



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KARDİYOLOĞİ KLİNİĞİ

**PULMONER EMBOLİ GEÇİRMIŐ OLAN HASTALARDA EKOKARDİYOĞRAFİ
İLE SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rauf AVCI

(UZMANLIK TEĐİ)

ANTALYA- 2020



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

PULMONER EMBOLİ GEÇİRMİŞ OLAN HASTALARDA EKOKARDİYOGRAFI
İLE SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Rauf AVCI

Tez Danışmanı: Doç Dr. Nermin BAYAR

(UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA- 2020

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca tecrübeleri, bilgi ve deneyimleri ile bana ışık tutan , kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Kardiyoloji Klinik Şefimiz Prof. Dr. Şakir Arslan, Eğitim Sorumlumuz Prof. Dr. Göksel Çağırıcı , Doç. Dr. Nermin Bayar, Doç. Dr. Erkan Köklü ve Dr. Öğretim Üyesi Çağın Mustafa Üreyen' e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığımız uzman abilerime ve ablalarım, asistan arkadaşlarıma, tüm kardiyoloji kliniği hemşirelerine ve personellerine teşekkür ederim.

Bu tezin oluşması aşamasında yardımını, bilgi ve birikimlerini, tecrübelerini esirgemeyen ve asistanlığımın her aşamasında desteğini yanımda hissettiğim tez danışman hocam Doç. Dr. Nermin Bayar' a ve tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tüm eğitim ve öğrenim hayatımda yanımda olan ve bana her türlü desteği veren aileme teşekkür ederim.

İçindekiler

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÇİZELGE AÇIKLAMALARI.....	vi
ABSTRACT.....	1
ÖZET.....	1
GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
GENEL BİLGİLER.....	4
PULMONER EMBOLİ TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ.....	4
PULMONER EMBOLİ PATOFİZYOLOJİSİ.....	4
VTE RİSK FAKTÖRLERİ.....	5
TANI.....	7
SEMPTOM VE BULGULAR.....	7
PE Ciddiyetini Ve Erken Ölüm Riskini Değerlendirmede Kullanılan Parametreler.....	14
Hastalık Ciddiyeti Ve Prognozu Değerlendirme Stratejileri.....	16
Akut PE Tedavisi.....	20
Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH):.....	28
.....	30
GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
İSTATİKSEL ANALİZ.....	32
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA.....	46
ÇALIŞMANIN SINIRLAMALARI.....	48
SONUÇ.....	48
KAYNAKÇA.....	49

KISALTMALAR**A4C:** APİKAL FOUR CHAMBER**BNP :** BRAIN NATRIURETİK PEPTİD**BTA:**BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ**DM :** DİYABETUS MELLİTUS**DMAH:** DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI HEPARİN**DVT:** DERİN VEN TROMBOZU**ECMO:** EXTRACORPORAL MEMBRANE OXYGENIZATION**EF:** EJEKSİYON FRAKSİYONU**EKG:**ELEKTROKARDİYOĞRAFİ**ESC:**EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY**GLS:** GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN**GUSTO:** GLOBAL UTİLİZASYON OF STREPTOKİNAZE AND TİSSUE PLASMINOGEN AKTİVATOR FOR OCCLUDED CORONARY ARTERİES**HT:**HİPERTANSİYON**INR:**INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO**IU:**INTERNATIONAL UNITE**KAH:**KORONER ARTER HASTALIĞI**KTEPH:** KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON**KUS:** KOMPRESYON ULTRASONOGRAFİSİ

IV

LV: LEFT VENTRICUL

OAK: ORAL ANTI KOAGÜLAN

PA:PULMONER ARTER

PAB:PULMONER ARTERİYAL BASINÇ

PE: PULMONER EMBOLİ

PERC:PULMONER EMBOLY RULE-OUT CRITER'S

PESI:PULMONER EMBOLİ SEVERITY INDEKS

Psla: PARASTERNAL LONG AX

Pssa: PARA STERNAL SHORT AX

PVR: PULMONER VASKULER REZİSTANS

RA: RIGHT ATRIUM

RV :RIGHT VENTRICULE

RV_FAC:RIGHT VENTRICULE FUNCTIONEL AREA CAPACITY

RVGLS: RIGHT VENTRICULE GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN

RVOT: RIGHT VENTRICULE OUTPUT TRACK

rtPA:DOKU PLAZMİNOJEN AKTİVATÖRÜ

SBÜ : SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SPAP : SYSTOLIC PULMONARY ARTERY PRESSURE

SV:SAĞ VENTRİKÜL

SVO : SEREBROVASKULER OLAY

TAPSE :TRICUSPIT ANNULER PEAK SYSTOLIC EXCURSION

TTE :TRANSTORASİK EKOKARDİYOĞRAFI

TY: TRİKÜSPİT YETERSİZLİĞİ

VTE: VENÖZ TROMBOEMBOLİ

VCI : VENA CAVA INFERIOR

VKA:VİTAMİN K antagonistleri

YOAK:YENİ ORAL ANTİKOAGÜLAN

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. PE şüphesi ve hemodinamik bozukluğu olan hasta

Şekil 2. Akut PE tanılı hastaya yaklaşım

ÇİZELGE AÇIKLAMALARI

Çizelge 1: VTE için risk faktörleri

Çizelge 2: Wells skorlaması

Çizelge 3: Geneva klinik olasılık sınıflandırması

Çizelge 4. PERC klinik skorlaması

Çizelge 5. Pulmoner emboli ciddiyet indeksi(PESI)

Çizelge 6. Pulmoner emboli ciddiyeti ve erken ölüm (hastane içi ya da 30 günlük) sınıflandırması

Çizelge 7. Fibrinoliz için kullanılan ilaçların kullanımı ve kontrendikasyonları

Çizelge 8. Hestia kriterleri

Çizelge 9. TT tedavi gruplarına göre hastaların genel özellikleri

Çizelge 10. TT tedavi gruplarına göre hastaların tanı anında EKG ve görüntüleme bulguları

Çizelge 11. TT tedavi gruplarına göre hastaların uzun dönem sağ ventrikül parametreleri

Çizelge 12. Hastaların genel özelliklerine göre tedavi sonrası RVGLS ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Çizelge 13. TT tedavi gruplarında hastaların genel özelliklerine göre tedavi sonrası RVGLS ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Çizelge 14. RVGLS ortalama değerleri ile diğer değişkenler arasındaki korelasyon

Çizelge 15. Tedavi sonrası RVGLS ortalamasını bağımsız olarak etkileyen faktörler

ÖZET

Giriş: Pulmoner emboli(PE), ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilen kardiyovasküler hastalıktır. Yüksek riskli PE de trombolitik tedavi öncelikli tercih olarak önerilirken orta-yüksek riskli PE de trombolitik tedavi verilmesi konusunda hala tartışmalar vardır.

Amaç : Bu çalışmada submasif (orta yüksek riskli) PE tanısı olan hastalarda trombolitik tedavinin uzun dönem sağ ventrikül fonksiyonlarına etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya ocak-2017 ile haziran 2019 tarihleri arasında orta-yüksek riskli PE tanısı konulan 36 hasta alındı. PE tanısı bilgisayarlı tomografik anjiyografi ya da ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ile doğrulandı. Hastalar kardiyoloji polikliniğine davet edildiler. Rutin incelemelerin yanı sıra ekokardiyografik olarak sağ ventrikül fonksiyonları strain ekokardiyografi ile değerlendirildi. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, trombolitik tedavi uygulanan grup ile uygulanmayan grup arasında sağ ventrikül GLS değerlerinin karşılaştırılması olarak belirlendi. İkincil sonlanım noktası ortalama 6 dakikalık yürüme mesafesi olarak belirlendi.

Anahtar kelimeler: ekokardiyografi , pulmoner emboli , trombolitik tedavi

ABSTRACT

Introduction: Pulmonary embolism (PE) is a cardiovascular disease that can cause serious mortality and morbidity. While thrombolytic therapy is recommended as the primary choice in high-risk PE, there is still controversy about giving thrombolytic therapy in moderate to high risk PE.

Objective: In this study, it was aimed to evaluate the effect of thrombolytic therapy on long-term right ventricular functions in patients with a diagnosis of submassive (moderate to high risk) PE.

Materials and methods: 36 patients diagnosed with moderate to high risk PE between January-2017 and June 2019 were included in this study. The diagnosis of PE was confirmed by computed tomographic angiography or ventilation-perfusion scintigraphy. The patients were invited to the cardiology outpatient clinic. In addition to routine examinations, echocardiographic right ventricular functions were evaluated with strain echocardiography. The primary endpoint of the study was the comparison of right ventricular GLS values between the group treated with thrombolytic therapy and the group not treated. The secondary endpoint was determined as the mean 6-minute walking distance.

Results: Thrombolytic treatment was applied to 58.3% (n: 21) of 36 patients diagnosed with moderate to high risk PE, while thrombolytic treatment was not applied to 41.7% (n: 15). Average values of right ventricular GLS were -29.76% in the group receiving thrombolytic therapy and -22.8% in the group not receiving thrombolytic therapy ($p = 0.012$). The average six-minute walking distance was 434 meters (m) in the group receiving thrombolytic therapy and 357 m in the group not receiving thrombolytic therapy. Although the 6-minute walking distance was observed to be higher in the group receiving thrombolytic therapy, this difference was not statistically significant ($p = 0.179$). ventilation-perfusion scintigraphs was performed after at least 3 months of optimal medical treatment. It was observed that pulmonary embolism dissolved in 68.4% of the patients who were given thrombolytic therapy and in 40% of those who did not. The rate of patients with CTEPH (CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION) was 10.5% and the rate of CTEP (CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONER) disease was 21.1% in patients who received thrombolytic therapy. The rate of patients with CTEPH was 26.7% and the rate of CTEP disease was 33.3% in patients not receiving thrombolytic. Although the rate of dissolved PE was higher in patients who received thrombolytic therapy, there was no statistically significant difference in terms of the distribution of treatment results according to the groups ($p = 0.264$).

Conclusion: In patients with moderate to high risk pulmonary embolism, taking into account the risk of bleeding, the administration of thrombolytic therapy may contribute to the preservation of right ventricular systolic functions in the long term.

Bulgular: Orta yüksek riskli PE tanısı alan 36 hastanın %58,3'üne (n:21) trombolitik tedavisi uygulanırken %41,7'sine (n:15) trombolitik tedavisi uygulanmamıştır. Sağ ventrikül GLS ortalama değerleri trombolitik tedavisi alan grupta % -29,76 iken trombolitik olmayan grupta ise % -22,8 olarak saptandı(p=0,012). Ortalama altı dakikalık yürüme mesafesi trombolitik tedavi alan grupta 434 metre(m) olmayan grupta ise 357 m olarak saptandı. Trombolitik tedavi alan grupta 6 dakikalık yürüme mesafesi daha yüksek gözlenirse de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,179). Trombolitik tedavi verilen hastaların en az 3 aylık optimal medikal tedavi sonrası çekilen ventilasyon perfüzyon sintigrafilerinde %68,4'ünde ve verilmeyen hastaların %40'ında iyileşmiş PE gözlenmiştir. Trombolitik tedavi alan hastalarda KTEPH(KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON) görülen hasta oranı %10,5, KTEP(KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER) hastalık oranı %21,1 iken, trombolitik olmayan hastalarda KTEPH görülen hasta oranı %26,7, KTEP hastalık oranı %33,3 bulunmuştur. Trombolitik tedavi alan hastalarda iyileşmiş PE oranının daha yüksek olduğu görülse de gruplara göre tedavi sonuçlarının dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,264).

Sonuç: Orta-yüksek riskli pulmoner embolisi olan hastalarda, kanama riski dikkate alınmak üzere, trombolitik tedavi uygulanması uzun dönem sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının korunmasına katkıda bulunabilir.

Key Word's : echocardiography , pulmonary embolism , thrombolytic,

GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli(PE), ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilen bir kardiyovasküler hastalıktır. Hastaların klinik başvuru şekli değişken olup asemptomatik olabileceği gibi kardiyak arrest olarak da başvuruabilirler[1-3].

PE tanısı sonrası mortalite riskinin belirlenmesi ve tedavinin yönlendirilmesi en önemli basamaktır[4-6]. Antikoagülan tedavi PE hastaları için altın standart tedavidir ancak yüksek riskli PE hastalarında trombolitik tedavi hayat kurtarıcıdır[7, 8]. Bunun yanında orta-yüksek riskli PE hastalarında trombolitik tedavi verilmesi konusu hala tartışmalıdır. Orta-yüksek riskli PE hastalarında şimdiye kadar yapılan çalışmalar öncelikle mortalite üzerine odaklanmış olup trombolitik tedavinin sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarına uzun dönem etkisini değerlendiren veriler sınırlıdır[9, 10]. Bu çalışmada 2017 ocak -2019 haziran tarihleri

arasında SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi nde ESC(EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY) 2019 PE kılavuzuna göre submasif (orta yüksek riskli) PE kriterlerini karşılayan hastalar alındı.

Biz bu çalışmamızda orta yüksek riskli PE hastalarında trombolitik tedavi alan ve almayan hastalarda uzun dönem sağ ventrikül fonksiyonlarını yönünden fark olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

PULMONER EMBOLİ TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

PE, vücudun başka bir yerinden kopan parçaların(tümör, yağ, hava..) pulmoner arter ya da herhangi bir dalını tıkaması sonucu ortaya çıkar.

PE yaygın görülen ve mortal seyredabilen bir venöz tromboembolik olaydır. Farklı başvuru şekilleri nedeniyle tanı koymada zorluklar yaşanabilir, fakat hastalığın erken tanısı mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önemli rol oynamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda yıllık PE insidansı 100 000 de 39-115, DVT (DERİN VEN TROMBOZU) insidansı 100 000 de 53-162 dir[11, 12]. Kesitsel çalışmalar ilk 50 yaşa göre 80 yaşın üzerinde venöz tromboemboli (VTE) nin 8 kat yüksek olduğunu göstermiştir[11].

Son yıllarda PE hastalarına daha etkin tedavilerin ve girişimlerin uygulanması, rehber kılavuzlara bağlılık prognozda pozitif etkilere yol açtı[13, 14]. Ancak; aşırı teşhise eğilim vaka ölüm oranlarında yanlış düşüğe neden olabilir[15].

PULMONER EMBOLİ PATOFİZYOLOJİSİ

PE hem gaz değişimini hem de dolaşımı etkiler. Basınç yüklenmesine bağlı sağ ventrikül yetmezliği ölümün primer nedenidir. Pulmoner arter kesit alanının %30-50 den daha fazla tıkanıklık oluşunca pulmoner arter basıncı artmaya başlar[16]. PE sonrası tromboxane A2 ve serotonin salınımı pulmoner vasküler rezistansta artışa neden olur[17]. Etkilenmiş akciğer dokusunda anatomik ve hipoksik vazokonstrüksiyon pulmoner vasküler rezistansta artışa arteryel kompliansta azalmaya yol açar[18].

PVR deki ani artış sağ ventrikül(SV) dilatasyonuna neden olur. SV basınç ve volüm yükündeki artış duvar geriliminde ve miyosit geriminde artışa neden olur. Nörohumoral aktivasyon inotropik ve kronotropik uyarılmaya neden olurken SV kontraksiyon zamanı uzar.

Bununla birlikte sistemik vazokonstriksiyon olur. Bu kompensatuvar mekanizma pulmoner arter basıncını (PAB) artırır ve pulmoner vasküler yatağa kan akımını artırır. Ancak bu adaptasyon sınırlıdır. Buna karşılık önceden hazırlıklı olmayan ince duvarlı SV nin 40 mm Hg 1 aşan PAB oluşturması beklenemez[16].

SV kontraksiyon zamanının uzaması interventriküler septumun sola doğru göçmesine neden olur[19]. Ventriküllerin senkronizasyonunun bozulması aşırı olup sağ dal bloğu gelişebilir. Sol ventrikülün erken diyastolde dolununun bozulması kardiyak output ta azalmaya ve sistemik hipotansiyon gelişimine neden olur[20].

PE de solunumsal yetmezlik hemodinamik bozukluğun sonucu olarak ortaya çıkar[21]. Düşük kardiyak output ventilasyon perfüzyon dengesinde bozulmaya ve kan oksijen düzeyinde düşüklüğe neden olur.

VTE RİSK FAKTÖRLERİ

VTE için çevresel ve genetik çok sayıda risk faktörü vardır. Bu durumlar Çizelge 1 de yer almaktadır.

