

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YÜKSEK RİSK VE ORTA- YÜKSEK RİSKLİ PULMONER
EMBOLİ OLGULARINDA SAĞKALIMI ETKİLEYEN
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gizem KARAKURT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Müge Meltem TOR

ZONGULDAK

2024

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YÜKSEK RİSK VE ORTA- YÜKSEK RİSKLİ PULMONER
EMBOLİ OLGULARINDA SAĞKALIMI ETKİLEYEN
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gizem KARAKURT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Müge Meltem TOR

ZONGULDAK

2024

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgisini ve desteğini esirgemeyen, tecrübesi ve bilgisini paylaşan, tez hazırlama süresinde yardımlarıyla yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. M. Meltem TOR'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yönlendiren, beraber çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum değerli hocalarım Doç. Dr. Bülent ALTINSOY ve Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül TOMRUK ERDEM'e,

Tüm zorluklarda ve güzel anlarımda yanımda olan, Zonguldak maceramın güzelleşmesine vesile olan manevi abim Uzm. Dr. Orbay Tutku SEREN'e ve her zaman yanımda olduklarını bildiğim biricik arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Burcu KARPUZ SEREN, Ahmet PULAT ve Baturhan BAŞ'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve yardımlarını her zaman hissettiğim asistan, hemşire ve klinik çalışma arkadaşlarıma,

Varlığıyla hayatıma renk katan, güzeller güzeli kızım İrmik'e,

Her zaman maddi manevi destekleriyle yanımda olan, bugüne kadar büyük fedakarlıklar göstermiş olan ve sevgilerini sürekli hissettiren canım annem ve babama,

Sonsuz teşekkür ederim...

Zonguldak 2024

Dr. Gizem KARAKURT

ÖZET

Gizem Karakurt, Yüksek risk ve orta- yüksek riskli pulmoner emboli olgularında sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin retrospektif değerlendirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2024

Giriş: Pulmoner emboli hemodinamik stabiliteyi bozarak hayatı tehdit eden bir hastalık olup hızlı tanı ve tedavi çok önemlidir. Tedavinin temelinde antikoagülan ajanlar bulunmaktadır. Sistemik trombolitik tedavi hemodinamik instabiliteyi engellemek ve mevcut instabiliteyi düzeltmek için kontrendikasyonu bulunmayan tüm yüksek riskli ve seçilmiş orta- yüksek riskli hastalarda endikedir.

Amaç: Kliniğimizde yüksek risk ve orta- yüksek risk pulmoner emboli tanısı ile farklı dozlarda trombolitik tedavi alan hastalardaki komplikasyon ve mortalite durumlarına etki eden prognostik faktörleri incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 01.01.2013- 31.12.2022 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak tedavi gören yüksek risk ve orta- yüksek risk pulmoner emboli tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelendi. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışma süresi içerisindeki 10 yılda trombolitik tedavi alan toplam 115 hastanın bilgilerine hastane kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA), ekokardiyografi bulguları ve 1 yıllık izlemde meydana gelen komplikasyonlar (intrakraniyal hemoraji, gastrointestinal hemoraji, minör kanama, pulmoner reemboli, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon) ve mortalite durumları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 115 olgunun (%47,8 erkek) yaş aralığı 26- 91 ve yaş ortalaması 66.25 ± 14.77 idi. 73 olguya (%63,5) yüksek riskli pulmoner emboli olarak tam doz trombolitik, 42 olguya (%36,5) orta- yüksek riskli pulmoner emboli olarak yarım doz trombolitik tedavi uygulanmıştı. Tanı anında oksijen ihtiyacı olan, hipotansif olan ve yaşı ileri olan olgularda mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri $<0,001$). CRP, kardiyak belirteçler (troponin/ pro- BNP) ve Charlson Komorbidite İndeksi mortalite ile ilişkili bulundu (sırasıyla $p= 0,038$, $p= 0,043$ ve $p= 0,008$). Koroner arter hastalığı (KAH) ve Konjestif kalp yetmezliği (KKY) varlığında, mortalitede istatistiksel anlamlı yükseklik saptandı (sırasıyla $p= 0,012$ ve

p= 0,005). Yarım doz veya tam doz trombolitik tedavi uygulanan hasta grupları arasında komplikasyon ve mortalite açısından istatistiksel bir fark bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmada yarım doz ve tam doz trombolitik tedavinin komplikasyon açısından birbirine anlamlı üstünlüğü olmadığı saptanmıştır. Pulmoner emboli vakalarında hipotansiyon ve oksijen ihtiyacı varlığı, komorbidite varlığı, kardiyak enzim ve CRP yüksekliği, sağ kalp dilatasyonu mortaliteyi öngörmeye anlamlı prognostik faktörler olarak değerlendirilmiş olup bu parametrelerin klinik pratikte mevcut kılavuzlar eşliğinde daha bütüncül kullanılması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner Emboli, Yarım Doz Trombolitik Tedavi, Mortalite, Komplikasyon

ABSTRACT

Gizem Karakurt, Retrospective evaluation of prognostic factors affecting survival in high-risk and intermediate-high-risk pulmonary embolism cases, Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Pulmonary Medicine, Medical Specialization Thesis, 2024

Introduction: Pulmonary embolism is a life-threatening disease that disrupts hemodynamic stability and rapid diagnosis and initiation of treatment are very crucial. Anticoagulant agents are the mainstay of treatment. Systemic thrombolytic therapy is indicated in all high-risk and selected intermediate-high-risk patients without contraindications to prevent hemodynamic instability and to correct existing instability.

Objective: We aimed to analyze the prognostic factors affecting complications and mortality in patients with high-risk and intermediate-high-risk pulmonary embolism who received different doses (full and half dose) of thrombolytic therapy in our clinic.

Materials and Methods: In this study, patients diagnosed with high-risk and intermediate-high-risk pulmonary embolism who were hospitalized in our clinic between 01.01.2013 and 31.12.2022 and received thrombolytic therapy were retrospectively analyzed from the hospital records. Demographic data and laboratory, computed tomography pulmonary angiography (CTPA), echocardiography findings and complications (intracranial hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage, minor bleeding, pulmonary reembolism, chronic thromboembolic pulmonary hypertension) and mortality (30 day, 90 day and 1 year) were recorded for each patient.

Results: 115 patients (47,8% males) were included in the study. Mean age was 66.25 ± 14.77 (range 26-91). Full-dose thrombolytic therapy was given to 73 patients (63,5%) as high-risk pulmonary embolism, and half-dose thrombolytic therapy 42 patients (36,5%) as intermediate-high-risk pulmonary embolism. Mortality was found to be significantly higher in patients with pulmonary embolism who required oxygen at the time of diagnosis, who were hypotensive, and were of advanced age ($p < 0.001$). CRP, cardiac marker (troponin /pro- BNP), Charlson Comorbidity Index were found to be associated with mortality ($p = 0.038$, $p = 0.043$, $p = 0,008$ respectively). A statistically significant increase in mortality was found in the presence of Coronary artery disease

(CAD) and Congestive heart failure (CHF) ($p=0.012$ and $p=0.005$, respectively). Complication and mortality rate between the patient groups who received half-dose or full-dose thrombolytic therapy were statistically insignificant.

Conclusion: This study has found that half-dose and full-dose thrombolytic therapy were not significantly superior to each other in terms of complications. In cases of pulmonary embolism, hypotension and oxygen requirement, cardiac comorbidities and the presence of right heart dilatation in echocardiography were found to be significant prognostic factors affecting the mortality, and we suggest a comprehensive use of these parameters within the current guidelines for better management of PE.

Keywords: *Pulmonary Embolism, Half Dose of Thrombolytic Therapy, Mortality, Complications*

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.2. Patofizyoloji	2
2.3. Prognostik Faktörler	4
2.4. Klinik	4
2.5. Tanı	5
2.5.1. Pulmoner Emboli Şüphesinde Risk Skorları	5
2.5.2. D-Dimer	7
2.5.3. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi	7
2.5.5. Pulmoner Anjiyografi	8
2.5.6. Manyetik Rezonans Anjiyografi	9
2.5.7. Ekokardiyografi	9
2.5.8. Kompresyon Ultrasonografi	11
2.6. Pulmoner Emboli Şiddetinin Belirlenmesi	12
2.6.1. Ekokardiyografi	12
2.6.2. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi	12
2.6.3. Laboratuvar Parametreleri	13
2.6.4. Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi	13
2.7. Pulmoner Embolinin Akut Dönem Tedavisi	15
2.7.1. Oksijen Tedavisi ve Ventilasyon	15
2.7.2. Sıvı Tedavisi	16
2.7.3. Vazopressörler	16

2.7.4. Ekstrakorporal Membran Oksijenasyonu	16
2.7.5. Antikoagulan Tedavi	17
2.7.6. Reperfüzyon Tedavisi	19
2.7.6.1. Sistemik Trombolizis	19
2.7.6.2. Perkütan Kateter Aracılı Trombektomi	20
2.7.6.3. Cerrahi Embolektomi	21
2.7.6.4. Vena Kava Inferior Filtresi	21
2.7.6.5. Tanı Algoritmaları	21
2.7.6.6. Tedavi Algoritmaları	23
2.7.7. Hestia Kriterleri	25
2.8. Kronik ve Rekürren Pulmoner Emboli	25
2.9. Antikoagulan İlişkili Kanama Riski	26
2.10. Heparin İlişkili Trombositopeni	27
2.11. Tedavi Süresi	27
2.12. Malignite Varlığında Pulmoner Emboli Tedavisi	28
2.13. Gebelik ve Pulmoner Emboli	28
2.14. Pulmoner Embolinin Uzun Dönem Komplikasyonları	30
2.14.1. Post Pulmoner Emboli Sendromu	30
2.14.2 Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	47
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7. KAYNAKLAR	56
8. EKLER	72
Ek 1: Etik Kurul Kararı	72

KISALTMALAR LİSTESİ

BTPA	Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi
CUS	Kompresyon Ultrasonografi
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DOAK	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	Derin Ven Trombozu
EKO	Ekokardiyografi
HIT	Heparin İlişkili Trombositopeni
KTEPH	Kronik Pulmoner Embolik Hipertansiyon
LV	Sol Ventrikül
PE	Pulmoner Emboli
PESI	Pulmoner Emboli Severity Index
PIOPED	Pulmoner Emboli Tanısının Prospektif İncelenmesi
PVR	Pulmoner Vasküler Direnç
V/Q	Ventilasyon/ Perfüzyon
VTE	Venöz Tromboemboli
Rt-PA	Doku Plazminojen Aktivatörü
RV	Sağ Ventrikül
SPAB	Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
TAPSE	Triküspid Anüler Plan Sistolik Ekskürsiyon
UFH	Unfraksiyone Heparin
VKA	Vitamin K Antagonisti

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo Numarası	Tablo Başlığı	Sayfa No
1	Risk Faktörleri	4
2	Koruyucu Faktörler	4
3	Pulmoner Emboli Vakalarında Semptom ve Bulgular	5
4	Pulmoner Emboli Vakalarında Saptanabilecek Elektrokardiyografi Bulguları	5
5	Cenevre ve Modifiye Cenevre Skorlaması	6
6	Wells ve Modifiye Wells Skorlaması	6
7	Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi	14
8	Pulmoner Emboli Şiddetinin Sınıflandırılması ve Erken (Hastanede veya İlk 30 Günde) Ölüm Riski	15
9	Düşük molekül ağırlıklı Heparin ve Fondaparinuxs Dozu	17
10	Unfraksiyone Heparinin İdame Dozu	17
11	Direkt Oral Antikoagülanlar	18
12	Trombolitik Tedavinin Göreceli ve Kesin Kontrendikasyonları	20
13	Rekürren Pulmoner Emboli Risk Faktörleri	27
14	Charlson Komorbidite İndeksi	33
15	Grupların Demografik Verileri	36
16	Hastaların Klinik Bulgularına Göre Dağılımı	37
17	Hastaların Ekokardiyografi ve Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi Bulgularına Göre Dağılımı	37
18	D-Dimer, Troponin, Pro- BNP ve CRP Değerlerine Göre Grupların Karşılaştırılması	38
19	Kardiyak Marker Pozitifliğine Göre Grupların Karşılaştırılması	38
20	Komplikasyon ve Komorbidite Gelişme Durumuna Göre Grupların Karşılaştırılması	39
21	Tam Doz ve Yarım Doz Alan Grupların 30 Günlük, 90 Günlük ve 1 Yıllık Mortalite Durumuna Göre Karşılaştırılması	39
22	Yaşa Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması	40
23	Cinsiyete Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması	40
24	Hipotansiyon Varlığına Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması	40
25	Oksijen İhtiyacına Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması	41
26	CRP Değerine Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması	41
27	Kardiyak Marker Pozitifliğine Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması	42
28	Sağ Ventrikül Dilatasyonu Varlığına Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması	42
29	sPAB Değerlerine Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması	42

30	Pulmoner Arter Tıkanıklık Derecesine Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması	43
31	Unilateral veya Bilateral Pulmoner Emboli Saptanmasına Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması	43
32	Hastane Yatış Süresine Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması	44
33	Charlson Komorbidite İndeksine Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması	44
34	Koroner Arter Hastalığı Varlığına Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması	45
35	Konjestif Kalp Yetmezliği Varlığına Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması	45
36	Hastaların 30 Günlük, 90 Günlük ve 1 Yıllık Mortalite Durumlarına Göre Sağ Ventrikül Dilatasyonu ile Trombolitik İlaç Dozunun Karşılaştırılması	46
37	Hastaların 30 Günlük, 90 Günlük ve 1 Yıllık Mortalite Durumlarına Göre Pulmoner Arter Tıkanıklık Derecesi ile Trombolitik İlaç Dozunun Karşılaştırılması	46
38	Hastaların 30 Günlük, 90 Günlük ve 1 Yıllık Mortalite Durumlarına Göre Unilateral/ Bilateral Pulmoner Emboli Saptanması ile Trombolitik İlaç Dozunun Karşılaştırılması	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No
1	Virchow Triadı	2
2	Pulmoner Emboli Patofizyolojisi	3
3	Parasternal uzun aks kesitinde; RV genişlemesi	10
4	Apikal dört odacık kesitinde; RV/LV>1 ve McConnell Bulgusu (okla gösterilen; RV apikal duvarının fonksiyonunun korunması fakat serbest orta duvarda akinezi veya hipokinezi varlığı)	10
5	Parasternal kısa aks kesitinde; İntraventriküler septum düzleşmesi	10
6	Pulmoner ejeksiyonun hızlanma süresi <60 ms olması ve midsistolik “notch= çentik” ile triküspit kapakta hafif yüksek (<60 mmHg) tepe sistolik gradyanın birlikte bulunması	11
7	M Mod'da; TAPSE<16 mm (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion= Triküspit Halkasal Düzlem Sistolik Hareketi)	11
8	Pulmoner Emboli Şüpheli Hemodinamik İstabil Hastaya Yaklaşım	22
9	Pulmoner Emboli Şüpheli Hemodinamik Stabil Hastaya Yaklaşım	23
10	Hemodinamik Stabil Pulmoner Emboli Tanılı Hastada Tedavi Algoritması	25
11	Hastaların Trombolitik Dozu ve Mortalite Verilerine Göre Dağılım Şeması	34

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli (PE) hızlı tanı ve tedavi gerektiren bir klinik tablodur (1). PE, asemptomatik olabileceği gibi yaşamı tehdit edebilecek hemodinamik instabiliteye neden olacak şekilde klinikte karşımıza çıkabilmektedir (2).

Pulmoner emboli genellikle pıhtı, hava, yağ veya tümör nedeniyle ana pulmoner arterde veya pulmoner arterin lobar/ segmenter/ subsegmenter dallarında oluşan bir tıkanıklık olarak tanımlanmaktadır. Eyer (saddle) pulmoner emboli, sol ve sağ pulmoner arterleri geçen ve ana pulmoner arterde bulunan bir pıhtı olarak tanımlanmaktadır. Eyer PE genellikle daha yüksek pıhtı yükü ve sağ ventrikül (RV) disfonksiyonu ile ilişkili olmaktadır ama mortalite ile doğrudan ilişkisi saptanmamıştır (3).

PE tedavisinin temeli antikoagülasyona dayanmaktadır. Unfraksiyone heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı Heparin (DMAH), doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK), vitamin K antagonisti (VKA) uygulanabilen ilaçlardır. Antikoagülasyonların başarısız veya kontrendike olduğu durumlarda vena kava inferior filtreleri ve cerrahi embolektomi yöntemlerine başvurulabilmektedir (3).

Sistemik trombolitik tedavi ise, öncelikle yüksek riskli pulmoner emboli vakalarında hemodinamik instabiliteyi tersine çevirmek ve orta- yüksek riskli seçilmiş PE vakalarında hemodinamik instabilite gelişmesini önlemek için endikedir (4).

Kılavuzlarda trombolitik ajan olan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) için önerilen doz 2 saat boyunca 100 mg'dır. En büyük fayda tedavi 48 saat içinde başlatıldığında elde edilir ve hızlandırılmış intravenöz uygulamanın uzun süreli trombolitik infüzyonlardan daha faydalı olduğu gösterilmiştir (5).

Tam doz trombolitik ilaç ile kanama riski yüksek iken, yarım doz trombolitik ilaç verilerek kanama olasılığını azaltarak tedavide aynı etkinliğe ulaşabilmek hedeflenir. Bu çalışmada, kliniğimizde yüksek risk ve orta- yüksek risk PE tanısı ile farklı dozlarda trombolitik tedavi alan hastalardaki komplikasyon ve mortalite durumlarına etki eden prognostik faktörleri retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Venöz tromboemboli (VTE) sağlık sistemi açısından önemli bir yük olup yılda neredeyse 10 milyon hastayı etkilemektedir. Klinikte karşımıza, derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner emboli (PE) olarak çıkmaktadır (6).

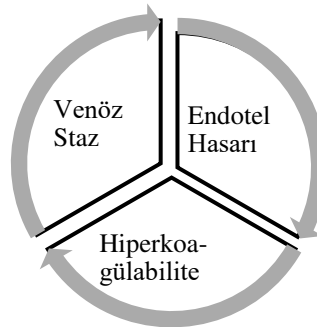
VTE birçok ülkede en sık karşılaşılan ilk beş damar hastalığı arasındadır. VTE'nin yaşam boyu oluşma riskinin ABD'li yetişkinler arasında yaklaşık %8 olduğu tahmin edilmektedir. Bireylerin yaklaşık olarak %20'si tanıdan sonraki 1 yıllık süre içinde, sıklıkla olayı tetikleyen durumlardan dolayı yaşamını yitirmektedir (7).

VTE insidansına yönelik en kapsamlı veriler ABD ve Avrupa'dan gelmektedir. 2021 tarihinde yayınlanan Amerikan Kalp Derneği raporu, ABD'de yılda neredeyse 1.220.000 VTE vakasının geliştiğini ileri sürmektedir. Bir başka çalışmada da, Avrupa'daki altı ülkede (toplam nüfus 310.4 milyon) yıl içindeki VTE insidansının 296.000 pulmoner emboli ve 466.000 DVT vakası olduğunu tahmin etmektedir (7).

2.2. Patofizyoloji

Hastalığın patogenezinde diğer intravasküler tromboz vakalarında da karşılaşıldığı gibi Virchow triadı yatmaktadır. Virchow triadı endotelial hasar, venöz staz ve hiperkoagülabiliteden oluşmaktadır. Pulmoner embolizme sebep olan etyoloji edinsel veya kalıtsal olabilmektedir (8).

