T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

PULMONER TROMBOEMBOLİ TEDAVİSİNİN TAMAMLANMASI KARARINDA BT TORAKS ANJİO GEREKLİLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Eda ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ömer ARAZ

ERZURUM-2021

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ iv

ŞEKİLLER DİZİNİ vi

GRAFİKLER DİZİNİ vii

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ viii

TEŞEKKÜR x

ÖZET xi

ABSTRACT xiii

1.GİRİŞ VE AMAÇ 15

2.GENEL BİLGİLER 17

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji 17

2.2.Etyopatogenez 18

2.3.Risk Faktörleri 19

2.4.Tanı 21

2.4.1.Klinik 21

2.4.2. Laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemleri 25

2.5. PTE Şiddeti ve Erken Ölüm Riskinin Değerlendirilmesi 30

2.6.Tanı Algoritmaları 33

2.7. Tedavi araçları 35

2.7.1. Hemodinami ve Solunum Desteği 35

2.7.2. İlk Antikoagülasyon 36

2.7.3. Reperfüzyon Tedavisi 38

2.7.4. Vena Cava Filtreleri 40

2.8. Tedavi Stratejileri 40

2.9. PTE Tedavi Sonrası Takip Stratejisi 43

3. MATERYAL VE METOD 47

3.1. Çalışma Dizaynı 47

3.2. Çalışma Popülasyonu 47

3.3. Takip Parametreleri 47

4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ 49

5.BULGULAR 50

6.TARTIŞMA 61

7.SONUÇ 68

8.KAYNAKLAR 69

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. VTE risk faktörleri 20

Tablo 2. PTE'de en sık görülen semptom ve bulgular 22

Tablo 3. Wells skorlaması 23

Tablo 4. Modifiye Geneva skorlaması 24

Tablo 5. PE dışlama kriterleri 25

Tablo 6. Bova skoru 30

Tablo 7. FAST skoru 31

Tablo 8. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli severity indeks (PESI) 32

Tablo 9. PE şiddeti ve erken mortalite riskinin sınıflandırılması 33

Tablo 10. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları 39

Tablo 11. Uzun süreli rekürrens riskine göre VTE risk faktörlerinin sınıflandırılması 42

Tablo 12. Ekokardiyografik olarak PHT olasılıkları 43

Tablo 13. PHT şüphesinde triküspit yetersizlik hızına ek olarak kullanılan ekokardiyografik bulgular 44

Tablo 14. KTEPH yatkınlığa sebep olabilen risk faktörleri 45

Tablo 15. Verilerin Analizi 51

Tablo 16. Tanı anındaki risk faktörlerinin analizi 52

Tablo 17. PTE risk faktörleri ile tedavi sonlandırma öncesi çekilen BTPA'ların karşılaştırmasının istatistiksel analizleri 53

Tablo 18. Tedavi sonlandırma öncesi çekilen BTPA'larıntakip parametreleri ile yapılan karşılaştırmaların istatistiksel analizleri 54

Tablo 19. Komorbiditeler ve tedavi sonlandırma öncesinde EKO ile değerlendirilen PAB istatistiksel olarak karşılaştırılması 56

Tablo 20. Kruskal-Wallis Bonferroni testi (Anlamlılığın sebepleri) 59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. PE Patofizyolojisi 19

Şekil 2. Hemodinamik instabilitesi bulunan PE şüpheli hastaya yaklaşım 34

Şekil 3. Hemodinamik instabilitesi olmayan PE şüpheli hastaya yaklaşım 35

Şekil 4. Akut PTE takip ve uzun dönem sekel açısından değerlendirme algoritması. 46

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. EKO ile değerlendirilen PAB ve tedavi sonuçlandırılması öncesi çekilen BTPA karşılaştırması. 55

Grafik 2. BTPA ile açıklanamayan PAB yüksekliği olan hastaların komorbidite dağılımı..... 57

Grafik 3. D dimer ve tedavi sonlandırması öncesinde çekilen BTPA karşılaştırması 58

Grafik 4. Dispne şikayeti ve tedavi sonlandırma öncesi çekilen BTPA karşılaştırması 58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

PTE : Pulmoner tromboemboli

BTPA : Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjıografi

EKO : Ekokardiyografi

DVT : Derin venöz tromboz

VTE : Venöz tromboembolizm

DMAH : Düşük molekül ağırlıklı heparin

PE : Pulmoner emboli

PVD : Pulmoner vasküler direnç

PAAG : Posteroanterior akciğer grafisi

EKG : Elektrokardiyografi

AF : Atrial fibrilasyon

AKG : Arter kan gazı

ELISA : Enzim-linked ımmunosorbent assay

H-FABP : Hearth-type fatty acidbinding protein

BNP : Brain natrıuretik peptit

NT : N terminal

V/Q : Ventilasyon/Perfüzyon

MRA : Manyetik rezonans anjıografi

TTE : Trans torasik ekokardiyografi

TAPSE : Tricuspic annulus plane systolic excursion

PABs : Sistolik pulmoner arteryel basınç

USG : Ultrasonografi

PESI : Pulmoner emboly severity ındeks

AKS : Akut koroner sendrom

NIMV : Noninvaziv mekanik ventilasyon

IMV : Invaziv mekanik ventilasyon

SC : Subcutan

IV : İntravenöz

UFH : Unfraksiyone heparin

YOAK : Yeni oral antikoagülanlar

VKA : Vitamin K antagonistleri

INR : Internatıonal normalized ratio

PAB : Pulmoner arter basıncı

rtPA : Recombinant tissue-type plazmınogen actıvator

KTEPH : Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

PHT : Pulmoner hipertansiyon

ERS : European respıratory socıety

OKS : Oral kontraseptif

KOAH : Kronik obstruktif akciğer hastalığı

KY : Kalp yetmezliği

OSAS : Obstruktif uyku apne sendromu

NYHA : New York Hearth Association Functional

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime katkıda bulunan, tecrübe ve bilgilerini aktaran, her zaman desteklerini hissettiğim değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Leyla SAĞLAM başta olmak üzere kıymetli hocalarım Prof. Dr. Mehmet MERAL, Prof. Dr. Metin AKGÜN, Prof. Dr. Elif YILMAZEL UÇAR ve Dr. Öğretim üyesi Buğra KERGET'e, tezimin konusunun belirlenmesinden yazılmasına kadar her aşamada, bilgi ve deneyimi ile yol gösteren, ilgisini ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Ömer ARAZ'a, birlikte çalışmaktan zevk aldığım değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, servis poliklinik ve yoğun bakımda görevli hemşire, personel ve sekreterlerimize, eksikliğini her zaman hissettiğimiz rahmetli babama, eğitimim boyunca desteklerinin hiçbir zaman esirgemeyen annem, kardeşlerim ve eşime, hayatımızın son iki yılına ve bundan sonrasına renk katmakta olan biricik oğlumuz Cemal Asaf'a sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Eda ÇELİK

ÖZET

PULMONER TROMBOEMBOLİ TEDAVİSİNİN TAMAMLANMASINDA BT TORAKS ANJIOGRAFİ GEREKLİLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Akut pulmoner tromboemboli (PTE) tedavi sonlandırma sırasında ve sonrasında meydana gelebilecek uzun dönem komplikasyonları sebebiyle yaşam kalitesini düşüren önemli morbidite ve mortalite sebeplerindendir. Bu çalışmada tedavi sonlandırma öncesi hastaların bu komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjıografi (BTPA) görüntülemesi gerekliliğinin tespitini amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma retrospektif özellikte olup, Atatürk Üniveristesi Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne Ocak 2015 ve Eylül 2019 tarihleri arasında akut PTE tanısı ile en az 3 ay antikoagülan tedavi alan ve tedavi sonlandırması için başvuran 18 yaş üzeri 116 hastanın taraması yapılmıştır. Tanı ve tedavi sonrasında hastaların BTPA, Ekokardiyografi (EKO), bilateral alt ekstremite renkli doppler ultrasonografi, d dimer, dispne sorgulaması verileri, predispozan faktör bilgileri, yaş, cinsiyet, kullanılan antikoagülan ajan, tedavi süresi, tanı sırasında trombolitik tedavi uygulanmasına dair bilgiler kaydedildi. Veriler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamızda tedavi sonrası çekilen BTPA sonucunda 73 hastada trombüs rezolüsyonu olduğu belirlendi. 15 hastada kronik trombüs, 28 hastada ise rezidü trombüs tespit edildi. Rezidü trombüs lokalizasyonuna göre hastalar ana pulmoner arterde trombüs (n=6), lober pulmoner arterde trombüs (n=3)ve segmental pulmoner arterde trombüs (n=19) olarak gruplandırıldı. Tedavi sonlandırma öncesinde bakılan d dimer seviyesi 47 hastada 500 ug/L'in üzerinde idi ve kontrol BTPA ile değerlendirilen trombüs özellikleri ile d dimer seviyeleri arasında anlamlı ilişki tespit edildi (p=0.001). Özellikle ana ve lober pulmoner arterde rezidü trombüs varlığı ile yüksek d dimer seviyerleri arasındaki ilişkisi istatistiksel olarak belirgin idi. Bununla birlikte dispne şikayeti devam eden hasta sayısı 55 idi ve dispne şikayeti ile kontrol BTPA'larda rezidü trombüs ve kronik trombüs gelişimi izlenen hastalar arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p=0.005). Hastaların tedavi sonlandırma öncesinde EKO ile değerlendirilen PAB ölçümlerinde 72 hastada PAB

40 mmhg'nin altında iken 44 hastada 40 mmhg'nin üzerinde idi. Hastaların kontrol BTPA'ları ile değerlendirme yapıldığında anlamlı istatistiksel veriler elde edildi (p=0.002). Özellikle kronik trombüs, ana pulmoner arterde trombüs ve segmental pulmoner arterde trombüs kategorilerinde anlamlı veriler elde edildi.

Sonuç: Akut PTE tedavi sonlandırması için polikliniğe başvuran hastalarda uzun dönem komplikasyonlar açısından dispne sorgulaması, d dimer test sonucu ve EKO ile değerlendirilen PAB bulgularının değerlendirilmesi ve bu bulguların pozitifliği halinde hastalarda BTPA görüntülemesi yapılması önerilir.

Anahtar kelimeler: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjıografi, pulmoner tromboemboli, antikoagülan tedavi

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE REQUIREMENT OF CT THORASIC ANGIOGRAPHY FOR THE COMPLETION OF PULMONARY THROMBOEMBOLI TREATMENT

Aim : Acute pulmonary thromboembolism (PTE) is an important cause of morbidity and mortality that decreases the quality of life due to long-term complications that may ocur during and after treatment termination. In this study, we aimed to evaluate patients in terms of these complications before teratment termination and to determine the necessity of computed tomography pulmonary angıography (CTPA) imaging.

Material and method: This study is retrospective and 116 patients over the age of 18 who were admitted to Ataturk Unıversity Research Hospital Chest Diseases Polyclinic between January 2015 and September 2019 with the diagnosis of acute PTE for at least 3 months and who recieved antıcoagulant treatment for at least 3 months were screened. After diagnosis and treatment, information on CTPA, echocardiography (ECHO), bilateral lower extremity color doppler ultrasonography, d dimer, dispne questioning data, predisposing factor information, age, gender, antıcoagulant agent used, duration of treatment, application of thrombolytic theraphy during diagnosis were recorded. Data were analyzed with IBM SPSS 20 statistical analysis program.

Results: In our study, it was determined that 73 patients had thrombus resolution as a result of CTPA after treatment. Chronic thrombus was detected in 15 patients and residual thrombus in 28 patients. The patients were grouped as thrombus in the main pulmonary artery (n=6), thrombus in the lobar pulmonary artery (n=3), thrombus in the segmental pulmonary artery (n=19) according to the residual thrombus location. D dimer level was above 500 ug/L in 47 patients and a significant relationship was found between thrombus characteristics and d dimer levels evaluated by control CTPA (p=0.001). Especially the relationship between the presence of residual thrombus in the main and lobar pulmonary artery and high d dimer levels was statistically significant. However the number of patients with contuniung dsypnea complaints was 55, and the relationship between patients with residual thrombus and

chronic thrombus development in control CTPA was found to be stastistically significant (p=0.005). In the PAP measurements of the patients evaluated by ECHO, the PAP was below 40 mmhg in 72 patients, while it was above 40 mmhg in 44 patients. Significant statistical data were obtained when the patients were evaluated with their control CTPAs (p=0.002). Significant data were obtained in the categories of chronic thrombus, thrombus in the main pulmonary artery,and thrombus in the segmental pulmonary artery.

Conclusion: In patients admitted to the outpatient clinic for termination of acute PTE treatment, CTPA imaging can be performed in suspicious patients according to PAP findings evaluated by ECHO, D-dimer test results and questioning dyspnea in terms of long term complications.

Keywords: Computed tomography pulmonary angıography, pulmonary thromboembolı, antıcoagulant theraphy

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboembolizm (PTE), genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonudur. Çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan pıhtıların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması ile gelişir. PTE ve DVT'nin genellikle birlikte olması sebebiyle, tanımlarken iki olayı da ifade eden venöz tromboembolizm (VTE) terimi de kullanılabilir (1).

Pulmoner embolinin proflaksisinde kullanılan uzun süreli antikoagülan tedavi nüks sıklığını azaltırken, kanama riskini de arttırır. Sekonder profilaksi süresi, hastanın klinik özellikleri ve risk faktörlerine göre belirlenmelidir. İlk VTE atağı sonrası hastada risk faktörü varlığı araştırılır. VTE ile birlikte immobilizasyon, medikal hastalık, östrojen tedavisi, gebelik cerrahi veya travma gibi reversibl ya da geçici risk faktörleri mevcut ise en az üç aylık profilaksi önerilir. Bu hastalarda antikoagülan tedavinin uzatılması nüks azaltılması açısından daha fazla yarar sağlamaz (2, 3). İdiyopatik olgularda ilk atak sonrası profilaksi süresi en az üç ay veya daha uzun süreli (altı ay) olmalıdır (4, 5). Lupus antikoagülanı varlığı, kanıtlanmış Protein C veya S eksikliği, homozigot faktör V Leiden veya homozigot protrombin G20210A taşıyıcıları, ilk atakları bile olsa sürekli (yaşam boyu) antikoagülan kullanımı için adaydırlar (6, 7). İki veya daha fazla tekrarlayan idiyopatik veya trombofilik VTE olgularında en az 12 ay veya sürekli profilaksi önerilir (8). Profilaksinin uzatılması düşünülen durumlarda kanama riski göz önüne alınarak kar/zarar hesabı yapılmalıdır. Bu hastaların üç ayın sonunda yeniden değerlendirilerek, kanama risk faktörü taşımayan ve düzenli INR takibi yapma olanağına sahip olan hastalarda uzun süreli tedavi yapılması önerilir (6). Kanser hastalarında VTE riski ve nüks oranları yüksektir. Bu hastalarda ilk atakta bile kür sağlanana kadar uzun süreli antikoagülan kullanılmalıdır. Kanama riski nedeniyle ilk 3-6 ayda oral antikoagülan yerine düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanılması önerilir. Kanama riski yüksek kanserli hastalarda sekonder profilaksi DMAH'ler ile sürdürülebilir (6).

Sekonder profilaksi döneminde venöz doppler ultrasonografi ile kalıntı (rezidü) trombüsün izlenmesi, tedavi süresini belirlemede yol göstericidir. Oral antikoagülan tedavi sonrası D-dimer düzeylerinin yüksek seyretmesi ya da kalıntı venöz tromboz varlığı nüks için önemli prediktif faktörlerdir (9-11).

Pulmoner tromboembolizmde tedavi sonlandırılmasında semptom, D-dimer, ekokardiyografi (EKO), bilateral alt ekstremite renkli doppler ultrasonografi (USG) bulguları nüks riski hakkında şüphe uyandırmakta olup, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjıografinin (BTPA) yeri net olarak belirlenememektedir.

Rehberde semptomatik olan hastalarda tedavi sonlandırırken BTPA önerilmektedir (12). Ancak bazı hastalarda klinik semptomlar olmayıp görüntüleme sonuçları pozitif gelmektedir. Bu da kronik tromboemboli değerlendirilmesi için önemlidir. Ülkemizde rehberde tedavinin sonlandırılması ile ilgili net ifadeler olmadığından, genelde tedavi sonlandırılmasında rutinde her hastaya BTPA çekilmektedir. Bu da hastaların gereksiz radyasyon ve kontrast madde maruziyetine sebep olabilmektedir.

Bu çalışmada tedavi sonlandırılmadan önce çekilen kontrol BTPA bulguları ile semptom, d-dimer, EKO ve alt ekstremite doopler USG bulguları karşılaştırılarak; BTPA'nın hangi durumlarda çekilmesi gerekliliğini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Pulmoner emboli (PE), pulmoner arter ve dallarının sistemik derin venlerden kaynaklanan trombüs ile tıkanması sonucu gelişen; sık oluşan, ancak teşhisi zor, mortalitesi yüksek, önlenebilir bir hastalıktır. Çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması ile gelişir. Ayrıca travma sonucu oluşan doku parçacıkları, hava, yağ damlacıkları, amniyotik sıvı, parazitler, tümör hücresi ve venöz sisteme girmiş herhangi bir yabancı cisim de PE'ye yol açabilir. Pulmoner damar yatağındaki tıkanıklıkların %75'inden fazlası bacaklardaki derin venlerden gelişen ve yerinden kopan trombüslerden kaynaklanmakta olup, diğer materyallere bağlı nedenler daha az sıklıkta izlenmektedir. Bu nedenle çoğu olguda PTE derin ven trombozunun komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Pulmoner tromboemboli (PTE) ve derin ven trombozu (DVT) birlikte venöz tromboembolizm (VTE) olarak ifade edilmektedir (13).

Klinikte DVT veya PTE olarak karşılaştığımız VTE dünya çapında inme ve miyokardial enfarktüsten sonra üçüncü en sık akut kardiyovasküler sendromdur (14). PTE yıllık insidans 100000 de 39 ile 115 arasında değişmektedir (15, 16). Yaşla birlikte insidans da artmaktadır.

PTE ABD de yıllık 300000 altında ölüm ile sonuçlanır ve bu sayı kardiyovasküler ölüm sebepleri arasında yüksek orandadır (15). 2004 yılında yapılan bir araştırmada 6 Avrupa ülkesinde VTE sebebiyle ölümün yıllık olarak 370000 den fazla olduğu görülmüştür (17).