Majör travma, alt ekstremitte kırıkları, spinal kord yaralanmaları güçlü risk faktörleridir[22, 23]. Kanser iyi bilinen bir risk faktörüdür. Hematolojik maligniteler, pankreatik kanser, akciğer kanseri, mide kanseri yüksek risk taşır[24, 25].

Östrojen içeren oral kontraseptif ajanlar kullandığında VTE riski yüksektir ve kontraseptif kullanımı özellikle de üreme çağındaki kadınlarda çok yaygın risk faktörüdür[26-28]. Östrojen ve progesteron içeren kombine oral kontraseptif ajanlar VTE riskini 2-6 kat artırır[28, 29]. Progesteron içeren 3. jenerasyon oral kontraseptif ajanlar(desogestrol, gestedone), 2. jenerasyon(levonorgestrol, norgestrol) ajanlara göre VTE için daha fazla risk taşırlar[30, 31]. Hormon salınımlı rahim içi araçlar ve bazı sadece progesteron içeren(kontrasepsiyon dozunda kullanıldığında) ilaçlar VTE için önemli risk artışına neden olmazlar[29, 32].

Enfeksiyon VTE nin yaygın bir nedenidir[22, 33, 34]. Kan transfüzyonu ve eritropoez i uyaran ajanlar VTE riskini artırır[22, 35].

Çizelge 1: VTE için risk faktörleri

Güçlü risk faktörleri (oo>10)	Orta risk faktörleri(oo:2-9)	Zayıf risk faktörleri(oo<2)
Alt ekstremitte kırığı	Artroskopik diz cerrahisi	Diyabet
KY veya atrial fibrilasyon/flutter nedeniyle hastanede yatış(son 3 ay içinde)	Otoimmün hastalıklar ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları	Laparoskopik cerrahi(örneğin;kolesistektomi)
Kalça veya diz protezi	Kan transfüzyonu ve santral venöz katater	Obezite
Majör travma	HRT ve OKS kullanımı	Gebelik
Spinal kord yaralanmaları	Konjestif KY ve solunum yetmezliği	Varisler
Miyokard enfarktüsü(son 3 ay içinde)	Kemoterapi	Arteryel hipertansiyon
VTE öyküsü	Paralitik stroke	Yatak istirahati (>3 gün)
	Kanser(metastatik kanserler yüksek riskli)	Uzamış yolculuk
	Trombofili	

TANI

SEMPATOM VE BULGULAR

PE de hastaların semptom ve bulguları non spesifiktir. Vakaların büyük bir kısmı nefes darlığı, göğüs ağrısı, presenkop, senkop veya hemoptizi ile başvururlar[1-3]. Bazı vakalar asemptomatik olabilir ya da başka hastalıklar araştırılırken insidental tanı konulabilir.

Nefes darlığı santral PE de akut ve ciddi olabilir; küçük ve periferik yerleşimlerde sıklıkla hafif ve geçicidir. Göğüs ağrısı PE nin sıklıkla ana semptomudur; distal embolinin neden olduğu pulmoner enfarkta bağlı plevral irritasyona bağlı oluşur[36]. Santral PE de ağrı tipik anjina karakterinde olabilir ; akut koroner sendrom ve aort diseksiyonu ekartasyonu gereklidir.

Semptomlara ek olarak predispozan faktörleri bilmek klinik olasılığı belirlemek açısından önemlidir. Hastaların büyük bir kısmında predispozan faktörler olmasına rağmen vakaların %40 da predispozan faktör yoktur[37]. Hipoksemi siktir ; ancak hastaların %40 ından daha az kısmında arteriyel oksijen saturasyonu ve %20 sinde alveoler arteriyel oksijen gradiyenti normaldir[38, 39]. Akciğer grafisi çoğunlukla anormaldir, bulgular çoğunlukla spesifik değildir, dispnenin diğer nedenlerinin ayırıcı tanısında faydalı olabilir[40]. Vakalar elektrokardiyografilerinde sıklıkla V1 de QR paterni, V1-4 te T dalga inversiyonu, S1Q3T3 paterni, daha ciddi vakalarda inkomplet ya da komplet sağ dal bloğu, hafif vakalarda ise sinüs taşilkardisi görülür[41].

Klinik olasılık değerlendirme:

VTE risk faktörlerine eşlik eden semptom ve bulguların olması şüpheli PE olgularında klinik ya da test öncesi olasılık sınıflandırmalarına olanak sağlar. Test öncesi değerlendirmeler ampirik klinik karar vermeye olanak sağlar. Bu ampirik klinik kararların önemi çok sayıda büyük çalışmada gösterildi[42, 43]. Klinik karar alternatif tanı için sıklıkla akciğer grafisi ve EKG gibi sıradan testleri içerir. Klinik kararlarda standardizasyon eksikliği olduğu için çok sayıda klinik tahmin kuralları geliştirildi. Bunlardan en sık kullanılanları ise revize Geneva kuralı ve Wells skorudur. Her iki tahmin kuralı da klinik pratiğe uyum sağlamak için basitleştirildi[44, 45]. Basitleştirilmiş versiyonlar yaygın olarak onaylandı[46, 47].

Çizelge 2: Wells skorlaması

Kriterler	Klinik karar kuralı puanları	
	Orjinal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
PE ya da DVT öyküsü	1,5	1
Kalp hızı >100	1,5	1
Son 4 hafta içerisinde cerrahi ya da immobilizasyon	1,5	1
Hemoptizi	1	1
Aktif kanser	1	1
DVT klinik bulguları	3	1
Alternatif tanı olasılığının PE den daha az olması	3	1
Klinik olasılık		
<i>3 seviyeli skor</i>		
Düşük	0-1	Uygulanamaz
Orta	2-6	Uygulanamaz
Yüksek	>7	Uygulanamaz
<i>2 seviyeli skor</i>		
PE muhtemel değil	0-4	0-1
PE muhtemel	≥5	≥2

Çizelge 3: Geneva klinik olasılık sınıflandırması

Kriterler	Klinik karar kuralı puanları	
	Orjinal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
Geçirilmiş PE ya da DVT	3	1
Kalp hızı		
75-94 /dk	3	1
≥95	5	2
Son 1 ay içinde fraktür ya da cerrahi	2	1
Hemoptizi	2	1

Aktif kanser	2	1
Tek taraflı bacak ağrısı	3	1
Derin venöz palpasyonda tek taraflı bacak ağrısı ya da ödem	4	1
Yaş>65	1	1
Klinik olasılık		
<i>3 seviyeli skor</i>		
Düşük	0-3	0-1
Orta	4-10	2-4
Yüksek	≥11	≥5
<i>2 seviyeli skor</i>		
PE muhtemel	≥6	≥3
PE muhtemel değil	0-5	0-2

Kullanılan puan ne olursa olsun, doğrulanmış PE oranı düşük olasılıklı grupta yaklaşık %10, orta olasılıklı grupta %30, yüksek olasılıklı grupta ise %65 tir[48]. İki seviyeli sınıflandırma kullanıldığında ise; doğrulanmış PE oranı muhtemel olmayan grupta yaklaşık %12 muhtemel olan grupta ise yaklaşık %30 dur[48].

Nefes darlığı ve göğüs ağrısı olan hastaların tümünde PE araştırılması, testlerin neden olduğu gereksiz komplikasyonlar ve yüksek maliyetlere neden olabilir. Acil serviste PE olasılığı düşük olan hastalarda tanısal test yapmadan PE tanısını dışlamak için Pulmoner Emboli Rule-out Kriterleri(PERC) geliştirildi[49](Çizelge 4). PERC in bütün kriterlerini karşılayan , onaylanmış prospektif çalışmalar[50] ve randomize non-inferiority çalışmaları[51] düşük olasılıklı grupta güvenle dışlanabileceğini önerdi. Bununla birlikte bu çalışmalardaki PE nin genel prevalansı düşüktür, dolayısıyla sonuçlar genellenemez[50, 51].

Çizelge 4. PERC klinik skorlaması

Kriterler
Yaş<50
Kalp hızı<100 /dk
Saturasyon>94
Hemoptizi olmaması
Tek taraflı bacak şişliği olmaması
Yakın zamanda travma ya da cerrahi öyküsü olmaması
VTE öyküsü olmaması
Oral hormon kullanımı olmaması

D-dimer testi:

D-dimer seviyeleri eşlik eden fibrinolitik ve koagülasyon sisteminin aktivasyonundan dolayı akut PE de yüksek olarak saptanır. D-dimer testinin negatif prediktif değeri yüksektir ve normal olması durumunda VTE muhtemel değildir. Ancak, D-dimer testinin pozitif prediktif değeri düşüktür. Bunun için PE yi doğrulamak için yararlı değildir. Kanser[52, 53] hastanede yatan hastalar[46, 54], inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve gebelikte yüksek olarak saptanır[55, 56].

Acil serviste negatif ELISA D-dimer değeri ve klinik olasılık değerlendirmeye kombine edildiğinde şüpheli PE hastalarının yaklaşık %30 da ileri inceleme yapılmadan PE dışlanabilir[57-59]. Negatif test sonuçları olup tedavi verilmeyen düşük ve orta klinik olasılığa sahip olan hastalarda 3 aylık tromboembolik olay riski <%1 olarak gösterildi[60].

Şüpheli PE hastalarında D-dimer testinin spesifitesi yaşla beraber giderek azalmaktadır[61]. Yaşlı hastalarda yaşa uyarlanmış D-dimer seviyelerinin uygulanması testin

duyarlılığını artırabilir. Uluslararası prospektif bir çalışmada 50 yaş üzeri hastalarda D-dimer değerlendirmesi yaş x 10µg/l formülüne göre belirlenmiştir[62]. Yaşa bağlı D-dimer değeri normal olan hastalara bilgisayarlı tomografi anjiografi(BTA) çekilip 3 ay takip edilince dışlanabilen PE hasta oranı yanlış negatif sonuç olmaksızın %6,4-30 a yükselmiştir[62].

Prospektif bir çalışmada Wells skorunun 3 klinik kriterine(hemoptizi, DVT işareti, PE dışı alternatif tanı olasılığının düşük olması) ek olarak D-dimer testinden oluşan YEARS klinik karar verme kuralı kullanıldı[63]. Bu klinik kriterler olmaksızın D-dimer değeri <1000 ng/ml olan hastalarda ya da klinik kriterlerden 1 veya 2 sine sahip olup D-dimer<500 ng/ml olan hastalarda PE nin dışlanması düşünülmelidir. Wells kuralı ve sabit D-dimer değeri 500 ng/ml olarak kullanılırsa, BTA dan kaçınma oranı %34 ten %48 e yükseldi[63].

Bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiografi:

Multidedektör BTA pulmoner vasküler yatağı subsegmenter seviyelere kadar yeterince değerlendirmeye olanak sağlar[64-66]. PIOPED II çalışmasında PE de duyarlılığı %83 seçiciliği %96 olarak gözlemlendi[67]. PIOPED II çalışması test öncesi klinik olasılığın önemini de vurguladı. Düşük ya da orta klinik olasılıkla hastalarda negatif BTA nin prediktif değeri (sırasıyla 96 ve 89) yüksektir ancak; yüksek klinik olasılıklı hastalarda ise negatif prediktif değeri yalnızca %60 tır. Orta ya da yüksek klinik olasılıklı hastalarda pozitif BTA nın pozitif prediktif değeri (%92-96) yüksektir fakat; düşük klinik olasılıklı hastalarda bu oran(%58) düşüktür[67]. Bundan dolayı hekimler klinik karar ve BTA sonucuna göre ileri araştırma için karar vermelidir.

Akciğer sintigrafisi:

Planar ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi şüpheli PE de kullanılan tanısal bir testtir. Perfüzyon görüntülemesi ventilasyon ile kombine edildiğinde testin seçiciliği artar. Planar akciğer görüntüleme sonuçları PIOPED II çalışmasına göre sınıflandırıldı[68]. Bu kriterler tartışma konusuydu ve revize edildi[69, 70]. Klinisyenlerle iletişimi kolaylaştırmak için 3 katmanlı sınıflandırma tercih edilir. Bu gruplar normal tarama(PE dışlanır), yüksek olasılıklı tarama(hastaların çoğu PE dir, test tanısal değildir[71-73]). Prospektif çalışmalar

normal perfüzyon tarama sonucuna sahip hastalarda antikoagülasyon tedavinin kesilmesini önermektedir. Bu V/Q sintigrafisi ile BTA'nın karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada onaylandı[73].

Normal göğüs röntgeni olan hastalarda yalnızca perfüzyon tarama yapılabilir. Saptanan herhangi bir perfüzyon defekti mismatch olarak düşünülmelidir. Tanısal olmayan taramaların oranının yüksek olması bu testi kısıtlılığdır. Perfüzyon tarama ve göğüs röntgeni ile birlikte PISAPED kriterlerinin kullanımına rağmen sonuçlar yetersiz olabilir bundan dolayı bu durumda BTA daha güvenli olabilir.

Pulmoner anjiyografi:

PE'yi dışlamak için altın standart testtir, fakat invaziv bir tetkik olduğundan nadiren kullanılır. Daha az invaziv olan BTA tercih edilir[74]. PE tanısı için en az 2 görüntüde trombüsün görülmesi ya da pulmoner arter dalında dolum defektinin görülmesi gerekir[75]. 1-2 mm gibi küçük trombüsler de subsegmenter seviyede görülebilir fakat gözlemciler arası farklı yorumlamalar olabilir[76, 77].

Pulmoner anjiyografi risksiz bir tetkik değildir. 1111 hastalık bir çalışmada işlem ile ilgili mortalite %0,5, majör non fatal komplikasyonlar %1, minör komplikasyonlar ise %5 tir[78]. Ölümlerin çoğu hemodinamik bozukluğu olan ve solunum yetmezliği olan hastalarda görüldü. Hemodinamik bozukluğu olan hastalarda kullanılan kontrast miktarı azaltılmalıdır ve non selektif enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır[79].

Ekokardiyografi:

Akut PE'nin neden olduğu SV basınç ve volüm yüklenmesi ekokardiyografi (eko) ile saptanabilir. Negatif prediktif değeri %40-50 dir ve negatif sonuç PE'yi dışlayamaz[80-82]. Sağ atrium (SA) dilatasyonu vakaların >%25 da saptanır ve risk sınıflandırmasında yararlıdır[83]. Solunumsal ve kardiyak hastalığı olan hastalarda bile pozitif prediktif değeri yüksek parametreler raporlandı. Pulmoner ejeksiyon akselerasyon zamanının 60 milisaniye (ms) den az olması ile birlikte triküspit kapakta pik sistolik gradientin 60 mm hg'nin altında olması ya da SV serbest duvarının SV apeksi ile karşılaştırıldığında daha az kasılması birlikteliği PE'yi düşündürür[84]. Ancak bu bulgular vakaların sırasıyla %12 ve 20 sinde saptanabilir[83]. SV basınç yüklenmesine bağlı işaretlerin eko ile saptanması PE'nin SV infarktına bağlı ortaya çıkan SV serbest duvar hipokinezisinden ve akinezisinden ayırt

edilmesini sağlar[85]. PE de TAPSE azalabilir[86, 87]. Doku doppler görüntülerinde ve strain de etkilenmeler olabilir.

Hemodinamisi stabil hastalarda rutin eko yapmak zorunlu değildir ancak yapılan eko dispenenin ayırıcı tanısında faydalı olabilir[80]. Şüpheli yüksek riskli PE de eko da SV disfonksiyonu bulguları yoksa hemodinamik instabilite nedeninin PE dışı nedenler olduğu düşünülür. Bu durumlarda eko; hipovolemi, aort diseksiyonu, perikardiyal efüzyon, global sol ventrikül disfonksiyonu gibi nedenlerinin tanısının konulmasında faydalıdır[87]. Tersine, PE şüphesi olan hemodinamisi bozuk olan hastalarda SV disfonksiyonunun aşikar belirtileri olan (60/60 işareti, Mc Connell işareti, SV de trombus) BTA çektiirmenin makul olmadığı ve bu hemodinamik bozukluğun başka nedenlerle açıklanamadığı durumlarda reperfüzyon tedavisine karar vermede yardımcı olur[88]. Akut PE şüphesi olan hastalarda eko SV basınç yüklenmesi ile uyumlu bulguların ötesinde SV duvar kalınlığında artış ya da triküspit yetersizliği (TY) jet velositesinin saptanmasını sağlar(TY jet velositesi>3,8 m/ s ya da triküspit kapak pik sistolik gradient>60 mm hg)[89]. Bu durumlarda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ayırıcı tanılar arasında olmalıdır.