Şekil 1: Virchow Triadı



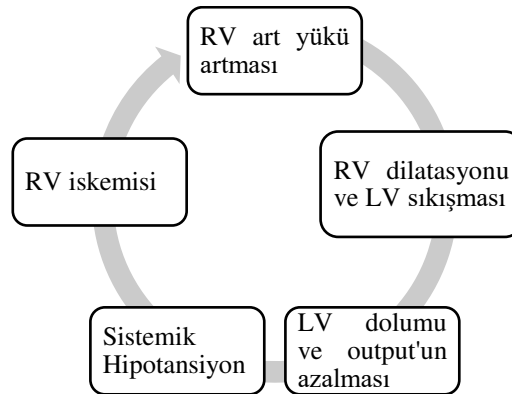
PE, pulmoner vasküler yatağın tıkanması sonucunda gaz değişiminin bozulmasına yol açmakta ve ventilasyon perfüzyon oranında uyumsuzluğa sebep olmaktadır. Çünkü alveolar ventilasyon aynı kalmakta ama pulmoner kapiller kan akışı azalmaktadır; bu da ölü boşluk ventilasyonuna ve sonucunda hipoksemiye neden olmaktadır. Ayrıca, vazospazma ve akciğerin etkilenmemiş kısımlarında pulmoner akışın daha da düşmesine neden olan serotonin gibi mediatörler salınmaktadır. Enflamatuar mediyatörlerin lokal birikimi neticesinde solunum dürtüsü uyarılmakta, hipokapni ve solunumsal alkaloz gerçekleşmektedir (9).

PE'de vasküler yatağın trombus materyali ve hipoksik vazokonstriksiyon ile mekanik olarak tıkanması nedeniyle pulmoner vasküler direnç (PVR) artmaktadır. Trombus, pulmoner arter yatağının toplam enine kesit alanının %30 ila %50'sinden daha fazlasını tıkarsa pulmoner arter basıncı (PAB) artmaktadır (10).

Pulmoner vasküler direncin artması sonucu, sağ ventrikül çıkışını engelleyen sağ ventrikül art yükü artmakta, bu olay da sağ ventrikül (RV) dilatasyonuna ve intraventriküler septumun düzleşmesine sebebiyet vermektedir. Sağ dal bloğunun meydana gelmesiyle ventriküllerin senkronizasyonu artabilmektedir. Azalmış RV çıkışı ve beraberinde RV dilatasyonu sol ventrikül (LV) dolumunu azaltarak kalp debisini tehlikeye atmaktadır (11).

Sonuç olarak, erken diyastolde LV dolumu azalmakta ve bu da kalp debisinde (CO) azalmaya neden olarak sistemik hipotansiyon ve hemodinamik instabilite gelişmesine sebebiyet vermektedir. Akut basınç yüklenmesi sonucu oluşan sağ ventrikül yetmezliği, ciddi PE'de birincil ölüm sebebi olmaktadır (10).

Şekil 2: Pulmoner Emboli Patofizyolojisi



2.3. Prognostik Faktörler

Tromboz oluşum riskini arttıran faktörler ve koruyucu faktörler aşağıdaki Tablo 1 ve Tablo 2’de kısaca özetlenmektedir (7).

Tablo 1: Risk Faktörleri

• Demografik Özellikler: İleri yaş, Erkek cinsiyet
• Davranışsal Özellikler: Sedanter yaşam, sigara içimi
• Genetik, Obezite, Uzun boy
• Farmakolojik Tedaviler: Bazı kemoteröpatik ilaçlar, eksojen hormonlar
• Akut Tetikleyiciler: Cerrahi öyküsü, Kırıklar, Hastane yatışı, COVID-19 vb. enfeksiyonlar
• Subakut Tetikleyiciler: Gebelik, Eksojen testosteron ve östrojen kullanımı
• Kazanılmış Risk Faktörleri: Malignite, Antifosfolipit Sendrom, Otoimmün hastalıklar, Atriyal Fibrilasyon vb komorbid hastalıklar

Tablo 2: Koruyucu Faktörler

• Demografik Özellikler: Kadın cinsiyeti (özellikle doğurganlık çağı sonrası), Asya ırkı
• Davranışsal Özellikler: Fiziksel aktivite, Sağlıklı beslenme
• Genetik
• Farmakolojik Tedaviler: Bazı eksojen hormonların kullanımı, Statin, Antikoagülan ilaçlar

2.4. Klinik

PE belirti ve bulguları spesifik olmamakla birlikte bazı vakalar asemptomatik olabilmektedir. Bundan dolayı PE tanısının klinik olarak konulması kesin ve güvenilir bir yöntem olmamaktadır (12). Açıklanamayan nefes darlığı, göğüs ağrısı, presenkop/senkop veya hemoptizi olan bir hastada PE'den şüphelenilmesi gerekmektedir (13).

En sık rastlanılan bulgular; taşikardi ($>100/\text{dk}$), takipne ($>20/\text{dk}$), siyanoz ve DVT bulguları olarak karşımıza çıkmaktadır. Hemodinamik instabilite sık görülmemesine rağmen masif PE'yi göstermesi sebebiyle önemli bir bulgu olmaktadır (14).

Fizik muayenede akciğerde raller, kalpte S3 ve S4 kapak sesleri duyulabilmektedir (12). PE vakalarındaki semptom ve bulgular Tablo 3'te özetlenmektedir.

Tablo 3: Pulmoner Emboli Vakalarında Semptom ve Bulgular

Semptom	Bulgular
Dispne, Öksürük, Göğüs Ağrısı	Takipne, Taşikardi, Ateş
Hemoptizi, Senkop/ Presenkop	Raller, Kalpte 3.- 4. kapak sesleri
Alt ekstremitte şişliği, kızarıklığı	DVT Bulguları

PE tanısı alan hastalarda elektrokardiyografideki değişiklikler Tablo 4'te özetlenmektedir. Bu bulgular PE için spesifik olmayıp ayırıcı tanıya yardımcı olması açısından önem arz etmektedir (15). Ayrıca bu bulgular mevcut olduğunda hemodinamik instabilite ve mortalite durumunun arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (16).

Tablo 4: Pulmoner Emboli Vakalarında Saptanabilecek Elektrokardiyografi Bulguları

Sinüs taşikardisi, Atriyal ekstrasistol
Yeni gelişen Atriyal fibrilasyon
Sağ dal bloğu, sağ aks sapması
Sağ ventrikül disfonksiyon bulguları (S1Q3T3)
Sağ ventrikül yüklenme bulguları (V1- V2- V3 ve bazen V4 derivasyonlarında T negatifleşmesi, V5'te S dalgası, V4- V5- V6'da ST çökmesi, V1- aVR ve DIII'te ST yükselmesi)

2.5. Tanı

2.5.1. Pulmoner Emboli Şüphesinde Risk Skorları

PE şüphesi olan vakaların olasılık kategorilerine göre sınıflandırılması tanısal algoritmalarda önemli bir basamak olarak karşımıza çıkmaktadır. Skorlamalar; semptomlar ve bulguların predispozan faktörlerin varlığı ile birleşimi sonucu ortaya

çıkılmış olup, klinik şüphe açısından çalışmalarda doğrulanmış olarak karşımıza çıkmaktadır.

En sık kullanılan skorlar Cenevre ve Wells skorlarıdır. Bu skorlamalarda şüpheli hastalarda PE tanısının; düşük olasılık kategorisinde %10, orta olasılık kategorisinde %30, yüksek olasılık kategorisinde %65 olarak saptandığı görülmektedir (17).

Cenevre ve Wells skorları aşağıdaki Tablo 5 ve Tablo 6’da özetlenmektedir (18).

Tablo 5: Cenevre ve Modifiye Cenevre Skorlaması

	Cenevre Skoru	Modifiye Cenevre Skoru
Kalp Hızı		
75- 94/ dk	3	1
≥ 95/ dk	5	2
DVT bulgusu (Tek bacakta ağrı ve ödem)	4	1
PE veya DVT öyküsü	3	1
Tek taraflı bacak ağrısı	3	1
Aktif malignite varlığı	2	1
Hemoptizi	2	1
Son 1 ay içinde cerrahi veya fraktür öyküsü	2	1
Yaş>65	1	1

Cenevre skorlamasında toplam puanın 0- 3 olması düşük olasılık, 4- 10 olması orta olasılık, 11 ve üzeri olması yüksek olasılık olduğunu göstermektedir. Modifiye Cenevre skorlamasında skorun 0- 1 olması düşük, 2- 4 olması orta, 5 ve üzeri olması yüksek risk olduğunu ifade etmektedir.

Tablo 6: Wells ve Modifiye Wells Skorlaması

	Wells Skoru	Modifiye Wells Skoru
DVT bulgusu	3	1
Alternatif tanı yokluğu	3	1
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5	1
PE veya DVT öyküsü	1.5	1
Kalp hızı> 100/ dk	1.5	1
Aktif malignite varlığı	1	1
Hemoptizi	1	1

Toplam skorun 0-1 olması düşük olasılık, 2-6 olması orta olasılık, 7 ve üzeri olması yüksek olasılık olduğunu göstermektedir.

2.5.2. D-Dimer

D-dimer, vücut süreçlerinin sonucunda bir kan pıhtısı bozulduğunda dolaşımda saptanan protein parçalarıdır. Plazma D-dimer seviyeleri birçok faktörden etkilenebilir; kişinin yaşı, sistemik enfeksiyon ve aktif malignite varlığı, yakın zamanda cerrahi geçirmiş olması veya gebelik. Bu durumda yanlış pozitif saptanabilmektedir (19).

D-dimer normal değeri çoğunlukla 500 µg/L'den düşük kabul edilmektedir. Son zamanlarda, yaşlı hastalardaki özgüllüğünün düşük saptanması nedeniyle yaşa göre ayarlanmış (yaşı >50 hastalar için yaş 10 ile çarpılır) D-dimer eşik değeri önerilmektedir (20).

PE'nin akut fazında D-dimer seviyeleri yaklaşık yedi gün yüksek saptandığından, geç başvuran vakalarda D-dimer seviyeleri düşük olabilmektedir (21).

PE şüphelenilen ve skorlamalar sonucunda düşük klinik olasılığı olduğuna karar verilen hastalara D-dimer testi yapılması önerilmektedir. D-dimer sonucu pozitif olan hastalara BTPA veya Ventilasyon Perfüzyon Sintigrafisi (V/Q Sintigrafisi) taraması yapılmaktadır. D-dimer değeri negatif olanların PE olmadığı kabul edilmektedir (22).

2.5.3. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

BTPA, pulmoner arterlerin subsegmenter dalları da dahil tüm pulmoner vaskülariteyi göstermektedir (23).

BTPA, PE şüphesi olan vakalarda birinci sırada tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. BTPA'nın duyarlılık değeri %96- 100 ve özgüllük değeri %89- 98 olarak saptanmaktadır (24).

Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzları tarafından BTPA, hemodinamik instabil olan yüksek PE şüphesi olan hastalar için endike olarak kabul edilmektedir.

Ayrıca, klinik olasılığı düşük veya orta olan hastalarda BTPA ile PE tanısı ekarte edilebilmektedir (24).

PE şiddeti ve risk kategorizasyonunda kullanılan sağ kalp yetmezliği, trombüsün büyüklüğü ve akciğer perfüzyonu gibi önemli diğer konularda bilgi vermesi nedeniyle klinikte ilk seçilecek görüntüleme tekniği olarak BTPA kabul görmektedir (25).

2.5.4. Pulmoner Ventilasyon/ Perfüzyon Sintigrafisi

Düzlemsel (Planar) ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi son zamanlarda birçok nükleer tıp merkezinde tanı koymak için standart yöntem olarak yerini almaktadır. Bununla birlikte, son çalışmalarla PE tanısında V/Q tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) uygulandığında duyarlılık ve özgüllük değerlerinin arttığı ortaya çıkmaktadır (26).

Radyasyon dozunun az olması ve kontrast madde kullanılmaması en önemli avantajlarından. Özellikle klinik olasılığı yüksek olmayan genç kadınlarda, kontrast madde alerjisi olanlarda, hamilelerde, böbrek yetmezliği olanlarda ve tomografi çekilemeyecek derecede kilolu olan vakalarda BTPA' ya alternatif olarak değerlendirilir (27).

Füzyon Q-SPECT/BT taramaları da BTPA ve planar V/Q sintigrafinin tanısallı olmadığı veya belirsiz olduğu durumlarda, PE tanısında umut verici ve tatmin edici bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır (28).

2.5.5. Pulmoner Anjiyografi

Geçmişte genellikle şüpheli pulmoner emboli vakalarının tanısında kateter aracılı pulmoner anjiyografi ön plana çıkmakta idi. Bununla birlikte, son zamanlarda kateter anjiyografisi, yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü sebebiyle yerini BTPA'ya bırakmaktadır (29). İnvaziv bir yöntem olan pulmoner anjiyografiyi değerlendiren çalışmalarda %0.5 mortalite, %1 majör komplikasyon ve %5 minör komplikasyon bildirilmiştir (30).

2.5.6. Manyetik Rezonans Anjiyografi

Manyetik Rezonans (MR) Anjiyografi yaygın olarak acil servislerde bulunmamasından ve sonuç oranının düşük olması nedeniyle pratikte pek kullanılmamaktadır (31).

Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) çalışmasında teknik olarak yeterli MR anjiyografinin duyarlılığı %78, özgüllüğü ise %99, teknik olarak yeterli MR anjiyografi ve venografinin duyarlılığı %92 ve özgüllüğü ise %96 idi. Sonuç olarak MR yalnızca belli merkezlerde ve diğer yöntemlerin kontrendike olduğu vakalarda düşünülmesi gerektiği gösterilmiştir (32).

2.5.7. Ekokardiyografi

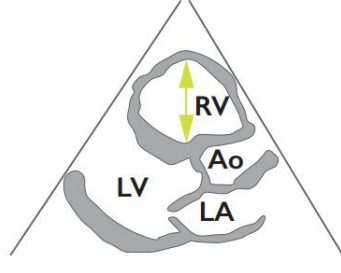
Akut PE, sağ ventrikül basıncının yükselmesine ve sağ ventrikül fonksiyon bozukluğuna sebep olabilmektedir. Bu bulgular ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirilebildiği için klinikte ekokardiyografi hızlı, önemli ve güvenilir bir bilgi sağlayabilmektedir (33).

EKO bulgularının %40-50 negatif prediktif değeri bulunması nedeni ile normal ekokardiyografi bulguları PE'yi dışlayamamaktadır. Aynı zamanda PE bulunmayan vakalarda diğer kardiyak ve solunumsal sorunların varlığında da sağ ventrikül disfonksiyonu saptanabilmekte ve sağ ventrikül basıncı artmış bulunabilmektedir (34).

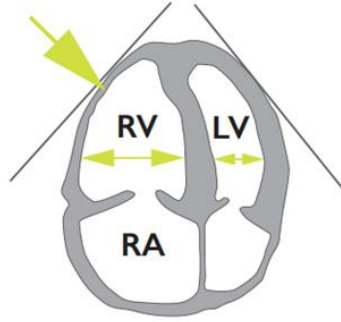
Kurnicka ve ark. tarafından 2016 yılında yapılan tek merkezli bir retrospektif çalışmada; BTPA ile PE tanısı almış 511 vakanın ekokardiyografi bulguları tarandığında hastaların %27,4'ünde RV genişlemesi, %26,6'sında RV serbest duvar hipokinezi ve %18,4'ünde intraventriküler septal düzleşme bulguları saptanmıştır. Hastaların %20'sinde RV disfonksiyonu, %33,4'ünde normal RV fonksiyonu bulunurken McConnell belirtisi, 60/60 işareti ve sağ kalp trombüsü sırasıyla hastaların %19,8, %12,9 ve %1,8'inde saptanmıştır (35).

PE vakalarında ekokardiyografide görülebilecek bulgular Şekil 3, 4, 5, 6 ve 7'de özetlenmektedir.

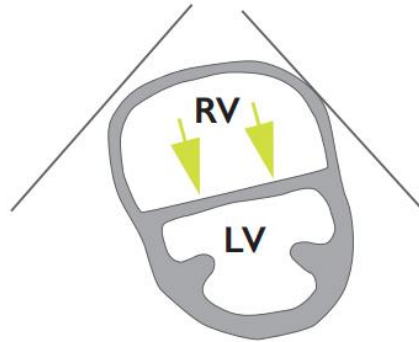
Şekil 3: Parasternal uzun aks kesitinde; RV genişlemesi



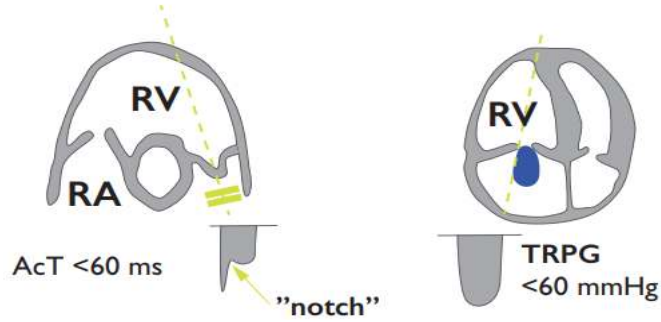
Şekil 4: Apikal dört odacık kesitinde; $RV/LV > 1$ ve McConnell Bulgusu (okla gösterilen; RV apikal duvarının fonksiyonunun korunması fakat serbest orta duvarda akinezi veya hipokinezi varlığı)



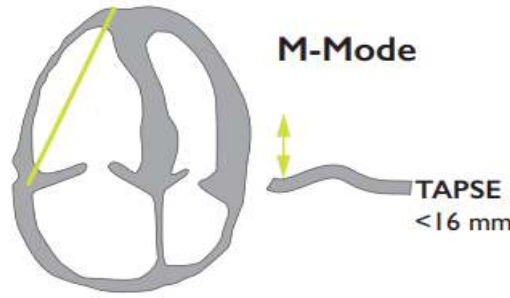
Şekil 5: Parasternal kısa aks kesitinde; İntraventriküler septum düzleşmesi



Şekil 6: Pulmoner ejeksiyonun hızlanma süresi <60 ms olması ve midsistolik “notch= çentik” ile triküspit kapakta hafif yüksek (<60 mmHg) tepe sistolik gradyanın birlikte bulunması



Şekil 7: M Mod'da; TAPSE<16 mm (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion= Triküspit Halkasal Düzlem Sistolik Hareketi)



PE şüphesi olan hemodinamik stabil hastalarda rutin tanısal incelemenin bir parçası olarak ekokardiyografik inceleme zorunlu olmamakla birlikte akut dispnenin ayırıcı tanısında faydalı olmaktadır (36). Hemodinamisi instabil hastalarda ise perikardiyal tamponad, aort diseksiyonu, kalp kapak patolojileri veya hipovoleminin saptanmasını sağlayarak şokun nedeninin ayırıcı tanısında yardımcı olabilmektedir (37).

2.5.8. Kompresyon Ultrasonografi

PE vakalarının büyük kısmı DVT sebebiyle gerçekleştiği için DVT tanısını koymak amacıyla kompresyon ultrasonografi (CUS) kullanılmaktadır. CUS'nin

semptomatik DVT tanısı için özgüllüğü %95 ve duyarlılığı %90 olarak saptanmaktadır (38). CUS, PE vakalarının %30- 50'sinde DVT'yi göstermektedir (39). Pozitif proksimal CUS sonucu PE açısından yüksek pozitif öngörü değerine sahiptir (40). Nazerian, P. ve ark çalışmasında RV disfonksiyon belirtileri olmayan bir ekokardiyografi ve normal CUS bulgularının, yüksek (%96) negatif prediktif değer ile PE'yi dışlayabileceği belirtilmiştir (41).