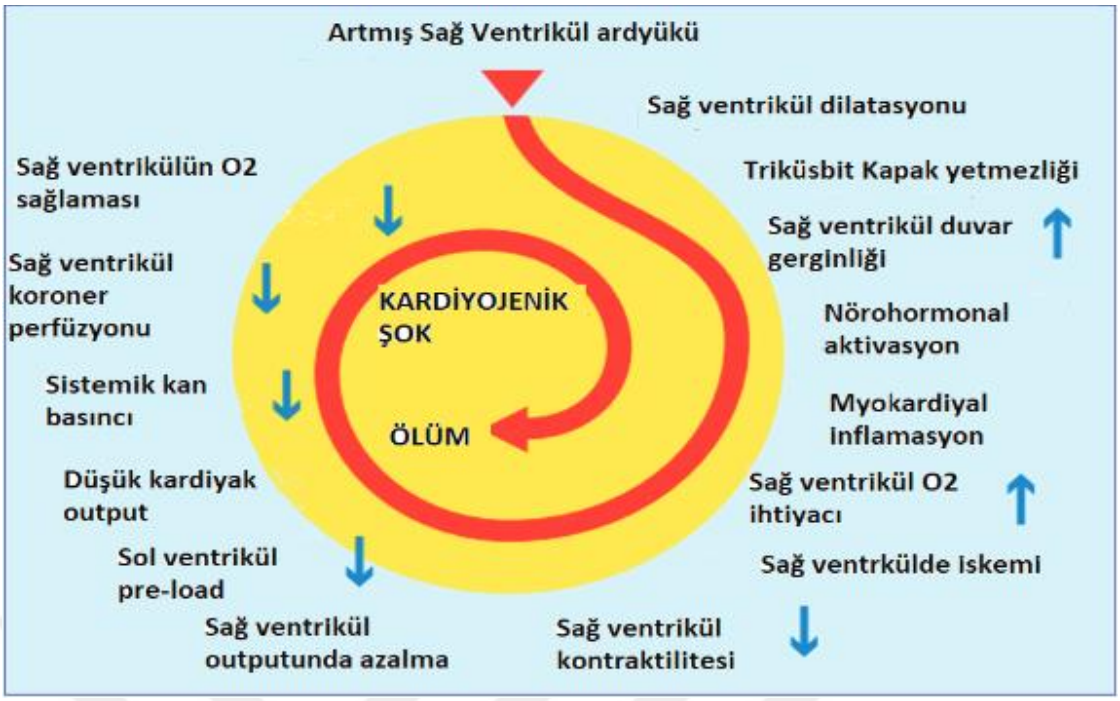
Son yıllarda BTPA'nın tanıda kullanımının artması ile birlikte PTE insidansı artmış, erken tanı ve tedavide yeni rehberlere bağlı olarak efektif yöntemler ve erken müdahale olanağı ile PTE mortalitesi azalmıştır. Tedavi edilen PTE hastalarında mortalite %2-8 arasındayken, tedavi edilmeyen hastalarda %25-30 a kadar çıkmaktadır (18).

VTE olgularında tedaviye rağmen %5-23 oranında nüks izlenebilir. Nüksün en sık görüldüğü dönem tedavi tamamlandıktan sonraki 6-12.aylardır (19).

2.2.Etyopatogenez

Normal hemostaz; kanın damarlar içinde pıhtılaşmadan akışkanlığının korunmasını ve damar zedelenmelerinde hızlı yerel hemostatik tıkaç oluşturarak kanamanın durmasını sağlayan mekanizmaları içerir. Venöz trombüs oluşumundaki predispozan faktörler genel olarak 1856 yılında Virchow tarafından 3 ana faktör ile açıklanmıştır. Bu faktörler; endotel hasarı, hiperkoagülobilite ve stazdır (20). Bu üç faktördeki değişiklikler hemostatik dengeyi trombüs lehine bozar ve VTE yol açar. PTE çoğunlukla alt ekstremite derin venlerinde oluşan trombüsün pulmoner arterleri tıkaması sonucu gelişir.

PE hem dolaşımı hem de gaz değişimini etkileyen ölümcül bir hastalıktır. Trombüsler akciğere ulaştıktan sonra ana pulmoner arter bifurkasyonuna veya lober dallara oturup hemodinamik bozulmaya neden olabilir. Ciddi PE vakalarında ölümün ana nedeni akut basınç yüküne bağlı gelişen sağ ventrikül disfonksiyonudur. Pulmoner arter yatağının %30- 50'sinin trombüs tarafından tıkanması pulmoner arter basıncında (PAB) yükselmeye neden olur ve tromboksan A2 ve serotonin gibi mediatörlerin salınımı vazokontrüksiyon ve pulmoner vasküler dirençte (PVD) artışa neden olur. Ayrıca etkilenen akciğer bölgesindeki anatomik tıkanıklık ve hipoksik vazokontruksiyon PVD' de artmaya yol açarken eş zamanlı olarak arteriyel kompliansta azalmaya neden olur. Bu olaylar sonucunda erken diastol evresinde daha ince duvarlı olan sağ ventrikülün kasılmasındaki uzama ve dilatasyon interventriküler septumu sol ventriküle doğru kaydırarak sol ventrikülün dolumunun ve kardiyak outputun azalmasına neden olarak hipotansiyon ve hemodinamik instabilite ile sonuçlanır (Şekil 1) (21). Dolayısıyla PE' nin klinik şiddeti ve sonucunu tespit etmede sağ ventrikül dolumu ve akımındaki azalmadan kaynaklanan akut sağ ventrikül yetmezliği önemli yer tutar (22). PE' de görülen hipoksinin nedeni ventilasyon/perfüzyon oranındaki bozukluktur.



Şekil 1. PE'de Hemodinamik İnstabilitenin Patofizyolojisi (21 numaralı kaynaktan alınmıştır)

2.3.Risk Faktörleri

VTE nin genellikle kalıcı olan hasta ilişkili risk faktörleri (genetik) ve genellikle geçici olan ortam ilişkili risk faktörlerinin (kazanılmış) etkileşimi sonucu geliştiği kabul edilir. Bu risk faktörleri Tablo 1 de belirtilmiştir (23).

Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan PTE atakları, ailede PTE öyküsü, olağan dışı bölgelerde (üst ekstremite, batın içi venler) tromboz, tekrarlayıcı PTE öyküsü, warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü, neonatal tromboz öyküsü olan hasta gruplarının trombolifiliye sebep olan genetik risk faktörleri açısından özellikle araştırılması gerekmektedir (24).

Tablo 1. VTE risk faktörleri

Genetik risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
• Aktive protein C rezistansı (Faktör 5 Leiden) • Protrombin G20210A mutasyonu • Protein C eksikliği • Protein S eksikliği • Antitrombin III eksikliği • Hiperhomosisteinemi • Faktör VIII artışı • Konjenital disfibrinojenemi • Antikardiyolipin antikorları • Plazminojen eksikliği • Faktör VII eksikliği • Faktör IX artışı • Antifostat antikorları	• Alt ekstremite kırığı • Kalça veya diz replasmanı • Majör cerrahi (pelvik, abdominal) • Majör travma • Miyokard infarktüsü • Spinal kord yaralanması • İmmobilizasyon • Konjestif kalp yetmezliği • Kemoterapi • Oral kontraseptif kullanımı • Östrojen tedavisi • Kanser • Stroke • İleri yaş • Gebelik/lohusalık • Santral venöz kateter • Polisitemi vera • Uzun süreli seyahat • Nefrotik sendrom • Obezite

2019 European Respiratory Society Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Rehberi'nde alt ekstermite kemik kırığı, son 3 ay içinde kardiyak yetmezlik veya atrial fibrilasyon sebebiyle hastaneye yatış, kalça veya diz replasmanı, major travma, son üç ay içinde geçirilmiş miyokard ınfarktüsü, geçirilmiş VTE, spinal cord hasarı güçlü risk faktörleri olarak kabul edildi.

Atroskopik diz cerrahisi, otoimmun hastalıklar, kan transfüzyonu, santral venöz kateterler, kemoterapi, konjestif kalp yetmezliği veya solunum yetmezliği, eritropoezis sitimule edici ajanlar, hormon replasman tedavileri, in vitro fertilizasyon, oral kontraseptifler, post-partum peryod, enfeksiyonlar (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları ve human ımmunodeficiency virüs enfeksiyonu) inflamatuar bağırsak hastalıkları, kanser (metastatik olanlarda risk en yüksek), paralitik inme, yüzeyel ven trombozu ve trombofililer orta riskli faktörler grubunda yer aldı.

Düşük risk faktörleri ise; 3 günden uzun süren yatak istirahati, diabetes mellitus, hipertansiyon, uzun süreli araba veya uçak yolculuğu yapmak, artmış yaş, laparoskopik cerrahi, obezite, gebelik, varikoz venler olarak değerlendirildi(1).

Risk faktörleri VTE nüks riskinin belirlenmesi ve antikoagülasyon süresi kararının değerlendirilmesi açısından belirleyicidir.

2.4.Tanı

PTEde tanı klinik şüphe ile başlamaktadır. VTE farkındalığında artma ve noninvaziv test kullanım imkanında artış (özellikle BTPA), klinisyenlerin geçmişe göre PE şüphe ve teşhisi konusuna daha eğilimli olmalarını sağlamaktadır. Tanı için öncelikle risk faktörlerinin belirlenmesi ve ayırıcı tanıların dışlanması gerekmektedir. Nonspesifik semptomlar, biyokimyasal belirteçlerin sınırlı yol göstericiliği tanıda karşılaşılan zorluklardır.

2.4.1.Klinik

PTE semptomları çoğunlukla nonspesifiktir. Akut PTE li hastaların çoğunda dispne, göğüs ağrısı, senkop veya presenkop ve hemoptizi mevcuttur. Ancak asemptomatik olarak başka bir hastalık tanısı için araştırılırken insidental olarak PTE saptanan hastalar da mevcuttur.

Hemodinamik instabilite nadir görülür, ancak santral tutulumlu PTE veya yaygın tutulumlu PTE için oldukça önemli bir bulgudur. Senkop, hemodinamik instabilite ve sağ ventrikül etkilemininin belirtisi olarak ortaya çıkabilir(1).

Dispne akut PTE de en sık karşılaşılan semptomdur. Ancak kalp yetmezliği veya kronik solunum yetmezliği olan hastalarda farkedilmeyebilir ya da her zamankinden fazla hissedilebilir. Göğüs ağrısı genellikle distal embolilere bağlı gelişen infarkt alanlarından kaynaklanır ve plöretik vasıftadır. Ancak masif PTE de sağ ventrikül hipoksisine bağlı retrosternal tipik göğüs ağrısı da hissedilebilir(1).

Semptomlara ek olarak predispozan faktörlere ait bulguların saptanması da önemlidir. Özellikle derin ve trombüsü bulgularının dikkatle incelenmesi gerekmektedir. Tek taraflı bacakta şişlik, kızarıklık ve Homans belirtisi (ayak

dorsofleksiyonda iken bacakta ağrı hissetme) bu açıdan önemli bulgulardır. Bununla birlikte %40 hastada predispozan faktör bulgusuna rastlanmamaktadır (20).

Hipoksemi sık görülen bir bulgu olmakla birlikte %40 dan az hastada arteryal oksijen saturasyonu normal olarak değerlendirilmiştir(1). Hipokarbi de önemli bir bulgudur.

Posteroanterior akciğer grafisi (PAAG) normal olabilmekle birlikte ayırıcı tanıları dışlamak ve indirekt pulmoner emboli bulgularını değerlendirmek amacıyla kullanılır.

Elektrokardiyografik (EKG) bulgular genellikle sağ kalp etkilenimi ile ilişkilidir. V1-V4 derivasyonlarında T negatifliği, S1Q3T3 paterni, yeni gelişen sağ dal bloğu görülebilir. En sık sinüs taşıkardisi görülür. Yeni gelişen atrial fibrilasyon (AF) PTE ile ilişkili olabilir ve mortalite ve hastaneye yatış ile ilişkisi belirlenmiştir (1).

PTE hastalarında en sık karşılaşılan semptom ve bulgular Tablo 2 ‘de belirtilmiştir (1).

Tablo 2. PTE’de en sık görülen semptom ve bulgular

Semptomlar	**Bulgular**
• Açıklanamayan dispne • Batıcı ve atipik göğüs ağrısı • Hemoptizi • Çarpıntı • Senkop/presenkop • Öksürük • Anksiyete • Bacakta şişme, kızarıklık, ağrı	• Takipne (>20/dk) • Taşıkardi (>100/dk) • Raller • Derin ven trombuzu bulguları • Ateş • Üçüncü ve ya dördüncü kalp sesi • İkinci seste şiddetlenme • Triküspit üfürümü

Tanıda klinik bulguların özgüllüğü %51 duyarlılığı %85 olarak saptanmıştır (1). Bu durum ek testlerin gerekliliğini göstermektedir. PTE olasılığının değerlendirilmesi amacıyla semptom ve klinik bulguların varlığı, VTE predispozan faktörler ile kombine edilerek bir takım skorlamalar oluşturulmuştur. Wells (Kanada) skorlaması ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması, en sık kullanılan, geçerliliği kabul edilmiş klinik skorlama yöntemleridir (Tablo 3, Tablo 4) (25). Bu skorlamalar cerrahi olgular dışında, malignite, kronik kardiyopulmoner ek hastalığı bulunanlar ve 75 yaş üzerindeki hastalarda da etkin bir şekilde kullanılabilir (26).

Tablo 3. Wells skorlaması

Bulgu	**Puan**
DVT semptom ve bulgularının varlığı	3.0
Alternatif tanı olasılığı düşük	3.0
Taşıkardi (>100/dk)	1.5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5
Geçirilmiş DVT veya PE öyküsü	1.5
Hemoptizi	1.0
Kanser varlığı	1.0
Total skor: • <2 puan: Düşük klinik olasılık • 2-6 puan: Orta klinik olasılık • >6 puan: yüksek klinik olasılık	Veya; • ≤4 puan : PE klinik olasılığı zayıf • >4 puan: PE klinik olasılığı kuvvetli

Tablo 4. Modifiye Geneva skorlaması

Bulgu	**Puan**
>65 yaş	1
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremite fraktür öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı >75/dk	3
Kalp hızı >100/dk	5
Bacakta palpasyon ile ağrı olması veya tek taraflı bacakta ödem	4
Total skor: • 0-3 puan: Düşük olasılık • 4-10 puan : Orta olasılık • ≥11 puan: Yüksek olasılık	Veya • 0-5 puan : PE olası değil • ≥6 puan: PE olası

Kullanılan skorlamadan bağımsız olarak PE'si doğrulanan hasta oranı düşük olasılıklı kategoride yaklaşık olarak %10, orta olasılıklı kategoride %30, yüksek olasılıklı kategoride %65 olması beklenebilir. Basitleştirilmiş skorlamalarda ise PE olasılıklı değil kategorisinde oran yaklaşık olarak %12, PE olasıklı kategorisinde oran %50 dir. Prospektif bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir (27).

Göğüs ağrısı ve dispne şikayetleri ile başvuran her hastada PE ön tanısı ile yapılacak testler yüksek maliyete ve komplikasyonlara sebep olabilir. Bu açıdan acil servise başvuran hastalar Tablo 5'te belirtilen pulmoner emboli dışlama kriterleri açısından değerlendirilir. Hasta bu kriterlerinin hepsi ile uyumlu ise ve pre-test

skorlamalarda da düşük olasılıklı olarak değerlendirilir ise ileri tetkik istenmeden PE güvenli bir şekilde dışlanabilir (1). Ancak bu dışlama kriterlerinde biri ile uyumlu değil ise bu kriterler PTE dışlama için kullanılamaz. Yani hasta 1 puan ve üzerinde ise bu kriterler ile PTE dışlaması yapılamaz.

Tablo 5. PE dışlama kriterleri

Klinik özellik	Kritere uyma	Kritere uymama
Yaş <50	0	1
Başvuru anında kalp hızı <100/dk	0	1
Başvuru anında oda havasındaki oksijen saturasyonu >%94	0	1
Tek taraflı bacakta ödem olmaması	0	1
Hemoptizi olmaması	0	1
Son 4 hafta içinde travma veya cerrahi öyküsü olmaması	0	1
Geçirilmiş VTE öyküsünün olmaması	0	1
Östrojen kullanım hikayesi olmaması	0	1

2.4.2. Laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemleri

2.4.2.1. Arter Kan Gazı (AKG) :

PTE li hastaların AKG normal olabileceği gibi, hipoksi, hipokarbi ve respiratuar alkaloz sık karşılaşılan tablolardır. Tanı için spesifik olmamakla birlikte hastalığın ciddiyeti açısından önemlidir. Oksijen satürasyonu ≥%95 olan hastaların mortalite oranları daha düşüktür (28).

2.4.2.2. D-dimer:

Serum d-dimer düzeyi akut trombozlarda aynı anda gelişen koagülasyon ve fibrinolizis olaylarının ürünü olarak yükselir. Testin negatifliği ile birlikte kullanılan skorlamalarda PTE olasılığının düşük çıkması Acil servis hastalarında ileri tetkik yapılmadan PTE dışlanmasını sağlayabilir. Ancak testin pozitif prediktif değeri düşüktür ve bu sebeple PTE tanısını onaylamak için yeterli değildir. D-dimer testi, kanser varlığında, cerrahi sonrasında, böbrek yetmezliğinde, hastanede yatan hastalarda, ciddi enfeksiyon ve inflamatuar hastalıklarda ve gebelik varlığında da yüksek olabilir (29). Serum D-dimer düzeyini ölçmek için en yüksek duyarlılığa sahip olan testler enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ve turbidimetrik testtir. ELISA yöntemi ile duyarlılığı %95 iken özgüllüğü %40-%50 seviyesindedir. Klinik skorlamalarla birlikte kullanıldığında 500 ug/L eşik değer kabul edilir. Yaşla ilişkili olarak d-dimer testinin spesifitesi düşer. Bu sebeple 50 yaş üzerindeki hastalar için eşik değerin yaşx10 ug/L olarak düzeltilmesi önerilir (30).

2.4.2.3. Kardiyak Belirteçler:

Kardiyak biyobelirteçlerin PE' nin tanısından ziyade prognoz tahmininde faydalı oldukları belirtilmektedir. Kalp kası hasarını gösteren troponin I, troponin T ve Heart-type fatty acidbinding protein (H-FABP) ve sağ ventrikül disfonksiyonu ve hemodinamik baskılanmanın şiddetini yansıtan brain natriuretik peptit (BNP) veya NTerminal(NT)-proBNP değerleri bu amaçla kullanılmaktadır (31).

2.4.2.4. Elektrokardiyografi(EKG):

EKG PTE tanısında çoğunlukla ayırıcı tanıları dışlamak amacıyla kullanılır. PTE de görülebilecek EKG bulguları başlıca şunlardır; normal sinüs ritmi, sinüs taşıkardisi (en sık), akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3), sağ aks sapması, sağ ventrikül yüklenme bulguları DIII ve aVF'de büyük Q dalgaları ve atriyal aritmiler (32).