Kompresyon ultrasonografi:

PE, vakaların büyük kısmında alt ekstremitte DVT sinden nadiren üst ekstremitte DVT sinden kaynaklanır. Venografinin kullanıldığı bir çalışmada vakaların %70 de DVT saptandı[90]. Günümüz de venografinin yerini büyük ölçüde kompresyon ultrasonografisi (KUS) aldı. KUS un proksimal DVT için duyarlılığı >%90, seçiciliği ise yaklaşık %95 tir[91, 92]. KUS, PE li hastaların %30-50 sinde DVT yi gösterir[91-93]. PE şüphesi olan hastalarda proksimal DVT bulgusu ileri test yapmadan antikoagülasyon tedavi başlamak için yeterlidir[94]. Ancak, proksimal DVT varlığında dolaylı yoldan doğrulanan PE de PE ciddiyeti ve erken ölüm riski değerlendirilmelidir.

PE şüphesi olan durumlarda KUS 4 bölgenin (bilateral kasık ve popliteal fossa) incelenmesi ile sınırlandırılabilir. DVT için tek tanısal kriter pıhtı varlığı belirlenmiş vende kompresyon kısıtlılığıdır, akım ölçümleri güvenilir değildir. Pozitif prediktif değeri yüksektir[94, 95]. BTA nın kontrendike olduğu durumlarda tanısal strateji için yararlıdır.

Acil servise başvuran PE şüphesi olan hastalarda eko ve KUS nin birlikte kullanılması seçiciliği artırır.

PE Ciddiyetini Ve Erken Ölüm Riskini Değerlendirmede Kullanılan Parametreler

Klinik parametreler:

Akut SV yetmezliği akut PE de kötü sonuçlarla ilişkilidir[96]. Taşikardi, solunum yetmezliği, senkop olumsuz kısa dönem sonuçları ile ilişkilidir.

Görüntüleme parametreleri:

Ekokardiyografi :

Ekokardiyografik parametreler erken risk sınıflandırmalarında kullanılır. Sağ ventrikül /sol ventrikül oranının ≥ 1 ve TAPSE <16 mm olması kötü prognozla ilişkilendirildi[86].

SV disfonksiyonu akut PE hastalarının %25 den fazlasında görülür[83]. Sistemik incelemeler ve metaanalizler eko da SV disfonksiyonu olan hemodinamisi stabil hastalarda kısa dönem mortalite de artış olduğu gösterdi[97, 98]. Ancak bu durum genel olarak değerlendirildiğinde bir metaanalizde PE ile ilişkili ölüm oranı için pozitif prediktif değerinin ($<10\%$) düşük olduğu gösterildi[97]. Bu zayıflık ekokardiyografik parametrelerdeki standardizasyon zorluğundandır[86, 97]. Yine de SV fonksiyonunun ve morfolojisinin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler normotansif hastalarda prognostik değerlendirmelerde değerlidir ve bu parametreler yaygın olarak kabul gördü.

Ekokardiyografik değerlendirme SV disfonksiyonuna k olarak patent foramen ovale nin saptanmasına olanak sağlar ve sağ kalpteki trombus akut PE de mortaliteyi artırır[99, 100]. Patent foramen ovale ayrıca paradoksik embolizmle iskemik stroke riskini artırır[101, 102].

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi:

BTA, PE de risk değerlendirmesinde kullanılır. 4 boşluk görüntüde saptanan SV deki genişleme SV disfonksiyonunun göstergesidir. Prospektif çok merkezli bir çalışma da SV genişlemesinin (sağ ventrikül/sol ventrikül oranı $\geq 0,9$ olarak belirlendi.) genel popülasyonda ve hemodinamisi stabil hastalarda kötü hastane içi sonuçlarla ilişkili olduğu gösterildi[103]. 13 000 den fazla hastanın olduğu 49 çalışmanın incelendiği ve PE nin doğrulandığı bir metaanalizde sağ ventrikül/sol ventrikül oranının ≥ 1 olması tüm nedenlere bağlı mortalite riskini 2,5 kat, PE ile ilişkili mortalite riskini ise 5 kat artırır[104].

Sağ ventrikül/ sol ventrikül oranının ≥ 1 olması kötü prognoz için daha uygun bir yaklaşımdır.

BTA, SV büyüklüğü ve sağ ventrikül/sol ventrikül oranının yanı sıra prognozu değerlendirmede kullanılan sağ kalp boşluklarının hacim incelenmesine[105-107] ve inferior vena cava da kontrast reflünün değerlendirilmesine olanak sağlar[104, 108, 109].

Laboratuvar parametreleri:

Miyokard hasarı belirteçleri:

Normotansif akut PE de dolaşımdaki artmış troponin seviyelerinin, erken dönem mortalite için seçiciliği ve pozitif prediktif değeri düşüktür. Ancak klinik ve görüntüleme bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde PE ile ilişkili risk artışı tanımlamasını iyileştirebilir ve ileri prognostik sınıflandırma için olanak sağlar. Akut PE de yüksek duyarlılıklı troponinlerin negatif prediktif değeri yüksektir[110]. 526 tane akut PE li hastanın alındığı çok merkezli bir çalışmada yüksek duyarlılıklı troponin konsantrasyonları < 14 pg/ml olmasının, hastalarda hastane içi adverse olayları dışlamadaki negatif prediktif değerinin %98 olduğu bildirilmiştir.

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı akut PE hastalarında miyokard hasarını gösteren, prognostik bilgi veren erken ve duyarlı bir belirleyicidir[111, 112]. 1680 hastanın olduğu bir metaanalizde kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein değerinin ≥ 6 olması kötü kısa dönem sonuçları ve hastane içi mortalite ile ilişkilidir[113].

Natriüretik peptitler:

Akut PE ye bağlı SV basınç yüklenmesi miyokard hücrelerinde gerilmeye ve natriüretik peptitlerin salınımına yol açar.

Normotansif akut PE hastalarında dolaşımdaki BNP ve NT-pro BNP değerlerinin kardiyak troponinler gibi erken dönem mortalite için pozitif prediktif değeri düşüktür[114] ancak düşük seviyede olması olumsuz erken dönem sonuçlarını dışlamada duyarlılığı ve negatif prediktif değeri yüksektir[97]. Bu bağlamda çok merkezli bir çalışmada evde tedavi için NT pro BNP cut-off değeri < 500 pg/ml olarak kullanıldı[114]. Prognostik değeri artırılmak istenirse cut-off değerinin > 600 pg/ml ye yükseltilmesi uygun olabilir[115].

Diğer laboratuvar belirteçleri:

Laktat, hemodinamisi bozuk ya da bozulmaya yakın akut PE hastalarında doku oksijen desteği ve tüketimindeki dengesizliği göstermek için kullanılan bir belirteçtir. Plazma laktat seviyesinin >2 mmol/l olması PE ile ilişkili komplikasyonlarla ilişkilidir[116-118].

Artmış kreatinin seviyeleri ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı 30 günlük mortaliteyle ilişkilidir[119].

Bir meta-analiz hiponatreminin hastane içi mortaliteye etkisini buldu[120].

Kopeptin akut PE de risk sınıflandırması için yararlı bir belirteçtir[121, 122]. Tek merkezli 268 tane normotansif hastanın katıldığı bir çalışmada kopeptin düzeyinin ≥ 24 olması advers olay riskini artırdığı gösterildi[123].

Hastalık Ciddiyeti Ve Prognozu Değerlendirme Stratejileri

Akut PE hastalarında genel mortaliteyi ve erken sonuçları değerlendirmek için PE ciddiyeti ve erken ölümle ilgili doğrudan ilişkili klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularına ek olarak ağırlaştırıcı durumlar ve komorbiditeler ile ilişkili parametreler gereklidir. PE ile ilişkili şiddeti ve komorbiditeyi birleştiren klinik skorlardan bugüne kadar onaylanmış ve en kapsamlı olanı Pulmoner Emboli Şiddeti İndeksi (PESI)dir[124-127]. PESI nin temel gücü 30 günlük mortalite riski düşük olan hastaları tanımlamaktadır(PESI sını 1 ve 2). Randomize çalışmalardan biri, akut PE hastalarını evde tedavi etme kriteri olarak düşük PESI yi kullandı[128].

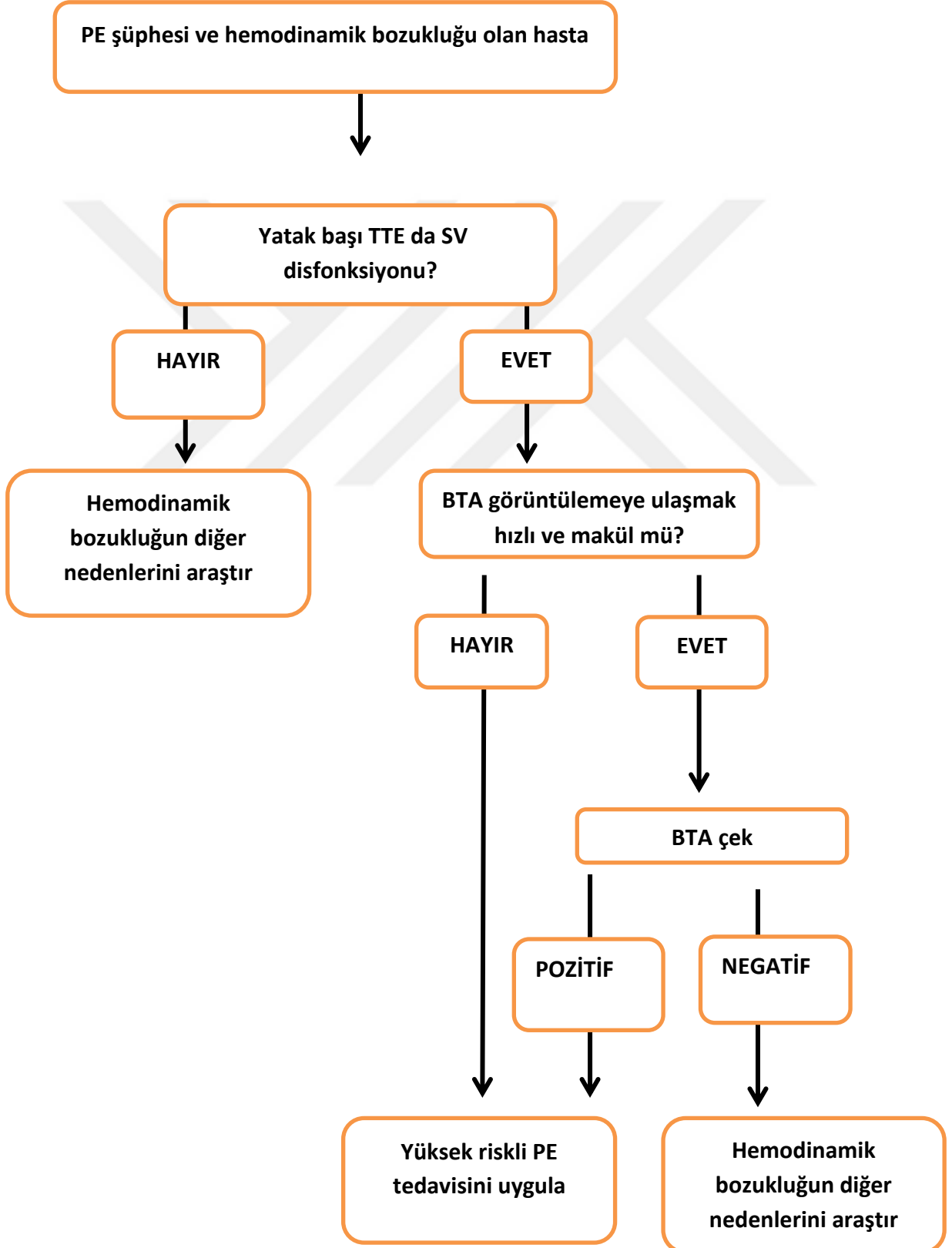
PESI nin 11 farklı değişkenden oluşan karmaşıklığı göz önüne alındığında basitleştirilmiş versiyonu geliştirildi ve onaylandı[129-131]. Orijinal versiyonunda olduğu gibi basitleştirilmiş versiyonunun da 30 günlük mortalite riskini belirlemede güvenilirliği yüksektir. Basitleştirilmiş PESI nin prognostik önemi çok sayıda gözlemsel kohort çalışmaları ile onaylandı[126, 127].

PE ciddiyeti ve erken ölüm riski Çizelge da özetlendi. Erken dönemde yüksek riskli PE hastalarını saptamak önemlidir. Bu hastalarda acil tanısal algoritmalar(Şekil 1) ve erken dönemde reperfüzyon tedavisine yönlendirmek gereklidir. Yüksek riskli PE kararını vermek için troponin ve natriüretik peptitler gibi laboratuvar parametreleri gerekli değildir.

Hemodinamik bozukluğun olmadığı durumlarda erken taburculuk, monitörizasyon gibi durumları belirlemek için ileri risk sınıflaması gereklidir. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme parametrelerinin kullanıldığı Çizelge düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli hastaları belirlememize olanak sağlar.

Klinik parametrelere ek olarak, kanıtlanmış SV disfonksiyonu(eko ya da BTA ile) ve laboratuvar tetkiklerinde yükselmiş kardiyak biyomarker (troponin, BNP vs) olan hastalar orta-yüksek riskli gruba dahil edilir. Bu hastalarda hemodinamik bozukluğu erken saptamak ve kurtarıcı reperfüzyon tedavisine ihtiyacı erken belirlemek için yakın monitorizasyon önerilir[9]. Eko veya BTA ile kanıtlanmış SV disfonksiyonu ve/veya kardiyak biyomarker seviyeleri normal olan PE hastaları düşük-orta riskli gruptadır.

ŞEKİL 1 : PE şüphesi ve hemodinamik bozukluğu olan hasta



Çizelge 5. Pulmoner emboli ciddiyet indeksi(PESI)

Parametreler	Orijinal versiyon	
Basitleştirilmiş versiyon		
Yaş		Yaş>80 ise +1 puan
Erkek cinsiyet	+10 puan	
Kanser	+30 puan	+1 puan
Kronik kalp yetmezliği	+10 puan	+ 1 puan
Kronik akciğer hastalığı	+10 puan	
Kalp hızı \geq 110 atım /dk	+20 puan	+1 puan
Sistolik kan basıncı<100 mm hg	+30 puan	+1 puan
Solunum sayısı>30 /dk	+20 puan	
Vücut sıcaklığı<36 derece	+20 puan	
Mental durum değişikliği	+60 puan	
Arteryel oksihemoglobin saturasyonu<%90	+20 puan	+1 puan
Risk sınıflaması		
	Klas 1: \leq65 puan 30 günlük mortalite riski düşüktür(%0-1,16).	0 puan: 30 günlük mortalite riski % 1
	Klas 2: 66-85 puan düşük mortalite riski(%1,7-3,5)	
	Klas 3: 86-105 puan Orta derece mortalite riski(%3,2-7,1)	\geq1 puan: 30 günlük mortalite riski % 10
	Klas 4: 106-125 puan Yüksek mortalite riski (%4-11,4)	
	Klas 5: >125 puan Çok yüksek mortalite riski (%10-24,5)	

Çizelge 6. Pulmoner emboli ciddiyeti ve erken ölüm (hastane içi ya da 30 günlük) sınıflandırması

		Risk belirleyicileri			
Erken mortalite riski		Hemodinamik bozukluk	PESI sınıfı 3-5 ya da sPESI \geq 1	TTE ya da BTA da SV disfonksiyonu	Yükselmiş kardiyak troponin seviyesi
Yüksek		+	+	+	+
Orta	Orta-yüksek	-	+	+	+
	Orta-düşük	-	+		
Düşük		-	-	-	

Akut PE Tedavisi

Genel destek tedavisi:

Akut PE de hipoksemi, ventilasyon ve perfüzyon arasındaki bozukluk sonucu ortaya çıkar. Kan oksijen saturasyonu < %90 olan hastalarda oksijen desteği verilmelidir. Ciddi solunum yetersizliği durumlarında yüksek akım oksijen ve mekanik ventilasyon gibi ileri oksijenizasyon teknikleri de düşünülmelidir[132, 133].

SV yetmezliği olan hastalarda hipotansiyon sıktır ve bu hastalar anestezinin , entübasyonun ve pozitif basınçlı ventilasyonun neden olduğu hipotansiyona karşı duyarlıdır. Sonuçta entübasyon non-invaziv ventilasyonu tolere edemeyen hastalarda uygulanmalıdır. Bu hastalarda mümkünse mekanik ventilasyon yerine yüksek akım oksijen veya non invaziv ventilasyon tercih edilmelidir. Tidal volüm inspiryum sonu plato basıncını <30 cm H₂O tutmak için yaklaşık 6 ml/kg da ayarlanmalıdır.

Yüksek riskli PE de akut SV yetmezliği düşük kardiyak output gelişimine ve ölümlere yol açar. Santral venöz basıncı düşük olan hastalarda izotonik salin ile \leq 500 ml sıvı

verilebilir[134]. Bununla birlikte aşırı volüm yüklenmesi SV de genişlemeye neden olup kardiyak output ta azalmaya neden olabilir[135]. Santral venöz basınç ultrason yardımıyla inferior vena kava(küçük ve kollabe olması) nın değerlendirilmesi ya da santral venöz basıncın monitorizasyonu ile volüm yüklemesine yardım edebilir.

Yüksek riskli PE hastalarında reperfüzyon tedavisine kadar geçen sürede vazopressör ilaç sıklıkla gereklidir. Bu durumlarda PVR yi belirgin olarak etkilemeyen ve sistemik hemodinamikleri iyileştirebilen norepinefrin tercih edilmelidir.

Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO), ciddi kardiyojenik şoktaki hastalarda diğer tedavilere ek olarak uygulanabilir[136].

Antikoagülan tedavi:

Parantral antikoagülasyon :

Orta ve yüksek klinik olasılıklı PE hastalarında tanısal testlerin sonucu beklenmeden antikoagülan tedaviye başlanmalıdır. Parantral antikoagülan tedavide sıklıkla kullanılan ajanlar ise düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), fondaparinuks ve anfraksiyone heparindir.

DMAH ve fondaparinuks un neden olduğu majör kanama ve heparinin indüklediği trombositopeni riski daha düşük olduğu için anfraksiyone heparine tercih edilir[137-139]. DMAH ve fondaparinuks tedavisinde rutin olarak anti faktör X a düzeyini takip etmeye gerek yoktur. Günümüzde anfraksiyone heparin tedavisinin kullanımı belirli endikasyonlar dışında tamamen kısıtlıdır. Bu endikasyonlar ise trombolitik tedavi adayı olabilecek hastalar (hemodinamik bozukluğu olan ya da bozulmaya meyilli hastalar), ciddi renal yetmezliği olan hastalar(kreatinin klirensi 15-30 arası), ve ciddi obezitesi olan hastalardır.

Vitamin k antagonistleri (vka):

Uzun zamandır kullanılan altın standart tedavidir. Karaciğerde K vitaminine bağlı üretilen pıhtılaşma faktörlerinden faktör 2,7,9,10 un sentezini inhibe eder. Aynı zamanda protein C ve S inhibisyonu da yaptığı için başlangıçta tek başına kullanılmaz. Ardışık 2 gün International normalized ratio(INR) değeri 2-3 arasına yükselinceye kadar en az 5 gün parantral antikoagülasyon tedavi ile birlikte alınmalıdır. 60 yaşın altındaki hastalarda 10 mg/gün dozunda başlanabilirken daha yaşlı hastalarda ise ≤ 5 mg/gün dozundan başlanmalıdır[140].

Yeni oral antikoagülanlar (yoak):

YOAK lar; etkilerinin hızlı başlaması, ilaç etkileşimlerinin az olması rutin laboratuvar takibi gerektirmemesi önemli avantajlarıdır. Dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban PE tedavisinde kullanılan YOAKlardır. En az VKA kadar etkili olmalarının yanı sıra kanama oranları oldukça düşüktür[141].

Dabigatran:

Direk trombin inhibitörüdür. Yarılanma ömrü 14-17 saattir. 5 günlük paranteral antikoagülasyon tedavi sonrası günde 2 defa 150 mg dozunda kullanılır[142]. Majör kanamalar açısından bakıldığında varfarinle benzer sonuçlar saptanırken tüm kanamalar dabigatran da daha az bulunmuştur[143].

Apiksaban :

Oral direk faktör X a inhibitörüdür. 1 hafta boyunca günde 2 defa 10 mg lık tedaviyi takiben günde 2 defa 5mg olarak kullanılır ve majör kanama oranları varfarine göre daha iyidir[144].

Rivaroksaban :

Oral faktör X a inhibitörüdür. %33 oranında böbrekten atılır. 3 hafta boyunca günde 2 defa 15 mg lık tedaviyi takiben günde 1 defa 20 mg olarak kullanılır. Varfarin ile karşılaştırıldığında tüm kanamalarda anlamlı fark yok iken majör kanamalar rivaroksaban grubunda daha az izlendi[145, 146].

Edoksaban :

Oral direk faktör X a inhibitörüdür. 5 günlük heparin tedavisini takiben günlük 1 defa 60 mg dozunda kullanılmalıdır. 60 kg altındaki hastalar ve kreatinin klirensi 30-50 ml/dk arası olan hastalarda günlük 1 defa 30 mg kullanılmalıdır. Majör ya da santral sinir sistemi kanamaları edoksaban grubunda daha az görülür[147].

Reperfüzyon tedavileri:

Sistemik trombolitik tedavi:

Trombolitik tedavi pulmoner tıkanıklık, PAB ve PVR de hızlı düzelme sağlar. Aynı zamanda ekokardiyografi olarak SV fonksiyonlarında hızlı düzelme sağlar[148-150]. En fazla yarar semptom başlangıcından ilk 48 saat içinde görülür ancak trombolitik tedavinin yararı 14 güne kadar devam eder[151]. Başarısız tromboliz olarak tedavi verildikten 36 saat sonra

hemodinamik bozukluğun ve SV disfonksiyonunun devam etmesi olarak tanımlanır ve yüksek riskli hastaların %8 de görülür[152].

Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) çalışmasında SV disfonksiyonu ve troponin yüksekliği olan orta yüksek riskli hastalarda trombolitik tedavi araştırıldı[9]. Trombolitik tedavi orta yüksek riskli hastalarda hemodinamik bozuklukta belirgin azalma sağladı ancak bunun yanında intrakraniyal ve ekstrakraniyal kanama oranlarını artırdı[9]. PEITHO çalışmasında orta riskli grupta trombolitik tedaviyi takiben PE ile ilişkili ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde %50-60 oranında azalma sağlanmasına rağmen 30 günlük ölüm oranları benzer olarak saptandı[153, 154].

Trombolitik tedavi için kullanılan ajanlar, dozları ve kontrendike olduğu durumlar **Çizelge 7 de** gösterilmiştir. İlk jenerasyon ajanların(streptokinaz ve ürokinaz) uzamış infüzyonlarından ziyade doku plazminojen aktivatörün (rtPA) hızlandırılmış (2 saat üzeri) dozlarının verilmesi önerilmektedir. Azaltılmış doz rtPA nın etkinlik ve güvenilirliğinin raporlanması için daha sağlam kanıtlara ihtiyaç vardır[155].

Orta-yüksek ve yüksek riskli PE hastalarında erken trombolizin klinik semptomlar, fonksiyonel kısıtlılık ve uzun dönem de kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) üzerindeki etkisi belirsizdir. 83 hastanın alındığı küçük bir randomize çalışmada yalnızca antikoagülasyon tedavi alan hastalarda karşılaştırıldığında 3 ayda fonksiyonel kapasitede iyileşme sağladı[150].

Çizelge 7. Fibrinoliz için kullanılan ilaçların kullanımı ve kontrendikasyonları

Molekül	Kullanım	Kontrendikasyonlar
rtPA	2 saatte 100 mg 0,6 mg/kg dozunda 15 dk da (maksimum 50 mg)	Mutlak kontrendikasyonlar <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hemorajik inme öyküsü ➤ Son 6 ay içinde iskemik inme öyküsü ➤ Santral sinir sistemi neoplazileri ➤ Son 3 hafta içinde majör travma, cerrahi ya da kafa travması ➤ Kanama diyatezi ➤ Aktif kanama
Streptokinaz	30 dk da 250.000 IU yükleme dozu sonrası 100 000 IU/sa 12-24 saat infüzyon	
	Hızlandırılmış rejim:1,5 milyon IU 2 saatte infüzyon	
Ürokinaz	10 dk da 4 400 IU/kg yükleme dozu sonrası 4 400 IU kg/sa 12-24 saat infüzyon	Relatif kontrendikasyonlar <ul style="list-style-type: none"> ➤ Son 6 ay içinde geçici iskemik atak öyküsü ➤ Oral antikoagülasyon kullanımı ➤ Aktif peptik ülser ➤ İnfektif endokardit ➤ Refrakter hipertansiyon (skb>180 mm hg) ➤ İleri derece karaciğer hastalığı ➤ Travmatik resüsitasyon ➤ Gebelik ya da postpartum ilk hafta
	Hızlandırılmış rejim:3 milyon IU 2 saatte infüzyon	

Perkütan katater aracılı tedavi :

Bu teknik femoral yoldan pulmoner artere ulaşarak yapılır. Trombüs fragmantasyonu, reolitik trombektomi, emici trombektomi ve rotasyonel trombektomi olmak üzere dört farklı teknikle yapılır[156].

Katater aracılı embolektomi ile ilgili bilgilerin kayıtlardan ve vaka serilerinden elde edilmiştir[157, 158] . Bir randomize kontrollü çalışma 59 tane orta riskli PE hastasının olduğu heparin bazlı tedavi ile katater bazlı tedavinin ultrason bazlı trombüs fragmantasyonu ile

düşük doz trombolizin kombine edildiği bir çalışmada iki grubu karşılaştırdı. Bu çalışmada ultrasonun yardımcı olduğu vaka grubunda 24 saatte sağ ventrikül/sol ventrikül oranında kanamayı artırmaksızın belirgin azalma sağladı[159]. 2 prospektif kohort çalışmasında ve bir kayıta elde edilen 352 hastanın olduğu verilerde bu tekniğin orta-yüksek ve yüksek riskli PE hastalarında SV fonksiyonlarını iyileştirdiği, akciğer perfüzyonunu iyileştirdiği ve PAB da azalma sağladığı izlendi[160, 161]. İntrakraniyal kanama nadir olarak izlendi. Global Utilizasyon of Streptokinaze and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) orta ve orta ciddi kanama komplikasyonları kohort çalışmasında %10 oranında görülür[160]. Bu sonuçlar vaka sayılarının az olması, sistemik trombolitik tedavi ile katater aracılı tedaviyi karşılaştıran ve randomize kontrollü çalışmaların klinik etkinlik sonuçları yetersiz olması nedeniyle dikkatli değerlendirilmelidir.

Cerrahi embolektomi:

Genellikle trombolitik tedavinin kontrendike olduğu masif PE olgularında tercih edilir. Bunun yanısıra medikal tedavinin başarısız olması, sağ atrium ve sağ ventrikülde büyük trombüs varlığı, geniş patent foramen ovale ciddi SV yetersizlik gibi durumlarda da kullanılır[162, 163].

Cerrahi öncesi trombüsün lokalizasyonu iyi belirlenmelidir. En iyi cerrahi başarı ana pulmoner dallarda büyük trombüsün olduğu vakalardır. Trombüs santralden uzaklaştıkça cerrahi başarı şansı giderek azalmaktadır.

Yakınlarda yayınlanan çalışmalarda kardiyak arrest olup olmamasına bakmaksızın yüksek riskli hastalarda ve bazı seçilmiş orta yüksek riskli hastalarda cerrahi embolektominin olumlu sonuçları bildirildi[164-166]. New York ta yapılan ve ilk tedavi seçeneği olarak 1854 hastaya tromboliz 257 hastaya cerrahi embolektomi uygulandı ve bu vakalar karşılaştırıldı[164]. Bu iki vaka grubunda 30 günlük mortalitede anlamlı fark saptanmadı ancak tromboliz uygulanan hastalarda inme oranları ve 30 gün içinde tekrar girişim gerekliliği oranları dah yüksek saptandı. Bu iki grupta 5 yıllık yaşam arasında fark saptanmadı ancak trombolitik tedavi alan grupta rekürren PE oranı daha yüksek olarak saptandı.

Vena kava filtresi:

Venöz sistemdeki trombüsün pulmoner sisteme geçişini engellemeyi amaçlar. Çoğu perkütan olarak yerleştirilir. Kalıcı veya geçici olabilir. Kullanım endikasyonları ise antikoagülasyon tedaviye kontrendikasyon olması ve yeterli antikoagülan tedaviye rağmen rekürren PE atakları olmasıdır.

Hematom, giriş yerinde trombüs, enfeksiyon, filtrenin yer değiştirmesi gibi komplikasyon erken dönemde görülürken; trombüs filtre ile ilişkili sepsis, endotelizasyon, filtrede açılma ve filtrenin yer değiştirmesi uzun dönemde karşılaşılan komplikasyonlardır[167].

Vena kava filtrelerinin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği bir metaanalizde 2055 hasta filtre grubuna 2149 hasta kontrol grubuna alındı. Vena kava filtresi yerleştirmek PE gelişimini %50 oranında azalttı, DVT gelişimini ise %70 artırdı[168]. Tüm nedenlere bağlı ölüm ve PE ile ilişkili ölüm oranında değişikliğe neden olmadı.

Tedavi stratejileri:

Yüksek riskli PE de tedavi:

Akut PE hastalarında risk grubuna göre tedavi seçenekleri şekil de özetlenmiştir. Yüksek riskli PE hastalarında primer reperfüzyon tedavisi çoğunlukla da tromboliz tedavisi gereklidir. Cerrahi embolektomi ve katater aracılı tedavi trombolize kontrendike bir durum varsa alternatif tedavi seçenekleridir.

Reperfüzyon tedavisi ve hemodinamik stabilizasyon sonrası iyileşen yüksek riskli PE hastalarında parantal antikoagülasyon tedaviden oral antikoagülasyon tedaviye geçilebilir.

Orta riskli PE de tedavi:

Hemodinamik bozukluğu olmayan PE hastalarının büyük bir kısmında reperfüzyon tedavisi gerekmez parateral ya da oral antikoagülasyon tedavi yeterlidir. **Şekil 2** de gösterilen PE ile ilişkili yüksek risk kriterlerine ya da eşlik eden komorbidite ya da durumu

ağırlaştırılan koşullara sahip hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Ekokardiyografi de ya BTA da SV disfonksiyonunun işareti olan kişiler erken dolaşım kollapsı ve hemodinamik dekompanseasyon riskinden dolayı monitörize edilmelidir[9]. Yaşamı tehdit eden kanama riskinden dolayı rutin olarak bütün hastalarda özellikle tam doz trombolitik tedavi önerilmez[9]. Reperfüzyon tedavileri(sistemik trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi, katater aracılı tedavi) hemodinamik bozukluk işaretleri gelişen hastalarda uygulanmalıdır.

Düşük riskli hastalarda tedavi ve hastaların yönetimi:

Akut PE hastalarında aşağıdaki 3 durum haricinde antikoagülasyon tedaviye evde devam etmesi önerilir.

- PE ile ilgili ölüm ve ciddi komplikasyon riski düşük ise
- Hastanede yatışı zorunlu hale getiren komorbidite ve hastalığı ağırlaştırıcı durumların olmaması
- Hastane dışında antikoagülasyon tedaviye kolay ulaşım ve uygulayabilme

Yapılan kohort çalışmalarında hastanede yatış süresinin kısalığına bakılmaksızın , evde tedavi gören hastalarda 3 aylık tromboembolik rekürrens, majör kanama ve ölüm sırasıyla 1.75, 1.43, 2.83 tür[169].

Günümüzdeki mevcut kanıtlar Hestia (**Çizelge 8**), PESI ve düzeltilmiş PESI skorlarının düşük riskli ve ciddi komorbiditesi olmayan hastaları tanımlamakta güçlü olduğunu gösterdi[128, 170]. Sonuçta bu skorlamalardan herhangi biri triaj için kullanılabilir. Eğer PESI veya düzeltilmiş PESI seçilirse evde tedavi ve erken taburculuğa uygunluk için Hestia kriterleri ile kombine edilmelidir.

Çizelge 8. Hestia kriterleri

Hemodinamik bozukluk var mı?
Tromboliz ya da embolektomi gerekli mi?
Aktif kanama ya kanama için yüksek riskli mi?
Oksijen sat >90 tutmak için 24 saatten uzun süren oksijen desteği gerekli mi?
Antikoagülasyon tedavi esnasında mı PE tanısı aldı?
24 saatten uzun süren iv analjezik gerektiren ağrısı var mı?
24 saatten uzun süren hastanede yatış gerektiren bir durum var mı?
Kreatinin klirensi < 30 ml/dk mı?
Ciddi karaciğer yetmezliği var mı?
Hasta gebe mi?
Heparinin indüklediği trombositopeni öyküsü var mı?

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH):

KTEPH, pulmoner arteriyel yatağın organize bir trombüs tarafından kalıcı tıkanması sonucu oluşur, pulmoner vasküler yatakta sekonder remodellinge ve akımda redistribüsyona neden olur. Semptomatik akut PE sonrası ilk 2 yılda KTEPH in kümülatif insidansı %0,1-9,1 dir[171, 172]. 11 merkezli prospektif bir çalışmada ise akut PE sonrası 2 yıllık kümülatif KTEPH insidansı %0,79 olarak saptandı[173].

KTEPH tanısı için hastaların en az 3 ay antikoagülasyon tedavisi aldıktan sonra tetkik edilmesi gerekir. Tanı için sağ kalp kataterizasyonunda ortalama PAB ≥ 25 mm hg, pulmoner kapiller wedge basıncının ≤ 15 mm hg ve ventilasyon perfüzyon sintigrafisinde mismatch defektin gösterilmesi ile tanı konulur. Sintigrafinin duyarlılığı %96-97 seçiciliği ise %90-95 tir[174].

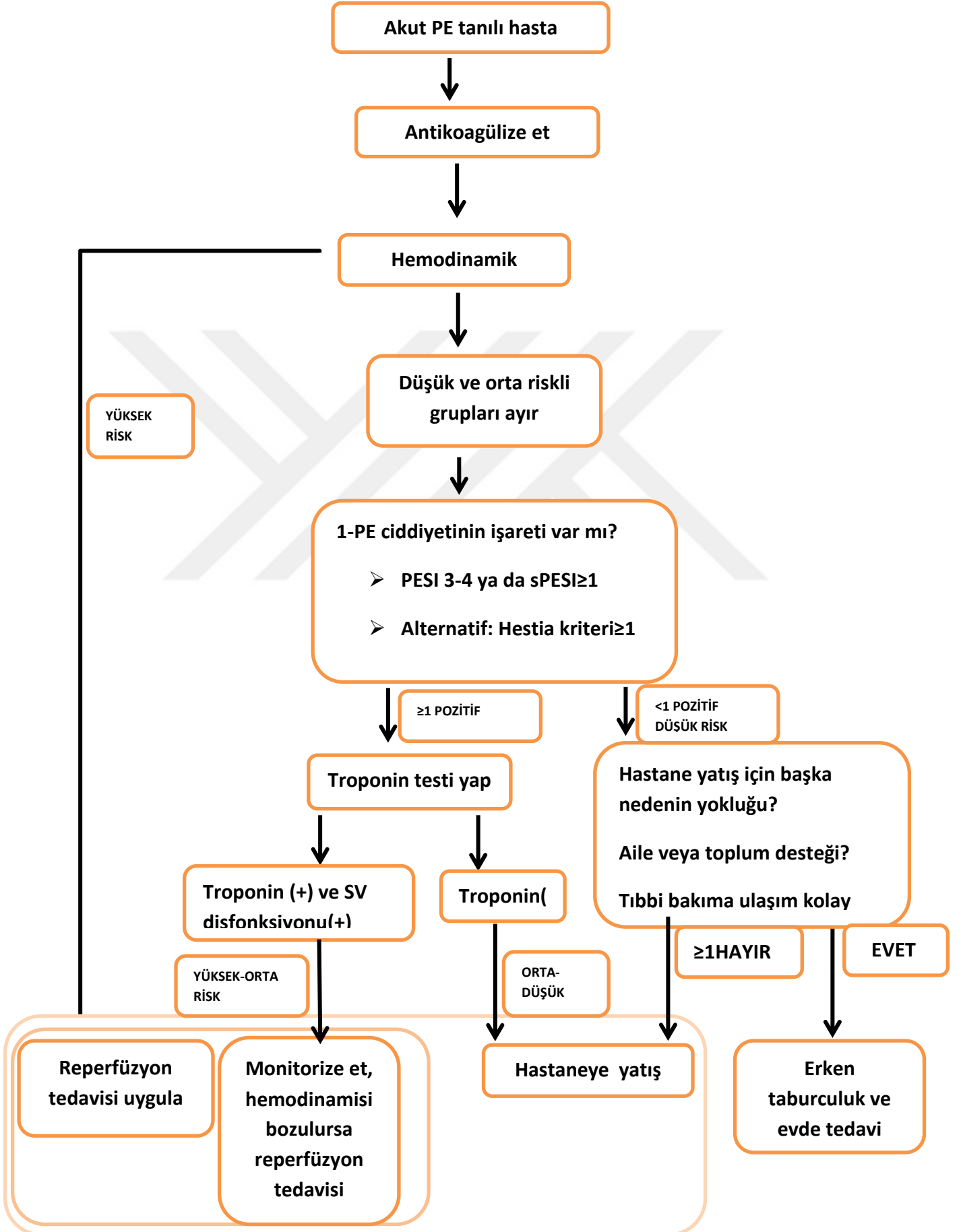
Opere olabilen hastalar için temel tedavi yöntemi pulmoner endarterektomidir. Hastane içi mortalite %4,7 dir[175] ve daha fazla vaka alınan hastanelerde ise bu oran daha da düşüktür[176].

KTEPH in optimal medikal tedavisi antikoagülasyon, diüretik tedavi ve hipoksemisi olan hastalarda oksijen tedavisinden oluşur. Ömür boyu VKA ile tedavi önerilir.

İnoperable olan hastalarda ve PEA uygulanıp PHT devam eden hastalarda onaylanmış tek tedavi riociguattır[177].



Şekil 2. Akut PE tanılı hastaya yaklaşım



GEREÇ VE YÖNTEM

2017 ocak ve 2020 haziran tarihleri arasında SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde submasif (orta yüksek riskli) pulmoner emboli tanısı ile tedavi gören ya da polikliniklere başvuran hastalar alındı.

Hastaların verilerine hastane otomasyon sistemi, arşiv, poliklinik muayene kayıtları ve hasta dosyalarından ulaşıldı. Çalışma SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından 08.08.2019 tarihinde 18/15 protokol numarası ile onaylandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar ESC 2019 Pulmoner Emboli Kılavuzuna göre belirlendi. Çalışmaya 18-80 yaş arası hastalar dahil edildi. Hastane sistemi üzerinden pulmoner emboli tanısı alan hastaların klinik tabloları, kan parametreleri, bilgisayarlı tomografi anjiyografi ve ekokardiyografik bulguları incelendi. Sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu kriteri 2019 PE kılavuzuna göre , ekokardiyografi ya da bt de sağ ventrikül duvar oranı/sol ventrikül duvar oranının > 1 olması,lateral S' velositesi $<9,5$ cm/s, TAPSE <16 mm sağ ventrikül apeksinde Mc Connel bulgusu ve interventriküler septumda düzleşme olarak tanımlandı. Kardiyak biyomarker yüksekliği ise, yüksek duyarlılıklı troponin T düzeyinin > 14 ng/L olarak tanımlandı. ESC 2019 Pulmoner Emboli Kılavuzuna göre orta yüksek riskli pulmoner emboli grubuna dahil olan ve pulmoner emboli tanısından sonra en az 3 ay optimal medikal tedavi alan hastalar telefon ile aranarak hastaneye çağrıldı. Hastalara Philips epiq 7c cihazı ile ekokardiyografi yapılarak sağ ventrikül fonksiyonları değerlendirildi ve sonrasında 6 dakika yürüme testi yapıldı.

Çalışmaya 18-80 yaş arası orta yüksek riskli PE tanısı alan ve en az 6 aylık takip verileri olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

80 yaş üzeri hastalar, 18 yaşın altındaki hastalar ile yüksek riskli(masif) ,orta düşük riskli ve düşük riskli PE hastaları çalışma dışı bırakıldı.

İyileşmiş PE, 2019 PE kılavuzu referans alınarak en az 3 aylık optimal medikal tedavi sonrası çekilen kontrol BT veya sintigrafide tıkaçıcı lezyona dair bulgu saptanmaması kabul edildi.

İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler n(%) ve ortalama±standart sapma ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Normallik varsayımının analizinde Shapiro Wilks testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda ise Student's t testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grubun ölçümlerinin parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc test olarak Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Sıralı (ordinal) veya normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Pearson korelasyon testi yapılmıştır. Hastalarda tedavi sonrası RVGLS ortalamayı etkileyen bağımsız faktörleri belirlemek için çok değişkenli lineer regresyon analizi yapılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya orta-yüksek riskli PE tanısı konulan 36 hasta alındı. Hastaların %58,3'üne (n:21) trombolitik tedavisi uygulanırken %41,7'sine (n:15) trombolitik tedavisi uygulanmamıştır. Hastanemizde en az 6 aylık takip verileri olan ve 3 aylık optimal medikal tedavi sonrası kontrol BT anjiyografi ya da sintigrafi ile tıkalıcı lezyon araştırıldı.

Çizelge 9'da tedavi gruplarına göre hastaların genel özellikleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, trombolitik tedavi verilen hastaların yaş ortalaması 59,62±15,98 yıl, verilmeyen hastaların 57,53±12,86 yıl olarak hesaplanmıştır. Tedavi gruplarına göre hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,679). Trombolitik tedavi verilen hastaların %38,1'i ve verilemeyen hastaların %40'ı erkektir. Tedavi gruplarına göre cinsiyet dağılımı açısından fark gözlenmemiştir (p=0,908). Trombolitik tedavi verilen

hastaların 1'inde (%4,8) DM ve KAH görülürken verilmeyen hastalarda DM ve KAH olan hasta bulunmamaktadır. Trombolitik tedavi verilen hastaların %38,1'inde HT verilmeyen hastaların ise %13,3'ünde HT bulunmaktadır. Tedavi gruplarına göre ek hastalıkların dağılımı bakımından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Trombolitik tedavi verilen hastalarda BT anjio yöntemi ile tanı koyulan hastaların yüzdesi % 95,2, sintigrafi ile tanı koyulan hasta yüzdesi %4,8 iken trombolitik tedavi verilmeyen hastalarda BT anjio yöntemi ile tanı koyulan hasta yüzdesi %80 ve sintigrafi ile %20'dir. Tedavi gruplarına göre PE tanı yöntemi açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,287$). Trombolitik tedavi verilen 8 hastaya (%38,1) YOAK, 10 hastaya (%47,6) OAK, 3 hastaya (%14,3) DMAH tedavisi uygulanırken trombolitik tedavi verilmeyen 3 hastaya (%20) YOAK, 9 hastaya (%60) OAK ve 3 hastaya ise (%20) DMAH tedavisi uygulanmıştır. Tedavi gruplarına göre YOAK ($p=0,295$), OAK ($p=0,463$) ve DMAH ($p=0,677$) tedavilerinin verilmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Tedavi gruplarına göre hastalarda geçici risk faktörlerinin dağılımı incelendiğinde, trombolitik tedavi verilen hastaların %66,7'sinde verilmeyen hastaların ise %60'ında herhangi bir geçici risk faktörü görülmezken, tedavi verilen hastaların %14,3'ünde güçlü, %4,8'inde orta ve %14,3'ünde zayıf geçici risk faktörleri saptanmıştır. Tedavi verilmeyen grubun ise %20'sinde güçlü, %6,7'sinde orta ve %13,3'ünde zayıf geçici risk faktörleri olduğu belirlenmiş ve tedavi gruplarına göre geçici risk faktörlerinin görülme oranları açısından anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,938$). Trombolitik tedavi alan hastaların %76,2'sinde kalıcı risk faktörleri görülmezken almayan hastaların %86,7'sinde kalıcı risk faktörü saptanmamıştır. Tedavi alan hastaların %14,3'ünde genetik risk faktörleri, %9,5'inde kanser gözlenmiş, tedavi almayan hastaların ise % 6,7'sinde genetik risk faktörleri ve kanser görülmüştür. Tedavi gruplarının kalıcı risk faktörü görülme oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,832$). Trombolitik tedavi verilen grubun %52,4'ünde idiopatik, %9,5'inde rekürren VTE gelişimi görülürken verilmeyen grubun %60'ında idiopatik, %6,7'sinde rekürren VTE gelişimi tespit edilmiş ve tedavi gruplarına idiopatik ($p=0,650$) ve rekürren VTE gelişimi ($p=0,999$) yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Trombolitik tedavi verilen hastalarda medyan spesi 1 (1-3), verilmeyen hastalarda 1(1-3) olarak hesaplanmış, gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,825$). Trombolitik tedavi verilen hastalarda medyan dispne süresi 2,5 gün(1-7), verilmeyen hastalarda 2 gün (1-28) olarak bulunurken gruplara göre dispne süresinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür ($p=0,657$).

Trombolitik tedavi verilen hastaların %68,4'ünde ve verilmeyen hastaların %40'ında kontrol BT veya sintigrafide tıkaçıcı lezyona dair bulgu saptanmamıştır. Trombolitik tedavi alan hastalarda KTEPH görülen hasta oranı %10,5, KTEP hastalık oranı %21,1 iken almayan hastalarda KTEPH görülen hasta oranı %26,7, KTEP hastalık oranı %33,3 bulunmuştur. Trombolitik tedavi alan hastalarda iyileşmiş PE oranının daha yüksek olduğu görülse de gruplara göre tedavi sonuçlarının dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,264).

Çizelge 9. TT tedavi gruplarına göre hastaların genel özellikleri

Değişkenler	Var (n:21)	Yok (n:15)	p
Yaş	59,62±15,98	57,53±12,86	0,679
Cinsiyet			
Kadın	13(61,9)	9(60)	0,908
Erkek	8(38,1)	6(40)	
DM	1(4,8)	0(0)	0,999
HT	8(38,1)	2(13,3)	0,142
KAH	1(4,8)	0(0)	0,999
PE tanı yöntemi			
BT anjio	20(95,2)	12(80)	0,287
Sintigrafi	1(4,8)	3(20)	
PE tanısındaki klinik Çizelge			
Akut	20(95,2)	10(66,7)	0,063
Subakut	1(4,8)	5(33,3)	
YOAK	8(38,1)	3(20)	0,295
OAK	10(47,6)	9(60)	0,463
DMAH	3(14,3)	3(20)	0,677
Geçici risk faktörleri			
Yok	14(66,7)	9(60)	0,938
Güçlü risk faktörleri	3(14,3)	3(20)	
Orta risk faktörleri	1(4,8)	1(6,7)	

Zayıf risk faktörleri	3(14,3)	2(13,3)	
Kalıcı risk faktörleri			
Yok	16(76,2)	13(86,7)	0,832
Genetik	3(14,3)	1(6,7)	
Kanser	2(9,5)	1(6,7)	
İdiyopatik	11(52,4)	9(60)	0,650
Spesı	1(1-3)	1(1-2)	0,825
Dispne süresi (gün)	2.5(1-7)	2(1-28)	0,657
Rekürren VTE gelişimi	2(9,5)	1(6,7)	0,999
Tedavi sonrası sonuç			
İyileşmiş PE	13(68,4)	6(40)	0,264
Kteph	2(10,5)	4(26,7)	
Ktep hastalık	4(21,1)	5(33,3)	

Bulgular ort±SS, medyan(min-maks) veya n(%) değerler ile sunulmuştur. Student's t test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Trombolitik tedavi gruplarına göre hastaların tanı anında EKG ve görüntüleme bulguları Çizelge 10'da karşılaştırılmıştır. Trombolitik tedavi verilen grubun ortalama RV/LV oranı $1,12 \pm 0,07$, verilmeyen grubun $1,1 \pm 0,1$ olarak hesaplanmış ve anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,674$). Tedavi verilmeyen grupta lobar trombüs gözlenmezken alan hastaların %5'inde lobar trombüs gözlenmiştir. Ana pulmoner arterde trombüs olan hasta yüzdesi tedavi alan grupta %95, almayan grupta ise %100 olarak belirlenmiştir. Tedavi gruplarına göre BT'de trombüsün yeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,999$). Trombolitik tedavi alan hastalarda medyan Ddimer $3149,5$ mcg/L (1410-62145), troponin t 229 pg/ml (15-348), EF % 60 (60-65), RV çapı 48 mm (42-52), RA çapı mm 55 (44-58), TY derecesi 2,5 (1-3) ve tahmini SPAP 61 mm/hg (1-74) olarak hesaplanmıştır. Tedavi almayan grupta medyan Ddimer $2478,5$ mcg/L (1032-16447), troponin t 43 pg/ml (16-197), EF % 60 (45-65), RV çapı 49 mm (41-51), RA çapı 56,5 mm (48-64), TY derecesi 3 (2-4) ve tahmini SPAP 62,5 mm/Hg (37-85) olarak bulunmuştur. Tedavi gruplarına göre D dimer ($p=0,713$), EF ($p=0,211$), RV çapı ($p=0,815$), RA çapı

(p=0,232), TY derecesi (p=0,228) ve tahmini SPAP değerleri (p=0,740) anlamlı farklılık göstermezken tedavi alan grupta troponin T değerlerinin almayan gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,002). Trombolitik tedavi verilen hastaların %57,1'inde venöz doppler bulgusu saptanırken (trombüs saptanırken) verilmeyen hastaların %10'unda venöz doppler bulgusu görülmüş ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,101). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda sağ ventrikül yüklenme bulgusu gözlenmiştir. Tedavi gruplarına göre EKG bulguları karşılaştırıldığında EKG'de taşikardi (p=0,343), s1q3t3 (p=0,999), sağ dal bloğu (p=0,999) ve anterior T negatifliği (p=0,999) görülme oranları açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Kontrol BT'de trombüs varlığı tedavi alan hastaların %25'inde, almayan hastaların %53,8'inde görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,142).

Çizelge 10. TT tedavi gruplarına göre hastaların tanı anında EKG ve görüntüleme bulguları

Değişkenler	Var (n:21)	Yok (n:15)	p
RV/LV oranı	1,12±0,07	1,1±0,1	0,674
BT'de trombüsün yeri			
Ana pulmoner arter	19(95)	12(100)	0,999
Lober	1(5)	0(0)	
Ddimer(mcg/ml)	3149,5(1410-62145)	2478,5(1032-16447)	0,713
Troponin T (pg/ml)	229(15-348)	43(16-197)	0,002
Venöz doppler bulgusu(trombüs)	4(57,1)	1(10)	0,101
EF %	60(60-65)	60(45-65)	0,211
RV çapı (mm)	48(42-52)	49(41-51)	0,815
RA çapı (mm)	55(44-58)	56,5(48-64)	0,232
TY derecesi	2,5(1-3)	3(2-4)	0,228
SPAP mm/hg	61(1-74)	62,5(37-85)	0,740
Sağ ventrikül yüklenme bulgusu	18(100)	15(100)	-
EKG'de taşikardi	12(85,7)	6(66,7)	0,343

EKG'de s1q3t3	5(35,7)	3(33,3)	0,999
EKG'de sağ dal bloğu	4(28,6)	3(33,3)	0,999
EKG'de anterior T negatifliği	5(35,7)	3(33,3)	0,999
Kontrol BT'de trombüs varlığı	5(25)	7(53,8)	0,142

Bulgular ort±SS, medyan(min-maks) veya n(%) değerler ile sunulmuştur. Student's t test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Çizelge 11'de trombolitik tedavi gruplarına göre hastaların tedavi sonrası sağ ventrikül parametreleri karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, tedavi gruplarına göre hastaların apikal A4C RV bazal (p=0,224), mid (p=0,117) ve uzun çap (p=0,442) ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Trombolitik tedavi verilen hastaların ortalama proksimal RVOT çapı (28,27±3,21 mm) verilmeyen hastalara göre (32,07±6,43 mm) istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,032). Tedavi gruplarının distal RVOT çapı (p=0,107), RV/LV oranı (p=0,288), TAPSE (p=0,132), Triküs pit S velositesi (p=0,122) ve RV_FAC ortalamaları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Trombolitik tedavi alan hastalarda RV hipertrofisi görülme oranı (%5,3) almayanlara göre (%35,7) daha düşük gözlenirse de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,062). Tedavi alan hastaların ortalama RV duvar kalınlığı (3,13±0,55 mm) almayanlara göre (3,94±1,25 mm) daha düşüktür (p=0,038). Tedavi alan hastaların ortalama RA longitudinal çapı (45,46±7,38mm) almayanlara göre (52,1±9,14 mm) daha düşüktür (p=0,038). Trombolitik tedavi verilen hastaların ortalama RA horizontal çapı 36,92±7,92 mm, verilmeyenlerin 44,43±12,92 mm olarak hesaplanmış, fakat bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,064). Hastaların tedavi gruplarına göre RA alanı (p=0,313), TY velositesi (p=0,240), tahmini RV basıncı (p=0,314), RVGLS bazal (p=0,114) ve PAB değerleri (p=0,157) açısından anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir. Trombolitik tedavisi alan hastaların medyan PA çapı 21 mm (14-24), almayanların 21,9 mm (19,3-33,9) olarak belirlense de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,060). Hastaların tedavi gruplarına göre ortalama VCI çapı karşılaştırıldığında tedavi verilen grubun ortalama VCI çapının (11,75±3,89 mm) verilmeyenlere göre (15,91±5,01 mm) istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,009). Trombolitik tedavisi verilen grupta VCI kollaps oranı >%50 olan hasta yüzdesi (%90) verilmeyen gruba göre (%53,3) daha yüksektir (p=0,022). Hastaların ortalama RVGLS apikal (p=0,008), mid (p=0,027) ve RVGLS ortalama değerlerinin (p=0,012) trombolitik tedavisi alan grupta daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Ortalama altı dakikalık yürüme mesafesi tedavi alan grupta daha yüksek gözlenirse de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,179).

Çizelge 11.TT tedavi gruplarına göre hastaların uzun dönem sağ ventrikül parametreleri

Değişkenler	+	-	p
	(n:21)	(n:15)	
Apikal A4C RV bazal çapı(mm)	34,44±6,73	37,63±8,51	0,224
Apikal A4C RV mid çapı(mm)	26,62±5,02	30,84±9	0,117
Apikal A4C RV uzun çapı(mm)	47,2±8,98	49,5±8,22	0,442
Proksimal RVOT çapı_psla(mm)	28,27±3,21	32,07±6,43	0,032
Distal RVOT çapı_pssa(mm)	21,64±4,09	23,99±4	0,107
RV/LV oranı A4C bazal(mm)	0,84±0,14	0,9±0,2	0,288
RV hipertrofisi(mm)	1(5,3)	5(35,7)	0,062
RV duvar kalınlığı(mm)	3,13±0,55	3,94±1,25	0,038
TAPSE (mm)	20,47±4,57	18,15±4,27	0,132
Normal	18(85,7)	11(73,3)	0,418
Patolojik	3(14,3)	4(26,7)	
Triküspit Svelositesi cm/s	18,83±4,68	16,59±2,94	0,122
RV_FAC	50,83±8,71	50,46±12,33	0,924
RA longitudinal çap mm	45,46±7,38	52,1±9,14	0,031
RA horizontal çap mm	36,92±7,92	44,43±12,92	0,064
RA alanı	12,5(8,8-27,6)	14,2(10,5-33,4)	0,313
PA çapı mm	21(14-24)	21,9(19,3-33,9)	0,060
VCI çapı mm	11,75±3,89	15,91±5,01	0,009
VCI kollaps oranı			
<%50	2(10)	7(46,7)	0,022
>%50	18(90)	8(53,3)	
TY velositesi m/s	2,35(1,8-3,2)	2,5(1,6-4,3)	0,240
Tahmini RV basıncı mm/hg	23(13-40)	25(11-75)	0,314
RVGLS apikal(-)	27,76±8,7	19,73±7,16	0,008
RVGLS mid(-)	33,06±8,74	25,27±10,28	0,027
RVGLS bazal(-)	27(17-48)	25(9-32)	0,114

RVGLS ortalama(-)	29,76±7,69	22,8±6,96	0,012
6 dk yürüme testi mesafesi (metre)	434,33±137,97	357,27±143,1	0,179
PAB mm/hg	27(18-50)	31(16-90)	0,157

Bulgular ort±SS, medyan(min-maks) veya n(%) değerler ile sunulmuştur. Student's t test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Hastaların genel özelliklerine ve tanı anında EKG ve görüntüleme bulgularına göre RVGLS ortalama değerleri Çizelge 12'de sunulmuştur. Buna göre, kadın hastalarda ortalama RVGLS ortalama değeri % 28,2±9,27, erkeklerde % 23,67±4,52 olarak hesaplanmış, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,074). Hastaların HT (p=0,552), PE tanı yöntemi (p=0,763), YOAK tedavisi alma (p=0,853), OAK tedavisi alma (p=0,949), DMAH tedavisi alma (p=0,310), geçici risk faktörleri (p=0,733), kalıcı risk faktörleri (p=0,278) ve idiopatik varlığına (p=0,842) göre RVGLS ortalama değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Akut hastaların medyan RVGLS ortalaması %- 27 (20-48) subakut hastaların %-17,5 (11-26) olarak hesaplanmış ve akut hastaların RVGLS ortalama değerlerinin subakut hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,014). Hastaların EKG ve görüntüleme bulgularına göre RVGLS ortalama değerleri karşılaştırıldığında, tanı anında venöz doppler bulgusu (p=0,574), taşikardi (p=0,763), s1q3t3 (p=0,360), sağ dal bloğu (p=0,971) ve anterior T negatifliği (p=0,235) varlığına göre RVGLS ortalama değerleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Hastalarda rekürren VTE gelişimine göre RVGLS ortalama değerlerinin farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,952). Kontrol BT'de trombus olan hastaların ortalama RVGLS ortalama değerleri (%21,82±7,08) olmayanlara göre (%30,11±7,55) daha düşüktür (p=0,007). Tedavi sonucu KTEPH olan hastalarda RVGLS ortalama değeri iyileşmiş PE olan hastalara göre daha düşük gözlenmiştir (p=0,010).

Çizelge 12. Hastaların genel özelliklerine göre tedavi sonrası RVGLS ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	n	Ort±SS/	
		Medyan (min-maks)	p
Cinsiyet			
Kadın	22	28,2±9,27	0,074
Erkek	14	23,67±4,52	
HT			
Var	10	25±4,63	0,552
Yok	26	27±8,94	
PE tanı yöntemi			
BT anjio	32	25,5(11-48)	0,763
Sintigrafi	4	25,5(13-32)	
PE tanısındaki klinik Çizelge			
Akut	30	27(20-48)	0,014
Subakut	6	17,5(11-26)	
YOAK			
Var	11	26,9±8,23	0,853
Yok	25	26,32±8,17	
OAK			
Var	19	26,59±6,39	0,949
Yok	17	26,4±9,85	
DMAH			
Var	6	23(11-48)	0,310
Yok	30	26(11-44)	
Geçici risk faktörleri			
Yok	23	26(11-48)	0,733

Güçlü risk faktörleri	6	23(20-32)	
Orta risk faktörleri	2	30(23-37)	
Zayıf risk faktörleri	5	27(11-31)	
Kalıcı risk faktörleri			
Yok	29	25,5(11-35)	0,278
Genetik	4	23(13-37)	
Kanser	3	44(23-48)	
İdiyopatik			
Var	20	26,22±5,69	0,842
Yok	16	26,86±10,59	
PE esnasında venöz doppler bulgusu			
Var	5	26(24-31)	0,574
Yok	12	23(11-37)	
PE tanı anında EKG'de taşikardi			
Var	18	25(22-37)	0,763
Yok	5	24,5(21-31)	
PE tanı anında EKG'de s1q3t3			
Var	8	26(22-37)	0,360
Yok	15	24,5(21-34)	
PE tanı anında EKG'de sağ dal bloğu			
Var	7	25(22-31)	0,971
Yok	16	24,5(21-37)	
PE tanı anında EKG'de anterior T negatifliği			
Var	8	23(22-28)	0,235
Yok	15	25(21-37)	
Rekürren VTE gelişimi			
Var	3	25(21-37)	0,952
Yok	33	26(11-48)	
Kontrol BT'de trombus varlığı			
Var	12	21,82±7,08	0,007
Yok	21	30,11±7,55	
Tedavi sonrası sonuç			

İyileşmiş PE	19	29(21-48) ^a	0,010
KTEPH	5	13(11-23) ^b	
KTEP hastalık	10	26(22-32) ^{a,b}	

Student' t test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklar farklı üssel küçük harfler ile gösterilmiştir.

Çizelge 13'de trombolitik tedavi verilen ve verilmeyen grupta hastaların genel özelliklerine ve tanı anında EKG ve görüntüleme bulgularına göre RVGLS ortalama değerleri karşılaştırılmıştır. Trombolitik tedavi verilen hastalarda kadınların medyan RVGLS ortalama değeri -31 (20-48), erkeklerin -25 (23-26) olarak hesaplanmış ve kadınların RVGLS ortalama değerlerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,037). Trombolitik tedavi verilen hastalarda YOAK tedavisi alma (p=0,887), OAK tedavisi alma (p=0,815), DMAH tedavisi alma (p=0,815), geçici risk faktörleri (p=0,232), kalıcı risk faktörleri (p=0,078) ve idiyopatik varlığına (p=0,888) göre RVGLS ortalama değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Hastaların EKG ve görüntüleme bulgularına göre RVGLS ortalama değerleri karşılaştırıldığında, tanı anında taşikardi (p=0,667), s1q3t3 (p=0,283), sağ dal bloğu (p=0,461) ve anterior T negatifliği (p=0,482) varlığına göre RVGLS ortalama değerleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Kontrol BT'de trombüsü olan hastaların RVGLS ortalama değeri daha düşük gözlenirse de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,078). Tedavi verilen grupta tedavi sonrası sonuca göre RVGLS ortalama değerleri açısından anlamlı fark görülmemiştir (p=0,209). Trombolitik tedavisi verilmeyen grupta yapılan analiz sonuçları incelendiğinde, cinsiyet (p=0,999), YOAK tedavisi alma (p=0,365), OAK tedavisi alma (p=0,145), DMAH tedavisi alma (p=0,448), geçici risk faktörleri (p=0,942), kalıcı risk faktörleri (p=0,504) ve idiyopatik (p=0,456) göre RVGLS ortalama değerlerinin farklılık göstermediği belirlenmiştir. Tedavi almayan grupta hastaların EKG ve görüntüleme bulgularına göre RVGLS ortalama değerleri karşılaştırıldığında, tanı anında taşikardi (p=0,905), s1q3t3 paterni (p=0,381), sağ dal bloğu (p=0,262) ve anterior T negatifliği (p=0,714) ve kontrol BT'de trombüs varlığına (p=0,295) göre anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Kteph olanlarda RVGLS ortalama değerlerinin iyileşmiş PE ve ktep hastalık gruplarına göre daha düşük olduğu görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,069).

Çizelge 13.TT tedavi gruplarında hastaların genel özelliklerine göre tedavi sonrası RVGLS ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Var			Yok		
	n	Medyan (min-maks)	p	n	Medyan (min-maks)	p
Cinsiyet						
Kadın	13	31(20-48)	0,037	9	23(11-34)	0,999
Erkek	8	25(23-26)		6	23(11-30)	
YOAK						
Var	8	28(24-44)	0,887	3	22(13-23)	0,365
Yok	13	27,5(20-48)		12	23(11-34)	
OAK						
Var	10	27,5(20-37)	0,815	9	26(11-34)	0,145
Yok	11	28(22-48)		6	22,5(11-23)	
DMAH						
Var	3	35(22-48)	0,941	3	23(11-23)	0,448
Yok	18	28(20-44)		12	23(11-34)	
Geçici risk faktörleri						
Yok	14	28,5(22-48)	0,232	9	23(11-34)	0,942
Güçlü risk faktörleri	3	22,5(20-25)		3	23(22-32)	
Orta risk faktörleri	1	37(37-37)		1	23(23-23)	
Zayıf risk faktörleri	3	27,5(24-31)		2	20,5(11-30)	
Kalıcı risk faktörleri						
Yok	16	26(20-35)	0,078	13	23(11-34)	0,504
Genetik	3	30(23-37)		1	13(13-13)	
Kanser	2	46(44-48)		1	23(23-23)	
İdiyopatik						
Var	11	28(22-35)	0,888	9	23(11-34)	0,456
Yok	10	28(20-48)		6	22,5(11-32)	
PE tanı anında EKG’de taşikardi						
Var	12	26(22-37)	0,667	6	23(22-30)	0,905

Yok	2	31(31-31)		3	23(21-26)	
PE tanı anında EKG'de s1q3t3						
Var	5	33(22-37)	0,283	3	23(23-26)	0,381
Yok	9	25,5(23-34)		6	22,5(21-30)	
PE tanı anında EKG'de sağ dal bloğu						
Var	4	25,5(22-31)	0,461	3	23(23-30)	0,262
Yok	10	27(23-37)		6	22,5(21-26)	
PE tanı anında EKG'de anterior T negatifliği						
Var	5	26(22-28)	0,482	3	23(22-23)	0,714
Yok	9	26(23-37)		6	23(21-30)	
Kontrol BT'de trombüs varlığı						
Var	5	25,5(23-26)	0,078	7	22(11-32)	0,295
Yok	15	30(22-48)		6	24,5(21-34)	
Tedavi sonrası sonuç						
İyileşmiş PE	13	30(22-48)	0,209	6	24,5(21-34)	0,069
Kteph	1	23(23-23)		4	12(11-23)	
Ktep hastalık	5	26(25-28)		5	23(22-32)	

Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test.

Çizelge 14'de tüm hastalarda ve tedavi gruplarında RVGLS ortalama ile diğer değişkenlerin korelasyon analizi sonuçları verilmiştir. Tüm hastalarda, tanı anında RA çapı ile tedavi sonrası RVGLS ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon bulunmuştur ($r=-0,557$, $p=0,031$). Trombolitik tedavisi alan hastalarda tanı anında D dimer ile tedavi sonrası RVGLS ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde güçlü bir korelasyon olduğu gözlenmiştir ($r=-0,745$, $p=0,008$). Trombolitik tedavisi almayan hastalarda tanı anında dispne süresi ile tedavi sonrası RVGLS ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon belirlenmiştir ($r=-0,580$, $p=0,023$).

Çizelge 14. RVGLS ortalama değerleri ile diğer değişkenler arasındaki korelasyon

Değişkenler	Toplam		TT Var		TT Yok	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0,041	0,824 ¹	-0,09	0,732 ¹	-0,127	0,651 ¹
Spesı	0,066	0,721 ²	0,099	0,705 ²	0,002	0,999 ²
PE tanı anında RV/LV oranı	0,290	0,179 ¹	0,548	0,081 ¹	-0,012	0,969 ²
PE esnasında ddimer	-0,174	0,427 ²	-0,745	0,008²	0,452	0,141 ²
PE esnasında troponint	0,295	0,172 ¹	0,044	0,887 ¹	0,578	0,080 ²
PE esnasında EF	0,17	0,450 ²	-0,344	0,330 ²	0,213	0,506 ²
PE esnasında RV çapı	-0,276	0,284 ¹	-0,178	0,673 ¹	-0,376	0,319 ¹
PE esnasında RA çapı	-0,557	0,031¹	-0,397	0,378 ¹	-0,571	0,139 ¹
PE esnasında TY derecesi	-0,112	0,619 ²	0,134	0,711 ²	-0,146	0,651 ²
PE esnasında tahmini SPAP	0,089	0,694 ²	0,025	0,946 ²	0,134	0,678 ²
Dispne süresi	-0,252	0,171 ²	0,131	0,628 ²	-0,580	0,023²

¹ Pearson korelasyon testi, ² Spearman korelasyon testi

Tedavi sonrası RVGLS ortalamasını bağımsız olarak etkileyen risk faktörleri çok değişkenli lineer regresyon analizi ile Çizelge 15'de incelenmiştir. Kteph hastalığı olma durumunun ($\beta=-0,613$; $p=0,010$) ve tanı anında RA çapının ($\beta=-0,477$; $p=0,034$) tedavi sonrası RVGLS ortalamasını negatif yönde etkilediği görülmüştür.

Çizelge 15. Tedavi sonrası RVGLS ortalamasını bağımsız olarak etkileyen faktörler

Model 1	RVGLS ortalama						95,0% Confidence Interval	
	B	SE	β	t	Sig.	VIF	Lower	Upper
Kadın Cinsiyet	5,095	2,338	0,388	2,179	0,054	1,177	-0,115	10,305
TT tedavisi	-2,304	2,474	-0,186	-0,931	0,374	1,475	-7,816	3,209
KTEPH	-9,491	2,988	-0,613	-3,177	0,010	1,383	-16,148	-2,834
PE esnasında RA çapı	-0,568	0,231	-0,477	-2,455	0,034	1,406	-1,084	-0,053

R=0,855; R²=0,731; p=0,007

TARTIŞMA

Bu çalışmada, orta yüksek riskli PE tanısı alan hasta gruplarından trombolitik tedavi uygulanan hasta grubunda uzun dönem sağ ventrikül GLS değerinin, sadece antikoagülan tedavi alan hasta grubuna göre daha iyi olduğu saptanmıştır (sırasıyla% $-[29,76\pm 7,69]$ ve % $-[22,8\pm 6,96]$, $p:0,012$). Ayrıca trombolitik tedavi alan grupta 6DYT mesafesi... $434,33\pm 137,97$ m. Trombolitik almayan grupta ise $357,27\pm 143,1$ m bulunmuştur.

Hemodinamik olarak stabil olan PE hastalarında sağ ventriküldeki akut basınç yükselmesine bağlı sağ ventrikül disfonksiyonu veya miyokard hasarı belirteçlerinin yükselmesi erken ölüm ve majör komplikasyon riskini artırabilir[4, 178-180]

Sergio ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınlanan çalışmasında submasif PE hastalarının uzun dönem sağ ventrikül fonksiyonları değerlendirildi. Trombolitik tedavi alan grupta sağ ventrikül fonksiyonlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi olduğu gösterildi. Bu hastaların sağ ventrikül sol ventrikül oranları ve IVC çapı trombolitik tedavi alan grupta daha iyi izlendi. Bu çalışmada sağ ventrikül fonksiyonlarında strain değerlendirmesi yapılmadı[181].

Marlieke ve arkadaşlarının 2012 yılında PHT li hastalarda yaptığı strain çalışmasında strain değerlerindeki azalmanın mortalite artışına neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma mortalite üzerine odaklanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hastaların uzun dönem sağ ventrikül strain değerleri ve günlük yaşama katkısı değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda strain parametresi daha iyi olan hastaların efor kapasiteleri daha iyi olarak saptanmıştır[182].

2013 yılında yayınlanan MOPETT çalışmasında ise 100 mg lık tPA yerine düşük doz (50 mg) tPA tedavisi verilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olarak tedavi grupları arasında PAB değerlerinde düzelme, ikincil sonlanım noktası ise hastanede yatış süresi, ölüm ve rekürren PE olarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda ise hastaların birincil ve ikincil

sonlanım noktalarında düşük doz trombolitik tedavi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı olumlu etkiler izlenmiştir[155]. Çalışma sonucunda düşük doz tPA tedavisinin kanamayı artırmadığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada submasif emboliyi tanımlarken radyolojik trombüs yükünü kullanması büyük eleştirilere neden olmuştur.

2014 yılında yayınlanan PEITHO çalışmasında heparin tedavisi ile heparin+tenekteplaz tedavisi karşılaştırılmıştır[9]. PEITHO çalışması hastaların erken dönem mortalite ve hemodinamik bozulma verilerine odaklanmıştır. PEITHO çalışmasında 2. Grupta erken dönemde hemodinamik bozulma daha az, majör hemoraji ve stroke daha fazla izlenmiştir. 2017 yılında uzun dönem sonuçları açıklanan çalışmada, trombolitik tedavinin uzun dönemde mortaliteyi etkilemediği, dispne şikayetini azaltmadığı ve sağ ventrikül fonksiyonlarında düzelme sağlamadığı gösterilmiştir. TAPSE ve lateral S' velositesinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da konvansiyonel yöntemlerle değerlendirilen sağ ventrikül fonksiyonlarında benzer sonuçlar elde ettik. TAPSE bölgesel bir alanı değerlendirmesi nedeniyle sağ ventrikül fonksiyonunu değerlendirmede kısıtlı veri sağlayabilir. Bizim çalışmamızda ise sağ ventrikül fonksiyonları için yeni bir parametre olan RVGLS değerlendirilmiştir ve trombolitik tedavi hastaların uzun dönemde sağ ventrikül strain değerlerinde olumlu değişiklik sağlamıştır.

Bizim çalışmamızda trombolitik tedavi alan hastaların sağ ventrikül strain değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi izlenmiştir ve pulmoner hipertansiyon hastalarında yıllık mortalite göstergelerinden olan 6 dakikalık yürüme testi mesafesi daha yüksek saptanmıştır. 6 dakikalık yürüme mesafesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamasının nedeni çalışmamızdaki hasta sayısının düşüklüğü olabilir.

PE hastalarında PE atağı sonrası prognozu öngörmek için standardize edilmiş 6 dakikalık yürüme mesafesi yoktur. Ancak PHT hastalarında prognostic göstergelerden biridir[183]. 2015 yılında yayınlanan ESC PHT kılavuzunda 6 dakikalık yürüme mesafesi <440 m ise yıllık mortalite <%5, 165-440 m arası ise %5-10, <165 m ise %10 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda trombolitik alan grupta 434 m almayan grupta ise 357 m olarak saptanmıştır. Trombolitik tedavi alan grupta saptanan mesafe ESC PHT kılavuzunda belirtilen yıllık mortalitenin %5 in altında olduğu 440 m mesafesine çok yakın olduğu

saptanmıştır. İstatiksel anlamlılığa ulaşmamasının nedeni hasta sayısı yetersizliğinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

PE atağı sonrası trombüsün tam rezolüsyonunun sağlanamadığı hastalarda KTEP hastalık veya KTEPH gelişebilir[184]. KTEPH, halsizlik, göğüs ağrısı, efor kapasitesinde azalma ve senkop gibi durumlara neden olup yaşam kalitesinde bozulmalara neden olur. KTEPH fark edilmez ve tedavi edilmezse sağ ventrikül fonksiyonlarında bozulmaya ve sağ kalp yetmezliği gelişmesine neden olur[185]. Pulmoner endarterektomi ile tam tedavisinin mümkün olabilmesi nedeniyle zamanında ve doğru tanı konulması önemlidir. PEITHO çalışmasının uzun dönem sonuçlarında KTEPH ve KTEP hastalık gelişimi açısından trombolitik alan ve almayan gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmediği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlara ulaştık.

ÇALIŞMANIN SINIRLAMALARI

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları hasta sayısının az olması, tek merkezli retrospektif bir çalışma olması ve hastaların BNP değerlerinin olmamasıdır.

SONUÇ

Orta-yüksek riskli pulmoner embolisi olan hastalarda, kanama riski dikkate alınmak üzere, trombolitik tedavi uygulanması uzun dönem sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının korunmasına katkıda bulunabilir.

KAYNAKÇA

1. Pollack, C.V., et al., *Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry)*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **57**(6): p. 700-706.
2. Miniati, M., et al., *Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**(3): p. 864-71.
3. Wells, P.S., et al., *Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism*. Annals of internal medicine, 1998. **129**(12): p. 997-1005.
4. Kucher, N., et al., *Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher*. Archives of internal medicine, 2005. **165**(15): p. 1777-1781.
5. Goldhaber, S.Z., L. Visani, and M. De Rosa, *Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER)*. The Lancet, 1999. **353**(9162): p. 1386-1389.
6. Kasper, W., et al., *Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry*. Journal of the American College of Cardiology, 1997. **30**(5): p. 1165-1171.
7. Wasfy, M.M., et al., *Pulmonary Embolism Treatment*, in *Endovascular Interventions*. 2014, Springer. p. 1013-1024.
8. Wan, S., et al., *Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials*. Circulation, 2004. **110**(6): p. 744-749.
9. Meyer, G., et al., *Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism*. N engl j med, 2014. **370**: p. 1402-1411.
10. Konstantinides, S., et al., *Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism*. New England Journal of Medicine, 2002. **347**(15): p. 1143-1150.
11. Wendelboe, A.M. and G.E. Raskob, *Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects*. Circ Res, 2016. **118**(9): p. 1340-7.
12. Keller, K., et al., *Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany*. Eur Heart J, 2020. **41**(4): p. 522-529.
13. Roy, P.M., et al., *Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism*. Ann Intern Med, 2006. **144**(3): p. 157-64.
14. Jimenez, D., et al., *Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism*. Eur Respir J, 2018. **51**(5).
15. Wiener, R.S., L.M. Schwartz, and S. Woloshin, *Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis*. Arch Intern Med, 2011. **171**(9): p. 831-7.
16. McIntyre, K.M. and A.A. Sasahara, *The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease*. Am J Cardiol, 1971. **28**(3): p. 288-94.
17. Smulders, Y.M., *Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction*. Cardiovasc Res, 2000. **48**(1): p. 23-33.
18. Lankhaar, J.W., et al., *Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006. **291**(4): p. H1731-7.
19. Marcus, J.T., et al., *Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(7): p. 750-7.
20. Mauritz, G.J., et al., *Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction*. Heart, 2011. **97**(6): p. 473-8.
21. Burrowes, K.S., A.R. Clark, and M.H. Tawhai, *Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion*. Pulm Circ, 2011. **1**(3): p. 365-76.
22. Rogers, M.A., et al., *Triggers of hospitalization for venous thromboembolism*. Circulation, 2012. **125**(17): p. 2092-9.

23. Anderson, F.A., Jr. and F.A. Spencer, *Risk factors for venous thromboembolism*. *Circulation*, 2003. **107**(23 Suppl 1): p. I9-16.
24. Timp, J.F., et al., *Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis*. *Blood*, 2013. **122**(10): p. 1712-23.
25. Blom, J.W., et al., *Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis*. *Jama*, 2005. **293**(6): p. 715-22.
26. Blanco-Molina, A., et al., *Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use*. *Thromb Haemost*, 2010. **103**(2): p. 306-11.
27. Blanco-Molina, A., et al., *Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry*. *Thromb Haemost*, 2009. **101**(3): p. 478-82.
28. van Hylckama Vlieg, A. and S. Middeldorp, *Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now?* *J Thromb Haemost*, 2011. **9**(2): p. 257-66.
29. Lidegaard, O., et al., *Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9*. *Bmj*, 2011. **343**: p. d6423.
30. Tricotel, A., C. Collin, and M. Zureik, *Impact of the sharp changes in the use of contraception in 2013 on the risk of pulmonary embolism in France*. *J Thromb Haemost*, 2015. **13**(9): p. 1576-80.
31. Kemmeren, J.M., A. Algra, and D.E. Grobbee, *Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis*. *Bmj*, 2001. **323**(7305): p. 131-4.
32. van Hylckama Vlieg, A., F.M. Helmerhorst, and F.R. Rosendaal, *The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010. **30**(11): p. 2297-300.
33. Clayton, T.C., M. Gaskin, and T.W. Meade, *Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database*. *Int J Epidemiol*, 2011. **40**(3): p. 819-27.
34. Smeeth, L., et al., *Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting*. *Lancet*, 2006. **367**(9516): p. 1075-1079.
35. Khorana, A.A., et al., *Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis*. *Blood*, 2008. **111**(10): p. 4902-7.
36. Stein, P.D. and J.W. Henry, *Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes*. *Chest*, 1997. **112**(4): p. 974-9.
37. White, R.H., *The epidemiology of venous thromboembolism*. *Circulation*, 2003. **107**(23 Suppl 1): p. I4-8.
38. Rodger, M.A., et al., *Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **162**(6): p. 2105-8.
39. Stein, P.D., et al., *Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism*. *Chest*, 1996. **109**(1): p. 78-81.
40. Elliott, C.G., et al., *Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*. *Chest*, 2000. **118**(1): p. 33-8.
41. Shopp, J.D., et al., *Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis*. *Acad Emerg Med*, 2015. **22**(10): p. 1127-37.
42. Sanders, S., J. Doust, and P. Glasziou, *A systematic review of studies comparing diagnostic clinical prediction rules with clinical judgment*. *PLoS One*, 2015. **10**(6): p. e0128233.
43. Penalzoza, A., et al., *Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism*. *Ann Emerg Med*, 2013. **62**(2): p. 117-124.e2.
44. Klok, F.A., et al., *Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism*. *Arch Intern Med*, 2008. **168**(19): p. 2131-6.
45. Gibson, N.S., et al., *Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism*. *Thromb Haemost*, 2008. **99**(1): p. 229-34.
46. Douma, R.A., et al., *Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study*. *Annals of internal medicine*, 2011. **154**(11): p. 709-718.
47. Douma, R.A., et al., *Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism*. *Thromb Haemost*, 2009. **101**(1): p. 197-200.

48. Ceriani, E., et al., *Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis*. J Thromb Haemost, 2010. **8**(5): p. 957-70.
49. Kline, J.A., et al., *Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism*. J Thromb Haemost, 2004. **2**(8): p. 1247-55.
50. Penalzoza, A., et al., *Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study*. Lancet Haematol, 2017. **4**(12): p. e615-e621.
51. Freund, Y., et al., *Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria on Subsequent Thromboembolic Events Among Low-Risk Emergency Department Patients: The PROPER Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2018. **319**(6): p. 559-566.
52. Righini, M., et al., *Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism*. Thromb Haemost, 2006. **95**(4): p. 715-9.
53. Di Nisio, M., et al., *D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism*. J Thromb Haemost, 2005. **3**(6): p. 1239-42.
54. Miron, M.J., et al., *Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients*. Eur Respir J, 1999. **13**(6): p. 1365-70.
55. Chabloz, P., et al., *TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery*. Br J Haematol, 2001. **115**(1): p. 150-2.
56. Francalanci, I., et al., *D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA*. Thromb Res, 1995. **78**(5): p. 399-405.
57. Perrier, A., et al., *Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism*. N Engl J Med, 2005. **352**(17): p. 1760-8.
58. Perrier, A., et al., *Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study*. Am J Med, 2004. **116**(5): p. 291-9.
59. Wells, P.S., et al., *Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer*. Ann Intern Med, 2001. **135**(2): p. 98-107.
60. Carrier, M., et al., *VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies*. Thromb Haemost, 2009. **101**(5): p. 886-92.
61. Righini, M., et al., *Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism*. Am J Med, 2000. **109**(5): p. 357-61.
62. Righini, M., et al., *Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study*. Jama, 2014. **311**(11): p. 1117-24.
63. van der Hulle, T., et al., *Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study*. Lancet, 2017. **390**(10091): p. 289-297.
64. Patel, S., E.A. Kazerooni, and P.N. Cascade, *Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT*. Radiology, 2003. **227**(2): p. 455-60.
65. Ghaye, B., et al., *Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis?* Radiology, 2001. **219**(3): p. 629-36.
66. Carrier, M., et al., *Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies*. J Thromb Haemost, 2010. **8**(8): p. 1716-22.
67. Stein, P.D., et al., *Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism*. N Engl J Med, 2006. **354**(22): p. 2317-27.
68. Waxman, A.D., et al., *Appropriate Use Criteria for Ventilation-Perfusion Imaging in Pulmonary Embolism: Summary and Excerpts*. J Nucl Med, 2017. **58**(5): p. 13N-15N.
69. Sostman, H.D., et al., *Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism*. Radiology, 1994. **193**(1): p. 103-7.
70. Gottschalk, A., et al., *Ventilation-perfusion scintigraphy in the PLOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations*. J Nucl Med, 1993. **34**(7): p. 1119-26.
71. Glaser, J.E., et al., *Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy*. J Nucl Med, 2011. **52**(10): p. 1508-12.

72. Bajc, M., et al., *Ventilation/Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice*. J Intern Med, 2008. **264**(4): p. 379-87.
73. Anderson, D.R., 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): p. 2743-53.
74. Qanadli, S.D., et al., *Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients*. Radiology, 2000. **217**(2): p. 447-55.
75. *Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED)*. Jama, 1990. **263**(20): p. 2753-9.
76. Stein, P.D., J.W. Henry, and A. Gottschalk, *Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch*. Radiology, 1999. **210**(3): p. 689-91.
77. Diffin, D.C., et al., *Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography*. AJR Am J Roentgenol, 1998. **171**(4): p. 1085-9.
78. Stein, P.D., et al., *Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism*. Circulation, 1992. **85**(2): p. 462-8.
79. Engelberger, R.P. and N. Kucher, *Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism*. Circulation, 2011. **124**(19): p. 2139-44.
80. Roy, P.M., et al., *Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism*. Bmj, 2005. **331**(7511): p. 259.
81. Grifoni, S., et al., *Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction*. Circulation, 2000. **101**(24): p. 2817-22.
82. Torbicki, A., et al., *Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern*. Eur Respir J, 1999. **13**(3): p. 616-21.
83. Kurnicka, K., et al., *Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients*. J Am Soc Echocardiogr, 2016. **29**(9): p. 907-13.
84. Kurzyna, M., et al., *Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism*. Am J Cardiol, 2002. **90**(5): p. 507-11.
85. Casazza, F., et al., *Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction*. European Journal of Echocardiography, 2005. **6**(1): p. 11-14.
86. Pruszczyk, P., et al., *Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism*. JACC Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(6): p. 553-60.
87. Lobo, J., et al., *Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2014. **12**(7): p. 1020-1027.
88. Dresden, S., et al., *Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism*. Ann Emerg Med, 2014. **63**(1): p. 16-24.
89. Guerin, L., et al., *Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism*. Thromb Haemost, 2014. **112**(3): p. 598-605.
90. Hull, R.D., 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): p. 891-9.
91. Perrier, A. and H. Bounameaux, *Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism*. Annals of internal medicine, 1998. **128**(3): p. 243-243.
92. Kearon, C., J.S. Ginsberg, and J. Hirsh, *The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism*. Ann Intern Med, 1998. **129**(12): p. 1044-9.
93. Righini, M., et al., *Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial*. Lancet, 2008. **371**(9621): p. 1343-52.
94. Le Gal, G., et al., *A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients*. Thromb Haemost, 2006. **95**(6): p. 963-6.

95. Da Costa Rodrigues, J., et al., *Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis*. J Thromb Haemost, 2016. **14**(9): p. 1765-72.
96. Harjola, V.P., et al., *Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology*. Eur J Heart Fail, 2016. **18**(3): p. 226-41.
97. Coutance, G., et al., *The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis*. Crit Care, 2011. **15**(2): p. R103.
98. Sanchez, O., et al., *Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review*. Eur Heart J, 2008. **29**(12): p. 1569-77.
99. Konstantinides, S., et al., *Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism*. Circulation, 1998. **97**(19): p. 1946-51.
100. Barrios, D., et al., *Prognostic Significance of Right Heart Thrombi in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis*. Chest, 2017. **151**(2): p. 409-416.
101. Doyen, D., et al., *Patent foramen ovale and stroke in intermediate-risk pulmonary embolism*. Chest, 2014. **146**(4): p. 967-973.
102. Goliszek, S., et al., *Patent foramen ovale increases the risk of acute ischemic stroke in patients with acute pulmonary embolism leading to right ventricular dysfunction*. Thromb Res, 2014. **134**(5): p. 1052-6.
103. Becattini, C., et al., *Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test*. Eur Heart J, 2011. **32**(13): p. 1657-63.
104. Meinel, F.G., et al., *Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis*. Am J Med, 2015. **128**(7): p. 747-59.e2.
105. Aviram, G., et al., *Prediction of Mortality in Pulmonary Embolism Based on Left Atrial Volume Measured on CT Pulmonary Angiography*. Chest, 2016. **149**(3): p. 667-75.
106. Aviram, G., et al., *Automated volumetric analysis of four cardiac chambers in pulmonary embolism: a novel technology for fast risk stratification*. Thromb Haemost, 2012. **108**(2): p. 384-93.
107. Kang, D.K., et al., *CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism*. JACC Cardiovasc Imaging, 2011. **4**(8): p. 841-9.
108. Bach, A.G., et al., *CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism*. Eur J Radiol, 2015. **84**(2): p. 332-7.
109. Aviram, G., et al., *Significance of reflux of contrast medium into the inferior vena cava on computerized tomographic pulmonary angiogram*. Am J Cardiol, 2012. **109**(3): p. 432-7.
110. Lankeit, M., et al., *Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism*. Eur Heart J, 2010. **31**(15): p. 1836-44.
111. Boscheri, A., et al., *Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk*. Am Heart J, 2010. **160**(2): p. 294-300.
112. Puls, M., et al., *Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism*. Eur Heart J, 2007. **28**(2): p. 224-9.
113. Bajaj, A., et al., *Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: A meta-analysis*. Journal of critical care, 2015. **30**(5): p. 1151. e1-1151. e7.
114. Kucher, N. and S.Z. Goldhaber, *Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism*. Circulation, 2003. **108**(18): p. 2191-4.
115. Lankeit, M., et al., *Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism*. Eur Respir J, 2014. **43**(6): p. 1669-77.
116. Vanni, S., et al., *Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study*. Ann Emerg Med, 2013. **61**(3): p. 330-8.
117. Vanni, S., et al., *Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate*. Thorax, 2015. **70**(4): p. 333-8.
118. Vanni, S., et al., *Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate*. Intern Emerg Med, 2017. **12**(5): p. 657-665.
119. Kostrubiec, M., et al., *The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism-A Multi-Centre Cohort Study*. Thromb Haemost, 2019. **119**(1): p. 140-148.

120. Zhou, X.Y., H.L. Chen, and S.S. Ni, *Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: A meta-analysis*. *Int J Cardiol*, 2017. **227**: p. 251-256.
121. Vuilleumier, N., et al., *Comparison of Cardiac and Non-Cardiac Biomarkers for Risk Stratification in Elderly Patients with Non-Massive Pulmonary Embolism*. *PLoS One*, 2016. **11**(5): p. e0155973.
122. Wyzgal, A., et al., *Plasma copeptin for short term risk stratification in acute pulmonary embolism*. *J Thromb Thrombolysis*, 2016. **41**(4): p. 563-8.
123. Hellenkamp, K., et al., *Risk stratification of normotensive pulmonary embolism: prognostic impact of copeptin*. *Eur Respir J*, 2015. **46**(6): p. 1701-10.
124. Donze, J., et al., *Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism*. *Thromb Haemost*, 2008. **100**(5): p. 943-8.
125. Aujesky, D., et al., *Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. **172**(8): p. 1041-6.
126. Elias, A., et al., *Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis*. *BMJ Open*, 2016. **6**(4): p. e010324.
127. Kohn, C.G., et al., *Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all-cause mortality: a bivariate meta-analysis*. *Chest*, 2015. **147**(4): p. 1043-1062.
128. Aujesky, D., et al., *Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial*. *Lancet*, 2011. **378**(9785): p. 41-8.
129. Jimenez, D., et al., *Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism*. *Arch Intern Med*, 2010. **170**(15): p. 1383-9.
130. Righini, M., et al., *The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism*. *J Thromb Haemost*, 2011. **9**(10): p. 2115-7.
131. Sam, A., et al., *The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism*. *Eur Respir J*, 2011. **37**(4): p. 762-6.
132. Messika, J., et al., *Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy*. *Eur J Emerg Med*, 2017. **24**(3): p. 230-232.
133. Lacroix, G., et al., *High-flow oxygen, a therapeutic bridge while awaiting thrombolysis in pulmonary embolism?* *The American journal of emergency medicine*, 2013. **31**(2): p. 463. e1-463. e2.
134. Mercat, A., et al., *Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism*. *Crit Care Med*, 1999. **27**(3): p. 540-4.
135. Green, E.M. and M.M. Givertz, *Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit*. *Curr Heart Fail Rep*, 2012. **9**(3): p. 228-35.
136. Kjaergaard, B., et al., *Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study*. *Thromb Res*, 2012. **129**(4): p. e147-51.
137. Cossette, B., et al., *Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative*. *Ann Pharmacother*, 2010. **44**(6): p. 994-1002.
138. Stein, P.D., et al., *Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism*. *Am J Med*, 2009. **122**(10): p. 919-30.
139. Prandoni, P., et al., *The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study*. *Blood*, 2005. **106**(9): p. 3049-54.
140. Witt, D.M., et al., *Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism*. *J Thromb Thrombolysis*, 2016. **41**(1): p. 187-205.
141. Konstantinides, S.V., et al., *Management of Pulmonary Embolism: An Update*. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **67**(8): p. 976-90.
142. Schulman, S., et al., *Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(24): p. 2342-52.
143. Schulman, S., et al., *Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis*. *Circulation*, 2014. **129**(7): p. 764-72.
144. Agnelli, G., et al., *Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism*. *N Engl J Med*, 2013. **369**(9): p. 799-808.
145. Buller, H.R., et al., *Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(14): p. 1287-97.

146. Investigators, E., *Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(26): p. 2499-2510.
147. Investigators, H.-V., *Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism*. N Engl J Med, 2013. **369**: p. 1406-1415.
148. Goldhaber, S.Z., et al., *Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion*. The Lancet, 1993. **341**(8844): p. 507-511.
149. Dana-Volta, S., A. Palla, and A. Santolicandro, *Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism: Plasminogen Activator Italian Multicenter Study 2*. J Am Coll Cardiol, 1992. **20**: p. 520-526.
150. Kline, J., et al., *Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2014. **12**(4): p. 459-468.
151. Daniels, L.B., et al., *Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism*. The American journal of cardiology, 1997. **80**(2): p. 184-188.
152. Meneveau, N., et al., *Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism*. Chest, 2006. **129**(4): p. 1043-1050.
153. Marti, C., et al., *Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis*. European heart journal, 2015. **36**(10): p. 605-614.
154. Chatterjee, S., et al., *Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis*. Jama, 2014. **311**(23): p. 2414-2421.
155. Sharifi, M., et al., *Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial)*. The American journal of cardiology, 2013. **111**(2): p. 273-277.
156. Kucher, N., et al., *Percutaneous catheter thrombectomy device for acute pulmonary embolism: in vitro and in vivo testing*. Radiology, 2005. **236**(3): p. 852-8.
157. Tafur, A.J., et al., *Catheter-Directed Treatment of Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Modern Literature*. Clin Appl Thromb Hemost, 2017. **23**(7): p. 821-829.
158. Kaymaz, C., et al., *Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis in High-Risk and Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis*. Curr Vasc Pharmacol, 2018. **16**(2): p. 179-189.
159. Kucher, N., et al., *Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism*. Circulation, 2014. **129**(4): p. 479-86.
160. Piazza, G., et al., *A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study*. JACC Cardiovasc Interv, 2015. **8**(10): p. 1382-92.
161. Tapson, V.F., 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. **11**(14): p. 1401-1410.
162. Aklog, L., et al., *Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach*. Circulation, 2002. **105**(12): p. 1416-9.
163. Gulba, D.C., et al., *Medical compared with surgical treatment for massive pulmonary embolism*. Lancet, 1994. **343**(8897): p. 576-7.
164. Lee, T., et al., *Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018. **155**(3): p. 1084-1090 e12.
165. Wu, M.Y., et al., *Pulmonary embolectomy in high-risk acute pulmonary embolism: the effectiveness of a comprehensive therapeutic algorithm including extracorporeal life support*. Resuscitation, 2013. **84**(10): p. 1365-70.
166. Keeling, W.B., et al., *Outcomes After Surgical Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolus: A Multi-Institutional Study*. Ann Thorac Surg, 2016. **102**(5): p. 1498-1502.
167. Chung, J. and R.J. Owen, *Using inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism*. Canadian Family Physician, 2008. **54**(1): p. 49-55.
168. Bikdeli, B., et al., *Inferior Vena Cava Filters to Prevent Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-Analysis*. J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(13): p. 1587-1597.
169. Roy, P.-M., et al., *Outpatient management of pulmonary embolism*. Thrombosis research, 2017. **155**: p. 92-100.

170. Zondag, W., et al., *Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study*. Journal of thrombosis and haemostasis, 2011. **9**(8): p. 1500-1507.
171. Simonneau, G. and M.M. Hoeper, *Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. 2017, Eur Respiratory Soc.
172. Ende-Verhaar, Y.M., et al., *Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature*. European Respiratory Journal, 2017. **49**(2).
173. Coquoz, N., et al., *Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism*. European respiratory journal, 2018. **51**(4).
174. Tunariu, N., et al., *Ventilation–perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension*. Journal of Nuclear Medicine, 2007. **48**(5): p. 680-684.
175. Mayer, E., et al., *Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2011. **141**(3): p. 702-710.
176. Madani, M.M., et al., *Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients*. The Annals of thoracic surgery, 2012. **94**(1): p. 97-103.
177. Ghofrani, H.-A., et al., *Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(4): p. 319-329.
178. Konstantinides, S., *Acute pulmonary embolism*. New England Journal of Medicine, 2008. **359**(26): p. 2804-2813.
179. Quiroz, R., et al., *Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism*. Circulation, 2004. **109**(20): p. 2401-2404.
180. Scridon, T., et al., *Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism*. The American journal of cardiology, 2005. **96**(2): p. 303-305.
181. Fasullo, S., et al., *Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin*. The American journal of the medical sciences, 2011. **341**(1): p. 33-39.
182. Haeck, M.L., et al., *Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension*. Circulation: Cardiovascular Imaging, 2012. **5**(5): p. 628-636.
183. Wensel, R., et al., *Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension*. International journal of cardiology, 2013. **167**(4): p. 1193-1198.
184. Yang, S., et al., *Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism*. Journal of thoracic disease, 2015. **7**(11): p. 1927.
185. Wittine, L.M. and W.R. Auger, *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Current treatment options in cardiovascular medicine, 2010. **12**(2): p. 131-141.