2.6. Pulmoner Emboli Şiddetinin Belirlenmesi

Uygun tedavi yöntemini belirleyebilmek açısından PE tanısı almış her hastanın PE şiddeti belirlenmesi gerekmektedir.

2.6.1. Ekokardiyografi

EKO bulguları arasında prognoza negatif etki eden bulgular; TAPSE <16 mm ve RV/LV çap oranı $\geq 1,0$ olarak belirtilmektedir (42). Yapılan bir meta-analiz sonucunda başvuru sırasında hemodinamik stabil PE vakalarının EKO değerlendirilmesinde RV disfonksiyonuna dair bulgu saptanmasının kısa vadede yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (43).

2.6.2. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

PE vakalarında risk kategorizasyonu için kullanılan BTPA bulguları RV/LV çap oranı, RV/LV hacim oranı, Sağ atrium/ Sağ ventrikül (RA/LA) hacim oranı, Vena Kava Inferior'a (VCI) kontrast madde kaçağı olarak karşımıza çıkmaktadır (38).

BTPA'da minimal RV dilatasyonu hemodinamik stabil hastaların yarısından çoğunda görülen bir bulgudur (44). 49 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde BTPA'da RV/LV oranının 1'in üstünde saptanması durumunda mortalite riskinin 2.5 kat yükseldiği gösterilmiştir (45).

2.6.3. Laboratuvar Parametreleri

Miyokardiyal hasar parametresi olan troponin değerinin başvuru anındaki yüksek plazma konsantrasyonu, PE'nin akut fazında kötü prognozla ilişkili kabul edilmektedir. Kardiyak Troponin I veya T yüksekliği, normal değerlerin üzerindeki konsantrasyonlar olarak tanımlanır ve eşik değerleri merkezlere göre farklılık göstermektedir (46).

Akut PE'ye bağlı RV basıncının fazla yükselmesi, miyokardiyal gerilmenin artmasıyla ilişkili olup B tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal (NT)-proBNP'nin salınmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla, natriüretik peptitlerin plazma değerleri, akut PE'de RV disfonksiyonunun ciddiyetini ve hemodinamik bozulmayı göstermektedir (47). 1132 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde, hastaların yarısında natriüretik peptit yüksekliği mevcut olup bu hastaların %10'unda erken ölüm riski ve %23'ünde olumsuz klinik sonuç riski saptanmıştır (48).

Laktat, oksijenin dokulara ulaşması ve dokuların oksijen talebi arasındaki dengesizliği göstermektedir. Laktat yüksekliği hemodinamik bozulmanın ve yüksek şiddetteki PE'nin bir belirtisidir. Arteriyel plazma değeri > 2 mmol/L olması, PE hastalarında PE ile ilişkili komplikasyonları öngörmektedir (49).

Yüksek serum kreatinin değeri ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı, akut PE'de tüm sebeplere bağlı 30 günlük mortalite ile ilişkilidir (50). Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin ve sistatin C de akut böbrek hasarını göstermekte olup PE'de mortalite ile ilişkilidir (51).

Zhou ve ark. tarafından 2017 yılında yayınlanan bir meta-analizde akut PE'li vakalarda hiponatreminin hastane içi mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır (52).

2.6.4. Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi

PE şiddeti ve komorbiditeyi birleştiren klinik skorlar arasında PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) ve basitleştirilmiş sPESI (Simplified PESI) bugüne kadar en kapsamlı şekilde doğrulanan indeksler olarak karşımıza çıkmaktadır. sPESI 30 günlük mortalite açısından düşük risk taşıyan hastaları tanımlamada

güvenilir bir şekilde kullanılmaktadır. PESI ve sPESI Tablo 7 ve Tablo 8’de detaylandırılmaktadır.

Tablo 7: Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi

Parametreler	PESI	sPESI
Yaş	Yaş	1 (>80 ise)
Erkek cinsiyeti	+10	-
Kanser varlığı	+30	1
Kronik Kalp Hastalığı	+10	1
Kronik Akciğer Hastalığı	+10	1
Nabız>110	+20	1
Sistolik Kan Basıncı<90 mmHg	+30	1
Solunum sayısı> 30/ dk	+20	-
Vücut ısı<36 °C	+20	-
Mental durum değişikliği	+60	-
SpO ₂ < %90	+20	1

PESI Risk Sınıflaması:

CLASS 1: ≤65 puan (30 günlük mortalite çok düşük, %0- 1.6)

CLASS 2: 66- 85 puan (30 günlük mortalite düşük, %1.7- 3.5)

CLASS 3: 86- 105 puan (30 günlük mortalite orta, %3.2- 7.1)

CLASS 4: 106- 125 puan (30 günlük mortalite yüksek, %4.0- 11.4)

CLASS 5: >125 puan (30 günlük mortalite çok yüksek, %10.0- 24.5)

sPESI Risk Sınıflaması:

0 puan: 30 günlük mortalite riski %1

≥1 puan: 30 günlük mortalite riski %10.9

Tablo 8: Pulmoner Emboli Şiddetinin Sınıflandırılması ve Erken (Hastanede veya İlk 30 Günde) Ölüm Riski

Erken Mortalite Riski	Hemodinamik İnstabilite Varlığı	PESI CLASS 3-4 veya sPESI≥1	EKO veya BTPA'da RV disfonksiyon varlığı	Troponin yüksekliği
Yüksek	+	+	+	+
Orta-Yüksek	-	+	+	+
Orta-Düşük	-	+	Biri olabilir ya da ikisi de yok	
Düşük	-	-	-	-

2.7. Pulmoner Embolinin Akut Dönem Tedavisi

2.7.1. Oksijen Tedavisi ve Ventilasyon

Hipoksemi, ventilasyon perfüzyon bozukluğu nedenli pulmoner embolide görülebilmektedir. SpO₂ <%90 olması durumunda oksijen desteği endikedir. Oksijen tedavisine dirençli hipoksemi varlığında patent foramen ovale ve atriyal septal defekt vasıtasıyla oluşan sağdan sola şant açısından hasta değerlendirilmelidir (53). Hasta instabil ise, yüksek akışlı oksijen tedavisi veya mekanik ventilasyon desteği verilmesi düşünülmelidir.

Lynhe ve ark. tarafından 2021 yılında yapılan bir araştırmada, pulmoner emboli hastalarında oksijen desteğinin sağ ventrikül art yükünü ve sağ ventrikülün mekanik çalışmasını azalttığı gösterilmiştir (54).

Huang ve ark. tarafından Tayvan'da yapılan ve 2019 yılında yayınlanan bir gözlemsel çalışma, yüksek akımlı nazal kanül ile oksijen desteği alan PE hastalarında oksijenasyonun arttığını ve solunum sıkıntısında hızlı bir iyileşme (1 saat kadar erken) olduğunu ortaya koymuştur (55).

Anestezik ilaçların ve pozitif basınçlı ventilasyonun tansiyon düşürücü etkisi düşünüldüğünde entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon desteği en son seçenek olarak düşünülmektedir. Yan etkisi hipotansiyon olan propofol gibi maddelerin entübasyon esnasında kullanılmaması, bu ajan yerine tansiyon düşürücü etkisi minimal olan etomidat veya ketamin gibi ajanların kullanılması önerilmektedir (56).

İnvaziv mekanik ventilasyonun sebep olduğu pozitif intratorasik basınç sağ ventrikül direncini arttırmaktadır. Bu sebeple PEEP (Pozitif End- Expiratory Pressure) yeterince minimal seviyede hatta mümkünse 0 (sıfır) cmH₂O olarak ayarlanmaktadır (57).

2.7.2. Sıvı Tedavisi

Agresif volüm replasman tedavisinin RV genişlemesine ve sonuçta karbondioksit (CO₂) retansiyonuna sebep olduğu bilinmektedir. Bu yüzden santral venöz basınç düşük saptanırsa kardiyak indeksi yükseltebileceği için orta derecede (≤ 500 mL) sıvı replasmanı yapılması önerilmektedir (58). Ortalama arteriyel basıncı 60 mmHg değerinden az saptanan hastalarda, aşırı hacim yüklenmesinden (2 litreden fazla sıvı) sakınılarak, merkezi venöz basıncı 10-12 mmHg olacak şekilde sıvı replasmanı yapılması önerilmektedir (59).

2.7.3. Vazopressörler

Norepinefrin, doğrudan pozitif inotrop etkinliğiyle RV fonksiyonunu, ayrıca vasküler alfa reseptör stimülasyonu ve kan basıncını yükseltmesiyle RV koroner perfüzyonunu da iyileştirmektedir (57).

Fransa’da yapılan bir çalışmada, PE nedeniyle yoğun bakım ünitesine internasyonu gereken küçük bir hasta serisinde dobutaminin kalp debisini artırdığı ve doku oksijenlenmesini iyileştirdiği gösterilmiştir (60).

2.7.4. Ekstrakorporal Membran Oksijenasyonu

Hipoksinin düzeltilmesi ve RV basıncının hızla düşürülmesi sağ ventrikül basıncını azaltabilmektedir. Bu bilgiye dayanarak kılavuzlar, Ekstrakorporal Membran Oksijenasyonunun (ECMO) sadece kardiyak arrest veya dolaşım bozukluğu gelişen hastalarda ve diğer tedavilerle birlikte kullanımını desteklemektedir (61). 2023 yılında yayınlanan çok merkezli yapılan bir çalışmada sistemik tromboliz uygulanan grup, tek başına ECMO uygulanan grup ve ECMO ile eş zamanlı kateterle litik tedavi uygulanan

grup karşılaştırılmış ve en düşük mortalitenin ECMO ile eş zamanlı kateterle litik tedavi uygulanan hasta grubunda olduğu saptanmıştır (62).

2.7.5. Antikoagülan Tedavi

Klinik olarak orta ve yüksek PE şüpheli hastalarda kesin tanı sonuçları beklenmeden antikoagülan tedavi başlanması önerilmektedir. Düşük molekül ağırlıklı Heparin (DMAH) ve fondaparinuxs dozu Tablo 9’da, Unfraksiyone Heparin (UFH) idame dozu Tablo 10’da, Direkt oral antikoagülan (DOAK) özellikleri Tablo 11’de özetlenmektedir (63).

Tablo 9: Düşük molekül ağırlıklı Heparin ve Fondaparinuxs Dozu

İlaç	Doz	Doz Aralığı
Enoksaparin	1 mg/kg 1,5 mg/kg	12 saatte bir 24 saatte bir (ABD’de)
Tinzaparin	175 U/kg	24 saatte bir
Dalteparin	100 IU/kg 200 IU/kg	12 saatte bir 24 saatte bir
Nadroparin	86 IU/kg 171 IU/kg	12 saatte bir 24 saatte bir
Fondaparinuxs	5 mg (<50 kg ise) 7,5 mg (50- 100 kg ise) 10 mg (>100 kg ise)	24 saatte bir

Tablo 10: Unfraksiyone Heparinin İdame Dozu

Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)	Doz Değişimi
<35 sn	80 U/kg bolus, infüzyon hızını 4 U/kg/h arttır
35- 45 sn	40 U/kg bolus, infüzyon hızını 2 U/kg/h arttır
46- 70 sn	Dozu değiştirme
71- 90 sn	İnfüzyon hızını 2 U/kg/h azalt
>91 sn	İnfüzyonu 1 saat boyunca durdur, hızı 3 U/kg/h azalt

Başlangıç heparin dozu: 80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg/saat infüzyon şeklindedir.

Tablo 11: Direkt Oral Antikoagülanlar

Apiksaban	- Faktör Xa inhibitörüdür. - 1-2 saatte pik değere ulaşır. - Yarılanma ömrü 8-14 saattir. - Kreatin klirensi <15 mL/dk olanlarda, koagülopatisi olanlarda ve ciddi karaciğer yetmezliğinde (Child Puge C) kontrendikedir. - Antidotu Andexanet'dır.
Dabigatran	- Faktör IIa inhibitörüdür. - 1-3 saatte pik değere ulaşır. - Yarılanma ömrü 15-17 saattir. - %80 böbrekten elimine olur. - Kreatin klirensi <30 mL/dk olanlarda kontrendikedir. - Antidotu Idarucizumab'dır.
Edoksaban	- Faktör Xa inhibitörüdür. - 1-2 saatte pik değere ulaşır. - Yarılanma ömrü 5-11 saattir. - %50 böbreklerden elimine olur. - Kreatin klirensi <15 mL/dk olanlarda, koagülopatisi olanlarda ve orta- ciddi karaciğer yetmezliğinde (Child Puge B veya C) kontrendikedir. - Antidotu Andexanet'dır.
Rivaroksaban	- Faktör Xa inhibitörüdür. - 2-4 saatte pik değere ulaşır. - Yarılanma ömrü 7-11 saattir. - Kreatin klirensi <30 mL/dk olanlarda, koagülopatisi olanlarda ve orta- ciddi karaciğer yetmezliğinde (Child Puge B veya C) kontrendikedir. - Antidotu Andexanet'dır.

UFH, DMAH ve fondaparinuxsa göre daha az ilk sıra ilaç olarak tercih edilmektedir. Çünkü UFH'ye bağlı majör kanama ve heparine bağlı trombositopeni daha sık gerçekleşebilmektedir (64). DMAH ve fondaparinuxs uygulanan olgularda UFH gibi aPTT takibi yapılması gerekmemektedir.

UFH daha sık olarak instabil hastalarda ve reperfüzyon tedavisi ihtiyacı olan olgularda kullanılır. Ayrıca kreatin klirensi 30 mL/dk seviyesinden düşük olan ve obez hastalarda UFH tercih edilmesi önerilmektedir (65).

Yapılan çalışmalarda; akut VTE tanısı nedeniyle 6 aydan fazla tedavi edilmesi gereken orta- yüksek riskli hastalarda tekrar PE saptanması açısından DOAK'lar ve

DMAH ile vitamin K antagonisti kombinasyon rejimi arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (66). Yapılan bir meta-analizde DOAK rejimi uygulanan hastalarda VKA uygulananlara göre nispeten intrakranial kanama ve majör kanamalarda anlamlı derecede azalma saptanmıştır (67).

DOAK'ların ileri böbrek yetmezliğinde, antifosfolipit sendromunda, gebelik ve laktasyon zamanlarında kullanılması önerilmemektedir (63).

Reinecke ve ark. tarafından 2023'te yayınlanan bir randomize kontrollü çalışmada rutin hemodiyaliz vakalarında apiksaban ve VKA karşılaştırılmış, uzun takip süresi sonunda, güvenlik veya etkililik bakımından ilaçlar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (68).

Elli yıldan fazla süredir VKA (Vitamin K antagonisti) (Warfarin) altın standart tedavi rejimi olarak kullanılmaktadır. Warfarin'in etkin doz aralığına ulaşması için international normalized ratio (INR) değerinin 2 gün üst üste 2- 3 arası tespit edilmesi gerekmektedir. Bundan dolayı Warfarin başlanırken diğer antikoagülanlarla aynı anda başlanması ve minimum 5 gün beraber uygulanması önerilmektedir (69).

2.7.6. Reperfüzyon Tedavisi

2.7.6.1. Sistemik Trombolizis

Trombolitik tedavi, pulmoner obstrüksiyonu düşürerek UFH'ye kıyasla PAB ve PVR değerlerinde tek başına daha hızlı iyileşme sağlamaktadır; bu iyileşmeler neticesinde ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonunda azalma meydana gelmektedir (70). Bu yüzden yüksek ve orta-yüksek riskli pulmoner emboli olgularında trombolitik ajanlar kar-zarar oranı gözetilerek verilmektedir.

Rekombinant doku tipi plazminojen aktivatörünün (rtPA alteplaz; 100 mg, 2 saatlik infüzyon) hızlandırılmış i.v. uygulaması, birinci nesil trombolitik ajanların (streptokinaz ve ürokinaz) uzun süreli infüzyonlarına tercih edilmektedir. UFH, alteplazın sürekli infüzyonu sırasında uygulanabilmekte ancak streptokinaz (30 dakika boyunca yükleme dozu olarak 250.000 IU, ardından 12- 24 saat boyunca 100000 IU/sa) veya ürokinaz infüzyonu (10 dakika boyunca yükleme dozu olarak 4400 IU/kg, ardından 12- 24 saat boyunca 4400 IU/kg/sa) sırasında kesilmesi önerilmektedir (63).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan 101 hastanın dahil edildiği ve 1993 yılında yayınlanan bir randomize kontrollü çalışmada; sağ ventrikül fonksiyonunun iyileştirilmesinde alteplaz sonrası heparin tedavisinin tek başına heparin tedavisinden daha faydalı olduğu gösterilmiştir (71). Yine 2009 yılında yayınlanan ve İtalya'da yapılan, 53 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü çalışmada; 24 saatte sağ ve sol ventriküllerdeki diyastol sonu boyut oranındaki azalma, tenekteplaz grubunda heparin grubuna göre daha yüksek ($p=0.04$) bulunmuştur (72).

Yapılan çalışmalar, semptomların ortaya çıkışından sonraki 48 saat içinde trombolitik tedaviden en fazla yarar sağlanacağını ancak semptomları devam eden olgularda 14 güne kadar trombolizis tedavisinin yararlı olduğunu göstermektedir (73). Trombolitik tedavinin göreceli ve kesin kontrendikasyonları Tablo 12'de özetlenmektedir.

Tablo 12: Trombolitik Tedavinin Göreceli ve Kesin Kontrendikasyonları

Göreceli Kontrendikasyonlar	Kesin Kontrendikasyonlar
Son 6 ay içinde geçirilmiş geçici iskemik atak	Hemorajik stroke öyküsü
Oral kontraseptif kullanımı	Son 6 ay içerisinde geçirilen iskemik inme
Gebelik veya postpartum ilk bir hafta	Santral sinir sistemi neoplazmı
Travmatik resüsitasyon	Son 3 hafta içerisinde geçirilmiş majör travma, kafa travması veya operasyon
Refrakter hipertansiyon (Sistolik kan basıncı >180 mmHg)	Kanama diyatezi
İleri karaciğer yetmezliği	Aktif kanama
Enfektif endokardit	
Aktif peptik ülser	

2.7.6.2. Perkütan Kateter Aracılı Trombektomi

Perkütan kateterle tedavi, sistemik trombolitik ajanların kontrendike veya başarısız olduğu ayrıca cerrahi embolektominin gerçekleştirilemeyeceği hemodinamik instabil olan yüksek riskli vakalarda tavsiye edilmektedir (74).

Almanya'da yapılan bir çalışmada, kateter aracılı trombektomi yönteminin RV dilatasyonunu 24 saatte düzeltmekte tek başına heparine göre kanama komplikasyonlarında artış yaşanmaksızın daha üstün olduğu bulunmuştur (75).

2.7.6.3. Cerrahi Embolektomi

PE tanısı alan 2111 hastanın retrospektif olarak incelendiği çok merkezli bir çalışmada ilk basamak tedavi yöntemi olarak tercih edilen pulmoner embolektomi ve tromboliz olguları karşılaştırıldığında benzer erken ve uzun dönem sağkalım oranları saptanmıştır (76). Bu çalışma trombolitik rejimin kontrendike olduğu vakalarda embolektomiye yönelik kılavuz önerilerini desteklemektedir.