2.4.2.5. Akciğer Grafisi:

PAAG PTE tanıdan ziyade dispne ve hipoksi ile başvuran hastalarda ayırıcı tanı yapmak için kullanılır. PTE tanılı hastalarda PAAG tamamen normal olabilir. Bununla birlikte PTE çeşitli bulgular izlenebilir. Bu bulgular şunlardır; lineer atelektazi, plevra tabanlı opasite (Hampton hörgücü), plevral sıvı, diafragma yükselmesi, pulmoner arter

genişlemesi, ani damar kesilmesi, sağ ventrikül belirginleşmesi, lokal damarlanma azalışı ve saydamlık artışı (Westermark işareti) (33).

2.4.2.6. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjıografi:

Multidedektörlü bilgisayarlı tomografi, PE şüpheli hastalarda tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. Subsegmental dallara kadar yeterli görüntüleme yapılabilir (34). PIOPED II çalışması ile duyarlılığın %83, özgünlüğün ise % 96 olduğu belirlenmiştir (35).Orta ve düşük klinik olasılıklı hastalarda negatif BTPA %89-96 gibi yüksek negatif prediktif değere sahip iken yüksek klinik olasılıklı hastalarda bu değer ancak %60 olur. Klinik skorlamalar ile birlikte değerlendirildiğinde negatif BTPA düşük ve orta olasılıklı klinik skorlaması olan hastalarda tek başına PE dışlama testi olarak kabul görmektedir. Ancak yüksek klinik olasılıklı hastalarda negatif BTPA varlığında ileri tetkik yapılması önerilmektedir (1).

Non invaziv olması, kolay ulaşılabilir olması ve kısa sürede sonuçlanması avantajları arasındadır. PE dışındaki aort disseksiyonu, özefagus rüptürü, pnömoni, pnömotoraks, plevral hastalıklar, kot kırığı gibi göğüs duvarı anormallikleri, metastatik olaylar gibi diğer hastalıkları da saptayabilme özelliği sebebiyle ayırıcı tanıda önemlidir (36).

Radyasyon maruziyeti, kontrast madde maruziyeti, kolay ulaşılabilir olması sebebiyle aşırı kullanıma eğilim ve BTPA ile saptanan subsegmental embolilerin klinik öneminin belirlenmemiş olması ise dezavantajlarıdır. Kontrast madde kullanımı sebebiyle alerji ve hipertiroidili hastalarda kullanımı sınırlıdır, gebelik ve emziren annelerde kullanımı riskli kabul edilir ve renal yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Ayrıca genç kadınlarda meme dokusunun maruz kaldığı radyasyon miktarının da önemli ölçüde olduğu kabul edilmektedir (1).

2.4.2.7. Ventilasyon/ Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi:

V/Q sintigrafisi PE şüpheli hastalarda tanısal test olarak kullanılmaktadır. Ventilasyon taramasının amacı özgüllüğü artırmaktır. Akut PE de ventilasyonun korunduğu alanlarda hipoperfüzyon görülür (mismatched). V/Q sintigrafisi düşük klinik olasılıklı, ayaktan tetkik edilen, normal PAAG sahip, genç kadın hasta, gebe hasta, kontrast maddeye karşı anaflaksi öyküsü olanlarda ve böbrek yetmezliği olan hastalarda

tercih edilmektedir (37). Sintigrafi sonuçları genellikle PIOPED II çalışmasına göre sınıflandırılır. Revize edilen kriterlere göre 3 sınıflamadan bahsedilebilir: normal sintigrafi sonuçları (PE dışlanır), yüksek olasılıklı sintigrafi sonuçları (çoğu hastada PE tanısı olarak kabul edilir) ve tanısal olmayan sintigrafi sonuçları. Tanısal olmayan sintigrafi sonuçları ile tek başına tanı konulamaz veya ekartasyon yapılamaz. Tanısal olmayan sintigrafi sonuçlarının sıklığı ve ileri tetkik gerektirmesi V/Q sintigrafisi için bir dezavantaj oluşturmaktadır (38).

2.4.2.8. Pulmoner Anjıografi:

Pulmoner anjıografi uzun süre PE tanısının dışlanması için altın strandart olarak kabul edildi. Ancak şimdilerde daha az invaziv olan ve benzer teşhis doğruluğu veren BTPA kullanımının artması sebebiyle daha az tercih edilmektedir. PIOPED çalışmasında duyarlılığı %98, özgüllüğü ise %95-98 olarak bulunmuştur. Mortalite oranı %0.5, majör komplikasyon oranı %1, minor komplikasyon oranı %5'tir. Yüksek doz radyasyon uygulanması ve her merkezde yapılmaması diğer dezavantajlarıdır (39).

2.4.2.9. Manyetik Rezonans Anjıografi (MRA):

MRA son yıllarda gebelik, renal yetmezlik ve kontrast madde alerjisi olan PE şüpheli hastalarda alternatif yanı yöntemi olarak değerlendirilmektedir. Ancak düşük duyarlılık, düşük kesin sonuç oranı ve acil servislerdeki bulunma azlığından dolayı henüz klinik uygulamada kullanılmamaktadır (40).

2.4.2.10. Trans Torasik Ekokardiyografi (TTE):

Akut PTE EKO ile saptanabilen sağ ventrikül yüklenme ve disfonksiyon bulgularına yol açabilir. EKO'nun negatif prediktif değeri %40-50 arasında olduğundan EKO da sağ kalp etkilenim bulgusu olmaması PTE tanısını dışlayamamaktadır. Öte yandan sağ ventrikül disfonksiyon ve yüklenme bulguları diğer kardiyak sebeplere veya solunumsal patolojilere bağlı da gelişebilir.

EKO ile görülebilen başlıca sağ ventrikül disfonksiyon bulguları şunlardır (1):

- Sağ ventrikül genişlemesi
- Sağ ventrikül/sol ventrikül oranının 1 in üzerinde olması (Mcconel bulgusu)

- İntraventriküler septumda düzleşme
- Azalmış inspiratuar kollaps ile birlikte inferior vena cava da genişleme
- Pulmoner ejeksiyon hızlanma zamanının 60 sn'nin altında olması, triküspit kapak tepe gradiyentinin 60 mmHg' nin altında olması (60/60 bulgusu)
- Sağ kalpte tespit edilen mobilize trombüs
- TAPSE (tricuspid annulus plane systolic excursion - triküspid halka düzleminin sistolik hareketi) ölçümünde düşme
- Azalmış pik sistolik triküspit kapak hızı

Bu bulgular PTE tanılı hastaları yalnızca %12-20'sinde görülebilmektedir. Ayrıca yaygın sağ ventrikül dilatasyonu, serbest duvar ve sağ ventrikül miyokardiyal performansının (Tei indeksi) mortalite ile ilişkisi tespit edilmiştir (41).

EKO PTE şüphesi olan hastalarda rutin uygulanan bir tetkik değildir. Ancak dispne şikayeti ile başvuran veya şok tablosu gelişen hastalarda perikardiyal tamponad, akut kapak disfonksiyonu, ciddi global veya bölgesel sol ventrikül disfonksiyonu, aort diseksiyonu veya hipovolemi gibi sebeplerin ayırıcı tanısında kullanılabilmektedir (42). EKO şok tablosu ile acil servise gelen, masif emboliden kuşkulanılan ancak BT çekilemeyen olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır (33).

Tanı anında EKO ile sistolik pulmoner arter basıncı (PABs) 50 mmHg üzerinde tespit edilen hastalarda persistan PHT ve RV disfonksiyonu gelişme riski 3 kat arttığı tespit edilmiştir (43).

2.4.2.11. Alt Ekstremite Venöz Renkli Doppler Ultrasonografi (USG):

PTE vakalarının çoğunluğu (bir çalışmada %70 oranında) alt ekstremite venlerindeki trombüslerden kaynaklanır. Alt ekstremite renkli doppler USG DVT tanısında sıkça kullanılan, tekrarlanabilir, kolay ulaşılabilir, radyasyon içermeyen bir görüntüleme yöntemidir. Proksimal DVT için duyarlılığı %90, özgüllüğü %95'tir (44).

BTPA kontrendikasyonu olan hastalarda alt ekstremite venöz doppler usg PTE tanı algoritmasında kullanılmaktadır. Bacak venlerinde semptom ve bulgusu olan PTE şüpheli hastalarda asempomatiklere göre pozitif USG bulguları daha yüksek çıkmaktadır. Acil servis başvurularında hemodinamik instabilitesi olan hastalarda alt

ekstremite renkli doppler USG ve EKO kombinasyonu özgüllüğü artırabilir. Normal EKO bulguları ve normal kompresyon USG bulguları yüksek bir negatif prediktif değer ile PTE tanısını dışlayabilir (45). Ultrasonografisi tanısal olmayan, ancak PTE kuşkusu olup kanıtlanamayan olgularda, seri ultrasonografik izlem (7 ve 14. günler) önerilir. Tedavi edilmeyen distal trombüs, merkeze doğru büyüyeceğinden ultrasonografinin en azından bir hafta sonra tekrarı yöntemin tanı şansını arttırır (46).

2.5. PTE Şiddeti ve Erken Ölüm Riskinin Değerlendirilmesi

Akut PE tanısı alan hastaların risk ve hastalık şiddetinin belirlenmesi tedavi yönetimi için zorunludur. Risk sınıflaması ön planda erken ölüm riskini de belirleyen klinik semptomlar ve hemodinamik instabilite bulgularına dayanır. Bu risk sınıflamalarında genellikle iki ana başlığın değerlendirilmesi yapılır. Bu iki ana başlık şunlardır; çoğunlukla sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili olan PE'e bağlı klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulguları ve komorbidite varlığı veya erken prognozu olumsuz etkileyebilecek diğer ağırlaştırıcı durumlar. Birinci grup için Bova ve FAST skorlama sistemleri kullanılmaktadır (Tablo 6, Tablo 7) .İkinci grup için kullanılan PE şiddet ve komorbiditesi ile ilişkili klinik puanlamalardan en kapsamlısı ise pulmoner emboli severity indeks (PESI) olarak kabul edilmektedir (Tablo 8) (47).

Tablo 6. Bova skoru

Parametre	**Puan**
Artmış kardiyak troponin	2
Sağ ventrikül disfonksiyonu (TTE veya BTPA ile belirlenmiş	2
Kalp hızı> 110 atım/dakika	1
Sistolik kan basıncı:90-100 mmhg	2
Düşük risk	0-2
Orta düşük risk	2-3
Orta yüksek risk	≥4

Tablo 7. FAST skoru

Bulgu	Puan
H-FABP ≥ 6 ng/ml veya artmış troponin	1.5
Senkop	1.5
Kalp hızı>100 atım/dakika	2
Düşük risk	<3
Orta yüksek risk	≥3

Akut PE de kötü prognozun önemli bir belirtisi olan sağ kalp disfonksiyonu, klinik olarak taşıkardi, düşük sistolik kan basıncı, solunum yetmezliği ve senkop şeklinde belirti verebilir. Görüntüleme yöntemlerinde TTE' da sağ ventrikül/sol ventrikül çapının ≥ 1, TAPSE değerinin < 16 mm olması ve sağ ventrikül hipokinezisi olması ve BTPA' da sağ ventrikül/sol ventrikül çapının ≥ 1 olması artmış mortalite riskinin göstergeleridir. Başvuru anında yüksek troponin düzeyi hemodinamisi unstabil olsun veya olmasın tüm hastalarda yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (48).

BNP ve NT-proBNP düşük değerleri erken dönem kötü prognoz riskini dışlamak için yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değere sahiptir. 500 pg/ml altındaki değere sahip hastalar ayaktan tedavi ile takip edilebilir (49). Ayrıca başvurunda anında yüksek laktat ve kreatin düzeyleri doku hipoksisi göstergesi olarak kötü prognoz ile ilişkili bulunmuşlardır. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) miyokard hasarının erken ve duyarlı bir belirtecidir ve PE kötü prognozu ile ilişkilidir.

Tablo 8. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli severity indeks (PESI)

Parametre	**Orijınal versiyon**	**Basitleştirilmiş versiyon**
Yaş	Yaş	>80 ise 1 puan
Erkek cinsiyet	10 puan	-
Kanser	30 puan	1 puan
Kronik kalp yetmezliği	10 puan	1 puan
Kronik pulmoner hastalık	10 puan	-
Nabız >110/dk	20 puan	1 puan
Sistolik kan basıncı<110 mmhg	30 puan	1 puan
Solunum sayısı>30/dk	20 puan	-
Vücut ısısı <36°C	20 puan	-
Şuur geriliği	60 puan	-
Oksijen saturasyonu < %90	20 puan	1 puan
Risk sınıflaması	• Sınıf I :≤ 65 puan 30 günlük mortalite riski Çok düşük (%0-1.6) • Sınıf II: 66-85 puan Düşük mortalite riski (%1.7-3.5) • Sınıf III:86-105 puan Orta dercede mortalite riski (%3.2-7.1) • Sınıf V: 106-125 puan Yüksek mortalite riski(%4-11.4) • Sınıf V:>125 puan Çok yüksek mortalite riski(%10-24.5)	• 0 puan: 30 günlük mortalite riski %1 • ≥1 puan 30 günlük mortalite riski %10.9

PE şiddeti ve erken mortalite (hastanede veya 30 gün içinde) riskinin sınıflandırılması Tablo 9'da belirtilmiştir. Akut PE'de risk sınıflaması tanı şüphesi ile birlikte yapılmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalar için acil tanı algoritması uygulanmalı ve hemen reperfüzyon tedavisi başlatılmalıdır.

Tablo 9. PE şiddeti ve erken mortalite riskinin sınıflandırılması

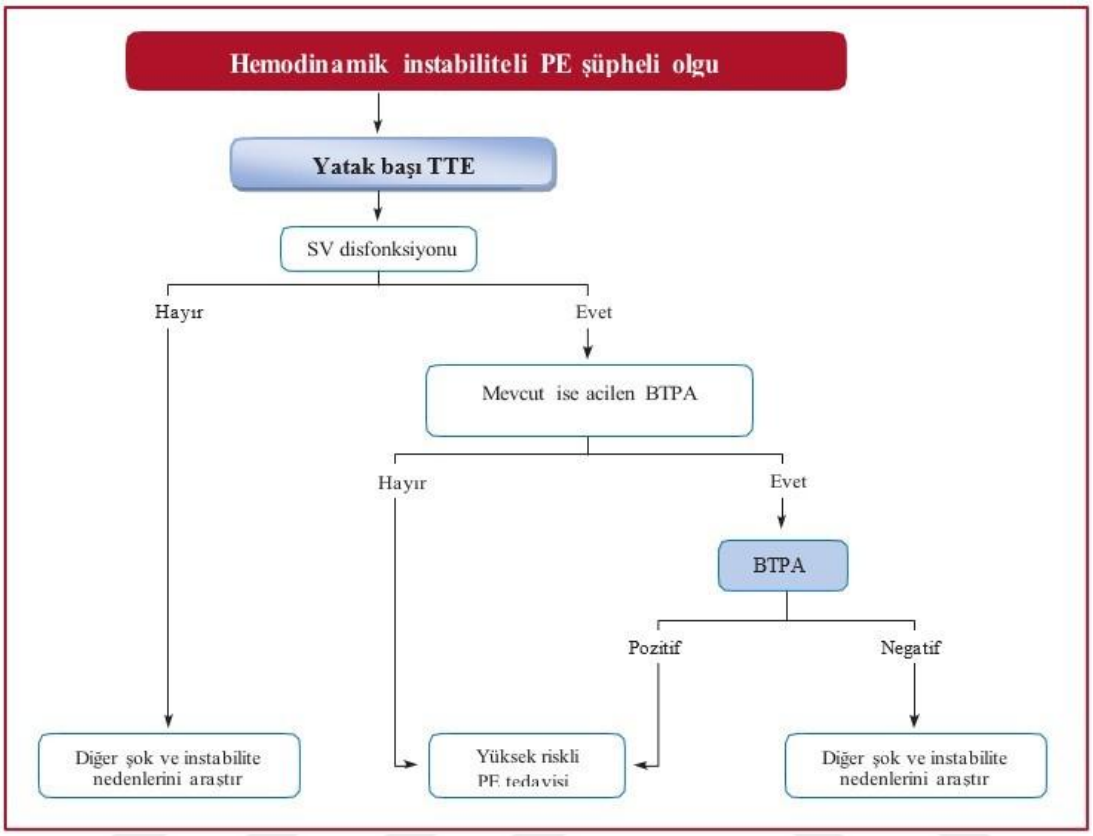
		Risk belirteçleri			
Erken ölüm riski		Hemodinamik instabilite	PESI Class III-V veya sPESI≥ 1	TTE veya BTPA'da sağ ventrikül disfonkisyon bulguları	Yüksek troponin düzeyi
Yüksek		+	(+)	+	(+)
Orta	Orta yüksek	-	+	+	+
	Orta düşük	-	+	Biri veya hiçbiri pozitif	
Düşük		-	-	-	Değerlendirme opsiyonel, değerlendirilirse negatif

(+) : Hemodinamik instabilite ve TTE veya BTPA ile sağ ventrikül disfonksiyon bulgularının varlığı hastanın yüksek riskli olarak değerlendirilmesi için yeterlidir. Bu hastalarda PESI hesaplanması ve kardiyak biyobelirteçlerin ölçülmesi gerekli değildir.

