ven kullanıldı. Ana ve alt lob pulmoner arterler tedavi edilecek hedef damar olarak belirlendi. Düşük doz doku plazminojen aktivatörü (t-PA) (Genentech, South San Fransisco, CA, USA) devamlı infüzyon şeklinde 1 mg/saat 16 saat ve salin solüsyonu 35 ml/saat soğutucu olarak hem bilateral hem de unilateral PE tedavisi için kullanılmıştır. Unilateral PE tanılı hastalarda tek devamlı infüzyon kateteri ve bilateral PE hastalarında iki ayrı ilaç gönderen cihaz yerleştirilmiştir ve devamlı tPA ile infüzyon her bir kateterden gönderilir. Bu işlemler sırasında ek başka girişimsel teknikler kullanılmamıştır. İşlem sırasında, intravenöz unfraksiyone heparin aPTT 40-60 saniye arasında olacak şekilde hedeflenmiştir. Cihaz çekimi sırasında, girişim bölgesine en az 15 dakika el ile kompresyon uygulanır. Hemostaz sağlandıktan sonra, tam tedavi dozu antikoagülasyon uygulanması sağlanmıştır.

3.4. HASTA İZLEMİ

Hasta takibinde kontrastlı toraks BT ve transtorasik ekokardiyografi tetkileri işlem gerçekleştirildikten 18±12 saat içerisinde gerçekleştirilmiştir. RV/LV çap oranlarındaki ve pulmoner arter basıncındaki değişimler işlem öncesi, 48. saatte ve 6.ayda transtorasik ekokardiyografi ile ölçülmüştür. Kantitatif enzim bağlı immünosorbent test (ELISA) D-Dimer ölçümü için kullanılmıştır. D-Dimer için yaş

ayarlamalı eşik değeri (yaş X 10 µg/L > 50 yaş) 48. saat, 6.ay D-Dimer düzeyleri için kullanılmıştır. RV disfonksiyon belirteci olarak beyin natirüretik peptid (BNP) eşik değeri 100 pg/mL olarak belirlenmiştir. Troponin I için eşik değeri 0.05 pg/mL olarak hesaplanmıştır. Kanama komplikasyonları işlemden sonraki 96 saatte takip edilmiştir. Hastalar klinik olarak reküren, semptomatik PE 6 aya kadar işlem sonrası dönemde izlenmiştir. Reküren PE semptomatik ve objektif olarak kontrastlı toraks BT’de tespit edilen PE olarak tanımlanmıştır.

3.5. DEĞERLENDİRME

Çalışmanın birincil sonlanım noktaları takip süresince RV/LV oranı ve laboratuvar biyobelirteçleridir (D-dimer, troponin I, BNP). İkincil etkinlik sonuçları pulmoner arter sistolik basıncındaki farklılıklardır. Güvenlik sonlanım noktası mortaliteye bağlı tüm sebepler ve işlem başlangıcından itibaren 96 saat içindeki majör kanamalardır. Ciddi veya yaşamı tehdit eden kanama olarak tanımlanmıştır. İkincil güvenlik sonuçları: semptomatik reküren PE, her türlü sebebe bağlı mortalite ve teknik prosedüre bağlı komplikasyonlardır. Mortalite tanımı kanser, miyokardiyal infarktüs, PE veya diğer nedenler olarak sınıflandırılmıştır. PE’ye bağlı ölüm, ani veya şüphelenilmeyen veya PE ile ilişkiyi destekleyen kanıt varlığında ölüm olarak belirtilmiştir.

3.6. İSTATİSTİK ANALİZ

Devamlı değişkenler ortalama± standart sapma veya ortanca veya çeyreklik aralık olarak tanımlanmıştır. Kategorik değişkenler sayılar ve yüzdeler olarak tanımlanmıştır. Denkliklerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile analiz edilmiştir. Zaman, yoğunluk ve etkileşimler tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile test edilmiştir. Gruplararası karşılaştırmalar paired t-Test veya Wilcoxon testi ile yapıldı. Veriler iki yönlü faktöryel tekrarlayan ölçümler şeklinde tasarlandı. Tüm bildirilen P değerleri iki taraflı ve P değeri < 0.05 istatistik olarak anlamlı olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler SPSS istatistik programı (IBM, inc., Armonk, NY, USA; version 15.0).

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Kliniğimize başvuran 84 hasta pulmoner emboli tanısı ile çalışmaya dahil edilmek üzere kayıt altına alındı ve tedavisine başlandı. 84 hastadan 66'sı çalışmaya dahil edilme kriterlerine göre tedavi edildi(Şekil 16). Hastaların yaş ortalaması 65 ± 15.6 (min:19-maksimum:80) idi (Tablo 17). Tüm hastaların semptomatik PE tanısı mevcuttu. Hastaların % 22.7'sinde (n=15)venöz tromboemboli öyküsü ailelerinde mevcuttu. Yaş ayarlamalı D-Dimer düzeyi 4333 ± 3347 $\mu\text{g/L}$ idi. Girişim öncesi Troponin I düzeyi: 310.8 ± 441.7 pg/ml idi. Pro-BNP düzeyi: 1976.8 ± 1497.2 pg/mL 'idi. Girişimsel kateter aracılı trombolitik tedavi öncesi antikoagülasyon tedavisinde UFH kullanan hasta sayısı 52 hasta idi (%78).

4.2. TEDAVİ VE KOMPLİKASYONLAR

Hastaların işlem ile ilgili özellikler Tablo 2 de gösterilmiştir. Ortalama toplam tPA dozu 23.38 ± 5.63 mg. 53 hastaya bilateral kateter yerleştirildi. Tüm hastalarda teknik başarı sağlanmıştır. Sağ femoral venöz girişim bölgesi en sık kullanılan anatomik bölgedir(%84). Kasık bölgesinde girişim için uygunluk tespit edilemezse, sağ subklavyen ven ve sağ internal jugüler venden komplikasyonsuz olarak girişim başarı ile sağlanmıştır. Dört hastada 3 adet kateter yerleştirilmiştir(bilateral PE ve sol iliofemoral DVT). Bilateral kateter tüm hastalarda ayrı girişim yerlerinden yerleştirilmiştir.

4.3. KLİNİK SONUÇLAR

Ortalama RV/LV çap oranı işlem öncesi 1.17'den 48 saat sonra 1 oranına inmiştir ($p < 0.0001$). 6.ayda RV/LV çap oranı 0.79 değerine düşmüştür ($p < 0.0001$). Transtorasik ekokardiyografi tetkiki ile 48. Saat ve 6.ay sonuçları Şekil 2 'de belirtilmiştir. PA sistolik basınç değerlerindeki düşüşler 48.saat ve 6. Ayda tespit edilmiştir. İşlem öncesi transtorasik ekokardiyografi ile yapılan ölçümlerde 57.2 ± 16.79 mmHg olan PA sistolik basıncı 48.saat ölçümlerinde 41.5 ± 12.75 mmHg

değerlerine gerilemiştir(Şekil18). Ortalama PA sistolik basıncı 6. Ayda yapılan ölçümlerde 40.3 ± 12.59 mmHg olarak ölçülmüştür. Sistolik kan basıncı 89.24 ± 11.89 mmHg olarak tespit edilmiş ve 48.saat ölçümlerinde 105.38 ± 15.71 mmHg değerlerine yükselmiştir ($P < 0.0001$). Kalp hızı değerleri işlem öncesi 108.93 ± 14.59 atım/dakika'dan 48. Saatte 86.24 ± 13.69 atım/dakika düzeyine gerilemiştir ($p < 0.0001$). Hastaların kateter aracılı trombolitik tedaviden sonra PE'ye bağlı kalp hızı yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı ölçüde gerilemiştir. Hastaların hemodinamik değerlerindeki düzelme Sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren biyobelirteçler ile de uyumlu olarak düzelme göstermektedir(Tablo 19). İşlem öncesi ortalama ProBNP düzeyi 1976.8 ± 1497.2 pg/mL 'den 48.saatte 209.7 ± 164.7 pg/mL düzeyine gerilemiştir ($p < 0.0001$) ve işlem öncesi Troponin I düzeyi 310.8 ± 441.7 pg/mL seviyesinden 48.saatte 28 ± 17.9 pg/mL düzeyine gerilemiştir ($p < 0.0001$) (Tablo 3). Hastane içi ve erken (<30 gün) dönem mortalite oranları %3(2/66) ve %3(2/66) olarak tespit edilmiştir. 6.ay takiplerinde herhangi bir hemodinamik dekompanzasyon veya reküren VTE bulgusuna rastlanmamıştır. Hastaların hepsinde antikoagülasyon tedavisi warfarin, direkt oral antikoagülan (YOAK) veya Düşük molekül ağırlıklı heparin(DMAH) olarak düzenlenmiştir.

Tablo 17. Hastaların Kliniğimize başvuru sırasındaki klinik durumları ve demografik özellikleri(n=66)

Patient characteristics	
Age,yrs	65 ± 15.6
Body mass index, kg/m ²	28 ± 10.8
Female	40 (60.6%)
Risk factors and comorbidities	
Previous DVT	13 (19.6%)
Family history of VTE	15 (22.7%)
Obesity	35 (53%)
Diabetes Mellitus	18 (27.2%)
Current smoking	26 (39.3%)
Cardiovascular Disease	12 (18.1%)
Peripheral Arterial Disease	5 (7.5%)
Previous PE	6 (9%)

Values are mean ± SD or n (%). DVT: Deep vein thrombosis; VTE: venous thromboemboli; PE: Pulmonary embolism.

Tablo 18. İşlem Özellikleri

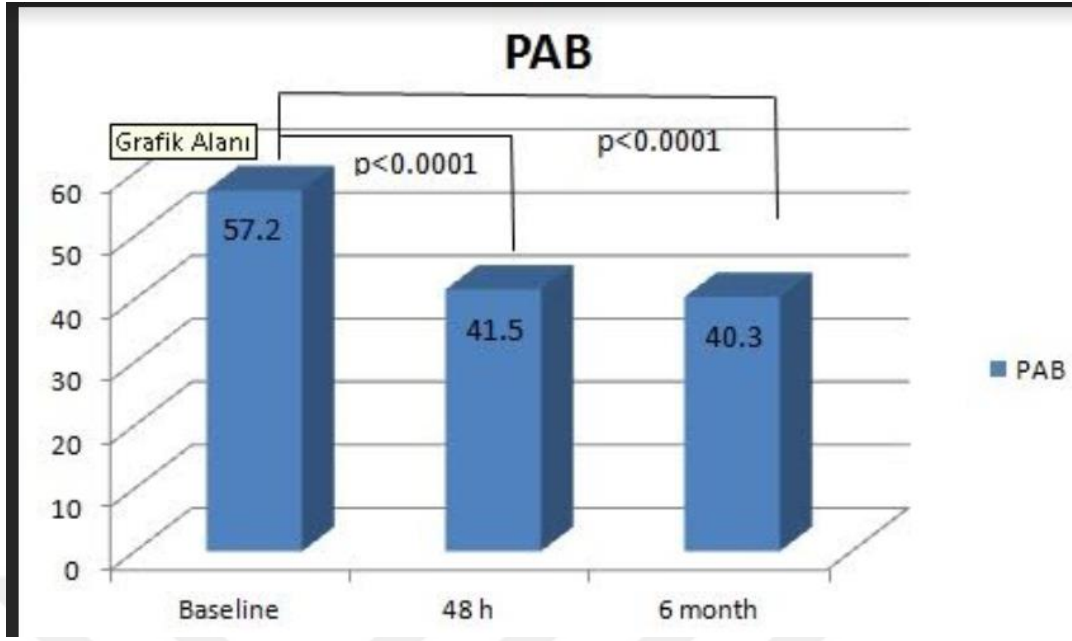
<i>PE subtype</i>	
Submassive	48
Massive	8
<i>Anticoagulation before procedure</i>	
Unfraction heparin	53
Enoxaparin	13
Warfarin-NOACs	24
None	29
<i>Total dose t-PA (mg)</i>	
Mean±SD	23.38±5.63 mg
<i>Access sites</i>	
Right Femoral vein	39
Left Femoral vein	27
<i>No. of devices per patient</i>	
1 kateter-	9hasta
2 kateter-	53hasta
3 kateter-	4 hasta

Values are mean±SD; or N. (%). t-PA: tissue plasminogen activator

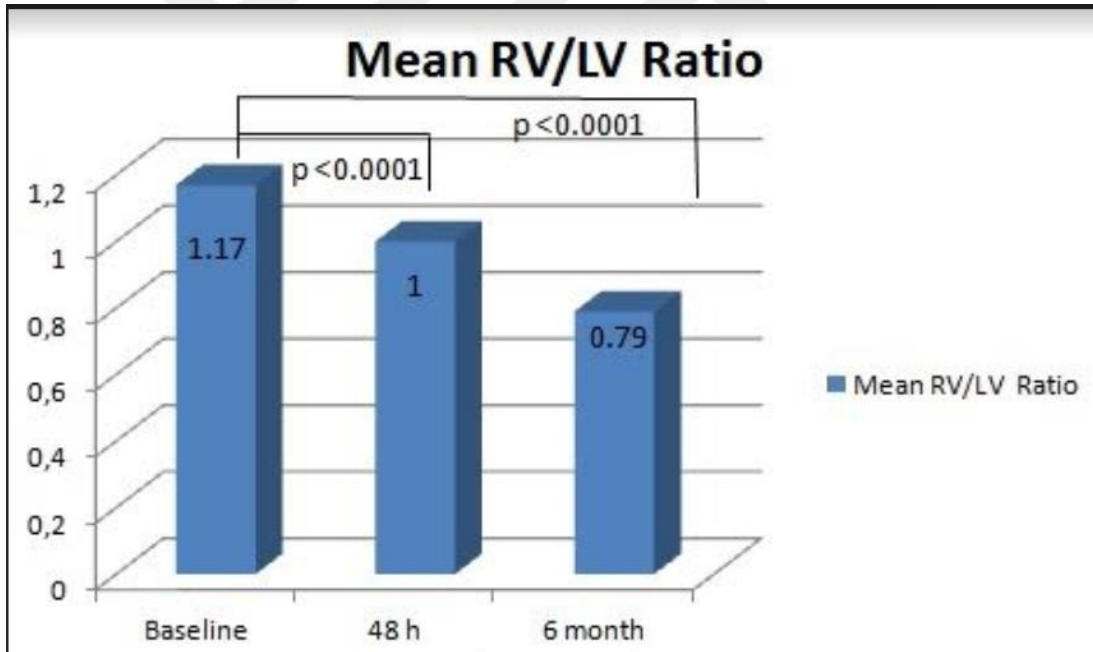
Tablo 19. İşlem öncesi ve işlem sonrası Biyobelirteç düzeyleri

Outcome	Baseline (n:66)	48 h after procedure (n:66)	P value
D-Dimer (µg/L)	4333 ± 3347	744.5 ± 885	<0.0001
Pro_BNP (pg/ml)	1976.8 ± 1497.2	209.7 ± 164.7	<0.0001
Troponin I (pg/ml)	310.8 ± 441.7	28 ± 17.9	<0.0001

Values are mean±SD. PA: pulmonary artery; Pro_BNP: Brain natriuretic peptide.



Şekil 18. Sistolik PA basıncının işleme bağlı değişimi



Şekil 19. Sağ ve sol ventrikül çap oranlarının işleme bağlı değişimi

5. TARTIŞMA

Pulmoner emboli erken dönem mortalite oranları çok yüksek izlenen bir hastalık grubudur. Sistemik trombolitik tedavi yöntemi PE'ye bağlı ölümleri engellemek için etkinliği kabul edilmiş bir metottur. PEITHO (Pulmoner Emboli Trombolizis Çalışması) çalışmasında da gösterildiği gibi kanamayı belirgin olarak arttırmaktadır⁹⁶. Güncel CHEST ve ESC pulmoner emboli kılavuzunda Klas 2A önerisi olarak intermediate-orta riskli PE hasta grubunda (biolojik sağ ventrikül disfonksiyonu için geçerli belirteçlerin pozitif olması, ekokardiyografide sağ ventrikül genişlemesi ve sistolik kan basıncının > 90 mmHg olması)ve Klas 2A öneri düzeyi ile yüksek riskli (Sistolik kan basıncı < 90 mmHg olması veya kardiyojenik şok tablosudur)^{97,98}. Revaskülarizasyon tedavisinin amacı sağ kalımı geliştirmek için sağ ventrikül gelişimini arttırmak ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu (KTEPH) önlemektir^{99;100;101}. Ultrason aracılı lizis trombüs yükünü azaltmak için kullanılan etkin bir yöntemdir. Bu tez çalışmasında 2015 yılından itibaren 66 pulmoner emboli tanısı alan orta-yüksek riskli pulmoner emboli hastasındaki sonuçlar araştırılmıştır. Daha önceki çalışmalarda genellikle orta yüksek risk grubundaki PE hastaları dahil edilmiştir. Bu hasta grubunda mortalite riski de daha düşüktür. ULTIMA ve SEATTLE 2 çalışmalarında da hemodinamik sonuçlar bildirilse de 6. ay takip sonuçları eksiktir^{102;103}. Güncel Retrospektif çalışmaların birinde, Engelberger ve ark. Sabit, düşük doz ultrason destekli, kateter aracılı tedavi ile sağ ventrikül fonksiyonlarında, invazif pulmoner arter basıncı ölçüm metodlarıyla düşük kanama riski ve sonuçları ile iyileşme gözlenmiştir¹⁰⁴. Bu çalışmada 14 'ü yüksek riskli grupta, 52 hastanın tedavi süreci sonuçları bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada 6 aylık takip sonuçları bildirilmemiştir. Bu çalışmada daha önceki çalışmalarda eksik olan kısa dönemli sonuçlar ile birlikte 6. Aydaki sağ ventrikül disfonksiyonunun düzelmesi ile ilgili verilerde mevcuttur. Ortalama ProBNP düzeyi İşlem öncesi ortalama ProBNP düzeyi 1976.8 ± 1497.2 pg/mL 'den 48.saatte 209.7 ± 164.7 pg/mL düzeyine gerilemiştir($p<0.0001$) ve işlem öncesi Troponin I düzeyi 310.8 ± 441.7 pg/mL seviyesinden 48.saatte 28 ± 17.9 pg/mL düzeyine gerilemiştir($p<0.0001$). Ortalama RV/LV çap oranı işlem öncesi 1.17'den 48 saat sonra 1 oranına inmiştir($p<0.0001$). 6.ayda RV/LV çap oranı 0.79 değerine

düşmüştür ($p<0.0001$). Transtorasik ekokardiyografi tetkiki ile 48. Saat ve 6.ay sonuçları Şekil 2 'de belirtilmiştir. PA sistolik basınç değerlerindeki düşüşler 48.saat ve 6. Ayda tespit edilmiştir. İşlem öncesi transtorasik ekokardiyografi ile yapılan ölçümlerde 57.2 ± 16.79 mmHg olan PA sistolik basıncı 48.saat ölçümlerinde 41.5 ± 12.75 mmHg değerlerine gerilemiştir(Şekil 18). Ortalama PA sistolik basıncı 6. Ayda yapılan ölçümlerde 40.3 ± 12.59 mmHg olarak ölçülmüştür. Sistolik kan basıncı 89.24 ± 11.89 mmHg olarak tespit edilmiş ve 48.saat ölçümlerinde 105.38 ± 15.71 mmHg değerlerine yükselmiştir ($P<0.0001$). Kalp hızı değerleri işlem öncesi 108.93 ± 14.59 atım/dakika'dan 48. Saatte 86.24 ± 13.69 atım/dakika düzeyine gerilemiştir ($p<0.0001$). Hastaların kateter aracılı trombolitik tedaviden sonra PE'ye bağlı kalp hızı yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı ölçüde gerilemiştir. Bu sonuçlarda 48.saat ile 6. Ay takip sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.0001$) ve hastalarda reküren PE ile ilgili hemodinamik değişikliğe rastlanmamıştır. SEATTLE 2 çalışmasında massif PE tanılı 32 hastanın ve submasif tanılı 119 hastanın toplam 24 mg/24 saat tPA infüzyonu ile RV/LV çap oranı, işlemden 48 saat sonra 0.42 ($p<0.0001$) puan azalma izlenmiştir. Hastalarda herhangi bir intrakranyal kanama ve hayatı tehdit eden kanama izlenmemiştir¹⁰³. Bu çalışmada, bir hasta işlemden hemen sonra intrakranyal kanama izlenmiş ve hasta kaybedilmiştir. İki hastada majör kanama ve iki hasta da orta GUSTO düzeyi kanama olayı kaydedilmiştir. Ultrason destekli kateter aracılı tromboliz çalışmalarında (SEATTLE 2 ve ULTIMA çalışmaları) hemodinamik ölçümlerin kısa dönem sonuçlarında iyileşme izlenmiştir. Çalışma sonuçlarının da gösterdiği gibi KAT tedavinin sistemik tedavi yerine tercih edilebileceği ve kanama için risk faktörü taşıyan hasta grubunda aktif trombus yükünün azaltılmasında kullanılabileceğini kanıtlamaktadır. Bu sonuçlara rağmen tek başına antikoagülasyon yerine orta yüksek risk grubu PE hastalarında KAT tedavisinin kullanılmasını cesaretlendirecek kadar hasta popülasyonuna sahip değiliz. Bu önermeyi yapabilmek için orta ve uzun dönem sonuçlara ve komplikasyon bildirimlerine ihtiyaç duymaktayız^{105;106}.

PE ile ilgili randomize çalışmaların sistemik trombolitik tedavi ile KAT tedavilerini karşılaştırabiliyor olması gerektiğine inanmaktayız. Aynı zamanda hemodinamik olarak stabil, Pe hastalarında geniş trombus yükü ve sağ ventrikül disfonksiyonu varlığında KAT tedavinin yerini aydınlatacak çalışmalara ihtiyaç

artmıştır. Bu tip çalışmalardan elde edilecek veriler KAT tedavisinin PE hastalarındaki yerini daha sağlıklı belirleyebileceğine inanmaktayız. Bu alışma retrospektif ve nonrandomize kurgusu ile bir kısıtlılığa sahiptir. Hasta Sayısı da kısıtlı sayıda kalmıştır. Düşük doz veya orta doz trombolitik tedavinin aynı hasta grubunda karşılaştırılabilme imkanı etik sebeplerle sağlanamamıştır.



6. SONUÇ

Ultrason destekli kateter aracılı düşük doz fibrinolitik tedavi yöntemi, akut PE hastalarında, sağ ventrikül fonksiyonlarını düzeltmekte, PAB değerlerini düşürmekte ve ölümcül kanama oranları ile karşılaşmadan klinik iyileşme sağlamaktadır. Bu tekniğin orta yüksek risk veya yüksek riskli PE hasta gruplarında tedavi şemasını tamamen değiştirebilme potansiyeli mevcuttur.



KAYNAKLAR

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res*. 2016;118:1340–1347.
2. Smith SB, Geske JB, Kathuria P, et al. Analysis of national trends in admissions for pulmonary embolism. *Chest*. 2016;150(1):35–45.
3. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2016;14:121–128.
4. Zipes PD, Libby P, Bonow RO, et al. Braunwald's Heart Disease, a textbook of cardiovascular medicine, 11th edition, 2018.
5. Yusuff HO, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion*. 2015;30:611–616.
6. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033–3069.
7. Sista AK, Horowitz JM, Goldhaber SZ. Four key questions surrounding thrombolytic therapy for submassive pulmonary embolism. *Vasc Med*. 2016;21:47–52.
8. Stein PD, Matta F, Hughes MJ. Home treatment of deep venous thrombosis according to comorbid conditions. *Am J Med*. 2016;129:392–397.
9. Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:403–415.
10. Kosova E, Bergmark B, Piazza G. Fat embolism syndrome. *Circulation*. 2015;131:317–320.
11. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98(4):756–764.

12. Ageno W, Becattini C, Brighton T, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008;117:93–102.
13. Spencer FA, Lessard D, Emery C, et al. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med*. 2007;167:1471–1475.
14. Parkin L, Sweetland S, Balkwill A, et al. Body mass index, surgery, and risk of venous thromboembolism in middle-aged women: a cohort study. *Circulation*. 2012;125:1897–1904.
15. Nauffal D, Ballester M, Reyes RL, et al. Influence of recent immobilization and recent surgery on mortality in patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1752–1760.
16. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122(10):1712–1723.
17. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, et al. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013;131(1):24–30.
18. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost* 2010;103(2):306–311.
19. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, et al. The postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6(4):632–637
20. Le Gal G, Righini M, Wells PS. D-dimer for pulmonary embolism. *JAMA*. 2015;313:1668–1669.
21. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *J Thromb Haemost* 2000; 83(3):416–420.
22. Miller RF, O’Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1992;19(5): 355–368.

23. Reid JH, Coche EE, Inoue T, et. al. 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(3):505–521.
24. 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.
25. Bajc M, Olsson B, Palmer J, et. al. Ventilation/Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med* 2008;264(4):379–387.
26. Glaser JE, Chamrathy M, Haramati LB, et. al. Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J Nucl Med* 2011;52(10):1508–1512.
27. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et. al. Computed tomographic pulmonary angiography vs. ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298(23):2743–2753.
28. Di Nisio N, van Es N, Buller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*. 2016;388(10063):3060–3073.
29. Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, et al. Overdiagnosis of pulmonary embolism by pulmonary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205:271–277
30. Kang DK, Ramos-Duran L, Schoepf UJ, et al. Reproducibility of CT signs of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:1500–1506.
31. Koc M, Kostrubiec M, Elikowski W, et al. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J*. 2016;47:869–875.

32. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002;90(5):507–511.
33. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005;331(7511):259.
34. Kucher N, Luder CM, Dornhofer T, et. al. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;24(4):366–376.
35. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et. al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;98(6):891–899.
36. Li J, Feng L, Li J, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for acute pulmonary embolism - a systematic review and meta-analysis. *Vasa*. 2016;45:149–154.
37. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164(22): 2483–2487.
38. 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.
39. Laporte S, Mismetti P, De'coustus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117(13):1711–1716.
40. Donze' J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100(5):943–948.
41. Vanni S, Nazerian P, Pepe G, et. al. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs. right ventricular dysfunction-guided approach. *J Thromb Haemost* 2011;9(10):1916–1923.

42. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000;84(4):548–552.
43. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170(15):1383–1389.
44. Righini M, Roy PM, Meyer G, et al. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011;9(10):2115–2117.
45. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, et al. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 2011;15(2):R103.
46. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with 3069e ESC Guidelines Downloaded from by guest on August 1, 2015 haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29(12):1569–1577.
47. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(4):425–430.
48. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116(4):427–433.
49. . Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, et al. Correlation of heart-type fatty acidbinding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am Heart J* 2010;160(2):294–300.
50. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370(15):1402–1411.
51. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, et al. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. *The SWISS Venous*

- Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost* 2011;106(5):978–984.
52. Sanchez O, Trinquart L, Planquette B, et al. Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2013;42(3):681–688.
 53. Aso S, Matsui H, Fushimi K, et al. In-hospital mortality and successful weaning from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: analysis of 5,263 patients using a national inpatient database in japan. *Crit Care*. 2016;20:80.
 54. Konstantinides SV, Warntges S. Acute phase treatment of venous thromboembolism: advanced therapy. Systemic fibrinolysis and pharmacomechanical therapy. *Thromb Haemost*. 2015;113:1202–1209.
 55. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolus: a multi-institutional study. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(5):1498–1502.
 56. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct antiinflammatory effects? *Thromb Haemost*. 2017;117(3):437–444.
 57. 68. Black SA, Cohen AT. Anticoagulation strategies for venous thromboembolism: moving towards a personalised approach. *Thromb Haemost*. 2015;114:660–669.
 58. Kang M, Alahmadi M, Sawh S, et al. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood*. 2015;125:924–929.
 59. Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a comprehensive clinical review. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2519–2532.
 60. Greinacher A. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015;373:252–261.

61. Jonas DE, McLeod HL. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30(7):375–386.
62. Poterucha TJ, Goldhaber SZ. Warfarin and vascular calcification. *Am J Med*. 2016;129:635.e1–635.e4.
63. Beyer-Westendorf J, Ageno W. Benefit-risk profile of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the management of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2015;113:231–246.
64. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342–2352
65. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129:764–772.
66. Investigators E, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499–2510.
67. Investigators E-P, Buller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287–1297.
68. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799–808.
69. Buller HR, Decousus H, Hokusai VTE Investigators, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406–1415.
70. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709–718.
71. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699–708.

72. Dudzinski DM, Piazza G. Multidisciplinary pulmonary embolism response teams. *Circulation*. 2016;133:98–103.
73. 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.
74. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;311:2414–2421.
75. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, et. al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997;111(5):1241–1245.
76. Levine MN, Goldhaber SZ, Gore JM, et. al. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. *Chest* 1995;108(4 Suppl):291S–301S.
77. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, et. al. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). *Am J Cardiol* 2013;111(2): 273–277.
78. Wang C, Zhai Z, Yang Y, et. al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest* 2010;137(2):254–262.
79. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, et. al. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005;127(3):1051–1053
80. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005;99(3):381–388.
81. Chartier L, Be´ra J, Delomez M, et. al. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999;99(21):2779–2783.

82. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, et al. Catheter directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(11): 1431–1440.
83. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasoundfacilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1382–1392.
84. Tapson VF, Sterling K, Jones N, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 Jul 23;11(14):1401-1410.
85. Poterucha TJ, Bergmark B, Aranki S, et al. Surgical pulmonary embolectomy. *Circulation.* 2015;132:1146–1151.
86. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, et al. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002;105(12):1416–1419.
87. Dalen JE, Stein PD. Is there a subgroup of PE patients who benefit from inferior vena cava filters? *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1036–1037.
88. Goldhaber SZ. Requiem for liberalizing indications for vena caval filters? *Circulation.* 2016;133:1992–1994.
89. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2123–2129.
90. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica.* 2007;92:199–205.
91. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, et al. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation.* 2010;121:1630–1636.

92. Kearon C, Spencer FA, O'Keeffe D, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2015;162:27–34.
93. Middeldorp S, Hutten BA. Long-term vs short-term therapy with vitamin k antagonists for symptomatic venous thromboembolism. *JAMA.* 2015;314:72–73.
94. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, EINSTEIN CHOICE Investigators, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1211–1222.
95. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;348:1425–1434.
96. Steering Committee. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary
97. Kearon C, Akl AA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert report. *CHEST* 2016;149:315-52.
98. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice
99. D, Galie N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-830.
100. Konstantinides S, Torbicki A. Management of venous thrombo-embolism: an update. *Eur Heart J* 2014;35:2855-63
101. Engelhardt TC, Taylor AJ, Simprini LA, Kucher N. Catheter-directed ultrasound-accelerated thrombolysis for the treatment of acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011;128:149-54.

102. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, Controlled Trial of Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *Circulation* 2014;129:479-86.
103. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, et al. A Prospective, Single-arm, Multicenter Trial of Ultrasound-
104. Engelberger RP, Moschovitis A, Fahrni J, Willenberg T, Baumann F, Diehm N, et al. Fixed low-dose ultrasound-assisted catheter-directed
105. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ Jr, Levy JR, Facchini FR, et al. Pulmonary embolism response to fragmentation, embolectomy, and catheter thrombolysis(PERFECT): Initial results from a prospective, multicenter registry. *CHEST* 2015;148:667-73.
106. Mostafa A, Briasoulis A, Telila T, Belgrave K, Grine C. Treatment of massive or submassive acute pulmonary embolism with a catheter directed thrombolysis. *Am J Cardiol* 2016;117:1014-20
107. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2014;35:758-65.
108. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012;379:1835-46.
109. Lankeit M, Gomez V, Wagner C, Aujesky D, Recio M, Briongos S, et al. Comparison to a simplified clinical score for risk stratification of patients
110. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
111. Lin PH, Annambhotla S, Bechara CF, Athamneh H, Weakley SM, Kobayashi K, et al. Comparison of percutaneous ultrasound-accelerated thrombolysis versus catheter-directed thrombolysis in patients with acute massive pulmonary embolism. *Vascular* 2009;17:137-47.

112. Kennedy RJ, Kenney HH, Dunfee BL. Thrombus resolution and hemodynamic recovery using ultrasound-accelerated thrombolysis in acute pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:841-8.
113. Araoz PA, Gotway MB, Harrington JR, Harmsen WS, Mandrekan JN. Pulmonary embolism: prognostic CT findings. *Radiology* 2007;242:889-97.
114. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.