2.7.6.4 Vena Kava Inferior Filtresi

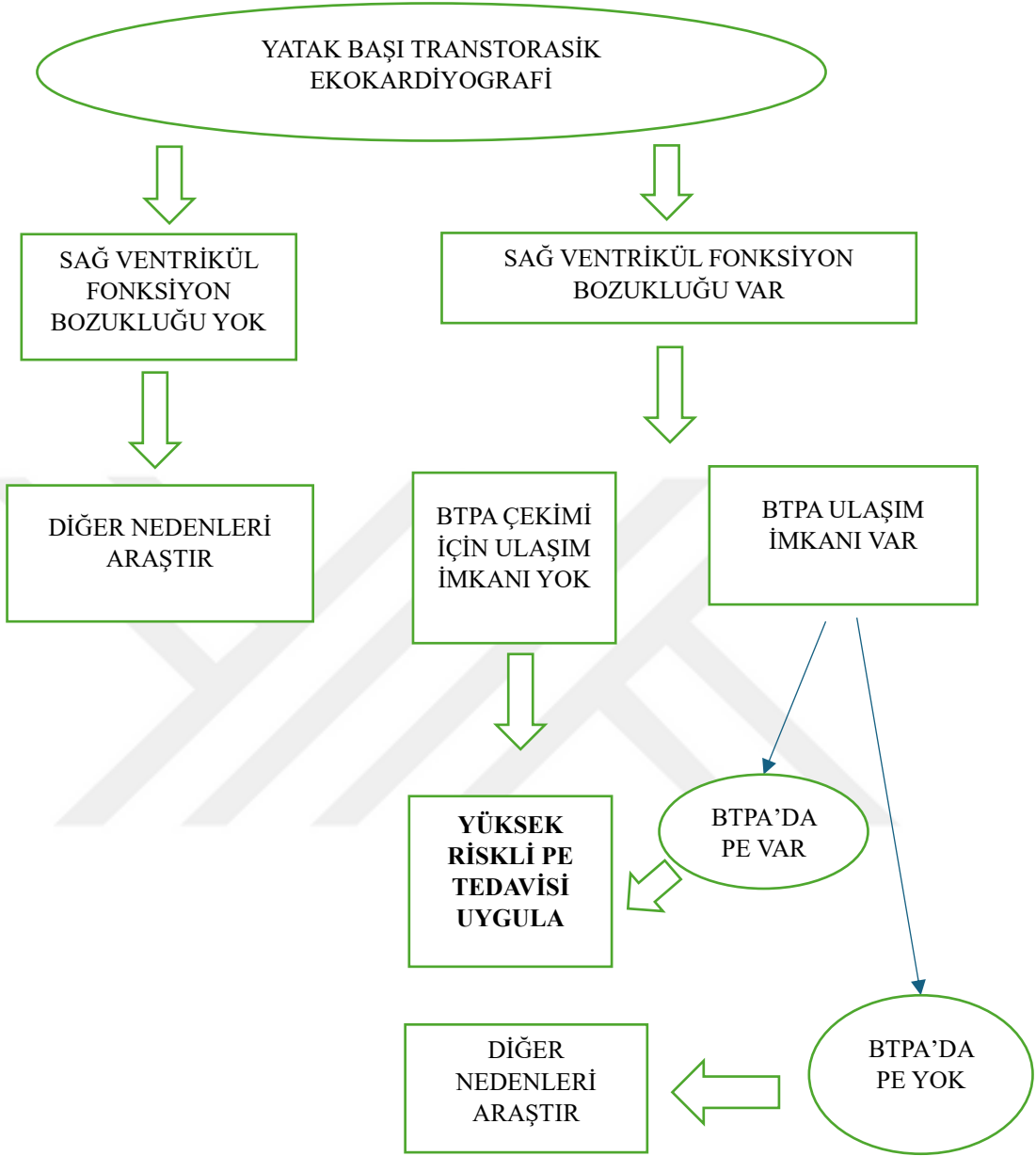
Vena kava filtresi venöz pıhtıların pulmoner sisteme ulaşmasını mekanik olarak önlemek amacıyla önerilmektedir. Endikasyon olarak, antikoagülan ilaçlara mutlak kontrendikasyon olması, ideal antikoagülasyona rağmen tekrarlayan PE ve yüksek VTE riski olan vakalarda profilaksi sağlanması sayılabilmektedir (63).

Yapılan bir çalışmada vena cava filtresi takılan 400 hasta 8 yıl boyunca takip edilmiş ve filtrelerin PE riskini düşürdüğü ancak DVT riskini yükselttiği gösterilmiş, ayrıca mortalite üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiş. Vena kava filtresinin PE riski yüksek olan vakalarda kullanımlarının pozitif etkisi olsa da, DVT olan vakalarda sistematik rutin kullanım önerilmemektedir (77).

2.7.6.5. Tanı Algoritmaları

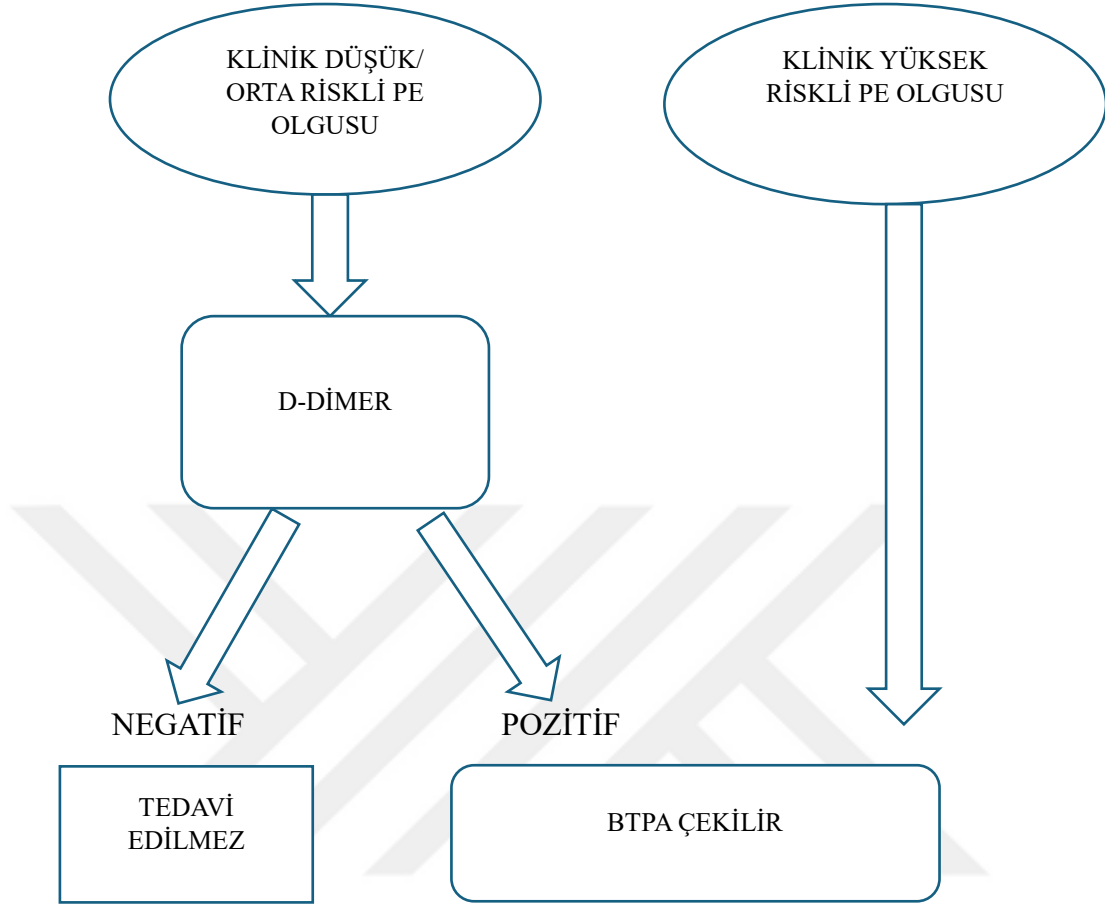
PE şüpheli hemodinamik instabil hastaya yaklaşım Şekil 8’de gösterilmektedir.

Şekil 8: Pulmoner Emboli Şüpheli Hemodinamik İnstabil Hastaya Yaklaşım



PE şüpheli hemodinamik stabil hastaya yaklaşım Şekil 9'da gösterilmektedir (63).

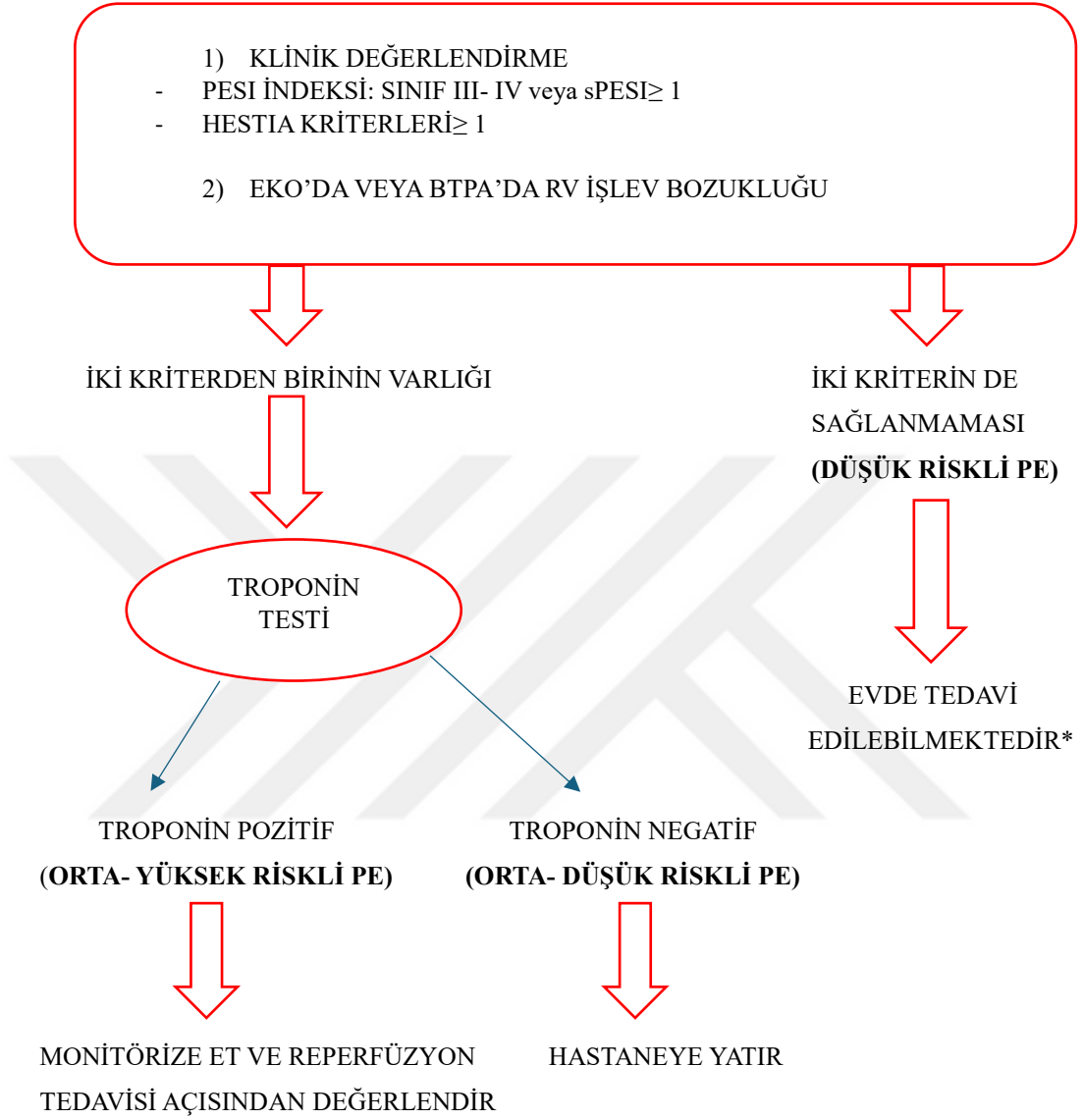
Şekil 9: Pulmoner Emboli Şüpheli Hemodinamik Stabil Hastaya Yaklaşım



2.7.6.6. Tedavi Algoritmaları

Hemodinamik instabil PE tanısı almış hastalar (**Yüksek riskli PE**) derhal reperfüzyon tedavileri açısından değerlendirilmesi ve hemodinamik destek sağlanması önerilmektedir. Hemodinamik stabil PE hastalarında tedavi algoritması Şekil 10'da gösterilmektedir (63).

Şekil 10: Hemodinamik Stabil Pulmoner Emboli Tanılı Hastada Tedavi Algoritması



* - hastaneye yatış için başka sebep olması

- hastaneye kolay ulaşım sağlanamaması

- aile veya sosyal destek gerekmesi durumlarında hastaneye yatırılması, bu sebeplerden hiçbiri yoksa hastanın evde tedavi edilmesi önerilmektedir.

2.7.7. Hestia Kriterleri

Hestia kriterleri Hollanda'da yapılmış olan prospektif bir kohort çalışmasından türetilmiştir. Evde tedavi açısından değerlendirmek amacıyla tasarlanarak düşük riskli PE vakalarını belirlemede rol almaktadır (78).

Aşağıdaki kriterlerden biri pozitif ise hastanın evde tedavi edilmesi önerilmemektedir (79).

- Hasta instabil mi?
- Trombolitik tedavi veya embolektomi ihtiyacı var mı?
- Aktif kanama bulgusu veya yüksek kanama riski var mı?
- SpO2 değerini %90 ve üzerine yükseltmek için 24 saat oksijen tedavisine ihtiyaç var mı?
- PE tanısı hasta antikoagülan tedavi alırken mi konuldu?
- Yirmi dört saatten daha fazla süre iv ağrı kesici ilaca ihtiyaç var mı?
- Hastanede 24 saatten fazla tedavi gerektirecek medikal veya sosyal neden var mı? (Enfeksiyon, malignite vs)
- Kreatin klirensi <30 mL/dk mı?
- Hastada ileri karaciğer yetmezliği var mı?
- Hasta gebe mi?
- Hastanın kanıtlı Heparin ilişkili trombositopeni tanısı var mı?

2.8. Kronik ve Rekürren Pulmoner Emboli

Venöz tromboz tekrarlama riski olan kronik bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (80). İsveç'te yapılan bir çalışmada venöz trombozu olan vakalarda 5 yıl sonra tekrarlama riski %20-25, provoke edilmemiş venöz trombozu olan vakalarda bu değer %25'ten fazla olarak saptanmıştır (81). Kanada'da yapılan bir çalışmada tekrarlayan VTE vakalarında mortalite oranı %5-12 olarak bulunmuştur (82).

BTPA ve ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinde PE tanısından 6 ila 12 ay sonra emboliye bağlı patolojik bulgular devam edebilmektedir. Bundan dolayı tekrarlayan şüpheli olgular için görüntülemenin değerlendirilmesinde aşırı tanıyı engellemek için dikkatli olmak gerekmektedir (83).

VTE için geçici ve geri döndürülebilir risk faktörü mevcut olan hastalar (yani alçı, operasyon, hareketsizlik veya yakın zamanda travma) üç aylık oral tedaviden sonra yıllık VTE tekrarlama riski az olduğundan antikoagülan tedaviyi rahat ve güvenli bir şekilde bırakabilmektedirler (84).

Rekürren pulmoner emboli vakalarının risk faktörleri Tablo 13’de özetlenmektedir (80).

Tablo 13: Rekürren Pulmoner Emboli Risk Faktörleri

KLİNİK PARAMETRELER	LABORATUVAR PARAMETRELERİ
• Geçici risk durumunun bulunmaması	• Fibrinojen, Faktör VIII veya Faktör IX yüksekliği
• DVT veya PE öyküsü	• Hiperhomosisteinemi
• İkiiden fazla trombotik olay öyküsü	• Faktör II G20210A (Protrombin) mutasyonu
• Erkek cinsiyet	• Faktör V Leiden mutasyonu
• Rezidü venöz tromboz	• Proteis C, Protein S veya Antitrombin eksikliği
• VCI filtresi	• Antifosfolipid antikor
• Aktif östrojen kullanımı	• Artan trombin üretimi
• Aktif malignite varlığı	• Yüksek D-dimer seviyesi
• Post- trombotik sendrom	
• Obezite	

2.9. Antikoagülan İlişkili Kanama Riski

Kanada’da oral antikoagülan tedavi alan hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, majör kanamanın vaka- ölüm oranı %13,4 ve intrakraniyal kanama riski %1,1 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada ilk 3 aylık antikoagülan rejiminden sonra, uzun süreli antikoagülan ilaç alan hastalarda majör kanamadan dolayı ölüm oranı %9,1 ve intrakraniyal kanama riski %0,65 olarak saptanmıştır (85).

2013 yılında yayınlanan bir meta-analizde 5 mg apiksabanın, diğer antikoagülanlar içinde majör kanama olayları riskini düşürmek için (%69) en iyi tedavi yöntemi olduğu belirtilmiştir (84).

2.10. Heparin İlişkili Trombositopeni

Heparine bağılı trombositopeni (HIT), heparin tedavisine başlanması ardından gelişen, nadir görülen bir komplikasyondur. Trombotik komplikasyonlar sebebiyle potansiyel olarak mortalite ve morbiditesi fazla olmaktadır (86). Heparin tedavisinin 5-14. günlerinde tedavi öncesi değerine göre trombosit sayısının % 50'den çok düşmesi ve/veya tromboz gelişmesi durumunda HIT araştırılması gerekmektedir (87). Kesin tanı açısından trombosit faktör 4-heparin kompleksine karşı gelişen IgG bakılması önerilmektedir (88).

HIT tedavisinde, heparinin kesilmesi ve heparin olmayan başka bir antikoagülan ajanın başlanması gerekmektedir. Direkt trombin inhibitörü olan; argatroban, lepirudin, bivalirudin ve Faktör Xa inhibitörü olan; danaparoid ve fondaparinux HIT tedavisinde kullanılan ilaçlardır (86). Argatroban ve danaparoid tedavisinin yüksek maliyeti ve kullanım zorlukları mevcuttur. Dirençli trombositopenisi olan HIT vakalarında yüksek doz intravenöz immünoglobulin kullanılması düşünülmeli (89).

2.11. Tedavi Süresi

Majör geçici bir risk faktörünün sebep olduğu ilk PE atağında oral antikoagülasyonun 3 ay verilmesi önerilmektedir. Majör geçici bir risk faktörü bulunmayan ve tekrarlamış olan vakalarda ömür boyu oral antikoagülan tedavisi önerilmektedir (90).

Antifosfolipid antikor sendrom tanısı olan hastalar için ömür boyu VKA tedavisi önerilmektedir (91). Bu sendrom haricinde kalıcı bir risk faktörüne bağlı olarak ilk PE atağı geçiren vakalarda ise uzatılmış oral antikoagülasyon düşünülmelidir (92).

Uzun süreli tedavi alan hastalarda ilaç uyumunun, karaciğer ve böbrek değerlerinin ve kanama riskinin belli aralıklarla değerlendirilmesi önerilmektedir (93).

2.12. Malignite Varlığında Pulmoner Emboli Tedavisi

Amerika Birleşik Devletlerin’de yapılan bir çalışmada aktif malignite tanısı olan 2 hasta grubundan biri enoksaparin birisi warfarin ile 6 ay süresince tedavi edilmiş, tedavi gruplarında majör ve minör kanama oranları kıyaslandığında anlamlı fark saptanmamıştır. Enoksaparin tedavisi daha iyi tolere edilmiş ve aktif malignitesi olan vakalarda ikinci atağın önlenmesinde 180 günlük sürede etkili olduğu gösterilmiştir (94).