2.6.Tanı Algoritmaları

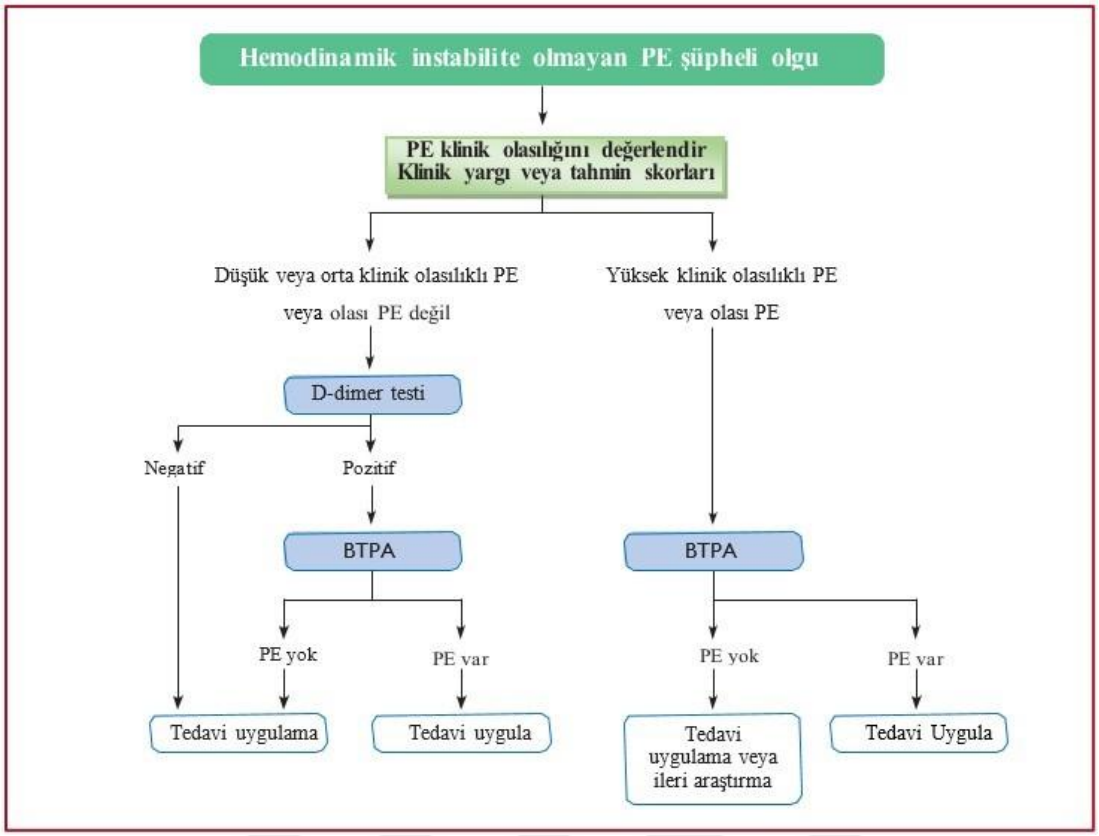
Yüksek riskli PE tüm akut PE'lerin %5'ini oluşturmakla birlikte hastaneye yatıştan sonraki saatlerde mortalite riski %15-50'dir. Hızlı tanı ve tedavi bu hasta grubunda hayati önem arzetmektedir. Ayrıca hemodinamik instabiliteye sebep olabilecek kardiyak tamponad, akut koroner sendrom (AKS), aort diseksiyonu, akut kapak disfonksiyonu ve hipovolemi gibi durumlarında ayırıcı tanısında kullanılan EKO bu hastaların tanı algoritmasında ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi olmalıdır.

Hemodinamisi instabil olan PE şüpheli hastaya yaklaşım algoritması Şekil 2'de özetlenmiştir(50).



Şekil 2. Hemodinamik instabilitesi bulunan PE şüpheli hastaya yaklaşım.

Pulmoner emboliyi düşündüren semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PTE prevalansı %30 civarındadır. Akut PE tanılı hastaların %95'inde tanı anında hemodinamik instabilite gelişmemektedir. Bu hastaların %10'unda erken klinik bozulma ve hemodinamik instabilite gelişebilmektedir. Hemodinamik instabilitesi olmayan hastalarda PTE şüphesi gelişmesi halinde ilk önce klinik skorlamalar ve d-dimer testi ile değerlendirme yapılması önerilmektedir. Bu şekilde düşük ve orta klinik olasılıklı ve d-dimer testi negatif olan hastalarda tanı dışlanarak gereksiz ileri tetkik isteminin önüne geçilmesi amaçlanmaktadır. Bu hastaların tanı algoritması Şekil 3'te özetlenmiştir(50). V/P sintigrafisi BTPA'nın kontrendike olduğu hasta grupları, gebeler ve genç hastalar gibi radyasyondan kaçınmak istediğimiz hastalarda iyi bir alternatif olarak kullanılabilir.



Şekil 3. Hemodinamik instabilitesi olmayan PE şüpheli hastaya yaklaşım.

2.7. Tedavi

2.7.1. Hemodinami ve Solunum Desteği

2.7.1.1. Oksijen Desteği ve Ventilasyon

PE tanısı alan hastalarda ventilasyon perfüzyon arasındaki uyumsuzluğa bağlı olarak hipoksi gelişir. Saturasyonun %90'ın altına düşmesi oksijen desteği verilmesi endikasyonunu doğurur. Hemodinamik instabilite veya ağır hipoksi durumlarında yüksek akımlı oksijen tedavisi veya noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulamaları devreye girebilir. Mekanik ventilasyona bağlı olarak artan pozitif intratorasik basınç venöz dönüşü azaltarak ciddi PE'li hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonuna bağlı gelişmiş olan hipotansif durumu derinleştirebilir. Ayrıca kullanılan anestezik ajanlar da hipotansiyona sebep olabilir. Bu sebeple invaziv mekanik ventilasyonu (IMV) ciddi PE'de son seçenek olarak kullanılır ve genellikle düşük tidal volüm ve inspirium sonu plato basıncı 30 mmhg nin altında olacak şekilde uygulanır (51).

2.7.1.2. Akut Sağ Ventrikül Yetmezliğinin Farmakolojik Tedavisi

Akut PE'li hastalarda en önemli ölüm sebebi sağ ventirkül disfonksiyonuna bağlı gelişen ciddi hipotansiyondur. Bu sebeple sağ ventrikül yetmezliğinin tedavisi hayati önem arz etmektedir. Volüm desteği santral venöz basıncı düşük hastalarda 15-30 dakikada 500 ml nin altında olacak şekilde salin veya ringer laktat ile yapılmalıdır. Aşırı volüm yüklenmesi sağ ventrikülde aşırı gerilmeye ve bu da kardiyak outputu azaltarak sağ ventrikül yetmezliğinin derinleşmesine sebep olabilir. Bu sebeple volüm yüklenmesinin dikkatli yapılması gerekir. Vazopressör desteği olarak periferik venöz basıncı düşürmeden venrikül kasılmasının ve koroner perfüzyonu artıran nörepinefrin tercih edilebilir. Düşük kardiyak debi ve normal kan basıncı olan hastalarda dobutamin tercih edilebilir.

2.7.2. İlk Antikoagülasyon

2.7.2.1. Parenteral Antikoagülasyon

Yüksek ve orta klinik olasılığa sahip PE şüpheli hastlarda tanı testleri yapılırken antikoagülasyon başlatılmalıdır. Bu amaçla genellikle subkutan (sc) uygulanan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) fondaparinuks veya intravenöz (iv) uygulanan unfraksiyone heparin (UFH) kullanılır. DMAH ve fondaparinuks günümüzde ciddi kanama riski ve heparin ilişkili trombositopeni riski daha az olduğu için UFH'e göre daha fazla kullanılmaktadırlar. UFH ise ciddi renal yetmezlik ve ağır obezite varlığında tercih edilmektedir. Günlük dozları ise şu şekildedir; DMAH lar 1mg/kg 12 saat ara ile günde 2 kez, fondaparınuks kiloya göre 5 mg, 7.5 mg, 10 mg günde 1 kez, UFH ise 80 IU/kg bolus, 18 IU/kg/saat infüzyon. UFH istenen düzeye gelinceye kadar 6 saatte bir aktive parsiyel tromboplastin zamanına bakılır, İstenen düzeye geldikten sonra günde bir kez bakılır. DMAH'lar pıhtılaşma zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzamaya sebep olmadıkları için monitörizasyon gereksizdir.

2.7.2.2. Yeni Oral Antikoagülanlar (YOAK)

Bu grupta direkt trombin üzerinden etki eden dabigatran ve faktör Xa üzerinde etkiniği olan apiksaban, edoksaban ve rivaroksaban bulunmaktadır. Derin ven trombozu ve stabil PTE'li hastalarda yapılan prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda; oral rivaroksaban ve apiksabanın VTE'nin akut döneminde nüks ve erken

mortalite açısından standart tedavi kadar etkili oldukları, uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az majör kanamaya neden oldukları gösterilmiştir (52, 53). Oral kullanılıyor olmaları, hızlı etkili ve kısa yarılanma ömürlerinin olması, ilaç etkileşimlerinin olmaması, laboratuvar takibi gerektirmemeleri YOAKların önemli avantajlarıdır. Ancak bu ilaçların antidotlarının bulunmaması, kısa yarı ömürleri nedeniyle bir-iki doz atlandığında etkilerinin kaybolması, geçerliliği ispatlanmış izlem metodlarının bulunmaması; obezite, yaşlılık, renal yetersizlik, kanser gibi özel durumlarda doz ayarlaması ve yönetim algoritmalarına sahip olmamaları günümüzde henüz giderilememiş dezavantajlarıdır. Gebelerde, kanser hastalarında ve masif PTE olgularında kullanılmaları henüz önerilmemekte olup, ileri yaşta ve komorbiditesi olan hastalarda kanama riski yüksek olduğundan dikkatle kullanılmalıdır (54).

2.7.2.3. Vitamin K Antagonistleri (VKA)

VKA'ler arasında en fazla tercih edilen varfarin 50 yıldan fazla zamandır oral antikoagülasyon için altın standart olarak kullanılmaktadır. International normalized ratio (INR) ile takip edilir Tedavi başlangıcında DMAH, UFH veya fondaparinuks ile birlikte 5 günden fazla ve INR değeri 2 ardışık gün 2-3 arasında bir değerde oluncaya kadar kullanılır. Gençlerde (<60 yaş) ve fazla kilolu hastalarda 10 mg/gün ile başlanabilirken diğer hasta gruplarında 5 mg/gün dozunda başlanır. Sonrasında INR değeri 2-3 arasında kalacak şekilde haftalık doz ayarlaması yapılır. İlk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve daha sonra ayda bir kez INR ölçümü yapılması önerilir.

Varfarin kanama dışında, daha nadir olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, alopesi, dermatit ve ürtiker yapabilir. VKA plasentadan kolayca geçtikler ve teratojenik etkiye sahiptirler. Bu sebeple gebelikte mutlak kontrendikedirler. Emziren annelerde süte geçerler fakat bebekte kanama riski oluşturmazlar. Protein C eksikliği olan olgularda, 10 mg/gün ve üzeri dozda verildiğinde cilt nekrozuna sebep olabilirler. Varfarin grubu oral antikoagülanlar pek çok ilaç ve besinle etkileşimde bulunurlar. Bu nedenle tedavi başlamadan önce hastadan ayrıntılı anamnez alınması ve bu konuda bilgilendirme yapılması önemlidir.

2.7.3. Reperfüzyon Tedavisi

2.7.3.1. Sistemik Trombolizis

Trombolitik tedavi standart heparin tedavisi ile karşılaştırıldığında PTE'li hastalarda pulmoner obstrüksiyon, pulmoner arter basıncı (PAB) ve pulmoner vasküler dirençte (PVD) daha hızlı bir iyileşme sağlar ve bunun sonucunda EKO da sağ ventrikül disfonksiyonunda düzelme tespit edilir. En çok yarar ilk 48 saat içinde başlanan trombolitik tedavi ile elde edilir. Ancak semptomlar başladığından itibaren 6-14 gün içinde de trombolitik tedavi uygulanabilir. Yüksek riskli hastaların %8'inde başarısız tedavi raporlanmıştır (55). Yüksek riskli PTE tanılı hastalarda hipotansiyon varlığında endikedir. Ve ciddi kanama riski %9, intrakranial kanama riski ise %1.7'dir. Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) çalışmasında normotansif orta yüksek riskli hastalarda troponin pozitifliği ve sağ ventrikül disfonksiyon bulguları olması durumunda trombolitik tedavinin hemodinamik instabiliteyi engellediği anlaşıldı. Ancak bu hasta grubunda ciddi kanama ve intrakranial kanma riskinin daha yüksek olduğu da anlaşıldı (56).

PTE tedavisinde trombolizis amacıyla kullanımı onaylanan 3 ajan vardır: recombinant tissue-type plasminogen activator (rtPA), streptokinaz ve ürokinaz. Trombolitik tedavi başlanmadan önce hastanın bu tedavi açısından kontrenikasyonuolup olmadığı değerlendirilmelidir. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları Tablo 10'da belirtilmiştir. Günümüzde rtPA kısa yarı ömrü ve uygulama süresinin kısalığı sebebiyle genellikle ilk jenerasyon ajanlara (streptokinaz ve ürokinaz) göre daha çok tercih edilmektedir. PE tedavisinde rtPA 100 mg/2 saat şeklinde uygulanır. Ancak son zamanlarda 50 mg/2 saat şeklinde yapılan uygulamalarda da aynı etkinliğe sahip olduğu ve komplikasyonu oranının daha düşük olduğu görülmüştür (57, 58). Yarılanma ömrü 4-6 dakikadır.

Streptokinaz, beta-hemolitik streptokok tarafından üretilen ve en ucuz fibrinolitik ajandır. Ateş, alerjik reaksiyonlar, hipotansiyona yol açabilir. Altı ay geçmeden tekrar verilmesi güvenilir değildir. Yarı ömrü 83 dakikaya kadar sürebilir (59).

Tablo 10. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları

Kesin kontrendikasyon	Rölatif kontrendikasyon
• Hemorajik inme veya sebebi bilinmeyen inme öyküsü • Son 6 ay içinde iskemik inme öyküsü • Santral sinir sistemi neoplazisi varlığı • Son 3 hafta içerisinde majör travma, cerrahi veya kafa yaralanması öyküsü • Kanama diyatezi • Aktif kanama	• Son 6 ay içerinde geçici iskemik atak geçirme öyküsü • Oral antikoagülasyon • Gebelik veya postpartumun ilk haftası • Komprese edilemeyecek girişim yerleri • Travmatik resüsitasyon • Refrakter hipertansiyon (sistolik kan basıncı>180 mmhg) • İleri karaciğer hastalığı • İnfektif endokardit • Aktif peptik ülser

Orta ve yüksek riskli PTE de erken dönemde uygulanan trombolitik tedavinin ileride gelişebilecek kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) üzerine etkisi belirsizdir. PEITHO çalışma sonuçları orta ve yüksek riskli PE hastalarında trombolitik tedavinin uzun dönem sekel üzerine etki oluşturmadığını desteklemektedir. Ancak bu çalışma PE popülasyonun yalnızca %62'sini içermektedir (56).

2.7.3.2. Perkütan Kateter Aracılı Embolektomi

Bu yöntem femoral yol ile pulmoner artere kateter yerleştirilmesi ve bu kateter aracılığı ile mekanik veya ultrasonik fragmantasyon, trombüs aspirasyonu veya daha yaygın olarak düşük doz trombolitik ajan kullanılarak uygulanmaktadır. Heparin tedavisi ile karşılaştırıldığında kanama riskini artırmadan, 24 saat içinde sağ ventrikül/sol ventrikül oranında daha fazla düşmeye yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur (60).

2.7.3.3. Cerrahi Embolektomi

Antikoagülan ve trombolitik tedaviye yanıt alınamayan ya da bu tedavilerin kontrendike olduğu, hemodinamik olarak unstabil olan masif PTE olgularında uygulanan alternatif bir yöntemdir. Cerrahi embolektomi ile ilgili son zamanlarda yüksek riskli ve seçilmiş orta riskli PE de olumlu raporlanmıştır. Trombolitik tedavi ile karşılaştırıldığında 30 günlük mortalite üzerine etkileri arasında fark yoktur. Ancak

trombolitik tedavide 30 günlük takipte tekrar müdahale ve inme riski daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca 5 yıllık sağ kalım üzerinde de benzer etkileri mevcuttur.

2.7.4. Vena Cava İnferior Filtreleri

Bu yöntemin amacı venöz trombüslerin pulmoner dolaşıma geçişini mekanik olarak engellemektir. Çoğunlukla perkutan olarak yerleştirilir ve birkaç hafta veya ay sonra çıkarılabilir. Antikoagülasyonun kesin kontrenike olduğu VTE'de, antikoagülasyona rağmen tekrarlayan VTE ve yüksek riskli VTE de primer koagülasyon için endikedir.

2.8. Tedavi Stratejileri

Yüksek riskli PE tanılı hastaların acil tedavisinde primer reperfüzyon tedavisi trombolitik tedavidir. Bu tedavi yönteminin kontrendike olduğu hasta gruplarında kateter embolektomi veya cerrahi embolektomi diğer seçeneklerdir. Reperfüzyon ve hemodinamik stabilizasyonu takiben oral antikoagülasyona geçilebilir.

Orta riksli PE tanısı alan ve hemodinamik stabilitesi olan hastaların çoğunda parenteral veya oral antikoagülasyon yeterlidir. Normotansif ancak PE ile ilişkili yüksek risk, komorbidite veya ağırlaştırıcı şart taşıyan hastaların hastanede takibi uygundur. EKO veya BTPA ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan, troponin değeri pozitif gelen hastaların gelişebilecek hemodinamik instabiliteyi takip etmek amacıyla ilk saatlerde (bazen ilk günlerde) monitörize edilerek takibi önerilir (56). Hemodinamik instabilite gelişen hastalarda reperfüzyon tedavi seçenekleri kullanılmalıdır(61).

Düşük risk PE tanılı hastaların erken taburculuk ve antikoagülasyon tedavisinin evde devam ettirilmesi için şu 3 şartı karşılaması gerekmektedir;

- Erken ölüm riski ve ciddi komplikasyon riski düşük,
- Ciddi komorbidite ve hastaneye yatış gerektiren ağırlaştırıcı durum olmaması,
- Sunulan sağlık sistemi, sosyal alt yapı ve hasta uyumu değerlendirilerek hasta için uygun antikoagülasyon tedavisinin evde sağlanma imkanının olması

PTE tedavisinde uygulanan antikoagülasyonun amacı, akut evrede tedaviyi tamamlamak ve uzun sürede rekürren riskini azaltmaktır. PE tanısı alan hastaların hepsi en az 3 ay süre ile antikoagülasyon tedavisi almalıdır. Antikoagülan tedavi 3-6 ay içinde kesilen hastalar ile daha uzun süre tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında rekürren riski benzer bulunmuştur. Uzun süreli oral antikoagülan kullanımı tekrarlayan VTE riskini %90'nın altında azaltır ancak artmış kanama riskini de beraberinde doğurur (2, 5, 8, 62, 63). Oral antikoagülanlar tedavi boyunca VTE rekürren riskini önleme açısından yüksek etkiye sahiptirler. Ancak tedavi kesildikten sonra bu etkileri devam etmez. Antikoagülasyon tedavisinin kanama riskini de göz önüne alınarak süresini belirlemek klinisyenleri zorlamaktadır.

Venöz tromboembolizm geçiren hastaların tedavileri kesildikten sonra nüks oranlarını etkileyecek, dolayısıyla tedavi süresine karar vermede yardımcı olabilecek en önemli faktörler PE gelişiminde rol alan risk faktörleridir. Uzun süreli rekürrens riskine göre VTE risk faktörlerinin sınıflaması Tablo 11'de özetlenmiştir (64). Uzun süreli VTE tedavi sonuçlandırma zamanı bu bilgiler göz önünde tutularak belirlenmelidir. Ayrıca antikoagülan tedavi alan hastaların antikoagülan ilişkili kanama risklerinin belirlenmesi de uzun süreli tedavi süresinin kararında önem taşır. Majör kanama riski antikoagülan tedavinin ilk aylarında daha fazla iken sonraki aylarda azalır ve stabil seyreder.