İngiltere’de yapılan çalışmada aktif malignite tanısı olan hastalar 180 gün boyunca dalteparin veya oral antikoagülasyon ile tedavi edilmiş, dalteparin tedavisinin diğerine kıyasla kanama riskini artırmadan tekrarlayan emboli riskini azaltmada daha etkili olduğu saptanmıştır (95). 2018 yılında yayınlanan başka bir çalışmada rivaroksaban ve dalteparin kıyaslandığında, rivaroksaban tedavisinin daha düşük VTE nüksü ancak daha fazla majör olmayan kanama ile ilişkili olduğu saptanmıştır (96).

Bir başka meta-analizde DMAH tedavisinin embolinin tekrarlama riskini azaltmada VKA'dan anlamlı derecede üstün olduğu saptanmıştır (97).

PE’li kanser hastalarında antikoagülasyon tedavisinin (ilk 6 aydan sonra) kanser kür olana kadar devam etmesi önerilmektedir (98).

2.13. Gebelik ve Pulmoner Emboli

Hamilelikte ve postpartum dönemde VTE riski, hamile olmayan kadınlara nazaran neredeyse 6 kat daha fazladır. Birinci ve ikinci trimesterde 2 kat, üçüncü trimesterde 9 kata kadar risk artarken, doğumdan sonra maksimum seviyeye ulaşmaktadır (99).

Gebelik sürecinde VTE riskini arttıran faktörler aşağıda listelenmektedir (100):

- Geç gebelik yaşı
- Geçirilmiş VTE öyküsü
- Aktif malignite varlığı
- Trombofili
- Ailede VTE öyküsü
- Sezeryan

- İn vitro fertilizasyon
- Multipl gebelik öyküsü
- Gestasyonel diyabet
- Preeklampsia

Gebelik ve doğum sonrası süreçte trombotik olay riskinin yükselmesinde rol oynayan birçok mekanizma karşımıza çıkmaktadır. Pıhtılaşma zincirinde hormonal aracılı değişiklikler gerçekleşmektedir. Ayrıca artan venöz kapasitansa bağlı gerçekleşen staz ve sol iliyak venin anatomik kompresyonuna sebep olabilecek uterusun mekanik tıkanması, sitokin artışı ve endotel disfonksiyonu da bu süreçte sebebiyet vermektedir (100).

Anne ve fetusun radyasyona maruziyetini azaltmak amacıyla göğüs röntgeni normal olan hamile hastalarda yalnızca perfüzyon sintigrafisinin kullanımını öneren kılavuzlar mevcuttur. Ancak V/Q sintigrafisi ayırıcı tanıları göstermediğinden BTPA da gebelik ve laktasyon sürecinde önerilmektedir (101). Özellikle akciğer röntgeni normal değil ise BTPA ilk seçenek olarak düşünülmelidir (102).

Sağ ventrikül disfonksiyonu olmayan ve hemodinamik stabil olan akut düşük riskli PE vakalarında tercih edilen ilk seçenek DMAH, diğer seçenek ise UFH olarak karşımıza çıkmaktadır. Orta-düşük risk grubu sadece antikoagüle edilirken, orta-yüksek risk grubundaki vakalar potansiyel kötüleşme riski düşünülerek çok yakın takip edilmeleri ve monitörize edilmeleri gerekmektedir (63).

Antikoagülan tedaviye kesin kontrendikasyonu olan veya uygun antikoagülasyona rağmen tekrarlayan PE'si olan gebe kadınlar için ekstremitelerdeki pıhtıların pulmoner sisteme ulaşmasını engellemek için VCI filtreleri düşünülebilmektedir (103).

Kılavuzlar, şüpheli veya kesin PE tanısı olan ve hemodinamik instabilitesi olan hastalar için hızlıca parenteral antikoagülasyon önermektedir. UFH, PE tanısı kesinleşirse ve trombolitik tedaviye karar verilirse kesilebileceği için öncelikli tercih edilmektedir. Yüksek riskli PE tanılı gebe vakanın sistemik tromboliz ile tedavisi kılavuzlar tarafından önerilmektedir. Alteplaz, yüksek riskli PE'nin trombolizi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış ve bu nedenle en sık kullanılan

ajan olarak karşımıza çıkmaktadır (101). Ayrıca yüksek riskli PE'li gebe kadınlarda cerrahi embolektomi de düşünülmesi önerilmektedir (104).

PE'si doğrulanmış hemodinamik stabil hastalar için UFH'ye göre DMAH daha sık tercih edilmektedir (101). DOAK'lar hamilelik veya emzirme döneminde önerilmemektedir (105).

2.14. Pulmoner Embolinin Uzun Dönem Komplikasyonları

2.14.1. Post Pulmoner Emboli Sendromu

Değişen pulmoner dolaşım nefes darlığı, egzersiz intoleransı ve yaşam kalitesinde azalmaya sebebiyet vermektedir. Bu fonksiyonel bozukluk post-pulmoner emboli sendromu olarak adlandırmaktadır. Başarısız fibrinoliz, inflamatuvar hadise gelişimi ve anormal şekilde trombus remodellingi trombusün kalıcı olmasına neden olabilmektedir. Akut pulmoner emboli öyküsü olan hastaların %28'inde rezidüel pulmoner trombus, %30'unda kalıcı dispne ve hastaların %30'unda ekokardiyografik bulgularla kendini gösteren PE sonrası sendrom ortaya çıkabilmektedir (106).

2.14.2 Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

Akut PE'den sonra hastaların neredeyse %0,1'i trombusleri temizlemede başarısız olur. Kalıcı pulmoner trombus ciddi kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona (KTEPH) ve sağ ventrikül yetmezliğine yol açmaktadır (107). KTEPH vakalarında pulmoner hipertansiyon, proksimal pulmoner arter tıkanıklığının mekanik etkisine ve pulmoner vasküler yataktaki küçük distal arterlerin yeniden şekillenmesine bağlı meydana gelmektedir (108).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01.01.2013- 31.12.2022 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde yatarak tedavi gören yüksek risk ve orta- yüksek risk pulmoner emboli tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelendi. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışma süresi içerisindeki 10 yılda trombolitik tedavi alan hasta bilgilerine hastane kayıtlarından ulaşıldı. PE tanısıyla trombolitik tedavi almış olan toplam 115 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma dışı bırakılan hasta olmadı.

Hastaların yaş, cinsiyet, Charlson Komorbidite indeksi (CKI) (Tablo 1) (109), kronik böbrek yetmezliği (KBY), koroner arter hastalığı (KAH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), diyabetes mellitus (DM), aktif malignite, serebrovasküler hastalık (SVH), konjestif kalp yetmezliği (KKY) varlığı kaydedildi.

Hastaların PE tanısı aldığı andaki sistolik kan basıncı değerinin 90 mmHg altında olması hipotansiyon varlığı olarak kabul edildi. Oda havasında ölçülen oksijen saturasyonu (SpO₂) değeri 88 altında olan hastalar desatüre olarak kabul edildi. Hastaların ayrıca tanı anındaki CRP, D-dimer, pro-BNP, troponin değerleri kaydedildi. Pro-BNP 125 üzeri ve/ veya troponin 0,03 üzeri olması kardiyak marker pozitifliği olarak kabul edildi.

Hastaların tanı anından itibaren ilk 24- 48 saat içinde kardiyoloji hekimleri tarafından yapılan EKO değerlendirilmesindeki sistolik pulmoner arter basınç (sPAB) değeri kaydedildi. RV dilatasyonu ise yapılan EKO değerlendirilmesindeki RV/LV oranının 0,9'dan büyük olması olarak kabul edildi.

Çekilen BTPA'daki ana pulmoner arter tıkanıklık derecesinin yüzde 50'den büyük veya küçük olması durumu en az iki klinisyenin ortak görüşü sonucu belirlendi. BTPA görüntülerinin raporu ve yine klinisyenlerin ortak görüşü sonucu unilateral/ bilateral pulmoner arter tıkanıklık varlığı belirlenerek kaydedildi.

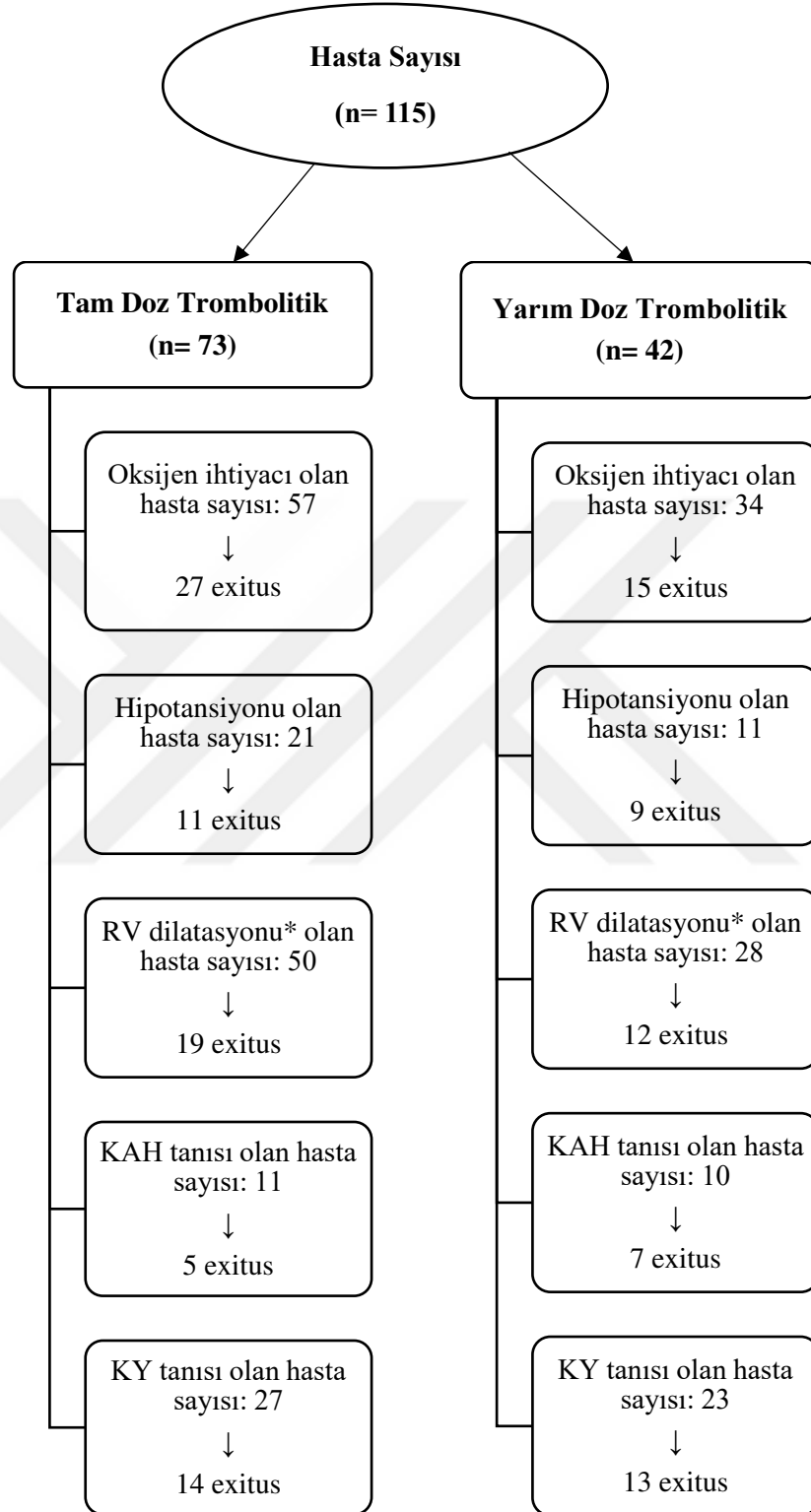
Hastaya uygulanan trombolitik ilaç ve dozu, hastaların hastane yatış süreleri, mortalite durumları (30. gün, 90. gün ve 1. yıl mortalite varlığı), morbidite varlığı (kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişimi, pulmoner reemboli oluşumu) ve trombolitik tedavi uygulandıktan sonraki komplikasyon varlığı (intrakraniyal hemoraji, gastrointestinal sistem kanaması, minör kanama) kaydedildi.

Santral veya periferik damar yolundan sızıntı şeklinde kanama, hematoma, post op ameliyat bölgesinde kanama, hematüri, hemorajik sekresyon/ hemoptizi varlığı minör kanama olarak kabul edildi.

Tablo 14: Charlson Komorbidite İndeksi

Hastalıklar	Puan
Miyokard Enfarktüsü	1
Konjestif Kalp Yetmezliği	1
Periferik Vasküler Hastalık	1
Serebrovasküler Hastalık	1
Demans	1
Kronik Akciğer Hastalığı	1
Bağ Doku Hastalığı	1
Peptik Ülser	1
Hafif- Orta derece Karaciğer Yetmezliği	1
Komplikasyonsuz Diyabetes Mellitus	1
Hemipleji	2
Renal Yetmezlik	2
End- organ Hasarı olan Diyabetes Mellitus	2
Metastatik Olmayan Malignite	2
Lösemi/ Lenfoma	2
Orta- Ciddi derece Karaciğer Yetmezliği	3
Metastatik Solid Tümör	6
AIDS	6

Şekil 11: Hastaların Trombolitik Dozu ve Mortalite Verilerine Göre Dağılım Şeması



*7 hastanın EKO bilgilerine ulaşılammıştır.

3.1. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 22.0 programı ile analiz edildi. Normal dağılım analizi Shapiro-Wilk testi ile yapıldı ve verilerin normal dağılım göstermediği saptandı. Bu nedenle veriler parametrik olmayan testler ile analiz edildi. Niceliksel değişkenler için minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan testi; kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde testi yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki-Kare testi ile, niceliksel değişkenlerin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Çalışma popülasyonunda toplam mortalitenin olası öngörücülerini bulmak için ikili lojistik regresyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 115 olgunun yaş aralığı 26- 91 olup ortalaması 66.25 ± 14.77 yıl saptanmıştır. Tüm hastaların 55 tanesi (%47,8) erkek idi.

Tam doz trombolitik tedavi uygulanan hastaların (n: 73, %63,5) yaş ortalaması $66,22 \pm 13,21$ yıl saptanmış olup hastaların %49,3'ü erkekti. Yarım doz trombolitik ajan uygulanan hastaların (n: 42, %36,5) yaş ortalaması $66,31 \pm 17,32$ yıl olup hastaların %45,2'si erkekti. Grupların demografik verileri Tablo 15'te özetlenmektedir.

Tablo 15: Grupların Demografik Verileri

	Tam doz (n= 73)	Yarım doz (n= 42)	p
Yaş	66,22±13,21 yıl	66,31±17,32 yıl	0,587
Cinsiyet			
Erkek	36 (%49,3)	19 (%45,2)	0,41
Kadın	37 (%50,7)	23 (%54,8)	
CK İndeksi	4,04±2,64	4,38±3,05	0,516
Ek Hastalık			
KKY	27 (%36,9)	23 (%54,7)	0,335
DM	19 (%26)	11 (%26,2)	0,576
Malignite	13 (%17,8)	5 (%11,9)	0,288
KAH	11 (%15,1)	10 (%23,8)	0,179
KOAH	8 (%11)	4 (%9,5)	0,539
SVH	5 (%6,8)	6 (%14,2)	0,560
KBY	3 (%4,1)	1 (%2,4)	0,535

Tam doz trombolitik tedavi uygulanan hastaların %24,7'sinde, yarım doz trombolitik tedavi uygulanan hastaların %33,3'ünde hipotansiyon olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,216). Tam doz trombolitik tedavi uygulanan hastaların %78,1'inde, yarım doz trombolitik tedavi uygulanan hastaların %81'inde oksijen ihtiyacı olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,455) (Tablo 16).

Tablo 16: Hastaların Klinik Bulgularına Göre Dağılımı

	Tam doz (n= 73)	Yarım doz (n= 42)	p
Hipotansiyon	21 (%28,7)	11 (%26,1)	0,216
Desatürasyon	57 (%78,1)	34 (%81)	0,455

Hastalarımızın 7 tanesinin EKO, 6 tanesinin BTPA verilerine sistemden ulaşılammıştır. RV dilatasyonuna göre grupların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,083). Ayrıca sPAB değerine göre grupların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,697). PA tıkanıklık derecesine ve unilateral veya bilateral pulmoner emboli saptanması durumuna göre grupların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olsa da pulmoner arter tıkanıklık derecesi> %50 olan ve bilateral pulmoner emboli görülen hastalar sayısal olarak daha fazla idi (sırasıyla p= 0,428 ve p= 0,850). Hastaların EKO ve BTPA bulguları Tablo 17’de özetlenmektedir.

Tablo 17: Hastaların Ekokardiyografi ve Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi Bulgularına Göre Dağılımı

	Tam doz Trombolitik (n= 73)	Yarım doz trombolitik (n= 42)	p
sPAB (mmHg)	45,61±19,11	43,45±17,56	0,697
RV dilatasyonu (n=78)	50 (%68,4)	28 (%66,6)	0,083
Bilateral PE (n= 80)	58 (%82,9)	32 (%82,1)	0,850
PA >%50 tıkanıklık (n= 91)	62 (%85)	29 (%69,1)	0,428

Hastalarımızın laboratuvar verilerinin değerlendirilmesinde, 82 hastamızın D-dimer değerine ulaşıldı. Minimum değer 0,51, maksimum değer 53,7 idi. Ortalaması 8,55±9,39 ortanca değeri 4,94 idi. 101 hastamızın troponin değeri mevcuttu. Minimum değer 0,01, maksimum değer 10000,0 idi. Ortalaması 99,13±995,02 ortanca değeri 0,06 idi. 59 hastamızın pro-BNP değerine ulaşıldı. Minimum değer 20,07, maksimum değer 26965,0 idi. Ortalaması 4374,52±5346,39 ortanca değeri 2551 idi. 110 hastanın CRP değerine ulaşıldı. Minimum değer 4,0, maksimum değer 410,0 idi. Ortalaması 80,25±77,62 ortanca değeri 57,50 idi.

D-dimer, troponin, pro- BNP ve CRP değerlerine göre grupların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,839$ $p=0,878$ $p=0,56$ ve $p=0,089$) (Tablo 18). Kardiyak marker pozitifliğine göre (Troponin ve/ veya pro- BNP yüksekliği) gruplar karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,195$) (Tablo 19).

Tablo 18: D-Dimer, Troponin, Pro- BNP ve CRP Değerlerine Göre Grupların Karşılaştırılması

	Trombolitik ilaç dozu	Hasta sayısı (n)	Min.-Maks.	Medyan	p
D-dimer	Tam doz	49	0,51-53,7	4,94	0,839
	Yarım doz	33	0,85-34,4	5,17	
Troponin	Tam doz	62	0-10000	0,05	0,878
	Yarım doz	39	0,01-0,72	0,08	
Pro-BNP	Tam doz	34	37-26965	2810	0,56
	Yarım doz	25	20-21902	2185	
CRP	Tam doz	68	5-410	48	0,089
	Yarım doz	42	4-327	72,5	

Tablo 19: Kardiyak Marker Pozitifliğine Göre Grupların Karşılaştırılması

	Tam doz trombolitik (n= 65)	Yarım doz trombolitik (n= 36)	p
Kardiyak Marker Pozitifliği	54 (%83)	32 (%88,8)	0,195

Majör komplikasyonlar değerlendirildiğinde, hiçbir hastada intrakraniyal hemoraji gelişmediği görüldü.

GİS kanama ve minör kanama durumuna göre gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,599$ ve $p=0,220$) (Tablo 20). Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ve reemboli gelişimine göre grupların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,301$ ve $p=0,599$) (Tablo 20).

Tablo 20: Komplikasyon ve Komorbidite Gelişme Durumuna Göre Grupların Karşılaştırılması

	Tam doz trombolitik (n= 73)	Yarım doz trombolitik (n= 42)	p
GIS kanama	1 (%1,4)	1 (%2,4)	0,599
Minor kanama	7 (%9,6)	10 (%23,8)	0,220
KTEPH	1 (%1,4)	2 (%4,8)	0,301
Reemboli	1 (%1,4)	1 (%2,4)	0,599

30 günlük, 90 günlük ve 1 yıllık mortalite varlığına göre grupların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p= 0,488$ $p= 0,456$ $p= 0,57$) (Tablo 21).

Tablo 21: Tam Doz ve Yarım Doz Alan Grupların 30 Günlük, 90 Günlük ve 1 Yıllık Mortalite Durumuna Göre Karşılaştırılması

	Tam doz trombolitik (n= 73)	Yarım doz trombolitik (n= 42)	p
30 günlük mortalite	19 (%26)	10 (%23,8)	0,488
90 günlük mortalite	23 (%32,5)	12 (%28,6)	0,456
1 yıllık mortalite	28 (%38,4)	16 (%38,1)	0,57

Yaşa göre mortalite durumlarının karşılaştırılmasında; 30 günlük, 90 günlük ve 1 yıllık mortalite durumlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p= <0,001$). Anlamlı farklılık olan değişkenlerin tamamında mortalite saptanan hastaların yaş ortalaması daha yüksek bulundu (Tablo 22).

Tablo 22: Yaşa Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

	n	Min.-Maks.	Ort.±SD	Medyan	p
30 günlük mortalite					
Var	29	43-91	74,65±13,91	79	<0,001
Yok	86	26-89	63,42±14,02	64,5	
90 günlük mortalite					
Var	35	43-91	74,03±12,95	77	<0,001
Yok	80	26-89	62,85±14,28	63	
1 yıllık mortalite					
Var	44	43-91	74,91±8,12	77,5	<0,001
Yok	71	26-89	60,9±13,71	62	

Cinsiyete göre mortalite durumlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p= 0,154 p= 0,308 p= 0,164) (Tablo 23).

Tablo 23: Cinsiyete Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

	Erkek (n= 55)	Kadın (n= 60)	p
30 günlük mortalite	11 (%20)	18 (%30)	0,154
90 günlük mortalite	15 (%27,3)	20 (%33,3)	0,308
1 yıllık mortalite	18 (%32,7)	26 (%43,3)	0,164

Hipotansiyon varlığına göre mortalite durumlarının karşılaştırılmasında tüm gruplarda mortalite varlığında anlamlı fark saptandı (p=<0,001) (Tablo 24). Hipotansiyonu mevcut olan hastalarda mortalite oranları anlamlı yüksek bulundu.

Tablo 24: Hipotansiyon Varlığına Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

	Hipotansif (n= 32)	Normotansif/ Hipertansif (n= 83)	p
30 günlük mortalite	15 (%46,8)	14 (%16,8)	<0,001
90 günlük mortalite	17 (%53,1)	18 (%21,6)	<0,001
1 yıllık mortalite	20 (%62,5)	24 (%28,9)	<0,001

Oksijen ihtiyacına göre mortalite durumlarının karşılaştırılmasında; 30 günlük, 90 günlük ve 1 yıllık mortalite durumunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p= <0,001) (Tablo 25). Oksijen ihtiyacı olan hastalarda mortalite oranı yüksek bulundu.

Tablo 25: Oksijen İhtiyacına Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

	Oksijen ihtiyacı var (n= 91)	Oksijen ihtiyacı yok (n= 24)	p
30 günlük mortalite	29 (%31,8)	-	<0,001
90 günlük mortalite	35 (%38,4)	-	<0,001
1 yıllık mortalite	42 (%46,1)	2 (%8,3)	<0,001

D-dimer, troponin ve pro- BNP değerlerine göre mortalite durumlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). CRP değerlerine göre mortalite durumlarının karşılaştırılmasında ise; 30 gün, 90 gün ve 1 yıllık mortalite durumunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p= 0,038$ $p= 0,007$ ve $p= 0,002$). Mortalite görülen hastaların CRP değerleri daha yüksek bulundu (Tablo 26).

Tablo 26: CRP Değerine Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

	n	Min.-Maks.	Ort.±Ss	Medyan	p
30 günlük mortalite					
Var	27	5-410	105,3±91,21	75	0,038
Yok	83	4-327	72,11±71,4	52	
90 günlük mortalite					
Var	33	5-410	106,03±87,5	85	0,007
Yok	77	4-327	69,21±70,75	49	
1 yıllık mortalite					
Var	42	5-410	104,17±85,45	85	0,002
Yok	68	4-327	65,5±68,95	42	

Kardiyak marker pozitifliğine göre mortalite durumunun karşılaştırılmasında tüm gruplarda mortalitenin kardiyak marker pozitif vakalarda daha yüksek oranda olduğu gözlenirken, 1 yıllık mortalite kardiyak marker pozitif olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p= 0,043$) (Tablo 27).

Tablo 27: Kardiyak Marker Pozitifliğine Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

	Kardiyak marker pozitif (n= 86)	Kardiyak marker negatif (n= 15)	p
30 günlük mortalite	23 (%26,7)	2 (%13,3)	0,271
90 günlük mortalite	28 (%32,5)	2 (%13,3)	0,135
1 yıllık mortalite	35 (%40,6)	2 (%13,3)	0,043

RV dilatasyon varlığında mortalite sayısal olarak daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p= 0,195$ $p= 0,26$ $p= 0,238$) (Tablo 28).

Tablo 28: Sağ Ventrikül Dilatasyonu Varlığına Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

	RV dilatasyon yok (n= 30)	RV dilatasyonu var (n= 78)	p
30 günlük mortalite	5 (%16,7)	21 (%26,9)	0,195
90 günlük mortalite	7 (%23,3)	25 (%32,1)	0,26
1 yıllık mortalite	9 (%30)	31 (%39,7)	0,238

sPAB değerlerine göre mortalite durumlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p= 0,793$ $p= 0,834$ $p= 0,575$) (Tablo 29).

Tablo 29: sPAB Değerlerine Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

	n	Min.-Maks.	Ort.±Ss	Medyan	p
30 günlük mortalite					
Var	26	15-70	43,12±15,75	45	0,793
Yok	82	15-95	45,4±19,38	40,5	
90 günlük mortalite					
Var	32	15-70	43,25±16,63	45	0,834
Yok	76	15-95	45,53±19,33	40	
1 yıllık mortalite					
Var	40	15-70	44,9±15,8	47,5	0,575
Yok	68	15-95	44,82±20,07	40	

BTPA’da ana pulmoner arterlerde yüzde 50’den az veya çok tıkanıklık olması durumuna göre mortalite durumlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,51$ $p=0,558$ $p=0,446$) (Tablo 30).

Tablo 30: Pulmoner Arter Tıkanıklık Derecesine Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

	<%50 PA tıkanıklığı (n= 24)	>%50 PA tıkanıklığı (n= 85)	p
30 günlük mortalite	5 (%20,8)	20 (%13,5)	0,51
90 günlük mortalite	7 (%29,2)	24 (%28,2)	0,558
1 yıllık mortalite	8 (%33,3)	32 (%37,6)	0,446

Unilateral veya bilateral pulmoner emboli saptanmasına göre mortalite durumlarının karşılaştırılmasında; unilateral PE saptanan olgularda mortalite oranlarının bilateral PE olgularına göre daha yüksek olduğu izlenirken sadece 90 günlük mortalite oranı anlamlı yüksek ($p=0,045$) bulundu (Tablo 31).

Tablo 31: Unilateral veya Bilateral Pulmoner Emboli Saptanmasına Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

	Unilateral PE (n= 19)	Bilateral PE (n= 90)	p
30 günlük mortalite	6 (%31,6)	19 (%11,1)	0,241
90 günlük mortalite	9 (%47,4)	22 (%24,4)	0,045
1 yıllık mortalite	10 (%52,6)	30 (%33,3)	0,094

Hastane yatış süresine göre mortalite durumlarının karşılaştırılmasında; 30 günlük mortalite durumunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,018$). 30 günlük mortalite durumunda mortalite görülmeyen hastaların hastane yatış süreleri beklendiği gibi daha uzun bulundu (Tablo 32).

Tablo 32: Hastane Yatış Süresine Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

	n	Min.-Maks.	Ort.±Ss	Medyan	p
30 günlük mortalite					
Var	29	1-26	9,21±7,23	6	0,018
Yok	86	2-105	13,4±12,9	10	
90 günlük mortalite					
Var	35	1-36	10,1±8,1	9	0,053
Yok	80	2-105	13,33±13,07	10	
1 yıllık mortalite					
Var	44	1-55	11,82±10,11	10	0,558
Yok	71	2-105	12,66±12,85	10	

Charlson Komorbidite indeksine göre mortalite durumlarının karşılaştırılmasında tüm mortalite durumlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,008$ $p<0,001$ $p<0,001$). Mortalite görülen tüm hastaların CK indeksi ortalamalarının daha yüksek olduğu bulundu (Tablo 33).

Tablo 33: Charlson Komorbidite İndeksine Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

	n	Min.-Maks.	Ort.±Ss	Medyan	p
30 günlük mortalite					
Var	29	0-9	5,07±2,34	5	0,008
Yok	86	0-11	3,86±2,88	3	
90 günlük mortalite					
Var	35	0-10	5,4±2,42	5	<0,001
Yok	80	0-11	3,62±2,8	3	
1 yıllık mortalite					
Var	41	0-11	5,52±2,41	5	<0,001
Yok	71	0-11	3,32±2,7	3	

Kronik böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, aktif malignite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, serebrovasküler hastalık varlığına göre mortalite durumlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Koroner arter hastalığı (KAH) varlığına göre mortalite durumlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,012$ $p=$

0,018 ve $p= 0,044$). Mortalite görülen hastaların koroner arter hastalığı varlığı anlamlı yüksek bulundu (Tablo 34).

Tablo 34: Koroner Arter Hastalığı Varlığına Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

	KAH mevcut (n= 21)	KAH yok (n= 94)	p
30 günlük mortalite	10 (%47,6)	19 (%20,2)	0,012
90 günlük mortalite	11 (%52,4)	24 (%25,5)	0,018
1 yıllık mortalite	12 (%57,1)	32 (%34)	0,044

Konjestif Kalp yetmezliği (KKY) varlığına göre mortalite durumlarının karşılaştırılmasında 90 gün ve 1 yıllık mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p= 0,005$ ve $p= 0,002$). Mortalite görülen hastaların KKY varlığı anlamlı yüksek bulundu (Tablo 35).

Tablo 35: Konjestif Kalp Yetmezliği Varlığına Göre Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

	KKY mevcut (n= 50)	KKY yok (n=65)	p
30 günlük mortalite	17 (%34)	12 (%18,4)	0,058
90 günlük mortalite	22 (%44)	13 (%20)	0,005
1 yıllık mortalite	27 (%54)	17 (%26,1)	0,002

Hastaların 30 günlük, 90 günlük ve 1 yıllık mortalite durumlarına göre RV dilatasyonu ile trombolitik dozlarının karşılaştırılmasında; RV dilatasyonu varlığında mortalitenin her iki doz grubunda da yüksek olduğu izlenirken, 90 günlük ve 1 yıllık mortalitenin olduğu dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p= 0,035$ ve $p= 0,016$). Her iki dönemde de RV dilatasyonu olan hastalardan yarım doz trombolitik alan hastaların mortalite oranları anlamlı yüksek bulundu (Tablo 36).

Tablo 36: Hastaların 30 Günlük, 90 Günlük ve 1 Yıllık Mortalite Durumlarına Göre Sağ Ventrikül Dilatasyonu ile Trombolitik İlaç Dozunun Karşılaştırılması

	RV dilatasyonu	Tam doz trombolitik	Yarım doz trombolitik	p
30 günlük mortalite				
Var	Var	12 (%70,6)	9 (%100)	0,094
	Yok	5 (%29,4)	0 (%0)	
Yok	Var	35 (%66)	22 (%75,9)	0,253
	Yok	18 (%34)	7 (%24,1)	
90 günlük mortalite				
Var	Var	14 (%66,7)	11 (%100)	0,035
	Yok	7 (%33,3)	0 (%0)	
Yok	Var	33 (%67,3)	20 (%74,1)	0,367
	Yok	16 (%32,7)	7 (%25,9)	
1 yıllık mortalite				
Var	Var	17 (%65,4)	14 (%100)	0,016
	Yok	9 (%34,6)	0 (%0)	
Yok	Var	30 (%68,2)	17 (%70,8)	0,523
	Yok	14 (%31,8)	7 (%29,2)	

Hastaların 30 günlük, 90 günlük ve 1 yıllık mortalite durumlarına göre PA tıkanıklık derecesi ile trombolitik dozlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 37).

Tablo 37: Hastaların 30 Günlük, 90 Günlük ve 1 Yıllık Mortalite Durumlarına Göre Pulmoner Arter Tıkanıklık Derecesi ile Trombolitik İlaç Dozunun Karşılaştırılması

	PA tıkanıklık	Tam doz trombolitik	Yarım doz trombolitik	p
30 günlük mortalite				
Var	> %50	14 (%82,4)	6 (%75)	0,525
	< %50	3 (%17,6)	2 (%25)	
Yok	> %50	44 (%83)	21 (%67,7)	0,09
	< %50	9 (%17)	10 (%32,3)	
90 günlük mortalite				
Var	> %50	17 (%81)	7 (%70)	0,652
	< %50	4 (%19)	3 (%30)	
Yok	> %50	41 (%83,7)	20 (%69)	0,109
	< %50	8 (%16,3)	9 (%31)	
1 yıllık mortalite				
Var	> %50	22 (%84,6)	10 (%71,4)	0,416
	< %50	4 (%15,4)	4 (%28,6)	
Yok	> %50	36 (%81,8)	17 (%68)	0,156
	< %50	8 (%18,2)	8 (%32)	

Hastaların 30 günlük, 90 günlük ve 1 yıllık mortalite durumlarına göre unilateral veya bilateral pulmoner emboli saptanması durumlarının trombolitik dozu ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 38).

Tablo 38: Hastaların 30 Günlük, 90 Günlük ve 1 Yıllık Mortalite Durumlarına Göre Unilateral/ Bilateral Pulmoner Emboli Saptanması ile Trombolitik İlaç Dozunun Karşılaştırılması

	Unilateral/ Bilateral	Tam doz trombolitik	Yarım doz trombolitik	p
30 günlük mortalite				
Var	Bilateral	13 (%76,5)	6 (%75)	0,651
	Unilateral	4 (%23,5)	2 (%25)	
Yok	Bilateral	45 (%84,9)	26 (%83,9)	0,566
	Unilateral	8 (%15,1)	5 (%16,1)	
90 günlük mortalite				
Var	Bilateral	15 (%71,4)	7 (%70)	0,625
	Unilateral	6 (%28,6)	3 (%30)	
Yok	Bilateral	43 (%87,8)	25 (%86,2)	0,551
	Unilateral	6 (%12,2)	4 (%13,8)	
1 yıllık mortalite				
Var	Bilateral	19 (%73,1)	11 (%78,6)	0,508
	Unilateral	7 (%26,9)	3 (%21,4)	
Yok	Bilateral	39 (%88,6)	21 (%84)	0,42
	Unilateral	5 (%11,4)	4 (%16)	

Logistik regresyon analizleri, tanı anındaki hipotansiyon varlığının (OR 5,2, %95 CI 1,48- 18,77; $p= 0,01$), tanı anındaki oksijen ihtiyacının varlığının (OR 16,93, %95 CI 1,86- 153,50; $p= 0,012$), KY varlığının (OR 5,57, %95 CI 1,56- 19,92; $p= 0,008$), KAH varlığının (OR 1,62, %95 CI 0,41- 6,33; $p= 0,485$), RV dilatasyonun varlığının (OR 2,52, %95 CI 0,7- 9,02; $p= 0,155$) ve kardiyak marker pozitifliğinin (OR 2,90, %95 CI 0,41- 20,47; $p= 0,284$) mortalite ile ilişkili prognostik risk faktörleri olduğunu ortaya koymaktadır. Trombolitik tedavi uygulanmış olması ise (OR 0,83, %95 CI 0,019- 0,95; $p= 0,039$) mortalitenin azalacağını öngörmektedir.

5. TARTIŞMA

Akut pulmoner emboli tablosunda antikoagölasyonun mortaliteyi iyileştirdiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Düşük riskli akut PE hastalarında basit antikoagölasyon kararı hızlıca alınabilirken, yüksek riskli (masif) PE'li ağır hastalarda pulmoner emboli kılavuzlarına göre kanama riski kabul edilebilir ise sistemik tromboliz düşünülmelidir. Amerika'da yapılan bir çalışmada trombolitik tedavi uygulamalarının yıllar geçtikte daha sık kullandığı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (110).

Bununla birlikte, parenteral trombolitik tedavinin tek başına antikoagölasyondan daha hızlı pıhtı rezolüsyonuna yol açtığı birçok çalışmada gösterilmesine rağmen sistemik trombolitik tedavinin intrakraniyal kanama gibi ciddi kanamaya yol açabildiği bilinmektedir. Akut PE'de sağ ventrikül disfonksiyonunun yanı sıra anormal biyobelirteçlerin (troponin ve pro- BNP) artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (43- 48). PE kılavuzlarında daha geniş bir spektrumda yer alan orta riskli (submassif) hastalarda ise seçilmiş olgularda tam doz trombolitik yerine yarım doz trombolitik uygulamaları ve katater bazlı trombolitik uygulamaları gündeme gelmiştir. Kültürsay ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada orta- yüksek riskli PE vakalarına yarım doz trombolitik uygulanmış ve tedavi sonrası RV/LV oranında, oksijen saturasyonunda ve tansiyon değerlerinde iyileşme saptandığı belirtilmiştir (111).

Kliniğimizde de çalışma döneminde önerilen trombolitik dozu 100 mg alteplaz olup klinik pratikte bu ilaç bazı durumlarda kar- zarar hesabına dayanarak klinisyen tarafından tam doz (100 mg) yerine yarım doz (50 mg) olarak tercih edildiği görülmektedir.

Yaptığımız bu retrospektif çalışmada tam doz veya yarım doz trombolitik tedavi alan hasta grupları karşılaştırılmış olup yaş ve cinsiyet arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 15). Çıldır ve ark. tarafından yapılan çalışmada yüksek ve orta- yüksek riskli PE olgularının trombolitik tedaviye yanıtı değerlendirilmiş ve farklı dozlarda trombolitik uygulanan hasta popülasyonlarında cinsiyet ve yaş özelliklerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (112).

Çalışmamızda 115 hastanın 60 tanesi (%52,1) kadın idi. Bıkdelli ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde PE tanısı almış 65 yaş ve üzeri hastaların cinsiyet ile risk faktörleri ilişkisinin karşılaştırılması amaçlanmış ve çalışmada %58,2 kadın popülasyonu tespit edilmiştir. Erkeklerde aterosklerotik hastalıklar, kanser ve kronik akciğer hastalığı gibi risk faktörleri daha fazla saptandığı halde uzun süreli hareketsizlik, travma, varis ve hormon replasman tedavilerinin kadınlarda daha sık görülmesinin kadınlarda daha çok PE saptanmasının nedeni olduğu düşünülmüştür (113). Yine Geibel ve ark. tarafından yapılan çalışmada 65 yaş üstü hasta popülasyonunda kadın cinsiyetinde PE riski yüksek saptanmıştır (114). Sharifi ve ark. tarafından yapılan, orta- yüksek riskli PE olgularında yarım doz trombolitik ve DMAH tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada da yaş, cinsiyet ve komorbiditeler arasında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadığı görülmüştür (115).