Kanama riski açısından önemli faktörleri ise şunlardır:

- İleri yaş (özellikle >75)
- Geçirilebilir veya tedavi edilebilir bir sebeple ilişkili olmayan geçirilmiş kanama veya anemi
- Aktif kanser
- Geçirilmiş inme (hemorajik veya iskemik)
- Kronik böbrek veya karaciğer hastalığı
- Eş zamanlı antiplatelet tedavi veya nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (mümkünse kaçınılmalıdır)
- Diğer ciddi akut veya kronik hastalıklar
- Zayıf antikoagülasyon kontrolü

Tablo 11. Uzun süreli rekürrens riskine göre VTE risk faktörlerinin sınıflandırılması

Uzun süreli rekürrens için tahmini risk	PE için risk faktörü kategorisi	Örnek
Düşük (yılda %3'ten az)	VTE için 10 kat artmış risk oluşturan majör geçici risk faktörüne sahip hasta grupları	• 30 dakikadan uzun süre genel anestezi altında yapılan cerrahi operasyon • 3 günden uzun süreli akut bir hastalığa bağlı veya kronik hastalığı akut atağına bağlı hastanede yatış • Travmaya bağlı kırık
Orta (yılda %3-8)	VTE için 10 kattan az artmış risk oluşturan geçici risk faktörüne sahip hasta grupları	• 30 dakikadan az genel anestezi ile yapılan minör cerrahi • 3 günden daha az süre ile akut bir hastalık sebebiyle hastaneye yatış • Östrojen tedavisi/kontrasepsiyon • Gebelik veya lohusalık • Akut bir hastalık sebebiyle hastane dışında 3 günden uzun yatak istirahatı • 3 günden uzun süreli hareketsizliğe sebep olan bacak yaralanması (kırıksız) • Uzun süreli uçuş
	Malign olmayan kalıcı risk faktörleri	• İnflamatuar kemik hastalığı • Akut otoimmun hastalık
	Tanımlanabilir risk faktörü yok	
Yüksek (yılda %8'den fazla)		• Aktif kanser • Geçici risk faktörü olmaksızın bir veya daha fazla VTE öyküsü olması • Antifosfolipid antikor sendromu

2.9. PTE Tedavi Sonrası Takip Stratejisi

Akut PTE atağı sonrasında hastaları 3-6 ay sonra yeni başlayan veya devam eden dispne, egzersiz kapasitesi, VTE rekürren riski, kanser ve antikoagülana bağlı kanama riski ve kronik veya rezidü trombüs açısından değerlendirilmesi ve buna göre tedavinin devamı veya kesilmesi kararının alınması gerekir. TTE dispne şikayeti olan ve zayıf fiziksel aktivitesi olan hastalarda bir sonraki adımda ilk kullanılacak araç olmalıdır (1). EKO ile pulmoner hipertansiyonun (PHT) kalp üzerine etkileri değerlendirilir ve sürekli dalga doppler ölçümleri ile PAB tahmini yapılır. Sistolik PAB sağ atrial basınç hesaba katılarak tepe triküspit yetersizlik hızına dayanmaktadır. PHT şüphelenildiğinde EKO ile çeşitli ölçümler yapılır ve PHT şüphesi sınıflandırılabilir (Tablo 12). Ancak PHT tedavisi başlanması planlandığında EKO tek başına yeterli olmaz ve sağ kalp kateterizasyonu yapmak gerekir (65).

Tablo 12. Ekokardiyografik olarak PHT olasılıkları

Tepe triküspit yetersizlik hızı	**Diğer PHT işaretlerinin varlığı**	**Ekokardiyogarifk olarak PHT olasılığı**
≤2.8 veya ölçülemiyor	Yok	Düşük
≤2.8 veya ölçülemiyor	Var	Orta
2.9-3.4 arasında	Yok	
2.9-3.4 arasında	Var	Yüksek
>3.4	Gerekli değil	

Tablo 13. PHT şüphesinde triküspit yetersizlik hızına ek olarak kullanılan ekokardiyografik bulgular

A: Ventriküller	B: Pulmoner arter	C: İnferior vena cava ve sağ atrium
Sağ ventrikül/ sol ventrikül bazal çap oranı >1	Sağ ventrikül çıkış doppleri hızlanma süresi <105 msn ve/veya midsistolik çentiklenme	İnferior vena cava çapı >21 mm (Azalmış inspiratuar kollaps ile)
İnterventriküler septumda düzleşme (sol ventrikül eksantriklik indeksi sistolde veya diastolde >1.1)	Erken sistolik pulmoner yetersizlik hızı >2.2 m/sn	Sağ atrium alanı >18 cm2
	Pulmoner arter çapı >25 mm	

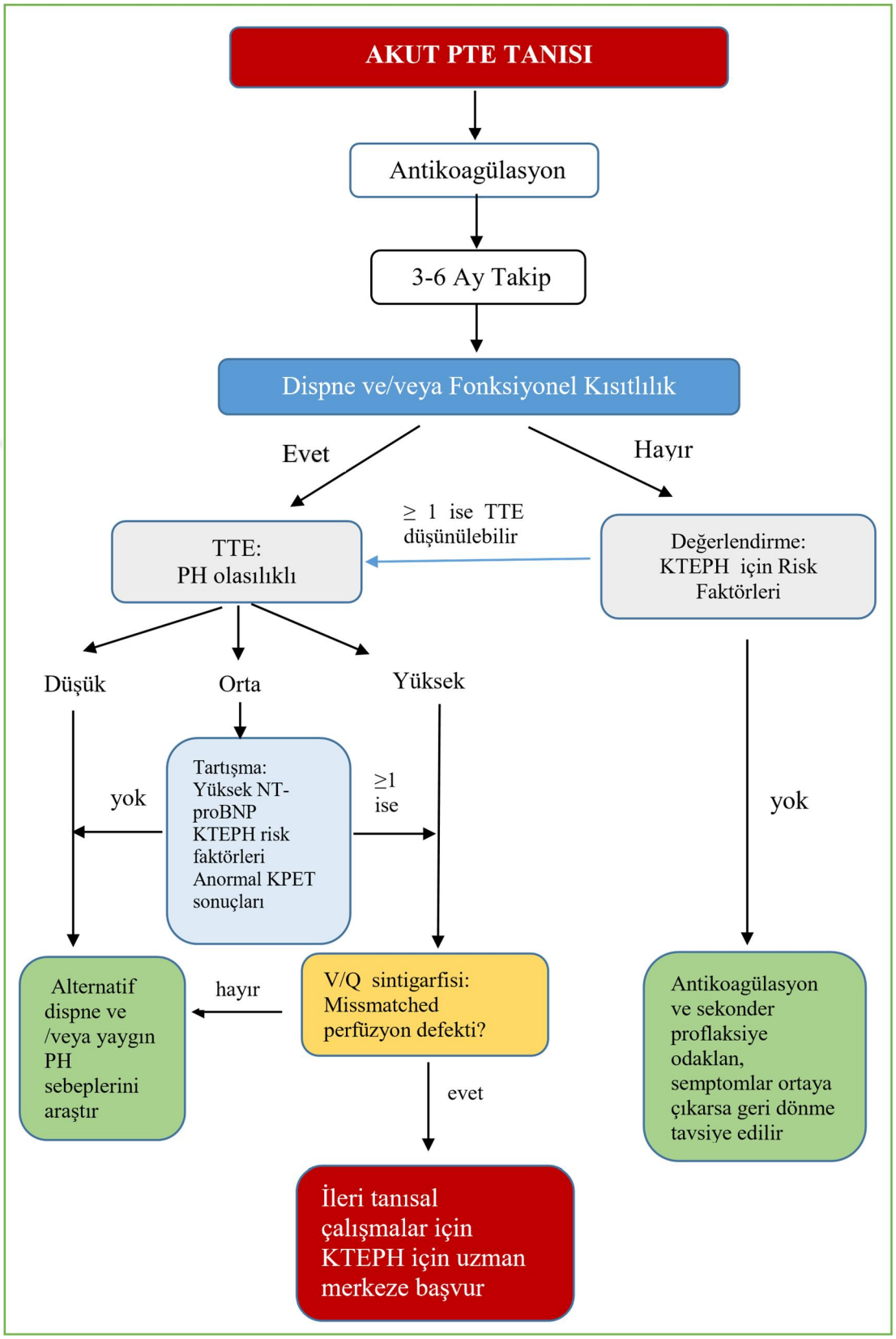
TTE da yüksek PHT olasılıklı ve ya orta PHT olasılıklı ve yüksek NT-proBNP değerleri olan veya kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) için risk faktörleri (Tablo 14) olan hastalar için radyolojik görüntüleme yapmak uygun olacaktır.

Tablo 14. KTEPH yatkınlığa sebep olabilen risk faktörleri

Akut PTE ile ilişkili tanı sırasında elde edilen bulgular	**Eşlik eden kronik hastalıklar ve KTEPH'a yatkınlık yaratan durumlar (tanı sırasında veya 3-6 aylık takipte tespit edilen)**
• Önceki PTE veya DVT atakları • BTPA'da geniş pulmoner arter trombüsü • PHT ve sağ kalp yetmezliğinin ekokardiyogarfik bulguları • Önceden var olan kronik tromboembolik olayı destekleyen BTPA bulguları (direkt veya indirekt vasküler bulgular veya parankimal bulgular)	• Ventiküloatrial şant • Enfekte kronik intravenöz kateter veya pacemaker • Splenektomi öyküsü • Trombofilik hastalıklar, özellikle antifosfolipid antikor sendromu ve yüksek faktör VIII seviyesi • 0 olmayan kan grupları • Tiroid hormonları ile tedavi edilen hipotiroidizm • Kanser hikayesi • Myeloproliferatif hastalıklar • İnflamatuar kemik hastalıkları • Kronik osteomyelit

Şekil 4'te akut PTE tanısı sonrasında hastaların takibi ve uzun dönem sekel gelişimi açısından değerlendirilmesi için European respiratory society (ERS) 2019 Pulmoner Emboli Tanı Ve Takip Rehberi'nde önerilen algoritma gösterilmiştir (1).

Şekil 4. Akut PTE takip ve uzun dönem sekel açısından değerlendirme algoritması.



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine Ocak 2015 ve Eylül 2019 tarihleri arasında PE tanısı olan ve risk faktörüne göre gerekli süre antikoagülan tedavi alan tedavi sonlandırılması için başvuran hastaların bilgilerinin retrospektif olarak taraması yapıldı. 26.09.2019 tarihli B.30.2.ATA.0.01.00/548 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra hasta verileri retrospektif olarak hastane bilgi sistemi ve poliklinik anamnez kayıt formundan incelendi.

3.2. Çalışma Popülasyonu

Atatürk Üniversitesi Araştıma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne akut PTE tanısı aldıktan sonra en az 3 ay antikoagülan tedavi alan ve 18 yaş üzeri olan 116 hasta bilgisi kaydedildi. Tanı anında veya tedavi sonlandırma sırasında BTPA, d-dimer testi, bilateral alt ekstremite venöz doppler USG, EKO tetkikleri yapılmayan hastalar, tedavi uyumu kötü olan hastalar, tedavi sonlandırma sırasında gebelik durumu olan hastalar, böbrek yetmezliği olan hastalar ve V/Q sintigrafisi ile takip edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Takip Parametreleri

Hastaların yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Risk faktörleri açısından veriler tarandı ve predispozan faktör olup olmaması (idiopatik veya idiopatik değil), idiyopatik değil ise tanı öncesi son bir ay içinde cerrahi operasyon, travma öyküsü, tanı anında immobilizasyona sebep olacak nörolojik hastalık tanısı, tanı anında malignite tanısı varlığı, tanı anında gebelik durumu ve tanı anında oral kontraseptif (OKS) kullanımı bilgileri kaydedildi. Bununla birlikte tanı anında hastalar supin pozisyonda iken her iki alt ekstremiteye yönelik ana femoral ven, derin femoral ven, yüzeyel femoral ven ve popliteal ven incelemeleri renkli doppler USG ile radyoloji uzmanlarınca değerlendirilmiştir. Ven çapının genişlemesi, cihaz probu ile kompresyona yanıt alınamaması ve renkli doppler ile akımın izlenmemesi ve trombüsün direkt olarak gözlenmesi DVT lehine kabul edilmiştir. Hastaların bu tetkik sonuçları hastane bilgi sisteminden tarandı ve DVT olmaması veya mevcut ise trombüs lokalizasyonu (ana femoral ven, yüzeyel femoralven,derin femoral ven, popliteal ven) da dikkate alınarak

kaydedildi. Aynı şekilde tedavi sonlandırma öncesi de bu tetkik hastalara uygulanmış idi ve hastane sisteminden tetkik sonuçları taranarak kaydedildi.

Hastalar supin pozisyonda iken intravenöz kontrast madde (iyopromid etken madde kullanılmıştır) otomatik BT enjektörü ile verilmiş ve pulmoner arter fazında iken multidedektörlü bilgisayarlı tomografi ile BTPA görüntüleme yapılmıştır. Tanı anında çekilen BTPA görüntülerinin radyoloji uzmanlarınca değerlendirilmesi sonucu elde edilen raporlar tarandı ve hastaların BTPA'ya göre trombüs lokalizasyonları ana pulmoner arter, lober pulmoner arter dalı, segmental pulmoner arter dalı olarak kaydedildi. Aynı yöntemle tedavi sonlandırma öncesi çekilen BTPA raporları da tarandı ve hasta bilgileri bu raporlar doğrultusunda trombüs yok, ana pulmoner arterde trombüs mevcut, lober pulmoner arterde trombüs mevcut, segmental pulmoner arterde trombüs mevcut ve kronik emboli gelişimi olarak kaydedildi. BTPA'de intraluminal dolum defekti dışında trombüsün damar duvarına paralel seyretmesi ve geniş açı yapması, poststenotik dilatasyon veya anevrizma, web ve band gibi sekel değişiklikler, mozaik perfüzyon, trombüs içerisinde rekanalizasyon ya da kalsifikasyon gibi bulguların varlığı kronik trombüs lehine kabul edilmiştir. Bunun dışında yalnızca intraluminal dolum defekti olması rezidü trombüs lehine yorumlanmıştır.

Tedavi sonlandırma kararı öncesinde kardiyologlar tarafından hasta sol lateral dekübit pozisyonda iken yapılan EKO ile triküspit yetmezlik üzerinden hesaplanan pulmoner arter basıncı (PAB) değerleri kaydedildi. 40 mmhg ve üzeri patolojik olarak kabul edildi.

Hastaların tedavi sonlandırma öncesi yapılan serum d dimer düzeyleri kaydedildi. D dimer ölçümleri immun floresan yöntem ile yapılmış olup 500 ug/L ve üzeri patolojik olarak değerlendirildi.

Hastaların tedavi süreleri ve tedavide hangi antikoagülan ile takip edildiği (DMAH, warfarin, YOAK) bilgileri kayıt edildi. Bununla birlikte tanı sırasında trombolitik yapılıp yapılmaması bilgileri de kayıt edildi. Trombolitik tedavi için alteplaz kullanılmış olup 100 mg ve 50 mg'lık dozlar halinde uygulanmıştır. Trombolitik tedavi uygulanan hastalar için bu dozlarda sisteme veri olarak alındı.

Son olarak hastaların tedavi sonlandırma sırasında dispne şikayetlerinin olup olmaması poliklinik anamnez kayıt formundan tarandı ve verilerimize eklendi.

4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler, IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile analiz edildi, Öncelikle verilerin betimsel istatistikleri hesaplandı.

Değişkenlere normal dağılıma uygunluk testi yapılıp, örneklem büyüklüğü 5'ten küçük olduğu durumda Shapiro Wilk-W testinden, örneklem büyüklüğü 5'e eşit ve 5'ten büyük olduğu durumlarda da Kolmogorov Simirnov testinden faydalanıldı.

İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılıma uygunluk sağlanmadığı durumda Mann Whitney, Kruskal-Wallis ve Wilcoxon testi kullanıldı. Analiz sonucunda anlamlı çıkan farklılıklar için Kruskal-Wallis Bonferroni testi yapılarak farkın hangi değişkenlerden kaynaklandığı saptanmaya çalışıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer 5'ten büyük ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer 3 ile 5 arasında ise ki-kare Yates testi ve beklenen değer 3'ten küçük ise Fisher's Exact testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı.

5.BULGULAR

Erzurum Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine Ocak 2015-Eylül 2019 tarihleri arasında tedavi sonlandırılması için başvuran 116 PTE tanılı hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 62±16 (yıl) olarak tespit edildi. Hastaların 52'si (%44.8) erkek, 64'ü (%55.2) kadındı.

Tanı anında çekilen BTPAlar değerlendirildiğinde; 56 (%48.3) hastada ana pulmoner arterde, 23 (%19.8) hastada lober pulmoner arter dalında, 37 (%31.9) hastada ise segmental pulmoner arter dalında trombüs olduğu görüldü.

Tedavi sonlandırma sırasında çekilen BTPAlar değerlendirildiğinde ise; 73 (%62.9) hastada trombüs olmadığı, 6 (%5.2) hastada ana pulmoner arterde, 3 (%2.6) hastada lober pulmoner arter dalında, 19 (%16.4) hastada segmental pulmoner arter dalında trombüs olduğu, 15 (%12.9) hastada ise kronik trombüs geliştiği tespit edildi.

Tedavi sonlandırma için başvuran hastalarda yapılan d-dimer testi 69 (%61.6) hastada 500 ug/L'nin altında, 47 (%38.4) hastada ise 500 ug/L'nin üzerinde sonuçlandı. Yapılan EKOlarda PAB 44 (%38) hastada 40 mmhg'nin üstünde, 72 (%62) hastada ise 40 mmhg'nin altında ölçüldü.

Tedavi sonlandırma öncesi yapılan bilateral alt ekstremite doppler USG de 102 (%87.9) hastada trombüs saptanmadı, 6 (5.2) hastada yüzeyel femoral vende, 1 (%0.9) hastada derin femoral vende, 6 (%5.2) hastada popliteal vende,1 (%0.9) hastada ise ana femoral vende trombüs saptandı.

Hastaların 55'i (%47.4) dispne şikayetinin devam ettiğini belirtirken, 61'inde (%52.6) dispne şikayeti gerilemiş olduğu görüldü.

Tedavi süresi 86 (%74.1) hastada 6 ay ve altında iken, 30 (%25.9) hastada 6 aydan uzun sürdüğü tespit edildi. Hastaların 71'i (61.2) DMAH, 21'i (18.1) varfarin, 24'ü (20.7) YOAK lar ile takip edildiği belirlendi.

Hastaların 79'unda (%68.1) trombolitik tedavi uygulanmamış iken, trombolitik tedavi uygulanan hastalarda alteplaz kullanılmıştır. Dokuz (%7.8) hastada 100 mg, 28 (%24.1) hastada ise 50 mg uygulandığı tespit edildi. Verilerin istatistik analizleri Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Verilerin Analizi

Değişkenler	**Sayı (Yüzde)**
Cinsiyet	
Erkek	52 (44,8)
Kadın	64 (55,2)
Toplam	116 (100)
Yaş (yıl±SD)	62,1±16,13
Tanı Anında BTPA'da Trombüs Lokalizasyonu	
Ana Pulmoner Arter	56(48,3)
Lober Pulmoner Arter	23(19,8)
Segmental Pulmoner Arter	37(31,9)
Toplam	116(100)
Tedavi sonlandırmada BTPA'da trombüs özelliği	
Yok	73 (62,9)
Ana pulmoner arterde trombüs	6 (5,2)
Lober pulmoner arterde trombüs	3 (2,6)
Segmental pulmoner arterde trombüs	19 (16,4)
Kronik trombüs	15 (12,9)
Toplam	116 (100)
D_dimer sonlandırma	
500 ug/L altında	69 (61,6)
500 ug/L üzerinde	47 (38,4)
Toplam	116 (100)
EKO ile değerlendirilen PAB	
40 mmhg altında	72 (62)
40 mmhg ve üzerinde	44 (38)
Toplam	116 (100)
Sonlandırma anında dispne	
Var	55 (47,4)
Yok	61 (52,6)
Toplam	116 (100)
Tedavi Süresi	
6 ay ve daha kısa	86 (74,1)
6 ay üzerinde	30 (25,9)
Toplam	116 (100)
Tedavi şekli	
DMAH	71 (61,2)
Varfarin	21 (18,1)
YOAK	24 (20,7)
Toplam	116(100)
Trombolitik tedavi	
Yapılmadı	79 (68,1)
100 mg	9 (7,8)
50 mg	28 (24,1)
Toplam	116 (100)
Tedavi sonlandırma öncesi bilateral alt ekstremite doppler USG	
Trombüs Yok	102 (87,9)
Yüzeyel Femoral Vende Trombüs	6 (5,2)
Derin Femoral Vende Trombüs	1 (0,9)
Popliteal Vende Trombüs	6 (5,2)
Ana Femoral Vende Trombüs	1 (0,9)
Toplam	116 (100)

Hastaların 39'unda (%33.6) predispoze edici faktör yok idi. Kırk (%36.4) hastada tanı anında yapılan bilateral alt ekstremite doppler usg de trombüs , 22 (%18.9) hastada tanı anında malignite varlığı, 18 (%6.9) hastada son bir ay içinde geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü, 11 (%9.4) hastada nörolojik hastalığa bağlı immobilizasyon öyküsü, 8 (%6.9) hastada PTE öncesi son bir ay içinde geçirilmiş travma öyküsü, 3 (%2.6) hastada oral kontraseptif (OKS) kullanım öyküsü ve 1 (%0.8) hastada ise tanı anında gebelik öyküsü olduğu tespit edildi. Bununla birlikte 17 hastada 2 risk faktörü mevcut iken, 3 hastada ise 3 risk faktörünün birlikte olduğu tespit edildi. Hastaların tanı anındaki risk faktörlerinin analizleri Tablo 16'te gösterilmiştir.

Tablo 16. Tanı anındaki risk faktörlerinin analizi

Değişkenler	**Sayı (Yüzde)**
Predispozan faktör	
İdiyopatik	39 (33,6)
İdiyopatik değil	77 (66,4)
Toplam	116 (100)
Tanı anında yapılan bilateral alt ekstremite doppler renkli USG'de trombüs	
Yok	76 (65,5)
Yüzeyel femoral ven	12 (10,3)
Derın femoral ven	1(0,9)
Popliteal ven	15 (12,9)
Ana femoral ven	12 (10,4)
Toplam	116 (100)
Son bir ay içinde travma öyküsü	
Var	8 (6,9)
Yok	108 (93,1)
Toplam	116 (100)
Son bir ay içinde cerrahi öyküsü	
Var	18 (15,5)
Yok	98 (84,5)
Toplam	116 (100)
Malignite tanısı	
Var	22 (18,9)
Yok	94 (81,1)
Toplam	116 (100)
Nörolojik hastalık sebebiyle immobilizasyon öyküsü	
Var	11 (9,4)
Yok	105 (90,6)
Toplam	116 (100)
OKS kullanımı	
Var	3 (2,6)
Yok	113 (97,4)
Toplam	116 (100)
Tanı anında gebelık	
Var	1 (0,8)
Yok	115 (99,2)
Toplam	116 (100)

Hastaların kontrol amaçlı çekilen BTPA görüntüleme sonuçları ile yaş arasında yapılan istatistiksel analiz sonucunda anlamlı veri elde edilemedi (p=0.377). Tablo 17'de diğer risk faktörleri ve BTPA sonuçlarının karşılaştırmalarının istatistiksel analiz verileri ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir.

Tablo 17. PTE risk faktörleri ile tedavi sonlandırma öncesi çekilen BTPA'ların karşılaştırmasının istatistiksel analizleri

		Tedavi Sonlandırma İçin Çekilen BTPA (n=116)					P değeri
		Yok	Ana	Lober	Segmental	Kronik	
Cinsiyet	Erkek	36	1	1	6	8	0,347
	Kadın	37	5	2	13	7	
Tanı Anında Yapılan Bilateral Alt Ekstremite Doppler USG'de Trombüs Bulguları	Yok	51	4	2	12	7	0,731
	Yüzeyel femoral ven	8	0	0	3	1	
	Derin femoral ven	1	0	0	0	1	
	Popliteal ven	9	1	0	1	4	
	Ana femoral ven	4	1	1	3	3	
Son Bir Ay İçerisinde Travma Öyküsü	Var	6	1	0	1	0	0,644
	Yok	67	5	3	18	15	
Son Bir Ay İçerisinde Cerrahi Öyküsü	Var	15	1	0	2	0	0,279
	Yok	58	5	3	17	15	
Malignite Tanısı	Var	15	0	0	3	4	0,726
	Yok	58	6	3	16	11	
Nörolojik Hastalık Sebebiyle İmmobilizasyon	Yok	69	5	3	14	14	0,076
	Var	4	1	0	5	1	
OKS Kullanımı	Yok	70	6	3	19	15	0,770
	Var	3	0	0	0	0	
Tanı Anında Gebelik	Yok	73	6	3	19	14	0,147
	Var	0	0	0	0	1	
Predispozan Faktör	İdiyopatik	25	3	2	6	3	0,480
	İdiyopatik değil	48	3	1	13	12	

Tablo 18'de ayrıntılı bir şekilde gösterildiği gibi tedavi sonlandırma sırasında çekilen BTPA lar radyolojik olarak trombüs yok, ana pulmoner arterde trombüs var, lober pulmoner arterde trombüs var, segmental pulmoner arterde trombüs var ve kronik trombüs gelişimi şeklinde gruplara ayrıldı. Tanı anındaki BTPA larda radyolojik olarak ana pulmoner arterde trombüs varlığı, lober pulmoner arterde trombüs varlığı ve segmental pulmoner arterde trombüs varlığı açısından gruplara ayrıldı. Bu iki grup arasında yapılan testlerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı tespit edildi (p=0.258).

Tablo 18. Tedavi sonlandırma öncesi çekilen BTPA'larıntakip parametreleri ile yapılan karşılaştırmaların istatistiksel analizleri

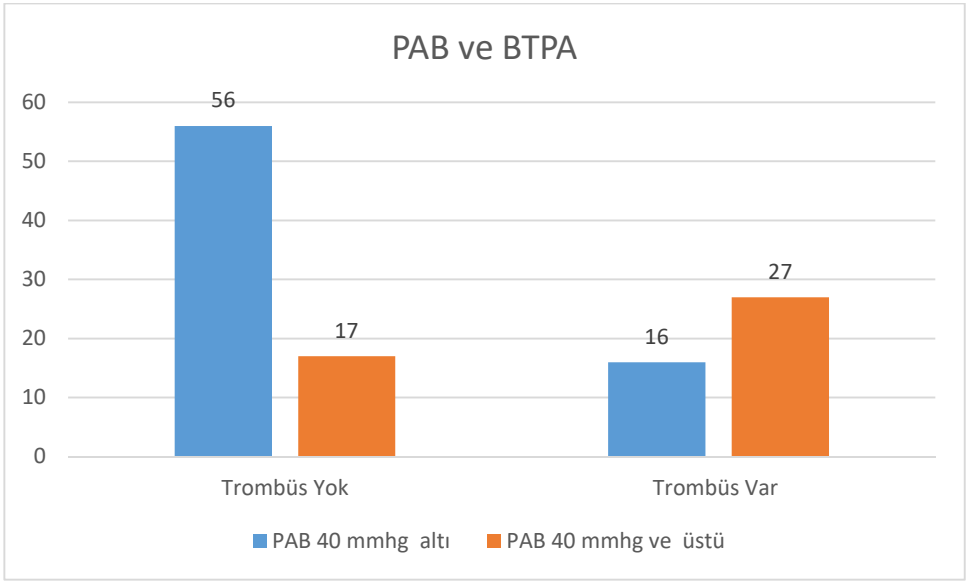
		Tedavi Sonlandırma İçin Çekilen BTPA (n=116)					P Değeri
		Yok	Ana	Lober	Segmental	Kronik	
Tanı Sırasında Çekilen BTPA	Ana	30	4	2	9	11	0,258
	Lober	16	2	1	3	1	
	Segmental	27	0	0	7	3	
Dispne	**Var**	**25**	**5**	**2**	**14**	**9**	**0,005**
	Yok	**48**	**1**	**1**	**5**	**6**	
D_dimer	**≤500 ug/L**	**52**	**1**	**0**	**8**	**8**	**0,001**
	>500 ug/L	**21**	**5**	**3**	**11**	**7**	
Eko ile Değerlendirilen PAB	**<40 mmhg**	**56**	**1**	**1**	**8**	**6**	**0,002**
	≥40 mmhg	**17**	**5**	**2**	**11**	**9**	
Tedavi süresı		73	6	3	19	15	0,383
Tedavi şeklı	DMAH	46	4	1	13	7	0,658
	Varfarin	13	0	1	2	5	
	YOAK	14	2	1	4	3	
Trombolitik tedavi	Yapılmadı	53	3	1	13	9	0,176
	100 mg	6	0	0	0	3	
	50 mg	14	3	2	6	3	
Tedavi sonlandırma sırasında yapılan bilateral alt ekstremıte doppler USG	Yok	67	6	2	16	11	0,207
	Yuzeyel femoral ven	3	0	0	1	2	
	Derın femoral ven	0	0	0	0	1	
	Popliteal ven	3	0	1	1	1	
	Ana femoral ven	0	0	0	1	0	

Tedavi sonlandırma sırasında yapılan bilateral alt ekstremite doppler USG bulguları BTPA bulguları ile karşılaştırıldı (p=0.207) ve anlamlı istatistiksel sonuç elde edilemedi.

Hastalar tedavi süresine , tedavide kullanılan antikoagülana (DMAH, varfarin, YOAK) (p=0.658) ve trombolitik tedavi uygulanıp uygulanmamasına (p=0.176) göre gruplara ayrıldılar ve kontrol BTPA lar ile karşılaştırma yapıldı. Bu üç ana başlık açısından anlamlı iststistiksel sonuç elde edilemedi.

Tedavi sonlandırma sırasında çekilen BTPA ile tedavi sonlandırma için başvuru sırasında dispne değerlendirmesi (p=0.005), d dımer test sonucu (p=0.001)ve EKO ile değerlendirilen PAB (p:0.002) arasında ayrı ayrı şekilde istatistiki olarak anlamlı farlılıklar tespit edildi. Dıspne, d dimer test sonucu ve EKO ile değerlendirilen PAB için hesaplanan olasılık değerleri %5 önem düzeyinden küçük çıkmıştır.

Çalışmamızda BTPA ile değerlendirilen ve rezidü trombüs izlenmeyen hastaların 56'sında EKO ile değerlendirilen PAB 40 mmhg'nin altında iken 17'sinde 40 mmhg'in üzerinde idi. BTPA da rezidü trombüs veya kronik trombüs izlenen hastaların ise 16'sında PAB 40 mmhg'nin altında iken 27'sinde 40 mmhg'den yüksek idi. (Grafik 1)



Grafik 1. EKO ile değerlendirilen PAB ve tedavi sonuçlandırılması öncesi çekilen BTPA karşılaştırması.

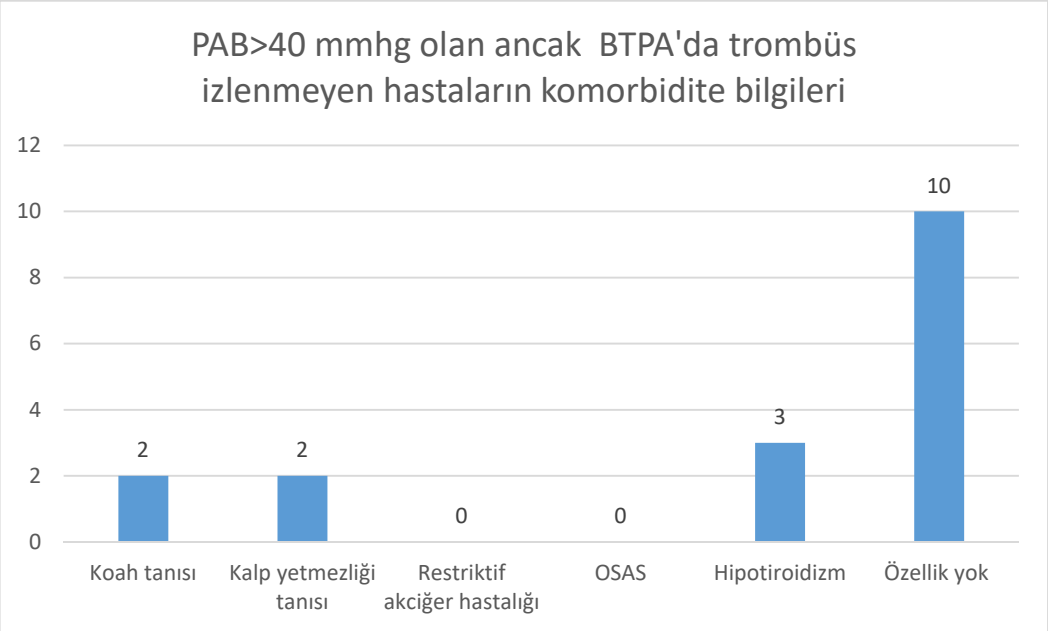
Grafik 1'de de görüldüğü gibi kontrol BTPA'da trombüs görülmemesine rağmen PAB 40 mmhg'nin üzerinde olan 17 hastamız mevcut idi. Bu hasta grubunda ortalama PAB 45,1 olarak hesaplanmış iken, BTPA bulgusu olan ve PAB 40 mmhg üzerinde tespit edilen hastalarda PAB ortalaması 61,8 olarak hesaplandı. Bununla birlikte BTPA bulgusu olmayan ancak PAB yüksekliği olan hastalarda PHT etyolojisi açısından değerlendirme yapabilmek için hastaların anamnez bilgilerinden ve sisteme girilen tanı kodlarından komorbidite taraması yapıldı. On üç (%11,2) hastada kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), 11 (%9,5) hastada hipotiroidizm, 10 (%8,6) hastada kalp yetmezliği (KY), 4 (%3,4) hastada restriktif akciğer hastalığı ve 2 (%1,7) hastada ise obstruktıf uyku apne sendromu (OSAS) tanısı olduğu tespit edildi.

Komorbidite taraması yapıldıktan sonra PHT ilişkisi açısından değerlendirmek amacıyla her bir komorbidite tedavi sonlandırma sırasında yapılan EKO sonucunda tespit edilen PAB değerleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bu istatistiksel analiz sonuçlarına göre KOAH (p=0.001) ve restriktif akciğer hastalığı (p=0.043) olan hastaların EKO ile değerlendirilen PAB arasında anlamlı ilişki tespit edilir iken, hipotiroidizm (p=0.191), kalp yetmezliği (p=0.392)ve OSAS (p=0.187) açısından anlamlı ilişki tespit edilmedi. Bu veriler Tablo 19'de gösterilmiştir.

Tablo 19: Komorbiditeler ve tedavi sonlandırma öncesinde EKO ile değerlendirilen PAB istatistiksel olarak karşılaştırılması

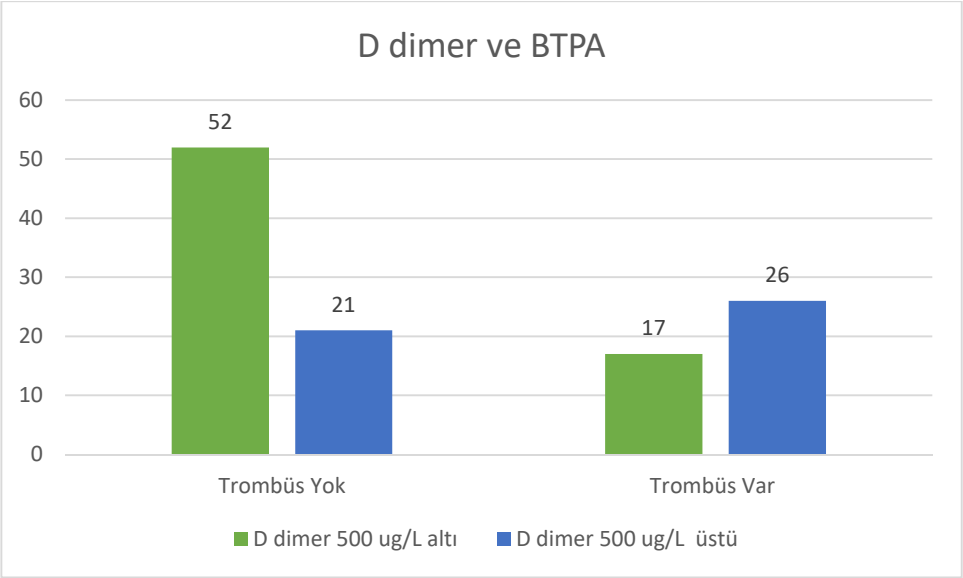
		Tedavi Sonlandırma Öncesi EKO ile Değerlendirilen PAB		**P Değeri**
		40 mmhg ve altı	40 mmhg üstü	
Osas	Yok	71	43	0,197
	Var	1	1	
Hipotiroidizm	Yok	65	40	0,181
	Var	7	4	
Restriktif Akciğer Hastalığı	**Yok**	**70**	**42**	**0,043**
	Var	**2**	**2**	
Kalp Yetmezliği	Yok	69	37	0,392
	Var	3	7	
Koah Tanısı	**Yok**	**68**	**35**	**0,001**
	Var	**4**	**9**	

Tedavi sonlandırma öncesi çekilen BTPA'da trombüs olmamasına rağmen EKO ile değerlendirilen PAB 40 mmhg üzerinde olduğu tespit edilen hastaların komorbidite dağılımları ise Grafik 2'de gösterildiği gibidir.



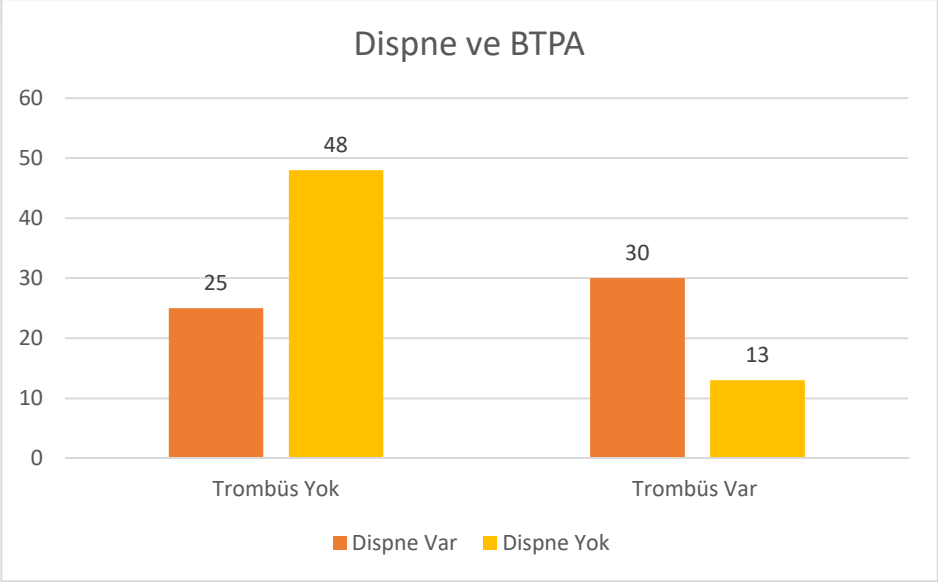
Grafik 2. BTPA ile açıklanamayan PAB yüksekliği olan hastaların komorbidite dağılımı

Tedavi sonlandırma öncesi çekilen BTPA'da trombüs izlenmeyen hastaların 52'sinde d dimer test sonucu 500 ug/L'nin altında iken 21'inde 500 ug/L'nin üzerinde idi. Bununla birlikte rezidü trombüs izlenen veya kronik trombüs gelişen hastaların 17'sinde d dimer değeri 500 ug/L'nin altında, 26'sında ise 500 ug/L'nin üzerinde sonuçlandı. (Grafik 3)



Grafik 3. D dimer ve tedavi sonlandırması öncesinde çekilen BTPA karşılaştırması

BTPA'da trombüs izlenmeyen hastalara dispne sorgulaması yapıldığında 25'inde dispne şkayeti yok iken 48'inde dispne şikayeti mevcut idi. BTPA'da trombüs izlenen veya kronik trombüs gelişen hastaların 30'unda dispne şikayeti mevcut iken 13'ünde dispne şikayetinin olmadığı tespit edildi. (Grafik 4)



Grafik 4. Dispne şikayeti ve tedavi sonlandırma öncesi çekilen BTPA karşılaştırması

Elde edilen bulgulara göre tedavi sonlandırma sırasında çekilen BTPA değişkenine ait kategoriler ile poliklinikte alınan d dimer testi sonucu ve EKO ile

değerlendirilen PAB değişkenleri arasında istatistikî olarak anlamlı bir farklılık vardır. Hesaplanan olasılık değerleri %5 önem düzeyinden küçük çıkmıştır. Bu iki değişkenin dağılımı tedavi sonlandırma sırasında çekilen BTPA değişkenine ait kategorilere göre istatistiki bakımdan farklılık göstermektedir. Farklılığın hangi kategoriden kaynaklandığının tespiti için Kruskal-Wallis Bonferroni Testi yapılmıştır. Test sonuçları Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Kruskal-Wallis Bonferroni testi (Anlamlılığın sebepleri)

		P Değeri
BTPA sonlandırma - D_dimer sonlandırma		**0,001**
BTPA sonlandırma – Eko sonlandırma_PAB		**0,002**
	D_dimer sonlandırma	**Eko sonlandırma_PAB**
	P Değeri	P Değeri
Trombüs Yok – SPA trombüs var	0,206	**0,015**
Trombüs Yok – LPA trombüs var	**0,038**	1,000
Trombüs Yok – Kronik Trombüs	1,000	**0,000**
Trombüs Yok – APA trombüs var	**0,008**	**0,005**
SPA trombüs var- LPA trombüs var	0,770	1,000
SPA trombüs var – Kronik Trombüs	1,000	1,000
SPA Trombüs Var- APA Trombüs Var	738	1,000
LPA Trombüs var – Kronik Trombüs	0,193	1,000
LPA Trombüs Var – APA Trombüs Var	1,000	1,000
Kronik Trombüs – APA Trombüs Var	0,132	1,000
SPA: Segmental pulmoner arter, LPA: Lober pulmoner arter, APA: Ana pulmoner arter		

Elde edilen bulgulara göre BTPA değişkenine ait kategoriler ile d dimer test sonucu değişkeni bakımından; trombüs yok – ana pulmoner arterde trombüs var ve trombüs yok – lober pulmoner arter trombüs var açısından istatistiki bakımdan önemli bir farklılık bulunmaktadır. Söz konusu ikililer BTPA kategorileri bakımından birbirinden anlamlı bir şekilde farklılık göstermektedir. EKO ile değerlendirilen PAB bakımından trombüs yok – segmental pulmoner arter trombüs var, trombüs yok – kronik

trombüs, trombüs yok – ana pulmoner arterde trombüs var açısından istatistiki bakımdan önemli bir farklılık bulunmaktadır. Söz konusu ikililer BTPA kategorileri bakımından birbirinden anlamlı bir şekilde farklılık göstermektedir.

6.TARTIŞMA

Çalışmamızda tedavi sonlandırma öncesi BTPA ile değerlendirilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda elde edilen verilere göre antikoagülan tedavi sonlandırma öncesinde BTPA ile değerlendirilen hastaların BTPA bulguları ile d dimer seviyeleri, TTE ile değerlendirilen PAB ölçümleri ve dispne şikayeti ile ayrı ayrı anlamlı ilişki olduğu anlaşıldı. Özellikle rezidü trombüs ve kronik trombüs gelişimi ile d dimer, dispne ve EKO'da değerlendirilen PAB arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki varlığı klinisyenlerin akut PTE takibinde uzun dönem komplikasyonlardan şüphelenmesi için önemli birer algoritma basamağı olabilecekleri ve bu hastalarda BTPA gerekliliği olabileceği sonucunu düşündürdü.

PTE erken tanı ve tedavi imkanları ile morbidite ve mortalite oranı düşen önemli acillerdendir. Tedavi için sekonder proflaksi süresi risk faktörlerine göre değişmektedir. BT anjiografi ile takip edilen 69 PTE hastasının %81'inde 4 hafta sonra tam rezolüsyon olduğu bildirilmiştir (66). Bu sebeple PTE tedavisi alan hastalarda BTPA ile takip rutin olarak uygulanmamaktadır. Ancak bu seviyede tam çözünürlük vakaların %50-%80'inde görülmektedir. Bununla birlikte tedavi sonlandırma sırasında hastanın PTE uzun dönem komplikasyonları açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle rezidü trombüs, nüks ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) açısından ileri tetkik gerekliliği doğabilir. Literatürde akut PTE tanısı ile takip edilen hastaların tanı anındaki BTPA bulguları ile uzun dönem komplikasyonları arasında ilişkinin araştırıldığı çalışmalar tarandığında; 2012 yılında ülkemizde yapılan, 291 akut PTE hastasında akut PTE sonrası uzun dönem sonuçları ve ilgili risk faktörlerini araştırıldığı bir çalışmada trombüs lokalizasyonu ile KTEPH gelişimi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak V/Q sintigrafisi de kullanılmıştır (67). Benzer şekilde 2010 yılında yapılan 69 akut PTE tanılı hastada BTPA ile rezolüsyon takibi çalışmasında da trombüs lokalizasyonu ile rezolüsyon arasında ilişki tespit edilememiştir (66). İki bin on sekiz yılında Çin'de yapılan başka bir çalışmada ise segmental ve subsegmental yerleşimli embolinin KTEPH gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiş; segmental ve subsegmental embolisi olan hastalarda uzun dönem antikoagülan tedavi ve yakın takip önerilmiştir(68). Çalışmamızda. tanı anında BTPA'da trombüs lokalizasyonu ile tedavi sonrası çekilen BTPA'da nüks veya rezidü trombüs varlığı veya kronik trombüs

gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi. Literatür ile genel olarak uyumlu olan bu sonuca göre PTE tanılı hastalarda tanı anında BTPA bulgusu uzun dönem komplikasyonları açısından risk faktörü olarak kabul edilmemeli, hastalar bu sebeple gereksiz görüntüleme yöntemlerine yönlendirilmemelidirler.

Akut PTE tedavi süresinin en önemli belirleyicileri risk faktörleridir. Risk faktörleri genel olarak kalıcı risk faktörleri (hasta ile ilişkili) ve kazanılmış risk faktörleri (geçici) olarak gruplandırılıp değerlendirilirler. Literatürde rekürren trombüs ve kronik tromboemboli açısından bu risk faktörlerinin değerlendirildiği çalışmalar tarandığında; akut PTE tanısı alıp 3 ay süre ile antikoagülan tedavi alan 254 hasta ile yapılan prospektif bir çalışma sonucunda DVT ile persistan perfüzyonun ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada perfüzyon kusurunu V/Q sintigrafisi ile taranmıştır. Bununla birlikte aynı çalışmada trombofili ve antifosfat antikor pozitifliği ile persistan perfüzyon arasındaki ilişki de tespit edilmiştir (69). Bir başka çalışmada ise genç ve idiyopatik PTE tanısı alan hastalarda KTEPH riskinin artmış olduğu belirlenmiştir (70). ERS 2019 Pulmoner Emboli Tedavi Rehberinde tanı öncesi PTE ve DVT varlığı, trombofililer ve malignite KTEPH gelişimi için risk faktörleri arasında kabul edilmiştir(1). Bununla birlikte 2018 yılında yapılan multimerkezli prospektif bir çalışmada antifosfolipid antikor pozitifliği dışında PTE risk faktörlerinden hiçbirinin KTEPH ile ilişkisi tespit edilememiştir (71). Ülkemizde yapılan bir çalışma sonucunda ise rekürrens oranı %5.8 olarak belirlenmiştir ve idiyopatik rekürenslerin %71'i tedavi bitiminden sonraki ilk 6 ayda gerçekleştiği tespit edilmiştir. Bu sebeple idiyopatik PTE tanısı alan hastaların tedavilerinin uzatılması ve hatta ömür boyu tedavi ile takip edilmeleri önerilmiştir (67). Yine ülkemizde 2014 yılında yayımlanan bir çalışmada KTEPH gelişimi ile PTE risk faktörleri arasında ilişki tespit edilmemiştir (72). İki bin on üç yılında yayınlanan bir başka çalışma sonucunda ise kadın cinsiyet KTEPH için risk faktörleri arasında belirtilmiştir (73). Bizim çalışmamızda hastalar PTE risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde idiyopatik ve idiyopatik değil diye iki ayrı grup yapıldı ve kontrol BTPA ile bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edilmedi. İdiyopatik olmayan PTE olguları kendi içlerinde DVT varlığı, travma öyküsü, cerrahi öyküsü, malignite varlığı, nörolojik hastalık sebebiyle immobilizasyon, gebelik ve OKS kullanımı olarak gruplara ayrıldı ve her bir grup için yapılan analizlerde kontrol BTPA trombüs özelliği ile ilişki tespit edilemedi. Yaş ve cinsiyet açısından yapılan istatistiksel analizlerde de anlamlı veriler elde dilmedi. Çalışmamızda idiyopatik olarak

değerlendirilen hastalar kalıcı risk faktörleri açısından tetkik edilmediği için trombofililer ve genetik risk faktörleri açısından sağlıklı veriler elde edilememiş olabileceği düşünüldü. Ancak mevcut veriler ışığında geçici risk faktörlerinin uzun dönem PTE komplikasyonlarının gelişimi açısından öneme sahip olmadıkları ve bu grup hastaların ileri görüntüleme yöntemlerine yönlendirilmemeleri gerektiği kanaatine varıldı.

Akut PTE'de olduğu gibi KTEPH için de dispne en önemli semptomlardandır. PTE uzun süreli takibinde dispnenin önemli sebepleri arasında;

- İleri yaş,
- Kardiyopulmoner komorbidite,
- Yüksek vücut kitle indeksi,
- Sigara içme öyküsü,
- Tanı anında yüksek PAB ve sağ ventrikül disfonksiyonu
- Taburculukta rezidüel pulmoner vasküler obstrüksiyon olabilir (1).

Klinisyenler tarafından yukarıdaki sebeplerin ayrımının yapılması ve uzun dönem PTE komplikasyonları açısından hastaların takiplerde sorgulanması ve muayenelerinin yapılması oldukça önemlidir. İki bin on sekiz yılında akut PTE tanısı almış ve tedavisi devam eden 1699 hastada dispne şikayetine dayalı, KTEPH insidansını öngörmeyi amaçlayan bir tarama algoritması belirlemek için Mart 2009 ve Kasım 2016 tarihleri arasında multimerkezli, prospektif gözlemsel bir çalışma yayınlandı. Çalışmada hastalara 6,12 ve 24 aylarda öncelikle telefon üzerinde dispne anketi yapılmış. Dispne şikayeti New York Hearth Association Functional Class (NYHA) II ve üzerinde olan hastalara EKO yapılmış ve bu iki adımda KTEPH şüpheli olan hastalarda radyolojik görüntüleme (BTPA veya V/Q sintigrafisi) uygulanmıştır. İlk 2 adımın negatif prediktif değeri %99 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada dispne şikayeti ile kontrol görüntüleme bulguları arasında anlamlı istatistiksel veriler elde edilmiştir (71). Benzer bir şekilde bir başka çalışma sonucunda PTE tedavisi sırasında veya sonrasında yeni gelişen dispne şikayeti olan hastalarda klinisyenlerin KTEPH açısından farkındalıklarını artırmalarını önermektedir (70). Çalışmamızda tedavi sonlandırma öncesi dispne şikayeti mevcut olan hastalar ile dispne şikayeti gerileyen hastaların kontrol BTPA'ları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edildi. Akut PTE uzun dönem takibinde devam eden dispne şikayeti klinisyenler için

uzun dönem komplikasyonlar açısından uyarıcı bir semptom olmalı ve gerekirse hastalar ileri görüntüleme yöntemlerine yönlendirilmelidirler.

D-dimer çapraz bağlı fibrinin plazmin tarafından yıkılması ile oluşan en küçük fibrin yıkım ürünüdür. Varlığı hem trombin oluşumunu hem de plazmin oluşumunu teyit eder. Serum d-dimer düzeyi akut trombozlarda aynı anda gelişen koagülasyon ve fibrinolizis olaylarının ürünü olması sebebiyle yükselir ve akut PTE'de trombüs rezolüsyonu ile gerilemesi beklenir. İki bin altı yılında 608 akut PTE tanısı alan ve 3 ay oral antikoagülan tedavi ile takip edilen hasta ile yapılan bir çalışmada d dimer seviyesi normal olanlara tedavi bıraktırılmış, d dimer seviyesi yüksek olan hastalarda ise rastgele seçim yapılarak bir gruba tedavi bıraktırılmış, diğer grupta tedavi devam ettirilmiş. 1 ay sonra yapılan tetkiklerde tedavi bıraktırılan hasta grubunda rekürrens oranı diğer gruba göre anlamlı bir şekilde yüksek çıkmıştır. Bu çalışma ile akut PTE tedavi süresini belirlemede d dimer seviyesinin takibinin anlamlı olacağı desteklenmiştir (74). Benzer şekilde 2015 yılında 410 yetişkin hastada yaptılan prospektif bir çalışmada antikoagülan tedavi sonrası normal d dimer seviyesi olan hastalarda tedavi kesilmesinin rekürens için düşük risk oluşturduğu belirlenmiştir (75). Ayrıca 2008 yılında yapılan bir başka çalışmada unprovake ilk PTE atağı sonrasında 3 ay süre ile antikoagülan tedavi alan hastalarda tedavi kesilmesi sonrasında yapılan takiplerde d dimer seviyesi normal olan grupta rekürrens oranı %3.5 iken, d dimer pozitif olan grupta bu oran % 8.9 olarak belirlenmiştir (76). Buna karşın 2010 yılında yapılan prospektif bir çalışma sonucunda hem immunotürbidimetrik teste dayalı hem de ELİSA yöntemi ile çalışılmasına rağmen yüksek d dimer seviyesi ile persistan perfüzyon bozukluğu ilişkisi tespit edilememiştir (69). Bu çalışmada kalıcı perfüzyon defekti V/Q sintigrafisinde en az iki segmentin etkilenimi şeklinde tariflenmiştir. Çalışmamıza alınan hastaların tedavi sonlandırma öncesi d dimer test sonuçları kontrol BTPA'lar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edildi. Bu istatistiksel olarak anlamlılık sebebi özellikle trombüs olmaması ve ana pulmoner arterde trombüs olması ve ya lober pulmoner arterde trombüs olması durumları arasındaki farlıklıktan kaynaklandığı ortaya çıktı. Yani d dimer pozitifliği rezidü trombüs ve ya nüks trombüs açısından anlamlı kabul edilebilir. Bu sebeple tedavi sonrası d dimer seviyesinin hala yüksek seyretmesi klinisyenleri rezidü veya nüks trombüs açısından uyaran bir faktör olarak kabul edilebilir.

Pulmoner hipertansiyondan şüphelenildiğinde noninvaziv, kolay ulaşılan ve yaygın olarak kullanılan ilk test EKO'dur. EKO ile pulmoner hipertansiyonun (PHT) kalp üzerine etkileri değerlendirilir ve sürekli dalga doppler ölçümleri ile PAB tahmini yapılır. Sistolik PAB sağ atrial basınç hesaba katılarak tepe triküspit yetersizlik hızına dayanmaktadır. KTEPH hastalarında cerrahi öncesi yapılan bazı çalışmalarda EKO ile değerlendirilen PAB ile kateterizasyon ile değerlendirilen PAB arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir (77). Bu sebeple EKO uzun dönem PTE komplikasyonlarının takibi için oldukça faydalı ve noninvaziv bir yöntemdir. Ülkemizde 2012 yılında yapılan bir çalışmada EKO ile değerlendirilen sistolik PAB, KTEPH gelişen hastalarda diğer hastalara oranla yüksek bulunmuştur (67). Benzer bir şekilde bir başka çalışma sonucunda KTEPH tanısı için planlanmış olan algoritmada dispne sorgulanması ve sonrasında TTE uygulanmasının negatif prediktif değeri oldukça yüksek bulunmuştur (71). Bununla birlikte 2011 yılında 744 akut PTE tanısı alan hastaların 2 yıl süre ile takip edildikleri bir çalışmanın sonucunda EKO'da PAB 50 mmhg üzerindeki hastalar için yüksek riskli bir grup oluşturdukları ve daha sıkı takip protokolüne alınmaları gerektiği belirlenmiştir (78). İki bin sekiz yılında yayımlanan bir çalışmaya göre PTE tedavisi sonrasında asemptomatik hastalarda EKO ile PAB takibi ve perfüzyon taraması yapılması ile KTEPH tanısı için anlamlı sonuçlar elde edilebileceği bildirilmiştir (79). İki bin on yılında yapılan 254 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışma sonucunda yüksek PAB persistan emboli ile ilişkili bulunmuştur (69). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastaların antikoagülan tedavi sonrası yapılan EKO değerlendirmelerinde PAB değerleri ile kontrol BTPA'ları arasında anlamlı istatistiksel veriler elde edildi. Özellikle BTPA'da trombüs izlenmemesi ve ana pulmoner arterde trombüs, segmental pulmoner arterde trombüs ve kronik trombüs kategorileri arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Yani PAB yüksekliği kronik tromboemboli ve rezidü trombüs ile ilişkilendirilebilir ve hastalar ileri görüntüleme yöntemlerine yönderilmelidirler. Bununla birlikte EKO ile değerlendirilen PAB 40 mmhg'nin üzerinde olmasına rağmen kontrol BTPA'da özellik olmayan 17 hasta PHT etyolojisi açısından değerlendirildiğinde 2 hastada KOAH, 2 hastada kalp yetmezliği ve 3 hastada hipotiroidizm olduğu tespit edildi. Bu hasta grubunda ortalama PAB 45,1 olarak hesaplanmış iken, BTPA bulgusu olan ve PAB 40 mmhg üzerinde tespit edilen hastalarda PAB ortalaması 61,8 olarak hesaplandı. Bu iki grup arasında ortalama PAB açısından anlamlı farklılık olmasına ek olarak, çalışmamızın merkezi olan Erzurum ilinin yüksek rakımda olması sebebiyle yüksek rakıma bağlı kronik hipoksi zemininde

sağ kalp etkilenimi gerçekleşmiş olma ihtimali de akla gelmektedir(80, 81). Bu haliyle EKO ile değerlendirilen PAB yüksekliği olan hastaların PHT etiyolojileri açısından da ayrıntılı muayene ve gerekli tetkikler ile değerlendirilmesi uygun olacaktır. Bununla birlikte 56 hastamızda EKO ile değerlendirilen PAB 40 mmhg'nin altında iken kontrol BTPA'da özellik izlenmemesi de akut PTE takibinde PAB düşük olarak takip edilen hastalarda gereksiz görüntüleme yöntemlerinde kaçınılmasını desteklemektedir.

Trombolitik tedavi akut evre PTE' de özellikle yüksek riskli ve orta yüksek riskli hastalarda hayat kurtarıcı olabilir. Bununla birlikte bu hastalarda erken dönemde uygulanan trombolitik tedavinin ileride gelişebilecek kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) üzerine etkisi belirsizdir. Literatür bu açıdan tarandığında; ülkemizde 2012 yılında 99 hasta ile yürütülen bir çalışmada trombolitik tedavi ile PHT gelişimi ve rezidü trombüs ve ya kronik trombüs gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edilmediği belirtilmiştir (72). Benzer şekilde 2010 yılında yayımlanan prospektif bir çalışma sonucunda da trombolitik tedavi ile persistan tromboz arasında ilişki tespit edilememiştir (69). İki bin yirmi yılında 290 hasta dahil edilerek yapılan çalışmada da benzer şekilde trombolitik tedavi ile rezidü trombüs arasında ilişki tespit edilememiştir. Bu çalışmada algoritmik olarak dispne sorgulaması, TTE ve V/Q sintigrafisi kullanılmıştır (82). Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde trombolitik tedavi ile kontrol BTPA trombüs varlığı ve özelliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi. Bu veriler ışığında tanı anında yüksek veya orta yüksek klinik sebebiyle trombolitik tedavi uygulanan hastaların takiplerinde kronik trombüs, nüks veya rezidü trombüs gelişimi açısından risk oluşturmadıkları ve gereksiz ileri tetkik yapılmaması önerilir.

Klinisyenler uzun süreli antikoagülasyon amacıyla kanama riski ve etkili antikoagülasyon arasında dengeyi sağlayarak uygun tedavi yöntemini belirlemek durumundadırlar. Günümüzde bu amaçla kullanılan başlıca ajanlar; DMAHler, varfarin ve YOAKlardır. Bu üç ajan yan etkiler, kanama riski ve etkin koruma açısından birçok çalışmada karşılaştırılmışlardır. Akut PTE takibinde rezidü trombüs veya kronik trombüs gelişimi açısından karşılaştırmaları da tedavi seçimi açısından önem arzetmektedir. Dört YOAK (apixaban, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban) VTE tedavisinde varfarin ve DMAH'lere kıyasla etkinlikte daha düşük olmaması ve muhtemelen üstün güvenilirlik sebebiyle onaylanmıştır (83). İki bin on iki yılında

yayımlanan EINSTEIN-PE Investıgators çalışmasında 2007-2011 yılları arasında 38 merkez ile yürütülen 4832 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada rivaroksaban, enoksaparin ve varfarin kullanımı karşılaştırılmış olup, rekürrens riski, güvenlik ve etkinlik açısından bu gruplar arasında anlamlı istatistik fark elde edilmemiştir (84). Bizim çalışmamızda kullanılan antikoagülan ajana göre hastalar 3 ayrı grupta incelendi. Ve bu 3 ayrı grubun rezidü trombüs veya kronik trombüs gelişimini önleme açısından birbirlerine üstünlüğü tespit edilemedi. Literatür ile uyumlu olan bu bilgiye göre hastaları uzun dönem komplikasyonları için takipleri sırasında kullanılan antikoagülan ajan önem arzetmemektedir.

DVT PE için önemli risk faktörlerindendir. Bununla birlikte literatürde tedavi sonrası derin bacak venlerinde rezidü trombüs varlığı, PE için rekürrens veya kronik trombüs gelişimi açısından risk faktörü sayılabileceğine dair çalışma mevcut değildir. İki bin yedi yılında yayımlanan 355 hastanın ilk DVT atağı sonrasında takip edildiği prospektif bir çalışma sonucunda özellikle geçici risk faktörü olmayan semptomatik DVT'li hastaların post-trombotik sendrom, rekürrens VTE açısından yüksek riske sahip oldukları tespit edilmiştir(10). Yaptığımız çalışmaya dahil edilen her hasta tedavi sonrası bilateral alt ekstremite renkli doppler usg ile değerlendirildi ve kontrol BTPA'lar ile karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel veri elde edilemedi.

Çalışmamızın bazı sınırlayıcı faktörleri mevcuttur. En önemlisi retrospektif bir çalışma olmasıdır. Bu sebeple etiyolojide idiyopatik grubun içine dahil edilen hastalar kalıcı risk faktörleri, trombofililer açısından değerlendirilemedi ve bu açıdan yeterli veri elde edilemedi. Dispne değerlendirmesi sırasında NYHA fonksiyone sınıflama kullanılmadığı için ayrıntılı bir sorgulama yapılamadı. Bununla birlikte dispne şikayetine sebep olabilecek diğer patolojiler açısından hasta muayenesi ve testleri yapılamadı. PHT sebep olabilecek diğer patolojik durumlar hastane bilgi sisteminden taranmış olmasına rağmen bu hastalıklara yönelik gerekli muayene ve tetkiklerin yapılmamış olması da sınırlayıcı faktörlerimiz arasındadır.

7.SONUÇ

1. PTE akut evrede önemli mortalite sebebi olduğu gibi, tedavi sonrası gelişebilecek uzun dönem komplikasyonları da önemli mortalite ve yaşam kalitesinin ciddi ölçüde düşüren morbidite sebebi olabilmektedir.
2. Rehberlerde antikoagülan tedavi kesimi sırasında görüntüleme yöntemlerinin kullanımı ile ilgili ayrıntılı algoritma olmaması klinisyenleri zorlayan konulardandır.
3. Gereksiz radyolojik görüntüleme hasta açısından kontrast madde ve radyasyon maruziyeti ve maliyet artışına sebep olabilmektedir.
4. Çalışmamızda akut PTE tanısı ile en az 3 ay antikoagülan tedavi alan hastaların hepsine tedavi sonlandırma öncesi BTPA görüntülemesi yapılmış olup hastaların 73'ünde trombüs izlenmedi. 12 hastada ise kronik trombüs gelişmiş idi.
5. Hastaların tedavi sonrası çalışılan d dimer test sonuçları ile kontrol BTPA'ların ilişkili olması tedavi sonlandırma öncesinde d dimer testinin kullanımının anlamlı olacağını düşündürmektedir.
6. Antikoagülan tedavi sonrası dispne şikayeti devam eden hastalarda BTPA bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edilmiş olup bu hastaların PTE uzun dönem komplikasyonları açısından değerlendirilmesi uygun olacaktır.
7. PTE uzun dönem komplikasyonlarından olan KTEPH en önemli bulgularından sağ kalp etkilenimi için yaygın ve kolay uygulanabilen EKO ile PAB değerlendirilmesi ile kontrol BTPA arasında anlamlı istatistiksel veriler elde edilmiştir.
8. Akut PTE sonrası tedavi sonlandırma için polikliniğe başvuran hastalarda uzun dönem PTE komplikasyonlarının değerlendirilmesinde d dimer testi, dispne sorgulaması ve EKO ile PAB değerlendirilmesi, bunların pozitifliği halinde BTPA ile görüntüleme yapılması önerilir.

8.KAYNAKLAR

1. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the dignosis and management of acute pulmonary embolism development Toed in colaboration with the European Respiratory Society (ERS). European heart journal. 2020;41(4):543-603.

2. Campbell I, Bentley D, Prescott R, Routledge PA, Shetty H, Williamson I. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. Bmj. 2007;334(7595):674.

3. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-60.

4. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2003;348(15):1425-34.

5. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. New England Journal of Medicine. 1999;340(12):901-7.

6. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2008;133(6):454S-545S.

7. Members ATF, Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2008;29(18):2276-315.

8. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. Annals of internal medicine. 2003;139(1):19-25.

9. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdré L, Lunghi B, Bernardi F, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. Circulation. 2003;108(3):313-8.

10. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. Annals of internal medicine. 2002;137(12):955-60.

11. Araz O, Albez FS, Ucar EY, Kerget B, Yılmaz N, Akgun M. Predictive value of mean platelet volume for pulmonary embolism recurrence. Lung. 2017;195(4):497-502.

12. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. European Respiratory Journal. 2016;48(3):780-6.

13. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. Chest. 1999;116(4):903-8.

14. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2014;34(11):2363-71.

15. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. Circulation research. 2016;118(9):1340-7.

16. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja K-P, Münzel T, Konstantinides SV, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. European Heart Journal. 2020;41(4):522-9.

17. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. Thrombosis and haemostasis. 2007;98(10):756-64.

18. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, Kamphuisen PW, Kramer MH, Laterveer L, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. Chest. 2007;131(2):517-23.

19. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. Haematologica. 2007;92(2):199-205.

20. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(23_suppl_1):I-4-I-8.

21. Karalezli A. Pulmoner emboli. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. 2018;6(2):16-35.

22. Lankhaar J-W, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM, Marcus JT, Postmus PE, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2006;291(4):H1731-H7.

23. Tapson VF. Advances in the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. F1000 medicine reports. 2012;4.

24. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. Circulation. 2006;114(2):e28-e32.

25. 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. Journal of thrombosis and haemostasis. 2010;8(5):957-70.

26. Kruip MJ, Söhne M, Nijkeuter M, KWAKKEL-VAN ERP HM, Tick LW, Halkes SJ, et al. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. Journal of internal medicine. 2006;260(5):459-66.

27. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. Annals of internal medicine. 2011;154(11):709-18.

28. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. The American journal of medicine. 2003;115(3):203-8.

29. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, De Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. British journal of haematology. 2001;115(1):150-2.

30. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy P-M, Verschuren F, Ghuysen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. Jama. 2014;311(11):1117-24.

31. 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. Critical care. 2011;15(2):R103.

32. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides S. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. European Respiratory Journal. 2005;25(5):843-8.

33. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Fındık S. Türk Toraks Derneği pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşı raporu. Türk Toraks Dergisi. 2009;10(11):1-49.

34. Carrier M, Righini M, Wells P, Perrier A, Anderson D, Rodger M, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010;8(8):1716-22.

35. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. New England Journal of Medicine. 2006;354(22):2317-27.

36. Gottschalk A, Stein PD, Goodman LR, Sostman HD, editors. Overview of prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis II. Seminars in nuclear medicine; 2002: Elsevier.

37. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2009;36(3):505-21.

38. Waxman AD, Bajc M, Brown M, Fahey FH, Freeman LM, Haramati LB, et al. Appropriate use criteria for ventilation–perfusion imaging in pulmonary embolism: summary and excerpts. Journal of Nuclear Medicine. 2017;58(5):13N-5N.

39. Stein P, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales C, Saltzman H, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. Circulation. 1992;85(2):462-8.

40. Revel M, 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. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012;10(5):743-50.

41. 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. Journal of the American Society of Echocardiography. 2016;29(9):907-13.

42. 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. Annals of emergency medicine. 2014;63(1):16-24.

43. Gerges C, Skoro-Sajer N, Lang IM. Right ventricle in acute and chronic pulmonary embolism (2013 Grover Conference series). Pulmonary circulation. 2014;4(3):378-86.

44. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Annals of internal medicine. 1998;129(12):1044-9.

45. 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. Internal and Emergency Medicine. 2018;13(4):567-74.

46. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. Bmj. 1998;316(7124):17-20.

47. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Archives of internal medicine. 2010;170(15):1383-9.

48. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism. Circulation. 2007;116(4):427-33.

49. Agterof M, Schutgens RE, Snijder R, Epping G, Peltenburg H, Posthuma E, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010;8(6):1235-41.

50. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European heart journal. 2009;30(20):2493-537.

51. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard J-D. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. European Journal of Emergency Medicine. 2017;24(3):230-2.

52. Investigators E. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2010;363(26):2499-510.

53. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;368:699-708.

54. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. Journal of internal medicine. 2014;275(1):1-11.

55. Meneveau N, Seronde M-F, Blonde M-C, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. Chest. 2006;129(4):1043-50.

56. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N engl j med. 2014;370:1402-11.

57. Yilmazel Ucar E, Araz O, Kerget B, Yilmaz N, Akgun M, Saglam L. Comparison of long-term outcomes of 50 and 100 mg rt-PA in the management of acute pulmonary thromboembolism. The clinical respiratory journal. 2018;12(4):1628-34.

58. Ucar EY, Akgun M, Araz O, Tas H, Kerget B, Meral M, et al. Comparison of LMWH versus UFH for hemorrhage and hospital mortality in the treatment of acute massive pulmonary thromboembolism after thrombolytic treatment. Lung. 2015;193(1):121-7.

59. Hasanoğlu C. Trombolitik Tedavi: Kime, Ne Zaman, Nasıl? Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. 2015;3(1):34-44.

60. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. Circulation. 2014;129(4):479-86.

61. Ucar EY. Update on thrombolytic therapy in acute pulmonary thromboembolism. The Eurasian journal of medicine. 2019;51(2):186.

62. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jego P, Duhamel E, et al. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. Jama. 2015;314(1):31-40.

63. Schulman S, Rhedin A-S, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. New England Journal of Medicine. 1995;332(25):1661-5.

64. Kearon C, Ageno W, Cannegieter S, Cosmi B, Geersing G, Kyrle P. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. 2016;14(7):1480.

65. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European heart journal. 2016;37(1):67-119.

66. Stein PD, Yaekoub AY, Matta F, Janjua M, Patel RM, Goodman LR, et al. Resolution of pulmonary embolism on CT pulmonary angiography. American Journal of Roentgenology. 2010;194(5):1263-8.

67. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, Kazaz Z, Bulbul Y. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. Clinical and applied thrombosis/hemostasis. 2012;18(3):281-8.

68. Yu Y, Yang L, Zhang Y, Dong L, Xia J, Zhu N, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with diagnosis of pulmonary embolism for the first time in real world. The clinical respiratory journal. 2018;12(11):2551-8.

69. Sanchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Delaval A, Trinquart L, et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010;8(6):1248-55.

70. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. New England Journal of Medicine. 2004;350(22):2257-64.

71. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, Popov V, Azzola A, Fellrath J-M, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. European respiratory journal. 2018;51(4).

72. Kayaalp I, Varol Y, Çimen P, Demirci Üçsular F, Katgı N, Unlü M, et al. The incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension secondary to acute pulmonary thromboembolism. Tuberk Toraks. 2014;62(3):199-206.

73. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambrož D, Blanco I, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Thrombosis and haemostasis. 2013;110(07):83-91.

74. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. New England Journal of Medicine. 2006;355(17):1780-9.

75. Kearon C, Spencer FA, O'Keeffe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. Annals of internal medicine. 2015;162(1):27-34.

76. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. Annals of internal medicine. 2008;149(7):481-90.

77. Currie PJ, Seward JB, Chan K-L, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. Journal of the American College of Cardiology. 1985;6(4):750-6.

78. Otero R, Oribe M, Ballaz A, Jimenez D, Uresandi F, Nauffal D, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the follow-up of patients with pulmonary embolism. Thrombosis research. 2011;127(4):303-8.

79. Dentali F, Donadini M, Gianni M, Bertolini A, Squizzato A, Venco A, et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. Thrombosis research. 2009;124(3):256-8.

80. De Vries S, Kleijn S, van't Hof A, Snaak H, van Enst G, Kamp O, et al. Impact of high altitude on echocardiographically determined cardiac morphology and function in patients with coronary artery disease and healthy controls. European Journal of Echocardiography. 2010;11(5):446-50.

81. ŞİMŞEK Z, TAŞ MH, İPEK E, GÜNDOĞDU F, KOZA Y, BAYRAM E, et al. Kronik yüksek rakıma maruz kalan sağlıklı bireylerde kardiyak morfoloji ve fonksiyonlar. MN Kardiyoloji. 2013;20(1):8-13.

82. Fallah SA, Ghodsi S, Soleimani H, Mohebi M, Sabet AH, Ariannejad H, et al. Incidence and predictors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension following first episode of acute pulmonary embolism. Advances in Respiratory Medicine. 2020;88(6):539-47.

83. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: an update. Journal of the American College of Cardiology. 2016;67(8):976-90.

84. Investigators EP. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. New England journal of medicine. 2012;366(14):1287-97.