Yaptığımız bu retrospektif çalışmada hasta grupları arasında klinik bulgular, EKO ve BTPA bulguları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 16 ve 17). Wang ve ark. tarafından farklı dozlarda trombolitik ile tedavi edilen hasta grupları karşılaştırmış ve gruplar arasında yaş, cinsiyet, hipotansiyon, oksijen ihtiyacı ve komorbidite varlığı açısından anlamlı istatistiksel fark olmadığı görülmüştür (5).

Çalışmamızda farklı dozlarda uygulanan trombolitik tedavisi alan hasta grupları arasında D- dimer, troponin, pro- BNP ve CRP değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamış ama tam doz trombolitik uygulanan hasta grubunda pro- BNP değerleri sayısal olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 18). Sharifi ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü prospektif çalışmada DMAH ve yarım doz trombolitik tedavi alan hastalar incelenerek laboratuvar bulguları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadığı belirtilmiştir (110).

Yaptığımız çalışmada farklı dozlarda trombolitik tedavisi uygulanan hasta popülasyonlarında komorbidite açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Mirambeaux ve ark. tarafından yapılan çalışmada orta- yüksek riskli PE tanısı alan hastaların bir kısmı antikoagülan bir kısmı trombolitik ajan ile tedavi edilmiş, reperfüzyon tedavisi uygulanan hastaların yaş ortalaması diğer gruba göre daha düşük ama hipotansiyon varlığı daha yüksek saptanmıştır. Gruplar arasında ise erkek cinsiyet, KKY ve KOAH varlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (116).

Bu çalışmada ayrıca yarım doz veya tam doz trombolitik tedavi uygulanan hasta grupları arasında komplikasyon, reemboli gelişimi ve mortalite farkı olmadığı gözlenmiştir. 30 günlük, 90 günlük ve 1 yıllık mortalite durumları karşılaştırıldığında hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların hiçbirinde intrakraniyal hemoraji saptanmamış olup; gastrointestinal hemoraji ve reemboli açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 20). Wang ve ark. tarafından yapılan ve farklı dozlarda trombolitik tedavi uygulanan olguları karşılaştıran çalışmada gruplar arasında reemboli gelişimi ve mortalite açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (5). Mathew ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde antikoagülan veya sistemik trombolitik tedavi uygulanan orta dereceli PE vakalarının karşılaştırılmasında mortalite açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamış iken sistemik trombolitik uygulanan hasta grubunda intrakraniyal kanamanın istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (117). Su ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde antikoagülasyon veya trombolitik ajan ile tedavi edilen PE vakalarının karşılaştırılmasında trombolitik uygulanan hasta grubunda reemboli gelişimi istatistiksel olarak anlamlı düşük ama majör ve minör kanama oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (118). Zhang ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde, farklı dozlarda trombolitik tedavi uygulanan PE hastaları karşılaştırıldığında standart doz rt-PA alan hastalarda düşük doz alan hasta grubuna göre daha fazla majör kanama saptanmış ancak bu iki grup arasında reemboli gelişimi veya tüm sebeplere bağlı ölüm oranında istatistiksel bir fark saptanmamıştır (119). Chen ve ark. yapmış olduğu bir meta-analizde sistemik trombolizis veya heparin ile tedavi edilen hasta grupları karşılaştırıldığında trombolitik grubunda reemboli gelişiminin istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu, majör kanamalarda istatistiksel açıdan anlamsız majör olmayan kanamalarda ise istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır (120). Chatterjee ve ark. tarafından yapılan meta-analizde orta- yüksek riskli PE olgularının trombolitik veya heparin ile tedavisi sonrası reemboli gelişimi ve tüm nedenlere bağlı mortalite durumlarını incelenmiş ve trombolitik grubunda reemboli ve tüm nedenlere bağlı mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (121). Üzer tarafından yapılan çalışmada yarım doz veya tam doz trombolitik alan orta- yüksek riskli PE vakaları arasında mortalitede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (122). Unat ve ark. tarafından yapılan

çalışmada orta- yüksek riskli PE hastaları DMAH veya düşük doz trombolitik ile tedavi edilmiş ve sonuçta trombolitik grubunda mortalitenin sayısal olarak azaldığı ama istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir (123).

Çalışmamızda farklı dozlarda trombolitik tedavi uygulanan hasta grupları arasında KTEPH gelişimi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 20). Wang ve ark. tarafından yapılan ve farklı dozlardaki litik tedavi uygulanan olguları karşılaştıran çalışmada gruplar arasında KTEPH gelişimi açısından fark saptanmamıştır (5). Barros ve ark. tarafından trombolitik veya antikoagülasyon tedavi uygulanan orta- yüksek riskli PE vakaları 3 yıl boyunca KTEPH açısından takip edilmiş ve hastaların %12,4'ünde KTEPH geliştiği belirtilmiştir. Yaş ve obezite varlığının KTEPH gelişiminde etkili olduğu saptanmıştır (124).

Çalışmamızda yaş ile mortalite arasında anlamlı fark saptanmış ($p = <0,001$) (Tablo 22) ancak cinsiyet ile mortalite arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 23). Mathew ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde sistemik trombolitik veya antikoagülan ile tedavi edilen orta riskli PE vakaları karşılaştırıldığında gruplar arasındaki yaş ve cinsiyet parametrelerinin mortalitede anlamlı farka sebebiyet vermediği görülmüştür (117). Geibel ve ark. tarafından yapılan çalışmada farklı cinsiyetteki akut PE vakaları incelenmiş ve trombolitik tedavi alan erkek popülasyonunda mortalitede anlamlı azalma mevcut iken kadınlarda trombolitik tedavi uygulamasının mortalitede anlamlı azalmaya sebebiyet vermediği saptanmıştır (114). Pribish ve ark. yaptığı çalışmada PE tanısı almış tüm vakalar incelenmiş ve mortalite ile cinsiyet arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (125).

Tanı anında hipotansiyonun mevcut olması mortalitede istatistiksel olarak anlamlı yüksekliğe neden olmuştur ($p = <0,001$) (Tablo 24). Yine tanı anında oksijen ihtiyacı olması mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksekliğe neden olmuştur ($p = <0,001$) (Tablo 25). Yılmaz ve Uzun tarafından yapılan, yarım doz trombolitik veya DMAH tedavisi verilen orta- yüksek PE vakalarının karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada tanı anında yüksek oksijen ihtiyacı olan hastalara yarım doz trombolitik verilmiş olup 7 ve 30 günlük mortalite karşılaştırıldığında DMAH grubunda mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (126).

Çalışmamızda D- dimer değerinin PE vakalarında mortalite ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Her ve ark. tarafından yapılan çalışmada akut PE ve eş zamanlı malignite

tanısı olan hastalarda ise D- dimer yüksekliği mortalite ile ilişkili saptanmıştır (127). Sadece aktif malignitesi olan hastaların incelendiği bu çalışmada, maligniteden dolayı trombüs yükünün daha fazla ve dolayısıyla D- dimer değerinin hastalarda daha yüksek saptanmasından dolayı olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda tanı anında pro- PNP ve/ veya troponin yüksekliği saptanan olgularda mortalite anlamlı yüksek bulunmuş (Tablo 27) ve kardiyak belirteçlerin mortalite için anlamlı bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Konstantinides ve ark. tarafından yapılan çalışmada PE tanısı almış hastalarda troponin yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (128). Emektar ve ark. tarafından 16 hasta ile yapılan retrospektif çalışmada yüksek riskli PE vakalarının mortalite durumları ile troponin değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (129). Santos ve ark. tarafından yapılan çalışmada orta- yüksek riskli PE vakalarında mortalite oranı troponin veya pro- BNP yüksekliği olan hastalarda daha yüksek bulunmuş olup, aynı anda iki kardiyak marker pozitifliği olan hastalarda ise mortalite daha yüksek saptanmıştır (130). Sağcan ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada pro- BNP değerinin mortalite için en iyi öngörücü olduğu belirtilmiştir (131).

CRP değeri mortal seyreden gruplarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (30 gün mortalite $p=0,038$, 90 gün mortalite $p=0,007$, 1 yıllık mortalite $p=0,002$) (Tablo 26). Elshahaat ve ark. tarafından yapılan bir prospektif çalışmada yüksek risk gruplarını tahmin etmede serum biyobelirteçlerinin yeri araştırılmak istenmiş ve yüksek riskli hasta gruplarında CRP değeri anlamlı yüksek saptanmıştır (131). Rodríguez ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada akut venöz tromboemboli saptanan hasta popülasyonunda CRP yüksekliği mortalite ve kanama riski ile yakın ilişkili saptanmıştır (132). Duman ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada akut PE tanısı olan hastaların mortalite durumlarının CRP ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (133). Urfalıoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise akut PE vakalarında CRP değeri 7 günlük mortaliteyi öngörmeye çok güçlü bir biyokimya parametresi olarak bulunmuştur (134).

EKO bulguları olan sağ ventrikül dilatasyonu ve sPAB değeri arasında gruplar arasında farklılık saptanmamış olup tüm hastaların mortalite durumu karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 28 ve 29). RV dilatasyonu olan ve yarım doz trombolitik uygulanmış olan hastalarda ise 90 gün ve 1 yıllık yani

uzun dönem mortalite oranları anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,035$ ve $p=0,016$) (Tablo 36). Çalışmamız retrospektif olduğu ve hastanemizde hızlı yanıt ekipleri olmadığı için EKO değerlendirmesi tanı anından ilk 48 saat içinde yapılmış fakat bir kısmının trombolitik tedavi uygulanmasından sonra değerlendirilmiş olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca EKO değerlendirmesi yapan klinisyenlerin bilgi ve deneyim farklılık göstermektedir. EKO bulguların farklı zaman aralığında ve farklı uygulayıcılar tarafından değerlendirilmiş olmasından kaynaklanan bu durumun 30 gün mortalite ile RV dilatasyonu arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamış olmasına yol açmış olabileceği düşünülmüştür. Shah ve ark. tarafından yapılan çalışmada trombolitik tedavi uygulanan hastalar incelendiğinde 7 gün içinde mortal seyreden veya klinik kötüleşme yaşayan hastaların EKO değerlendirilmesinde sağ kalp dilatasyonu saptanmıştır (135). Bu çalışmada prognostik risk faktörleri araştırıldığında tanı anındaki RV dilatasyonunun (OR 2,52, %95 CI 0,7- 9,02; $p=0,155$) mortalite ile ilişkili prognostik risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Weekes ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada pro- BNP ve RV dilatasyonu varlığının orta- yüksek riskli PE olgularında mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır (136).

Pulmoner arterde yüzde 50'den az veya fazla tıkanıklık saptanması durumu ile tüm hastalarda mortalite arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo 30). Farklı dozda trombolitik tedavi uygulanan hasta gruplarında da pulmoner arterde yüzde 50'den az veya fazla tıkanıklık olması durumunda mortalite açısından karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 37).

Unilateral veya bilateral PE olması kıyaslandığında (Tablo 17) her iki tedavi grubu arasında fark bulunmazken unilateral pulmoner emboli saptanan hastalarda 90 günlük mortalite oranının istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p=0,045$) çıktığı görülmüştür (Tablo 31). Farklı dozlarda trombolitik uygulanan hasta gruplarına bakıldığında, iki grup arasında unilateral veya bilateral PE olgularında mortalitede anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 38). Unilateral PE olan olgularda mortalitenin daha yüksek olması tama yakın tıkanıklık olması ya da rekanalize olmayan trombüs yükü ile kısmen açıklanabilir.

Literatürde trombolitik tedavinin görüntüleme yöntemlerindeki bulgularına etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Levine ve ark. tarafından yapılan çalışmada kateter ile alteplaz veya placebo uygulanan olgularının 24. saatinde

çekilen sintigrafide perfüzyon defektlerinde trombolitik grubunda diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır (137). Goldhaber ve ark. tarafından farklı sürelerde verilen alteplaz tedavisi karşılaştırılmak istenmiş ve akut PE vakalarının bir grubuna bolus alteplaz (maksimum 50 mg alteplaz, 15 dakikada) diğer grubuna 2 saatlik alteplaz tedavisi uygulanmış. Tedavi sonrası tüm hastalara tedavinin 20-28. saatinde perfüzyon sintigrafisi çekilmiş ve tedavi gruplarının arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (138). Ata ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde eyer tarzı PE saptanan vakalar derlenmiş ve kadın cinsiyetin, KBY varlığının ve hipokseminin mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Olguların yaklaşık %18'ine sistemik trombolitik kullanılmış ve bu durumun mortaliteyi azalttığı ortaya konmuştur (139).

Charlson Komorbidite İndeksi yüksek olan hastalarda 30 günlük ($p=0,008$), 90 günlük ($p= <0,001$) ve 1 yıllık ($p= <0,001$) mortalite oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (Tablo 33). Hastalıklar tek tek incelendiğinde KOAH, DM, KBY, aktif malignite ve SVH hastalıklarının varlığı ile mortalite arasında anlamlı fark saptanmamış, ancak KKY ve KAH varlığında mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (KAH için 30 gün $p= 0,012$, 90 gün $p= 0,018$, 1 yıl $p= 0,044$) (KKY için 30 gün $p= 0,058$, 90 gün $p= 0,005$, 1 yıl $p= 0,002$) (Tablo 34 ve 35). KAH tanılı hastalarda tromboz yükünün fazla olmasından dolayı mortalite yüksekliği olduğu kanısına varılmıştır. Kiser ve ark. tarafından yapılan, farklı dozlarda trombolitik verilen hasta gruplarının karşılaştırılmasında yüksek doz trombolitik verilen hasta gruplarında komorbiditeler arasında sadece KOAH anlamlı yüksek çıkmış olup mortaliteye etkisi saptanmamıştır (140). Mathew ve ark. tarafından yapılan meta-analizde sistemik trombolitik veya antikoagülasyon verilen hasta gruplarında kanser varlığı araştırılmış ve kanser varlığını mortaliteye etki etmediği saptanmıştır (117). Surgit ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yarım doz trombolitik ve UFH alan hasta grupları karşılaştırılmış ve mortalite ile KOAH, DM, HT arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (141). Gök ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada ise orta- yüksek riskli PE vakalarının KKY ve demans varlığı 30 günlük mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (142).

Çalışmamızda tanı anında hipotansiyon ve oksijen ihtiyacı varlığı, KAH ve KKY tanısı varlığı ile RV dilatasyonu varlığı mortaliteyi etkileyen bağımsız değişkenler olarak saptanmıştır. İpek ve ark. yaptıkları çalışmada DMAH ve trombolitik tedavi almış olan hastaların mortalitesini öngörmeye trombolitik verilmesi ve hipotansiyon varlığı bağımsız faktörler olarak saptanmıştır (143).

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar söz konusudur. Çalışmanın retrospektif olmasından dolayı hastaların bilgilerine ulaşılmasında kısmi güçlük yaşanmıştır. Çalışmaya alınan olguların laboratuvar parametrelerinde ve görüntüleme modalitelerinde veri eksikliği kabul edilebilir olmakla birlikte özellikle EKO tetkikinin zamanlamasının her vakada aynı olmaması sonuçların değerlendirilmesini zorlaştırmıştır. Hasta sayılarının az olması ve gruplar arasında normal dağılım göstermemesi de diğer zorluklar arasında sayılabilir. Ayrıca çalışmanın tek merkezli olması da sonuçların genellenmesini sınırlandırmaktadır. Kurumumuzda akut PE için hızlı yanıt ekipleri bulunmamakla birlikte bölümdeki klinisyenlerin güncel ulusal ve uluslararası rehberleri takip ederek hastalara verilecek trombolitik tedavi dozuna karar verilmesinde bireysel yaklaşım izledikleri değerlendirilmiştir. Ancak bununla birlikte her iki grup arasında mortalite ve komplikasyonlar açısından fark olmaması kliniğimizdeki klinisyenlerin bireysel yaklaşımlarının optimal olduğunu düşündürmüştür.

Vaka sayısının daha fazla olduğu, farklı dozlardaki trombolitik tedavilerinin etkinliğini ve yan etkilerini inceleyecek daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Pulmoner emboli tanısı almış ve reperfüzyon tedavi endikasyonu olan hastaların tam doz veya yarım doz trombolitik ilaç verilmesi kararında hastalar arasında istatistiksel olarak yaş, cinsiyet, tanıda oksijen ihtiyacı veya hipotansiyon varlığı, laboratuvar parametreleri, BTPA ve EKO bulguları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
2. Yüksek riskli ve orta- yüksek riskli pulmoner emboli tanısıyla trombolitik tedavi uygulanan hastaların CRP değerleri mortalite ile ilişkili bulunmuş, ayrıca pro- BNP ve/ veya troponin değerinin yüksek olması prognostik bir faktör olarak değerlendirilmiştir.
3. KAH ve KKY tanılı hastaların mortalitesi diğer gruplara göre prognostik değeri olan komorbiditeler olarak değerlendirilmiştir.
4. İleri yaş, tanı anında hipotansiyon varlığı ve oksijen ihtiyacının olması mortalite riskini arttırdığından ve mortalite ilk günlerde daha sık görüldüğünden yüksek riskli hasta popülasyonunun yönetiminde hızlı ve etkin karar verilmesi önem arz etmektedir.
5. RV dilatasyonu olan ve yarım doz trombolitik uygulanmış olan hastalarda uzun dönem mortalite oranı anlamlı yüksek saptanmıştır ve önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Özellikle sağ kalp boşluklarının dilatasyonu saptandığında tam doz trombolitik verilmesi önerilebilir.
6. Trombolitik tedavinin farklı doz uygulamalarında komorbidite ve yan etki gelişimi açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Düşük doz trombolitik uzun vadede komorbidite gelişmesine sebep olmadığı gibi tam doz trombolitik de kanama riskini istatistiksel olarak anlamlı yükseltmemiştir.
7. Kurumumuzda akut PE için hızlı yanıt ekipleri bulunmamakla birlikte ünitemizdeki klinisyenlerin kılavuz temelli yaklaşımları ile tam veya yarım doz trombolitik uygulanan hastalarda mortalite ve komplikasyonlar açısından fark yaratmaması kliniğimizdeki klinisyenlerin bireysel yaklaşımlarının optimal olduğunu düşündürmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Martinez Licha CR, McCurdy CM, Maldonado SM, Lee LS. Current Management of Acute Pulmonary Embolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Apr 20;26(2):65-71.
2. Rali PM, Criner GJ. Submassive Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):588-598.
3. Howard L. Acute pulmonary embolism. *Clin Med (Lond)*. 2019 May;19(3):243-247. doi: 10.7861/clinmedicine.19-3-247. Erratum in: *Clin Med (Lond)*. 2019 Jul;19(4):359.
4. Khandait H, Harkut P, Khandait V, Bang V. Acute pulmonary embolism: Diagnosis and management. *Indian Heart J*. 2023 Sep-Oct;75(5):335-342.
5. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, et al. China Venous Thromboembolism (VTE) Study Group. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*. 2010 Feb;137(2):254-62.
6. Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Tripathi N, Horowitz JM. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin Intervent Radiol*. 2018 Jun;35(2):92-98.
7. Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2023 Apr;20(4):248-262.
8. Shah IK, Merfeld JM, Chun J, Tak T. Pathophysiology and Management of Pulmonary Embolism. *Int J Angiol*. 2022 Sep 23;31(3):143-149.
9. Nakos G, Kitsioulis EI, Lekka ME. Bronchoalveolar lavage alterations in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Nov;158(5 Pt 1):1504-10.
10. Vyas V, Sankari A, Goyal A. Acute Pulmonary Embolism. 2024 Feb 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
11. Morrone D, Morrone V. Acute Pulmonary Embolism: Focus on the Clinical Picture. *Korean Circ J*. 2018 May;48(5):365-381.

12. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Mar;159(3):864-71.
13. Stein PD, Willis PW 3rd, DeMets DL. History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease. *Am J Cardiol*. 1981 Feb;47(2):218-23.
14. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000 Aug;21(16):1301-36.
15. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2005 May;25(5):843-8.
16. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2015 Oct;22(10):1127-37.
17. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010 May;8(5):957-70.
18. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000 Mar;83(3):416-20.
19. National Clinical Guideline Centre (UK). Venous Thromboembolic Diseases: The Management of Venous Thromboembolic Diseases and the Role of Thrombophilia Testing [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2012 Jun.
20. Douma RA, Tan M, Schutgens RE, Bates SM, Perrier A, Legnani C, Biesma DH, et al. Using an age-dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. *Haematologica*. 2012 Oct;97(10):1507-13. doi: 10.3324/haematol.2011.060657. Epub 2012 Apr 17.
21. Lee AY, Ginsberg JS. The role of D-dimer in the diagnosis of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med*. 1997 Jul;3(4):275-9.

22. Schulman S, Konstantinides S, Hu Y, Tang LV. Venous Thromboembolic Diseases: Diagnosis, Management and Thrombophilia Testing: Observations on NICE Guideline [NG158]. *Thromb Haemost.* 2020 Aug;120(8):1143-1146.
23. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, 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 Aug;8(8):1716-22.
24. Zantonelli G, Cozzi D, Bindi A, Cavigli E, Moroni C, Luvarà S, et al. Acute Pulmonary Embolism: Prognostic Role of Computed Tomography Pulmonary Angiography (CTPA). *Tomography.* 2022 Feb 14;8(1):529-539.
25. Im DJ, Hur J, Han KH, Lee HJ, Kim YJ, Kwon W, et al. Acute Pulmonary Embolism: Retrospective Cohort Study of the Predictive Value of Perfusion Defect Volume Measured With Dual-Energy CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Nov;209(5):1015-1022.
26. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, von der Recke P, Petersen CL, Kristoffersen US, et al. Comparison of V/Q SPECT and planar V/Q lung scintigraphy in diagnosing acute pulmonary embolism. *Nucl Med Commun.* 2010 Jan;31(1):82-6.
27. Mattsson S, Johansson L, Leide Svegborn S, Liniecki J, Noßke D, Riklund KÅ, et al. ICRP. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. *Ann ICRP.* 2015 Jul;44(2 Suppl):7-321.
28. Kumar N, Xie K, Mar W, Anderson TM, Carney B, Mehta N, et al. Software-Based Hybrid Perfusion SPECT/CT Provides Diagnostic Accuracy When Other Pulmonary Embolism Imaging Is Indeterminate. *Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Dec;49(4):303-11.
29. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barré O, Bruckert F, Joseph T, et al. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology.* 2000 Nov;217(2):447-55.
30. Yazdani M, Lau CT, Lempel JK, Yadav R, El-Sherief AH, Azok JT, et al. Historical Evolution of Imaging Techniques for the Evaluation of Pulmonary Embolism. *Radiographics.* 2015 Jul-Aug;35(4):1245-62.

31. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost*. 2012 May;10(5):743-50.
32. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. PIOPED III (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis III) Investigators. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010 Apr 6;152(7):434-43, W142-3.
33. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000 Jun 20;101(24):2817-22.
34. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2003 May;21(3):180-3.
35. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Sep;29(9):907-13.
36. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*. 2005 Jul 30;331(7511):259.
37. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin-Smith J, Bibi S, et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2014 Jan;63(1):16-24.
38. Weg JG, Froehlich JB. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998 Feb 1;128(3):243; author reply 244-5.

39. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Rutschmann O, 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 Apr 19;371(9621):1343-52.
40. Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016 Sep;14(9):1765-72.
41. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Lamorte A, Grifoni S, Vanni S. Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med*. 2018 Jun;13(4):567-574.
42. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzyński M, Kurnicka K, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Jun;7(6):553-60.
43. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(2):R103.
44. Côté B, Jiménez D, Planquette B, Roche A, Marey J, Pastré J, et al. Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with low-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2017 Dec 14;50(6):1701611.
45. Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, et al. Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med*. 2015 Jul;128(7):747-59.e2.
46. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007 Jul 24;116(4):427-33.
47. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW Jr, Haghi D, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2012 Apr;39(4):919-26.
48. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 15;178(4):425-30.

49. Vanni S, Nazerian P, Bova C, Bondi E, Morello F, Pepe G, 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 Aug;12(5):657-665.
50. Kostrubiec M, Plywaczewska M, Jiménez D, Lankeit M, Ciurzynski M, Konstantinides S, et al. The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism-A Multi-Centre Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2019 Jan;119(1):140-148.
51. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Dzikowska-Diduch O, Wojciechowski A, Garlińska M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart*. 2012 Aug;98(16):1221-8.
52. Zhou XY, Chen HL, Ni SS. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017 Jan 15;227:251-256.
53. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1998 May 19;97(19):1946-51.
54. Lyhne MD, Hansen JV, Dragsbæk SJ, Mortensen CS, Nielsen-Kudsk JE, Andersen A. Oxygen Therapy Lowers Right Ventricular Afterload in Experimental Acute Pulmonary Embolism. *Crit Care Med*. 2021 Sep 1;49(9):e891-e901.
55. Huang CC, Lan HM, Li CJ, Lee TH, Chen WL, Lei WY, et al. Use High-Flow Nasal Cannula for Acute Respiratory Failure Patients in the Emergency Department: A Meta-Analysis Study. *Emerg Med Int*. 2019 Oct 13;2019:2130935.
56. Pérez-Nieto OR, Gómez-Oropeza I, Quintero-Leyra A, Kammar-García A, Zamarrón-López ÉI, Soto-Estrada M, et al. Hemodynamic and respiratory support in pulmonary embolism: a narrative review. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jun 2;10:1123793.

57. Yamamoto T. Management of patients with high-risk pulmonary embolism: a narrative review. *J Intensive Care*. 2018 Mar 2;6:16.
58. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med*. 1999 Mar;27(3):540-4.
59. Ventetuolo CE, Klinger JR. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Jun;11(5):811-22.
60. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med*. 1985 Dec;13(12):1009-12.
61. Davies MG, Hart JP. Current status of ECMO for massive pulmonary embolism. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Dec 21;10:1298686.
62. Boey JJE, Dhundi U, Ling RR, Chiew JK, Fong NC, Chen Y, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 Dec 22;13(1):64.
63. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543-603.
64. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, 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 Jun;44(6):994-1002.
65. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD001100.
66. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014 Sep 18;124(12):1968-75.

67. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12(3):320-8.
68. Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, Breithardt G, Echterhoff HH, Gerß J, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation.* 2023 Jan 24;147(4):296-309.
69. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan;41(1):187-205.
70. Dalla-Volta S, Palla A, Santolucando A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Sep;20(3):520-6.
71. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet.* 1993 Feb 27;341(8844):507-11.
72. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, et al. TIPS Study Group. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010 Mar;125(3):e82-6.
73. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1997 Jul 15;80(2):184-8.
74. Russo D, Massaro G, Sangiorgi GM. Successful percutaneous catheter-directed treatment of high-risk pulmonary embolism: a case report. *AME Case Rep.* 2023 Jan 16;7:5.
75. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation.* 2014 Jan 28;129(4):479-86.

76. Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J. 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 Mar;155(3):1084-1090.e12.
77. Prepic Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005 Jul 19;112(3):416-22.
78. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Hestia Study Investigators. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost*. 2011 Aug;9(8):1500-7.
79. Hendriks SV, Bavalua R, van Bommel T, Bistervels IM, Eijsvogel M, Faber LM, et al. YEARS investigators. Current practice patterns of outpatient management of acute pulmonary embolism: A post-hoc analysis of the YEARS study. *Thromb Res*. 2020 Sep;193:60-65.
80. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*. 2010 Dec 11;376(9757):2032-9.
81. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 27;160(6):769-74.
82. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2007 Dec 4;147(11):766-74.
83. Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *BMJ*. 2020 Aug 5;370:m2177.
84. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Clifford T, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Aug 30;347:f5133.
85. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003 Dec 2;139(11):893-900.

86. Hvas AM, Favaloro EJ, Hellfritsch M. Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Hematol*. 2021 Apr;14(4):335-346.
87. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med*. 2020 Apr;25(2):160-173.
88. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017 May 25;129(21):2864-2872.
89. Hamadi R, Sakr F, Aridi H, Alameddine Z, Dimachkie R, Assaad M, Asmar S, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Chronic Hemodialysis Patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2023 Jan-Dec;29:10760296231177993. 90. Agnelli, G., et al., Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. 2003. 139(1): p. 19-25.
91. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med*. 1998 Apr;104(4):332-8.
92. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Einstein Choice Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017 Mar 30;376(13):1211-1222.
93. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330-1393.
94. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006 Oct;12(4):389-96.

95. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10;349(2):146-53.
96. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2017-2023.
97. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res*. 2015 Sep;136(3):582-9.
98. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Feb 6;336(6):393-8.
99. Parunov LA, Soshitova NP, Ovanesov MV, Panteleev MA, Serebriyskiy II. Epidemiology of venous thromboembolism (VTE) associated with pregnancy. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015 Sep;105(3):167-84.
100. Lao TT. Pulmonary embolism in pregnancy and the puerperium. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022 Dec;85(Pt A):96-106.
101. Maughan BC, Marin M, Han J, Gibbins KJ, Brixey AG, Caughey AB, Kline JA, Jarman AF. Venous Thromboembolism During Pregnancy and the Postpartum Period: Risk Factors, Diagnostic Testing, and Treatment. *Obstet Gynecol Surv*. 2022 Jul;77(7):433-444.
102. van Mens TE, Scheres LJ, de Jong PG, Leeftang MM, Nijkeuter M, Middeldorp S. Imaging for the exclusion of pulmonary embolism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 26;1(1):CD011053.

103. Elgendy IY, Fogerty A, Blanco-Molina Á, Rosa V, Schellong S, Skride A, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Women Presenting with Venous Thromboembolism during Pregnancy and Postpartum Period: Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2020 Oct;120(10):1454-1462.
104. Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H, Jastrow N, Righini M, Blondon M. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2017 Oct;15(10):1942-1950.
105. Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016 Aug;14(8):1673-6.
106. Alonso-Martínez JL, Annicchero-Sánchez FJ, Urbieto-Echezarreta MA. The post-pulmonary embolism (Post-PE syndrome). *Eur J Intern Med.* 2020 Jun;76:127-129.
107. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D92-9.
108. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1993 Mar;103(3):685-92.
109. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
110. Stein PD, Matta F, Hughes PG, Hughes MJ. Nineteen-Year Trends in Mortality of Patients Hospitalized in the United States with High-Risk Pulmonary Embolism. *Am J Med.* 2021 Oct;134(10):1260-1264.
111. Kultursay B, Keskin B, Sekban A, Hakgor A, Tokgoz HC, Tanyeri S, et al. Efficacy and safety of reduced-dose and slow-infusion intravenous alteplase regimen in patients with acute pulmonary embolism at intermediate-high-risk. *European Heart Journal.* 2024 oct;45(1)
112. Çıldır H, Aksay E, Şancı E, Bayram B, Çolak N, Sevinç C. Short-term effects of fibrinolytic therapy on the hemodynamic parameters of patients with intermediate- and high-risk pulmonary embolism. *Clin Exp Emerg Med.* 2022 Mar;9(1):47-53.

113. Bikdeli B, Muriel A, Wang Y, Piazza G, Khairani CD, Rosovsky RP, et al. RIETE Investigators. Sex-Related Differences in Patient Characteristics, Risk Factors, and Symptomatology in Older Adults with Pulmonary Embolism: Findings from the SERIOUS-PE Study. *Semin Thromb Hemost.* 2023 Oct;49(7):725-735.
114. Geibel A, Olschewski M, Zehender M, Wilsch M, Odening K, Heinrich F, et al. Possible gender-related differences in the risk-to-benefit ratio of thrombolysis for acute submassive pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2007 Jan 1;99(1):103-7.
115. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M; "MOPETT" Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol.* 2013 Jan 15;111(2):273-7.
116. Mirambeaux R, León F, Bikdeli B, Morillo R, Barrios D, Mercedes E, et al. Intermediate-High Risk Pulmonary Embolism. *TH Open.* 2019 Dec 4;3(4):e356-e363.
117. Mathew D, Seelam S, Bumrah K, Sherif A, Shrestha U. Systemic thrombolysis with newer thrombolytics vs anticoagulation in acute intermediate risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023 Sep 29;23(1):482.
118. Su Y, Zou D, Liu Y, Wen C, Zhang X. Anticoagulant Impact on Clinical Outcomes of Pulmonary Embolism Compared With Thrombolytic Therapy; Meta-Analysis. *Clin Cardiol.* 2024 Sep;47(9):e70016.
119. Zhang Z, Zhai ZG, Liang LR, Liu FF, Yang YH, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2014 Mar;133(3):357-63.
120. Chen H, Ren C, Chen H. Thrombolysis versus anticoagulation for the initial treatment of moderate pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Respir Care.* 2014 Dec;59(12):1880-7.
121. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, Kumbhani DJ, Mukherjee D, Jaff MR, Giri J. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA.* 2014 Jun 18;311(23):2414-21.

122. Üzer F, Evaluation of patients diagnosed with intermediate -high risk pulmonary thromboembolism. *Kastamonu Medical Journal*. 2023. 3(1)37-40
123. Unat ÖS, Korkmaz P, Cıkoğlu A, Can Ö, Soydan E, Bayraktaroğlu S, et al. Half Dose Alteplase or Low Molecular Weight Heparin in Pulmonary Embolism with Intermediate-High risk: Real life Study at Tertiary Hospital. *Research Square*. 2024 Feb13, 3466076
124. Barros A, Baptista R, Nogueira A, Jorge E, Teixeira R, Castro G, et al Predictors of pulmonary hypertension after intermediate-to-high risk pulmonary embolism. *Rev Port Cardiol*. 2013 Nov;32(11):857-64. English, Portuguese.
125. Pribish AM, Beyer SE, Krawisz AK, Weinberg I, Carroll BJ, Secemsky EA. Sex differences in presentation, management, and outcomes among patients hospitalized with acute pulmonary embolism. *Vasc Med*. 2020 Dec;25(6):541-548.
126. Yilmaz ES, Uzun O. Low-dose thrombolysis for submassive pulmonary embolism. *J Investig Med*. 2021 Dec;69(8):1439-1446.
127. Her EJ, Kwon H, Chae B, Kim YJ, Lee YS. High D-dimer is a predictor for short-term mortality in patients with active cancer and acute pulmonary embolism. *Signa Vitae*. 2021;17(5):58
128. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2002 Sep 3;106(10):1263-8.
129. Emektar E, Dağar S, Uzunosmanoğlu H, Çevik Y. Analysis of patients with pulmonary thromboembolism who received thrombolytic therapy in the emergency department. *Eurasian j Crit Care*. 2021;3(3):87-91.
130. Santos AR, Freitas P, Ferreira J, Oliveira A, Gonçalves M, Faria D, et al. Risk stratification in normotensive acute pulmonary embolism patients: focus on the intermediate-high risk subgroup. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020 Jun;9(4):279-285.
131. Sagcan G, Dogan Z, Uzun H, Cuhadaroglu C, Okumus G, Arseven O. Impact of Promising Biomarkers on Severity and Outcome of Acute Pulmonary Embolism. *Int J Gen Med*. 2023 Aug 2;16:3301-3309.

132. Elshahaat HA, Zayed NE, Ateya MA, Safwat M, El Hawary AT, Abozaid MN. Role of serum biomarkers in predicting management strategies for acute pulmonary embolism. *Heliyon*. 2023 Oct 17;9(11):e21068.
133. Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F, Marcelo-Ayala A, Fernández-Carracedo E, Cuenca-Zarzuela A, Gómez-Morales et al. C-reactive protein level predicts 30-day mortality and bleeding in patients with venous thromboembolism: A prospective single-center study. *Med Clin (Barc)*. 2020 Jul 24;155(2):51-56. English, Spanish.
134. Duman D, Sonkaya E, Yıldırım E, Gıdık E, Tanülkü U, Saltürk C, et al. Association of Inflammatory Markers with Mortality in Patients Hospitalized with Non-massive Pulmonary Embolism. *Turk Thorac J*. 2021 Jan;22(1):24-30.
135. Urfalioglu AB, Altug E, Cinar H, Aksay E, Yesiloglu O, Cakir A, et al. D-dimer/high sensitive troponin I ratio is useful in predicting in-hospital mortality in pulmonary embolism patients. *Ir J Med Sci*. 2024 Jul 30.
136. Shah S, Ogbonna AV, Nance J, Gregoski MJ, Tedford R, Ramu B, et al. A Multimodality Imaging Approach to Defining Risk in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *J Am Soc Echocardiogr*. 2023 Sep;36(9):933-940.
137. Weekes AJ, Fraga DN, Belyshev V, Bost W, Gardner CA, O'Connell NS. Intermediate-risk pulmonary embolism: echocardiography predictors of clinical deterioration. *Crit Care*. 2022 Jun 4;26(1):160.
138. Levine M, Hirsh J, Weitz J, Cruickshank M, Neemeh J, Turpie AG, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1990 Dec;98(6):1473-9.
139. Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international multicenter randomized trial. The Bolus Alteplase Pulmonary Embolism Group. *Chest*. 1994 Sep;106(3):718-24.
140. Ata F, Ibrahim WH, Choudry H, Shams A, Arshad A, Younas HW, et al. Optimal management, prevalence, and clinical behavior of saddle pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2022 Sep;217:86-95.

141. Kiser TH, Burnham EL, Clark B, Ho PM, Allen RR, Moss M, et al. Half-Dose Versus Full-Dose Alteplase for Treatment of Pulmonary Embolism. *Crit Care Med*. 2018 Oct;46(10):1617-1625.
142. Surgit O, Güner A, Türkmen İ, Kahraman S, Serbest NG, Güner EG, et al. Low-dose thrombolytic therapy versus unfractionated heparin in patients with intermediate-high risk pulmonary embolism. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2023 Jun;29(6):677-684.
143. Gök G, Karadağ M, Çınar T, Nurkalem Z, Duman D. In-hospital and short-term predictors of mortality in patients with intermediate-high risk pulmonary embolism. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2020;12(4):321-327.
144. İpek G, Karataş MB, Onuk T, Güngör B, Yüzbaş B, Keskin M, et al. Effectiveness and safety of thrombolytic therapy in elderly patients with pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 Nov;40(4):424-9.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 08/02/2023
TOPLANTI NO : 2023/03

KARARLAR :

- 12- Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Müge Meltem TOR'un sorumluluğunda yürütülecek olan "Yüksek Risk Ve Orta- Yüksek Riskli Pulmoner Emboli Olgularında Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörlerin Retrospektif Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I / G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı