T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PULMONER EMBOLİDE LOKAL VE SİSTEMİK TROMBOLİTİK TEDAVİLERİN KANAMA RİSKİ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Zeynep Berna UÇAR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PULMONER EMBOLİDE LOKAL VE SİSTEMİK TROMBOLİTİK TEDAVİLERİN KANAMA RİSKİ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Zeynep Berna UÇAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe BAHADIR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi, deneyim ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen; akademik bakış açısıyla, yol göstericiliği ve sabrıyla bu süreci başarıyla tamamlamamda en büyük payı olan tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Bahadır'a

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki gelişimime önemli katkılar sağlayan, klinik yaklaşımıyla bizler için her zaman örnek olan değerli hocam Prof. Dr. Sibel Yurt'a, mesleki bilgi ve deneyiminin yanı sıra idealist hekimlik anlayışıyla bizlere yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Akif Özgül'e, ve beraber çalışma fırsatı bulduğum kıymetli hocalarım Doç. Dr. Lütfiye Kılıç, Doç. Dr. Güler Özgül'e

Akademik ve mesleki gelişimimde bilgi ve deneyimiyle bana yol gösteren, desteğini ve rehberliğini her zaman hissetiğimiz çok kıymetli abim Doç. Dr. Barış Demirkol'a

Asistanlık sürecinin yoğun ve zorlu günlerini birlikte paylaştığım, dayanışmaları ve dostluklarıyla bu süreci benim için anlamlı kılan asistan arkadaşlarıma, bana her zaman desteklerini hisettiren kıymetli arkadaşlarım Uzm. Dr. Nihal Kazar Hakgör ve Doç. Dr. Aykun Hakgör'e

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiren değerli aileme,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep Berna UÇAR
İSTANBUL,2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **iv**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **vii**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **ix**

ÖZET ..... **x**

ABSTRACT ..... **xii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. TANIM 2

2.2. EPİDEMİYOLOJİ 2

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ 3

2.4. FİZYOPATOLOJİ 5

2.5. PULMONER EMBOLİ KLİNİK TANISI 6

2.5.1. Klinik Bulgu ve Semptomlar 6

2.5.2. Klinik Olasılık Skorlamaları 8

2.5.3. Görüntüleme Dışı Kullanılan Tanısal Metodlar 10

2.5.4. Tanıda Kullanılan Görüntüleme Metodları 12

2.5.5. Tedavi Öncesi Risk Değerlendirilmesi 16

2.6. TEDAVİ YAKLAŞIMI 21

2.6.1. Hemodinamik ve Solunum Desteği 23

2.6.2. Antikoagülan Tedavi 23

2.6.3. Reperfüzyon Tedavisi 27

2.6.4. Vena Cava İnferior Filtresi 32

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 34

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 38

5. BULGULAR 39

5.1. BAZAL KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLER 39

5.2. UYGULANAN TEDAVİLERİN VİTAL PARAMETRELERE ETKİLERİ 45

5.3. ADVERS OLAYLAR 47

5.4. MORTALİTE İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER 50

5.5. PRİMER SONLANIMIN BELİRTEÇLERİ 52

5.6. PESI PUANI İÇİN ROC EĞRİSİ 54

6. TARTIŞMA 55

7. SONUÇLAR 69

8. KAYNAKLAR 71

KISALTMALAR

AF : Atriyal fibrilasyon

APTT : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

BDH : Bağ doku hastalığı

BNP : B-tipi natriüretik peptit

BT : Bilgisayarlı tomografi

BTPA : Pulmoner BT Anjiyografi

CDT : Katater yönlendirmeli trombolitik tedavi

CI : Confidence Interval (Güven Aralığı)

CRP : C reaktif protein

DM : Diabetes mellitus

DMAH : Düşük molekül ağırlıklı heparin

DOAK : Doğrudan etkili antikoagülanlar

DVT : Derin ven trombozu

ECMO : ekstrakorporeal membran oksijenasyonu

EKG : Elektrokardiyografi

EKO : Ekokardiyografi

ERS : Avrupa Solunum Derneği

ES : Eritrosit süspansiyonu

ESC : Avrupa Kardiyoloji Derneği

GFR : Glomerüler filtrasyon hızı

HAS-BLED : Kanama risk skorlaması

HB : Hemoglobin

HİT : Heparin ilişkili trombositopeni

HR : High risk (Yüksek risk)

HT : Hipertansiyon

HTC : Hematokrit

IHR : Intermediate-high risk (Orta-yüksek risk)

ISTH : Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği

KAH : Koroner arter hastalığı

KKY : Konjestif Kalp Yetmezliği

LV : Sol ventrikül

OR : Odds Ratio (Olasılık oranı)

PAB : Pulmoner arter basıncı

PE : Pulmoner emboli

PESİ : Pulmoner emboli ağırlık skorlaması

PLT : Platelet

PRO-BNP : pro-B tipi natriüretik peptit

PTE : Pulmoner tromboembolizm

PVR : Pulmoner vasküler direnç

RF : Risk faktörü

RT-PA : Rekombinant doku plazminojen aktivatörü

RV : Sağ ventrikül

SPAB : Sistolik pulmoner arter basıncı

SPESİ : Basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık skorlaması

SPO2 : Periferik oksijen satürasyonu

SUH : Standart Unfrakiyone Heparin

SVO : Serebrovasküler oklüzyon

TAPSE : Triküspit anüler plan sistolik ekskursiyonu

USAT : Ultrason yardımlı katater aracılı tromboliz

VKİ : Vena kava inferior

VTE : Venöz tromboemboli

WBC : Beyaz küre sayısı

YBÜ : Yoğun bakım ünitesi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo-1: VTE risk faktörleri 4

Tablo-2: PTE'de semptom ve klinik bulgular 7

Tablo-3: Wells ve basitleştirilmiş Wells PTE klinik tahmin skorlaması 9

Tablo-4: Modifiye Geneva (Cenevre) ve basitleştirilmiş skorlama 10

Tablo-5: PTE hastalarında saptanabilecek EKG bulguları 13

Tablo-6: Pulmoner Tromboembolizmde hemodinamik instabilite tanımı 17

Tablo-7: Stabil PTE olgularında kullanılan prognostik faktörler 18

Tablo-8: Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi (PESI) 19

Tablo-9: Akut PTE olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama 21

Tablo-10: Hestia Dışlama Kriterleri 22

Tablo-11: Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanların Özellikleri 27

Tablo-12: Trombolitik Tedavinin Kontrendikasyonları 29

Tablo-13: Akut PE Perkütan Katater Aracılı Tedavi Yöntemleri 31

Tablo-14: HAS-BLED skorlama sistemi 36

Tablo-15: Trombolitik tedavi alan hastaların demografik özellikleri ve başvuru sırasındaki klinik verileri 39

Tablo-16: IHR VE HR gruplarının demografik özellikleri ve başvuru sırasındaki klinik verileri 44

Tablo-17: Her 3 Tedavi Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemodinamik Değişimleri 45

Tablo-18: Tedavi Grupları Arası Hemodinamik Değişimlerin Karşılaştırılması 47

Tablo-19: Hastane içi klinik seyir ve advers olaylar 47

Tablo-20: Trombolitik Tedavi Sonrası Kanama Olaylarının Klinik Alt Tipleri (tüm popülasyon) 49

Tablo-21: Genel (majör veya minör) kanama olayı gelişimine göre hasta özelliklerinin karşılaştırılması 50

Tablo-22: 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite için tek değişkenli lojistik regresyon analizi 51

Tablo-23: 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite için çok değişkenli lojistik regresyon analizi 53

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Akut Pulmoner Embolizmde Klinik Olasılık Değerlendirilmesi 22

Şekil-2: Çalışma popülasyonunda başvuru yaşı dağılımı 41

Şekil-3: Tedavi kollarında pulmonber emboli risk kategorilerinin dağılımı 42

Şekil-4: PESİ puanı için ROC eğrisi 54

ÖZET

PULMONER EMBOLİDE LOKAL VE SİSTEMİK TROMBOLİTİK TEDAVİLERİN KANAMA RİSKİ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Pulmoner emboli (PE), yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan ciddi bir klinik tablodur. Orta-yüksek ve yüksek riskli PE hastalarında trombolitik tedavi etkili bir reperfüzyon yöntemi olup kanama komplikasyonları nedeniyle klinik pratikte tedavi seçimi güçlük arz etmektedir. Son yıllarda tam doz sistemik trombolitik tedaviye alternatif olarak yarım doz sistemik trombolitik ve kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi gibi yaklaşımlar daha sık kullanılmaktadır; ancak bu yöntemlerin güvenlik ve etkinliğine ilişkin veriler sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, orta-yüksek ve yüksek riskli PE hastalarında uygulanan lokal ve sistemik trombolitik tedavilerin majör kanama komplikasyonları ve erken mortalite üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. İkincil olarak, minör kanama, hemodinamik iyileşme ve hastanede kalış süresi üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu retrospektif tek merkezli çalışmaya, Ocak 2022–Nisan 2025 tarihleri arasında akut pulmoner emboli tanısı ile hospitalize edilen ve ESC/ERS 2019 kılavuzuna göre orta-yüksek veya yüksek risk grubunda sınıflandırılan trombolitik tedavi alan 129 hasta dahil edildi. Trombolitik tedavi alan olgular ilk 72 saat içinde kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi (Grup1), yarım doz (Grup2) veya tam doz sistemik trombolitik tedavi (Grup3) şeklinde gruplandırıldı. Demografik, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik veriler hastaların elektronik dosya kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirildi. Kanamalar ISTH kriterlerine göre major ve minör olarak tanımlandı. Primer sonlanımlar majör kanama ve 30 günlük mortalite olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 129 hastanın 52'si (%40.3) kateter yönlendirmeli trombolitik tedavi (CDT), 28'i (%21.7) yarım doz ve 49'u(%38) tam doz sistemik trombolitik tedavi aldı. Tedavi sonrası tüm gruplarda hemodinamik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiş, kalp hızı ve şok indeksindeki düzelme tam doz sistemik trombolitik tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı idi. Yarım doz ve tam doz grupları arasında majör kanama ve 30 günlük

mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, CDT uygulanan hastalarda majör kanama, yoğun bakım gereksinimi ve erken dönem mortalite istatiksel olarak daha düşük bulundu. Çok değişkenli analizde PESI skoru ve hemoglobin düzeyi 30 günlük mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak saptandı.

Sonuç: Bu çalışma, orta-yüksek ve yüksek riskli pulmoner embolide trombolitik tedavilerin kısa dönemde hemodinamik iyileşme sağladığını göstermektedir. Kateter yönlendirmeli trombolitik tedavi, daha düşük kanama ve erken mortalite oranları ile öne çıkarken, yarım doz ve tam doz sistemik trombolitik tedaviler arasında klinik sonuçlar ve kanama komplikasyonları açısından anlamlı fark izlenmedi. Bu bulgu, uygun hasta grubunda yarım doz sistemik trombolitik tedavinin, kanama güvenliği açısından tam doza alternatif olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Bu konuda prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, trombolitik tedavi, kanama

ABSTRACT

THE IMPACT OF LOCAL AND SYSTEMIC THROMBOLYTIC THERAPIES ON BLEEDING RISK AND PROGNOSIS IN PULMONARY EMBOLISM

Background: Pulmonary embolism (PE) is a serious clinical condition associated with high mortality and morbidity. In patients with intermediate-high and high-risk PE, thrombolytic therapy represents an effective reperfusion strategy; however, treatment selection in clinical practice remains challenging due to the risk of bleeding complications. In recent years, alternative approaches such as reduced-dose systemic thrombolysis and catheter-directed local thrombolytic therapy have been increasingly used as substitutes for full-dose systemic thrombolysis; nevertheless, data regarding their safety and efficacy remain limited.

The primary aim of this study was to evaluate the effects of local and systemic thrombolytic therapies on major bleeding complications and early mortality in patients with intermediate-high and high-risk PE. Secondary objectives included comparing the impact of these treatment strategies on minor bleeding events, hemodynamic improvement, and length of hospital stay.

Methods: This retrospective, single-center study included 129 patients who were hospitalized with a diagnosis of acute pulmonary embolism between January 2022 and April 2025 and classified as intermediate-high or high risk according to the 2019 ESC/ERS guidelines, all of whom received thrombolytic therapy. Thrombolytic treatment was administered within the first 72 hours as either catheter-directed local thrombolytic therapy (Group 1), half-dose systemic thrombolytic therapy (Group 2), or full-dose systemic thrombolytic therapy (Group 3). Demographic, clinical, laboratory, and echocardiographic data were retrospectively collected and analyzed. Bleeding events were defined as major or minor according to the ISTH criteria. The primary outcomes were major bleeding and 30-day mortality.

Results: Of the 129 patients included in the study, 52 (40.3%) received catheter-directed thrombolytic therapy (CDT), 28 (21.7%) received half-dose systemic thrombolytic therapy, and 49 (38.0%) received full-dose systemic thrombolytic

therapy. Following treatment, statistically significant improvements in hemodynamic parameters were observed in all groups; however, the improvement in heart rate and shock index was statistically more pronounced in the full-dose systemic thrombolytic therapy group. No statistically significant differences were found between the half-dose and full-dose systemic thrombolytic therapy groups in terms of major bleeding or 30-day mortality. In contrast, patients treated with CDT had significantly lower rates of major bleeding, intensive care unit requirement, and early mortality. Multivariable analysis identified the PESI score and hemoglobin level as independent predictors of 30-day mortality.

Conclusion: This study demonstrates that thrombolytic therapies provide short-term hemodynamic improvement in patients with intermediate-high and high-risk pulmonary embolism. Catheter-directed thrombolytic therapy was associated with lower bleeding rates and early mortality, whereas no significant differences in clinical outcomes or bleeding complications were observed between half-dose and full-dose systemic thrombolytic therapies. These findings suggest that, in appropriately selected patients, half-dose systemic thrombolytic therapy may be considered a safer alternative to full-dose therapy in terms of bleeding risk. Further prospective randomized controlled trials are warranted to confirm these results.

Keywords: Pulmonary embolism, thrombolytic therapy, bleeding

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli (PE), erken dönemde uygun risk sınıflaması ve tedavi seçimi gerektiren, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip ciddi bir kardiyopulmoner hastalıktır. Orta-yüksek ve yüksek riskli PE hastalarında trombolitik tedavi, etkin bir reperfüzyon stratejisi olmakla birlikte, özellikle majör kanama ve intrakraniyal kanama gibi komplikasyonlar nedeniyle klinik pratikte dikkatli hasta seçimi gerektirmektedir (1). Bu durum, trombolitik tedavinin optimal dozu ve uygulama yöntemi konusunda alternatif yaklaşımların araştırılmasına yol açmıştır.

Son yıllarda, sistemik tam doz trombolitik tedaviye alternatif olarak yarım doz sistemik trombolitik tedavi ve kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi gibi yöntemler giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu yaklaşımların, hemodinamik iyileşme ve klinik etkinlik açısından benzer sonuçlar sağlayabileceği, buna karşın kanama komplikasyonlarını azaltabileceği öne sürülmektedir (2,3). Ancak, bu tedavi stratejilerinin kısa dönem prognoz ve güvenlik profillerini karşılaştıran veriler halen sınırlıdır ve sonuçlar literatürde değişkenlik göstermektedir (4).

Bu çalışmanın birincil amacı, orta-yüksek ve yüksek riskli akut pulmoner emboli hastalarında uygulanan kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi, yarım doz sistemik trombolitik tedavi ve tam doz sistemik trombolitik tedavinin majör kanama komplikasyonları ve 30 günlük mortalite üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

İkincil amaçlar, bu tedavi yaklaşımlarının minör kanama oranları, kısa dönem hemodinamik iyileşme ve hastanede kalış süresi üzerindeki etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

Bu çalışma ile, trombolitik tedavi uygulanan orta-yüksek ve yüksek riskli PE hastalarında daha güvenli, etkin ve bireyselleştirilmiş reperfüzyon stratejilerinin belirlenmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Pulmoner tromboemboli, çoğunlukla alt ekstremitenin derin venöz sisteminden (popliteal, iliak, femoral venler) kaynaklanan trombüslerin venöz dolaşım aracılığıyla sağ kalbe ulaşması ve buradan pulmoner arter ve/veya dallarında tıkanıklık oluşturan klinik bir tablodur. PE çoğunlukla derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonu olarak meydana geldiği için bu iki klinik durum birlikte venöz tromboemboli (VTE) olarak adlandırılmaktadır.

PE, kardiyovasküler hastalıklar arasında mortalite açısından üçüncü sırada yer almaktadır (5). Oklüde olan damar sayısı ve çapı, pıhtının büyüklüğü, hastanın kardiyopulmoner rezervi ile birlikte hastanın temel klinik özellikleri, pulmoner embolinin klinik prezentasyonu ve tedavi yaklaşımında farklılıklara yol açmaktadır (6).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Epidemiyolojik çalışmalarda pulmoner emboli için yıllık insidansın 100.000 kişi başına 39-115 arasında, derin venöz trombozu (DVT) için ise 100.000 kişi başına 53-162 arasında değiştiği bildirilmiştir (7). Hastalığın bazı olgularda asemptomatik olarak gelişmesi ve henüz tanı konulmadan mortalite ile sonuçlanan vakaların bulunması hastalığın epidemiyolojik verilerinin kesin biçimde ortaya konmasını güçleştirmektedir.

VTE insidansı hastanın yaşına, cinsiyetine, yaşadığı coğrafyaya, etnik kökenine ve hastanın tıbbi durumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir. İleri yaş ile beraber risk belirgin şekilde artmakta olup, 80 yaş ve üzeri bireylerde VTE insidansı, 50'li yaşlardaki bireylere göre yaklaşık 8 kat arttığı bildirilmiştir (7). VTE insidansının cinsiyetle olan ilişkisi yaşa göre değişkenlik göstermekle beraber 55 yaş altında kadınlarda gebelik ve oral kontraseptif kullanımı nedeniyle insidans erkeklere göre daha yüksektir (8).

Yapılan güncel çalışmalarda pulmoner emboli olgularının insidansı ve tanı konulan yaş ortalaması artış göstermesine karşın, mortalite oranlarında ise azalma

dikkati çekmektedir. Bu durum tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemenin yanı sıra, gelişen görünütüleme teknikleri ile insidental ve asemptomatik embolilerin daha sık saptanmasına bağlı olarak, insidansın artmasına ve pulmoner emboli mortalitesinde yalancı bir düşüşe sebep olduğu izlenebilmektedir (9).

Avrupa'da yapılan toplam 6 avrupa ülkesinde gerçekleştirilen epidemiyolojik bir modele göre 310,4 milyonluk nüfusta 370.012 VTE ile ilişkili ölüm olduğu görülmüştür (10). Ayrıca 2006-2019 yılları arasını kapsayan CDC WONDER veritabanı üzerinden yapılan analizlerde, pulmoner emboliye bağlı mortalitenin siyahi bireylerde, beyaz ve hispanik popülasyonlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür (11).

VTE mortalitesinde yıllar içinde düşüş görülmesine karşılık, hastanın komorbiditeleri ve pulmoner embolinin ağırlığına göre hastalık mortal seyredebilir. Özellikle hastalığın prognozu antikoagülasyon başlanana kadar geçen süre ile doğrudan ilişkilidir. Geniş çaplı bir araştırmada PTE'ye bağlı 30 günlük mortalite %1.8, yedi günlük mortalite ise %1.1 bulunmuştur (12). Yeterli tedavi almayan vakalarda risk yüksek olmakla beraber herhangi bir nedenle antikoagülan tedavi uygulanmayan olgularda mortalite oranı %53'e kadar yükselmiştir. Antikoagülan tedavi başlanan ancak 90 günlük tedavi süresini tamamlamayan hastalarda ise mortalite %3,3 bulunmuştur (13). Bu veriler zamanında başlanan ve yeterli süre devam ettirilen antikoagülasyon tedavinin mortaliteyi belirgin ölçüde azalttığını ortaya koymaktadır.

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

VTE gelişimine zemin hazırlayan pek çok risk faktörü mevcuttur. Literatürde bildirilen başlıca risk faktörleri malignite, majör travma, cerrahi, immobilite, venöz yetersizlik, daha önce VTE atağı geçirme öyküsü ve obezitedir (6).

Kanserli hastalarda VTE gelişme riski, malignite tanısı olamayan bireylere kıyasla yaklaşık yedi kat artmış bulunmuştur (14). VTE gelişme riski malignite histolojik türüne göre değişmekte olup özellikle pankreas, hematolojik maligniteler, akciğer, mide ve beyin malignitelerinde risk yüksektir (15).

Çeşitli çalışmalarda fertil kadınlarda VTE ile ilişkili saptanan önemli risk faktörleri ise gebelik, lohusalık oral kontraseptif kullanımı ve hormon tedavileridir (16). Özellikle gebelikte ortaya çıkan pulmoner emboli, maternal mortalitenin önemli bir sebepi olup riskin en yüksek olduğu dönem 3.trimester ile postpartum 6. haftaya kadar olduğu dönemde gözlenmektedir (17). VTE ile ilişkili diğer risk faktörleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo-1: VTE risk faktörleri (6)

VTE risk faktörleri
Major Risk Faktörleri (risk oranı >10 kat)
Geçirilmiş VTE
Spinal Kord Hasarı
Son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü
Kalça veya diz protezi
Major travma
Kalça veya diz protezi
Kalp yetersizliği veya atriyal fibrilasyon/flutter nedeniyle hastanede yatmak (son 3 ayda)
Alt ekstremitede kırık
Orta Risk Faktörleri (risk oranı 2-9 kat)
Trombofili
Superfisiyal ven trombozu
Artroskopik diz cerrahisi
Otoimmün hastalık
Kan Transfüzyonu
Kemoterapi
İntravenöz Kataterler
Santral venöz katater
Konjestif kalp yetersizliği veya solunum yetmezliği
Eritropoez uyarıcı ajanlar
Hormon replasman tedavisi
İn vitro fertilizasyon
Postpartum tedavi
Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu veya HIV)
Oral kontraseptif tedavi
İnflamatuar bağırsak hastalığı
Kanser (metastaz varlığında risk yüksek)
Paralitik inme
Zayıf Risk Faktörleri (risk oranı <2 kat)
Venöz kataterler
Üç günden fazla yatak istirahati
Variköz venler
Diabetes mellitus
Gebelik
Arteriyel hipertansiyon
Obezite
Uzun süreli hareketsiz oturmak (araba veya uçak yolculuğu)
İleri yaş
Laporoskopik cerrahi (kolesistektomi)

VTE gelişiminde çevresel ve genetik birçok faktör rol oynamaktadır. VTE'nin kalıcı nitelikteki bireysel risk faktörleri ile geçici çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Bu nedenle, risk faktörlerinin kalıcı ve geçici olarak sınıflandırılması, nüks olasılığımın öngörülmesi ve uzun dönem antikogülasyon tedavi kararının alınması açısından klinik olarak önem taşımaktadır.

Ülkemizde herediter trombofili üzerine yapılan araştırmalarda, en sık karşılaşılan genetik risk faktörünün Faktör V Leiden mutasyonu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Faktör VII düzey yüksekliği ile Protein C eksikliği ve VTE gelişimi ile anlamlı ilişki göstermektedir (18).

2.4. FİZYOPATOLOJİ

Pulmoner emboli genellikle derin ven trombozunun komplikasyonu olarak meydana gelir. Trombüs genellikle alt extremite derin venlerinden kaynaklanmaktadır. Trombüs oluşumunda ve VTE patogenezinde, 1856 yılında Von Wirchowun açıkladığı Virchow triadının önemli rolü vardır (19). Bu triad: venöz staz, vasküler endotelyal hasar ve hiperkoagülopatiden oluşmaktadır.

Trombüsün büyüklüğü, tıkalı damar sayısı, çapı ve hastanın kardiyopulmoner rezervine göre hastalığın şiddeti değişmekte olup yüksek pıhtı yükü, belirgin hemodinamik instabiliteye yol açabilen çeşitli patofizyolojik değişikliklerin gelişmesine neden olabilmektedir.

Pulmoner embolinin patofizyolojisindeki temel mekanizma, tromboembolik materyalin pulmoner arter yatağını tıkamasıyla pulmoner vasküler rezitansta (PVR) ani bir artış meydana getirmektedir. Bu artış mekanik obstrüksiyonla beraber aynı zamanda nörohumoral yanıtlar ve pulmoner baroreseptörlerin aktivasyonu ile de pekişir ve kompleks kardiyopulmoner tabloya yol açar. Vasküler obstrüksiyon, alveolar ölü boşluğu artırarak gaz değişim yüzeyini azaltır; bunun sonucunda hipoksemi gelişir. Buna ek olarak, irritan reseptörlerin uyarılmasıyla beraber alveoler hiperventilasyon, bronkokonstruksiyona bağlı havayolu direncinde artış, surfaktan kaybı, alveolar hemoraji ve ödem nedeniyle pulmoner kompliyansta azalma ortaya çıkar; tüm bu faktörler hipoksemiye katkıda bulunur.

Pulmoner arter kesit alanının %30-50'sinden fazlasının tıkanması, pulmoner arter basıncında (PAB) belirgin yükselmeye yol açar. Artan basınç yükü, sağ ventrikülün (RV) ard yükünü artırarak dilatasyon ve sistolik disfonksiyona neden olur. İnce miyokard yapısı nedeniyle RV bu ani yüklenmeye adapte olamaz; dilatasyonla birlikte interventiküler septum sola deviye olur ve sol ventikülün (LV) diyastolük dolumu kısıtlanır. Bunun sonucunda kardiyak output ve sistemik kan basıncı düşer, koroner perfüzyon bozulur ve miyokardiyal iskemi gelişir. RV duvar geriliminin artışı, sağ koroner arter akımında azalma ve oksijen ihtiyacında artışla birleştiğinde kısır döngü derinleşir. Bu süreç RV infarktı, dolaşım kollapsı ve ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Ayrıca bu hemodinamik yüklenme sırasında RV'den salınan BNP, NT-proBNP ve troponin gibi biyobelirteçler, kötü prognoz ile ilişkili olup klinik risk sınıflandırmasında da kullanılmaktadır.

2.5. PULMONER EMBOLİ KLİNİK TANISI

Pulmoner embolinin semptom ve bulguları genellikle nonspesifik olup tanıya ulaşmada en önemli adım hastalıktan şüphe duymaktır. Bu süreçte hastanın geliş semptomları ve VTE risk faktörlerinin varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle dispne ve taşikardi ile başvuran, akciğer grafisinde patoloji bulunmayan ve mevcut tabloyu açıklayacak alternatif bir hastalık bulunmayan olgularda pulmoner emboliden şüphelenilmelidir.

2.5.1. Klinik Bulgu ve Semptomlar

Pulmoner embolinin başlıca semptom ve bulguları dispne, batıcı göğüs ağrısı, hemoptizi, çarpıntı, öksürük, takipne, ral, siyanoz ve DVT'dir. Özellikle nefes darlığı, taşikardi ve plöretik göğüs ağrısı en sık görülen semptomlardır. Hastalığın şiddetine göre klinik olarak asemptomatik seyredebileceği gibi, hemodinamik instabiliteye yol açacak kadar geniş bir semptom ve bulgu aralığına sahiptir. PTE'ye ilişkin semptom ve klinik bulgular tablo 2'de görülmektedir.

Tablo-2: PTE'de semptom ve klinik bulgular (6)

Pulmoner tromboembolizmde semptom ve klinik bulgular
Semptomlar
Sık görülenler (>%50)
Dispne
Ani başlayan dispne
Plöretik göğüs ağrısı
Daha az sıklıkla görülenler (%16-49)
Bacakta şişme, ağrı
Öksürük
Baş dönmesi/presenkop
Senkop
Nadir görülenler (%15)
Çarpıntı
Yavaş başlayan dispne
Ortopne
Wheezing
Hemoptizi
Anjina benzeri göğüs ağrısı
Palpitasyon
Klinik Bulgular
Takipne (>20/dakika)
Taşikardi (>100/dakika)
Anksiyete
Ateş
Bacakta şişme/hassasiyet
Göğüs duvarında hassasiyet
Sibilian ronküsler
Sağ ventrikül yetmezliği bulguları (örn. boyun venlerinde distansiyon, sağ ventriküler S3)

PTE klinik tablo olarak masif, submasif ve nonmasif olarak 3'e ayrılarak sınıflandırılır. Masif PTE, hemodinamik instabilite (persistan hipotansiyon, şok veya

kardiyopulmoner arrest) ile birlikte sağ ventrikül yetmezliği bulgularının eşlik ettiği durumdur. Senkop, pulmoner embolide önemli bir tablo olup özellikle sağ ventrikül yetmezliği ve hemodinamik instabilitesi bulunan hastalarda daha sık görülmektedir (20). Submasif PE'de ise hemodinamik instabilite bulunmamasına karşılık ekokardiyografide sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu (sağ ventrikül dilatasyon ve hipokinezi) saptanır. Nonmasif pulmoner emboli grubunda ise hemodinamik instabilite bulunmamakla birlikte sağ ventrikül disfonksiyonu bulgusu da yoktur. Bu sınıflandırma, hastanın klinik seyirinin öngörülmesinde, mortalite riskinin belirlenmesinde ve tedavi stratejilerinin seçilmesinde temel bir yol gösterici olarak kullanılmaktadır. Pulmoner emboli olgularının büyük çoğunluğu (%65-70) düşük risk gurubunda yer almakta olup, %20-25'i submasif, %5-10'u ise en yüksek mortalite riskini taşıyan masif pulmoner emboli olarak değerlendirilmektedir.

2.5.2. Klinik Olasılık Skorlamaları

Akut pulmoner emboli semptom ve bulguları klinik olarak birçok hastalığa benzemekle beraber ayırıcı tanıda pnömoni, akut koroner sendromlar, plörezi, anksiyete, aort diseksiyonu, konjestif kalp yetmezliği, kostokondrit gibi hastalıklar akla getirilmelidir. Pulmoner tromboembolizm şüphesi bulunan hastalarda en uygun yaklaşım semptom ve bulguların birlikte değerlendirilmesiyle elde edilen klinik olasılık skorlamasıdır. Bu klinik olasılık değerlendirme skorları hem akut pulmoner emboli olasılığını değerlendirme konusunda hem de ileri tetkik için değerlendirilmesi konusunda bizlere yardımcı olur. Bu amaçla geliştirilmiş en yaygın ve geçerliliği kanıtlanmış skorlama kriterleri Wells (Kanada) skorlaması ve Modifiye Geneva skorlamasıdır (Tablo5,6). Her iki skorlama sistemi de hastaları düşük, orta ve yüksek olasılık gruplarına ayırarak tanı sürecini kolaylaştırmaktadır.

Bu iki skorlamanın ve basitleştirilmiş formlarının PTE olası veya olası değil olarak ikiye sınıflandırılması değerlendirmede kolaylık sağlamaktadır. PTE şüpheli normotansif olgularda, düşük veya orta klinik olasılık hesaplandığında ve negatif D-dimer sonucunun birlikte değerlendirilmesiyle PTE dışlanarak tedavi verilmediğinde üç ay içerisinde VTE insidansı %0.14 bildirilmiştir (21). Bu doğrultuda düşük/orta klinik skorlamanın ve D-dimer benzeri diğer non invaziv tanı yöntemlerinin negatifliğiyle beraber PTE dışlanabilineceği öngörülmektedir. Wells skorlama sistemi

ayaktan ve yatan hastalarda, Modifiye Geneva skorlama sistemi ise yalnızca ayaktan hastalarda kullanılır(22).

Tablo-3: Wells ve basitleştirilmiş Wells PTE klinik tahmin skorlaması (6)

Wells ve basitleştirilmiş Wells PTE klinik tahmin skorlaması		
Bulgu	**Puan**	**Basitleştirilmiş**
Derin ven trombozu semptom ve bulguları varlığı	3.0	1
Alternatif tanı olasılığı düşük	3.0	1
Taşikardi (>100/dakika)	1.5	1
Son 4 hafta içinde mobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5	1
Daha önce derin ven trombozu veya pulmoner emboli öyküsü	1.5	1
Hemoptizi	1.0	1
Kanser varlığı	1.0	1
	Wells <2.0 puan: Düşük klinik olasılık 2.0-6.0 puan: Orta klinik olasılık >6.0 puan: Yüksek klinik olasılık	**Basitleştirilmiş Wells** 0-1puan: PTE olası değil ≥2 puan: PTE olası

Tablo-4: Modifiye Geneva (Cenevre) ve basitleştirilmiş skorlama (6)

Modifiye Geneva (Cenevre) ve basitleştirilmiş skorlama		
Bulgu	**Puan**	**Basitleştirilmiş**
>65 yaş	1	1
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	3	1
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremite fraktürü öyküsü	2	1
Aktif kanser varlığı	2	1
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3	1
Hemoptizi	2	1
Kalp hızı: 75-94/dakika Kalp hızı: >95/dakika	3 5	1 2
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4	1
	Modifiye Geneva 0-3 puan: Düşük olasılık 4-10 puan: Orta olasılık ≥11 puan: Yüksek olasılık 0-5 puan: PTE olası değil >6 puan: PTE olası	**Basitleştirilmiş Geneva** 0-1: Düşük olasılık 2-4: Orta olasılık ≥5: Yüksek olasılık 0-2: PTE olası değil ≥3: PTE olası

2.5.3. Görüntüleme Dışı Kullanılan Tanısal Metodlar

D-Dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni gelişen trombüsü parçalamasıyla ortaya çıkan bir fibrin yıkım ürünüdür (23). D-dimer seviyesi akut trombozda yükselmekle beraber; travma, cerrah operasyon, kanser, ağır enfeksiyon, inflamatuvar

hastalıklar, gebelik vb. durumlarda da vücuttan salgılanmaktadır. Bu nedenle testin PTE tanısında duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür (24,25).

D-dimer testinin negatif prediktif değeri oldukça yüksektir. Özellikle ayaktan başvuran, hastalığı bulunmayan ve klinik olasılığı düşük veya orta risk olarak değerlendirilen hastalarda, normal aralıkta gelen D-dimer değeri, akut PTE veya derin ven trombozu tanısını %95'in üzerinde duyarlılıkla dışlamaktadır (26,27). Eşik değeri 500 μg/L olup yaşa uyarlanmış eşik değeri ''yaş x 10 μg/L '' şeklinde hesaplanarak bulunur. Yüksek klinik şüpheli olgularda D-dimer değerinin negatifliği PTE olasılığını dışlamamaktadır.

Troponin- BNP

Troponin, kardiyak kaslara özgü bir enzimdir. Masif veya submasif PTE olgularında sağ kalp dilatasyonuna bağlı, sağ kalbin miyokardının gerildiği ve dokunun oksijen gereksinimi artmasıyla beraber hipoksemi gelişmesiyle dokuda mikroinfarktüsler oluşmaktadır. Bu infarktüs alanlarından troponin salınımı sonucu kan troponin seviyesinde artış görülmektedir (28). Artmış troponin değerleri PTE olgularında erken mortalite riskini arttırdığı gösterilmiş olup, hastalık için kötü prognostik faktör olarak değerlendirilir (29,30).

BNP ve NT-proBNP değerleri kardşyak troponinlere benzer şekilde sağ ventikül dilatasyonuna bağlı gelişen mikroinfarktüsler sebebiyle ventikül kaslarındaki hücrelerden salınmaktadır. Prognostik açıdan masif ve submasif PTE olgularında kan seviyesinin değerlendirilmesi yararlı olabilir. Ancak akut böbrek yetmezliği, travma, konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda da değerlerinin yükselmesi nedenli normotansif PTE olgularında erken mortaliteyi değerlendirmede düşük özgüllüğe ve pozitif prediktif değere sahiptir (31).

Arter Kan Gazları

Pulmoner emboli tanısı alan olgularda arteriyel kan gazı bulguları değişkenlik gösterebilir. Hafif şiddetli olgularda kan gazı değerleri normal aralıklarda saptanabilse de, çoğunlukla respiratuvar alkoloz, hipokapni, hipoksemi ile karakterizedir. Ancak respiratuvar alkaloz birçok farklı klinik durumda da gözlenebileceğinden, pulmoner

emboli için spesifik bir belirteç değildir, yalnızca tanısal süreçte destekleyici rol oynar (32). Vakaların yaklaşık %20'sinde PaO_2 düzeyleri ve alveoler-arteriyel gradyan normal kalabilir. Masif pulmoner emboliye bağlı kardiyopulmoner resusitasyon gerektiren hastalarda ise tabloya respiratuvar ve metabolik asidoz ile hiperkapni eşlik edebilir (33).

2.5.4. Tanıda Kullanılan Görüntüleme Metodları

Akciğer Grafisi

Puılmoner tromboembolizmde saptanan akciğer grafisi bulguları genellikle PTE'ye özgü değildir (34). Bu bulgular; çizgisel (subsegmental) atelektazi, plevra sıvısı, diyafragma yükselmesi, pulmoner arter genişlemesi, ani damar kesilmesi, sağ ventrikül belirginleşmesi olabileceği gibi lokal alanlarda damarlanma azalması (westermark bulgusu), plevra tabanlı üçgen şekilde opasite alanı (hampton hörgücü bulgusu) saptanabilir. Bilinen kardiyopulmoner hastalığı olmayan PTE hastalarının yaklaşık %20'sinde akciğer grafisi normal olabileceği için, özellikle klinik olarak ciddi solunum sıkıntısı ile başvuran hastada tamamiyle normal veya normale yakın akciğer grafisi bulguları olması akut pulmoner emboli yönünden şüphe uyandırmalıdır.

Elektrokardiyografi (EKG)

Elektrokardiyografi bulguları özellilkle akut pulmoner emboli ile ayırıcı tanıya giren akut koroner sendrom ve perikardit gibi durumların ekarte edilmesinde önemli bir rol oynar. Pulmoner tromboembolizm vakalarında saptanabilecek en sık EKG bulguları taşikardi, nonspesifik ST segment ve T dalga değişiklileridir (35). Nonmasif olgularda EKG bulguları tamamiyle normal olabileceği gibi en sık saptanan bulgu ise sinüs taşikardisidir. Submasif ve masif PTE olgularında ise akut sağ ventrikül yüklenmesi ve iskemisine sekonder oluşabilecek bulgular içinde en spesifik olanı S1Q3T3 bulgusudur. PTE hastalarında saptanabilecek EKG bulguları Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo-5: PTE hastalarında saptanabilecek EKG bulguları

PTE hastalarında saptanabilecek EKG bulguları
Sinüs taşikardisi
Atriyal aritmiler
Akut kor pulmonale paterni (S1 Q3 T3)
DIII ve aVF'de Q dalgası
V1'de QR
Sağ aks sapması
Sağ ventrikül yüklenme bulguları - V1-V3 ya da V4'e kadar T dalgasında negatifleşme - V5'te S dalgası, sağ dal bloğu - V4-6'da ST çökmesi - V1, aVR ve DIII'te ST yükselmesi

Ekokardiografi

EKO'nun acil servis koşullarında kolay ulaşılabilir, hızlı uygulanabilir ve sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede duyarlı bir yöntem olması, özellikle submasif veya masif pulmoner emboli şüphesinde sıkça kullanılmasını sağlamaktadır. Akut PTE olgularının yaklaşık yarısında EKO bulguları normal saptanır. Bu nedenle pulmoner emboli tanısında rutin olarak kullanımı önerilmemektedir. Normotansif ve hemodinamik olarak stabil hastalarda EKO'nun tanısal katkısı sınırlıdır; ancak şok veya hemodinamik instabilite ile başvuran olgularda, sağ ventrikül fonksiyonlarının normal bulunması pulmoner emboli olasılığını dışlamaktadır (36). Orta-ileri derecede RV hipokinezisi, persistan pulmoner hipertansiyon, patent foramen ovale varlığı ve sağ kalp boşluklarında mobil trombüsün gösterilmesi, mortalite ve rekürrens açısından yüksek riskle ilişkilidir. Sağ ventrikül serbest duvar kontraktilisinin apeksine göre belirgin olarak azaldığı McConnell bulgusu, akut pulmoner emboli için yüksek prediktif değere sahiptir (37).

Ayrıca EKO, akut pulmoner emboli ile benzer klinik tabloya yol açabilen perikardiyal tamponad, aort diseksiyonu akut kapak disfonksiyonu, ciddi sol ventrikül

yetmezliği ve hipovolemi gibi durumların tanısında da kritik öneme sahiptir. Hemodinamik bozuklukla başvuran hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonunun EKO ile gösterilmesi halinde acil reperfüzyon tedavilerinin hızla planlanması gerekmektedir (38).

Akciğer Sintigrafisi

Akut PTE'de perfüzyon sintigrafide pulmoner emboli nedenli etkilenen akciğer segmentinde azalmış perfüzyon ile korunmuş ventilasyonun birlikte izlendiği uyumsuz defektler izlenir. Vasküler anatomiyle uyumlu en az bir segmental veya iki alt segmental V/P uyumsuzluğu, pulmoner emboli için tanısal kabul edilir (22). Pulmoner emboli tanısında %96 duyarlılık ve %96 özgüllük göstermektedir (39). Normal perfüzyon sintigrafisi, ek test gerektirmeksizin PTE'yi dışlamada yeterlidir (35). Ancak hastanın amfizem, akciğer apsesi, bronşiektazi, fibrozis, malignite, pnömoni plörezi, pnömotoraks gibi akciğer hastalıkları mevcut ise bu etkilenmiş alanların defektine bağlı ventilasyon ve perfüzyon sonucu değişeceği için tanısal olmayabilir. Kontrast madde alerjisi olanlarda, ağır böbrek yetmezliği olanlarda, kontrast nefropati gelişen hastalarda kontrast madde içermemesi nedeniyle güvenlidir. Ayrıca yine gebelerde kontrast madde içermemesi nedeniyle daha güvenli yeri vardır. Bazı vakalarda nefes darlığı veya göğüs ağrısı gibi klinik nedenler nedeniyle ventilasyon sintigrafisi yapamayan hastalara perfüzyon sintigrafisini akciğer filmiyle beraber değerlendirilmesi önerilmiştir (41). 2019 Avrupa Nükleer Tıp Rehberi, V/P sintigrafisini PTE var, yok veya nondiagnostik şeklinde sınıflandırmaktadır(39).

Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

Pulmoner BT Anjiyografi (BTPA), günümüzde yüksek klinik olasılıklı akut pulmoner emboli tanısında D-dimer testi yapılmaksızın doğrudan başvurulan ve akciğer sintigrafisine kıyasla daha sık tercih edilen tetkiktir. Birçok çalışmada BTPA'nın akciğer sintigrafisine göre daha iyi duyarlılık değerine sahip olduğu gösterilmiştir (42). Günümüzde tanıda altın standart olarak kullanılmakta olup çok dedektörlü BT teknolojisi ile pulmoner arterlerin ana dallarından subsegmenter düzeye kadar tüm trombüsler görüntülenebilmekte, aynı zamanda akciğer parankimi, mediastinal yapılar, plevra ve kardiyak anatomiyi de ayrıntılı şekilde değerlendirmek

mümkün olmaktadır. BTPA'nın özgün avantajları arasında trombüsün boyutu, lokalizasyonu ve akut-kronik ayırımının yapılabilmesi yer alır.

BTPA'nın pulmoner emboliyi saptamada duyarlılığı %96 özgüllüğü %89'dur (43). BTPA kullanım sınırlılıkları arasında radyasyon maruziyeti (yaklaşık 10 mSv), kontrast nefropatisi riski bulunmaktadır. Bu nedenle genç kadınlar (<30 yaş), gebeler ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Alt Ekstremite Venöz Dopler USG

Akut pulmoner emboli olgularının büyük çoğunluğu (%70-80) alt ekstremite derin venlerindeki trombüslerden kaynaklanmaktadır ve sıklıkla PTE ile birlikte seyreder (44). Kontrast venografi altın standart yöntem olarak kabul edilse de komplikasyon riski ve erişim zorluğu nedeniyle günümüzde tanıda Kompresyon Doppler Ultrasonografi (KDU) tercih edilmektedir. PTE olgularının yalnızca %30-50'sinde Doppler ile DVT gösterilmiştir (45). Bu yöntemin özgüllüğü yüksek olsa da duyarlılığı sınırlı olduğu için, özellikle KDU tanısal olmadığı ancak PTE şüphesi olan hastalarda seri KDU ile izlem (7. ve 14. günler) önerilmektedir (46). Ayrıca KDU özellikle kontrastlı BTPA'nın kontraendike olduğu durumlarda değerli bir alternatif tanı aracıdır.

Manyetik Rezonans Anjiyografi

Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA), pulmoner arter içindeki trombüsleri doğrudan görüntüleyebilse de, mevcut veriler doğrultusunda pulmoner emboli tanısında duyarlılığı düşük olup pulmoner emboliyi dışlamada tek başına yeterli değildir. PIOPED III çalışmasında klinik yetersizlik oranı %25 olarak bildirilmiş özellikle subsegmenter arterleri göstermede etkinliğinin sınırlı olduğu gösterilmiştir (47). Buna karşın iyotlu kontrast madde kullanılmaması, radyasyon riski oluşturmaması ve sağ ventrikül boyut ile fonksiyonları hakkında ek bilgi sağlaması MRA'nın avantajlarıdır.

Pulmoner Anjiyografi

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, geçmişte akut PTE tanısında altın standart kabul edilmekteyken, günümüzde benzer tanısal doğruluk sağlayan ancak

daha az invaziv olan BTPA ile büyük ölçüde yer değiştirmiştir (48). İşleme bağlı mortalite ve komplikasyon riski bulunması nedeniyle nadiren uygulanmakta, daha çok noninvaziv yöntemlerle tanı konulamayan yüksek klinik olasılıklı olgularda veya embolektomi planan hastalarda trombüs yaygınlığının değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Dijital substraksiyon anjiyografi periferik trombüsleri daha iyi gösterebilse de maliyet, deneyim gereksinimi sınırlı erişilebilirlik nedeniyle rutin kullanımda tercih edilmemektedir.

2.5.5. Tedavi Öncesi Risk Değerlendirilmesi

Akut PTE, asemptomatik seyreden olgulardan hemodinamik instabilite nedeniyle kısa sürede mortal seyreden vakalara kadar geniş bir klinik spektrumla seyredebilir. Bu klinik çeşitlilik tedavi yaklaşımının da değişmesine yol açar. Doğru tedavi yaklaşımının belirlenmesinde en kritik basamak, PTE'ye bağlı erken mortailte riskini ortaya koyan risk değerlendirmesidir. Bu değerlendirmenin ilk adımı, hemodinamik instabilitenin varlığının klinik olarak saptanmasıdır. Günümüzde anatomik olarak masif PTE tanımı, klinik masif PTE ile birebir örtüşmemekte; mortaliteyi belirleyen asıl unsur ise hemodinamik bozukluğun eşlik etmesidir. Bu nedenle tanı ve tedavi kararlarından önce hastaların hemodinamik durumlarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Pulmoner tromboembolizmde hemodinamik instabilite tanımı Tablo 6'da belirtilmiştir. Hemodinamik instabilitesi olmayan olgularda ise tedavi öncesi ayrıntılı risk sınıflaması prognozun öngörülmesinde temel belirleyicidir.

Tablo-6: Pulmoner Tromboembolizmde hemodinamik instabilite tanımı (6)

Pulmoner Tromboembolizmde Hemodinamik İnstabilite Tanımı	
Klinik Durum	Tanım / Kriterler
Kardiyak arrest	• Kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) gereksinimi
Obstrüktif şok	• Sistolik kan basıncı < 90 mmHg • Yeterli sıvı tedavisine rağmen ≥90 mmHg için vazopressör gereksinimi • Uç organ hipoperfüzyonu bulgularından en az biri: – Bilinç değişikliği – Soğuk-nemli cilt – Oligüri/Anüri – Artmış serum laktat düzeyi
Persistan hipotansiyon	• Sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya • Sistolik kan basıncında ≥40 mmHg düşüş (≥15 dakika süren ve yeni başlayan aritmi, hipovolemi veya sepsis ile açıklanamayan)

Akut PTE tanısı alan hastaların erken mortalite rişkine göre yüksek (masif), orta (submasif), veya düşük (nonmasif) riskli olarak sınıflandırılması uygulanacak tedavi stratejilerini ve hastalığın prognozunu doğrudan belirleyen temel adımdır (49).

Yüksek Riskli Hastalar

Masif PTE, akut sağ ventrükül yetersizliği sonucuyla hipotansiyon ve kardiyojenik şok ile seyreden, erken ölüm riski yüksek bir tablodur. Bu grup tüm PTE olgularının %5'inden azını oluşturmasına rağmen erken mortalite %15'in üzerindedir (50,51). Hipotansiyon, taşikardi, takipne ve organ yetmezliği gibi düşük debi bulguları ile prezente olan bu hastalarda acil tanı ve reperfüzyon tedavinin hızlı uygulanması kritik öneme sahiptir. Yatak başı EKO'da sağ ventrikül disfonksiyonu ve pulmoner hipertansiyonun saptanması pulmoner emboli lehine olup, kesin tanı imkan varsa BTPA ile doğrulanmalıdır.

Düşük ve Orta Riski Hastaların Belirlenmesi

Akut PTE olgularının yaklaşık %80'i başvuru anında normotansiftir ve bu grupta erken mortalite %1'in altındadır (52). Prognoz değerlendirilmesinde kullanılan

çeşitli klinik skorlar, özellikle 30 günlük mortalite nüks ve majör kanama riskini göstermede yol göstericidir (53). Stabil PTE olgularında kullanılan prognostik faktörler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo-7: Stabil PTE olgularında kullanılan prognostik faktörler

Stabil PTE olgularında kullanılan prognostik faktörler
Klinik parametreler
PESI skoru
Basitleştirilmiş PESI skoru
Sağ ventrikül disfonksyon belirteçleri
Transtorasik ekokardiyografi
BT anjiyografi
BNP, Pro-BNP
Trombotik yük belirteçleri
Rezidüel DVT
D-dimer
Miyokard hasar belirteçleri
cTnI veya cTnT
hsTnT
H-FABP
PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi, BT: Bilgisayarlı tomıografi, BNP ve Pro-BNP: Beyin natriüretik peptidler, DVT: Derin ven trombozu, cTnI:Kardiyak troponinT, hsTnT:Yüksek duyarlıklı troponin, H-FABP:Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein.

Güncel olarak en yaygın kullanılan sistem Pulmoner Embolizm iddet İndeksi (PESI) olup (Tablo 8) düşük riskli sınıflarda (I-II) %97 negatif prediktif değerle ayaktan tedaviye uygun hasta grubunu tanımlar. Doğrulama çalışmalarında bu grupta erken mortalite %1'in altındayken, yüksek riskli sınıflarda (III-V) mortalite oranı kademeli olarak %5-25 düzeylerinde çıkmaktadır (31,54,54). Daha basit

parametrelerle oluşturulan sPESI indeksi de benzer prognostik değer göstermiştir; skorun 0 olması düşük, ≥1 olması ise yüksek risk ile ilişkilidir.

Tablo-8: Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi (PESI) (6)

Değişken	**Orijinal PESI**	**Basitleştirilmiş PESI**
Yaş>80 yıl	Yaş/yıl	1
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser varlığı	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Kalp hızı ≥ 110/dk	+20	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	+30	1
Solunum hızı ≥ 30/dakika	+20	
Vücut ısısı < 36°C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
SpO2 < %90	+20	1
* Kronik kardiyovasküler hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)		
	PESI	**sPESI**
	Düşük risk Sınıf I: ≤ 65 Sınıf II: 66-85 Yüksek risk Sınıf III: 86-105 Sınıf IV: 106-125 Sınıf V: > 125	Düşük risk: 0 Yüksek risk: ≥ 1

Normotansif akut PTE hastalarının yaklaşık %27-56'sında sağ ventrikül disfonksiyonu saptanmaktadır (52). Daha ağır hipoksemi ve yüksek tromboz yükü ile seyreden bu tablo, klinikte submasif ya da orta riskli PTE olarak tanımlanır. Submasif (orta riskli) PTE'de erken dönem mortalite %5-15 arasında değişmekte olup, bazı çalışmalarda %8'in üzerinde bildirilmiştir (52,55). Trombolitik tedavi bu grupta tartışmalı olmakla birlikte, kötü prognoza sahip yüksek riskli alt grubu belirlemek için ileri risk değerlendirilmesi gereklidir.

Sağ ventrikül disfonksiyonu: Submasif PTE olgularında sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde transtorasik ekokardiyografi (TTE) temel yöntemdir. Sağ ventrikül dilatasyonu, duvar hipokinezi, septal paradoks hareket, triküspit yetersizliği ve sağ/sol ventrikül diyastol sonu çap oranındaki artış disfonksiyon göstergeleri arasında yer almaktadır (49,52,56). TTE'de saptanan sağ ventrikül bozukluğu, erken mortalite ve kötü klinik seyir ile doğrudan ilişkilidir (57). Ayrıca, çok dedektörlü BT pulmoner anjiyografide sağ/sol ventrikül oranının ≥0.9–1 bulunması, üç ay içinde mortalite artışıyla ilişkili olup, BT'deki disfonksiyon bulguları ekokardiyografi ile yüksek korelasyon göstermektedir (58).

Kardiyak biyobelirteçler: Kardiyak troponin ve natriüretik peptidler, akut PTE'de miyokard hasarı ve sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren başlıca biyobelirteçlerdir. Troponin veya BNP yüksekliği kötü prognoz ve artmış mortaliteyle ilişkilidir. H-FABP ise erken miyokard hasarını gösterebilmesine rağmen henüz rutin kullanıma girmemiştir.

Normotansif PTE'de tek başına klinik skor, sağ ventrikül disfonksiyonu veya biyobelirteç pozitifliği erken prognozu öngörmede yeterli değildir. Bu parametrelerin kombinasyonu mortalite ve advers klinik gidişi belirlemede daha yüksek doğruluk sağlamaktadır. PESI/sPESI skorlaması ile düşük ve orta risk ayrımı yapılırken, sağ ventrikül disfonksiyonu ve biyobelirteç pozitifliği bulunan orta riskli olgular "orta-yüksek risk" grubuna dahil edilir. Bu hastaların yakın izlenmesi ve hemodinamik bozulma geliştiğinde reperfüzyon tedavisinin uygulanması önerilmektedir. Tablo-9'da hastane yatış gereksinimi ve ilk 30 günlük prognoz açısından klinik risk sınıflanmaları sunulmuştur.

Tablo-9: Akut PTE olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama (6)

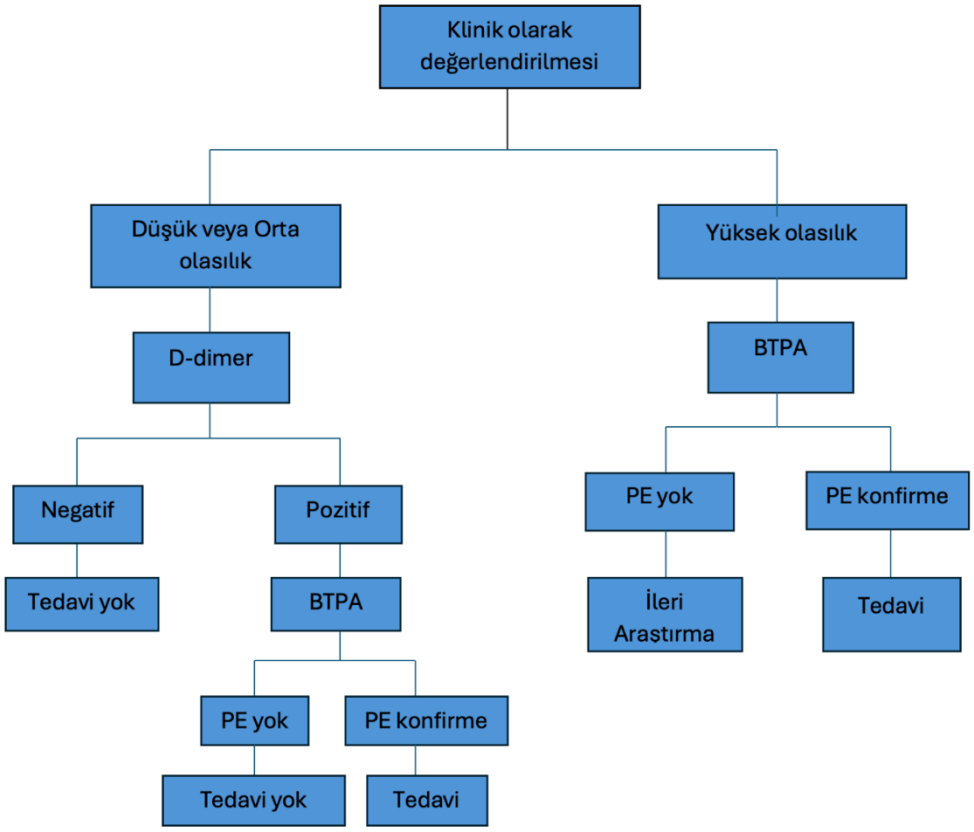
Risk Düzeyi	Hemodinamik İnstabilite	PTE Şiddetinin Klinik Parametreleri / Komorbidite (PESI sınıf III–IV veya sPESI ≥ 1)	TTE veya BT Anjiyoda Sağ Ventrikül İşlev Bozukluğu	Artmış Kardiyak Troponin Seviyeleri
Yüksek	+	(+)	+	(+)
Orta-yüksek	-	+	+	+
Orta-düşük	-	+	Birisi (+) veya ikisi de (−)	—
Düşük	-	-	-	Değerlendirme gerekmez / istenmiş ise negatif olmalı

2.6. TEDAVİ YAKLAŞIMI

Akut PTE tanısı alan hastalarda öncelikli olarak hemodinamik stabilite değerlendirilir. PESI veya basitleştirilmiş PESI skoruna göre düşük risk grubunda yer an olgularda, ayaktan tedaviye uygunluk HESTİA kriterleri (Tablo-10) ile belirlenmektedir. Bu kriterlerin herhangi birinin bulunmaması durumunda hastalar, ayaktan antikoagülan tedavi ile güvenli şekilde izlenebilir. Bu grup, 30 günlük mortalite riski düşük hastaları oluşturmaktadır (22). Risk değerlendirmesine göre önerilen tedavi yaklaşımı şeması Şekil-1'de verilmiştir.

Tablo-10: Hestia Dışlama Kriterleri

Hestia Dışlama Kriterleri
• Stabil olmayan hemodinami (sistolik TA < 100 mmHg, NDS > 100/dakika)
• Trombolitik veya embolektomi gereksinimi
• Aktif kanama veya yüksek kanama riski
• 24 saatten fazla oksijen gereksinimi (SaO_2 > %90 için)
• Antikoagülan tedavi sırasında PTE tanısı konulması
• Ağrı için intravenöz tedavi gereksinimi (> 24 saat)
• Hastane tedavisi için medikal ve sosyal nedenlerin varlığı
• Kreatinin klirensi < 30 mL/dakika
• Ciddi karaciğer yetersizliği
• Gebelik
• HİT öyküsü
HİT: Heparine bağlı trombositopeni, NDS: Dakika nabız sayısı, TA: Tansiyon arteriyel.



Şekil-1: Akut Pulmoner Embolizmde Klinik Olasılık Değerlendirilmesi (59)

2.6.1. Hemodinamik ve Solunum Desteği

Ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu nedeniyle oluşan hipoksemi, PTE hastalarında önemli bir komplikasyon olup, uygulanan oksijen tedavisi artan pulmoner vasküler direnç ve sağ ventrikül iskemisinin ilerlemesini önler. Uygulanan oksijen tedavisinde hedef hastanın saturasyon değerinin $\geq$ %90 üzeri tutulmasıdır (60).

Mekanik ventilasyon, intratorasik basıncı arttırarak venöz dönüşü ve kardiyak outputu olumsuz etkileyebileceğinden özellikle PEEP dikkatli uygulanmalıdır. Uygun olgularda öncelikle yüksek akımlı nazal oksijen veya noninvaziv ventilasyon tercih edilir; invaziv ventilasyon gerektiğinde ise düşük tidal volüm (<6 mL/kg) ve plato basıncının <30 cmH_2O tutulması önerilir (59,61). Sağ ventrikül yetmezliği olan hastalarda entübasyon ve anestezi indüksiyonunun hipotansiyon riskini artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Yüksek riskli PTE'de mortalite esas olarak düşük kardiyak output ile seyreden akut sağ ventrikül yetmezliğinden kaynaklanır. Bu nedenle sıvı tedavisi yalnızca hipovolemi varlığında ve sınırlı volümle uygulanmalı; santral venöz basıncı normal veya yüksek olan olgularda ise sıvı yüklenmesinden kaçınılmalı, vazopressör veya inotrop ajanlar tercih edilmelidir.

Yüksek riskli PTE'de sirkülatuvar kollaps veya kardiyak arrest gelişmesi halinde ECMO, özellikle cerrahi ya da kateter embolektomisine köprü tedavisi olarak uzman merkezlerde kullanılabilir. Kardiyak arrest durumunda ise trombolitik tedavi düşünülmeli ve resüsitasyona en az 60–90 dakika süreyle devam edilmelidir.

2.6.2. Antikoagülan Tedavi

PTE'de antikoagülan tedavi yeni trombüs oluşumunu engelleyerek nüks ve mortaliteyi azaltır. Tedavi öncelikle paranteral ajanlarla (standart heparin, düşük molekil ağırlıklı heparin, fondaparinuks gibi) başlanıp sonrasında oral antikoagülanlarla sürdürülür. En az 3 ay süren bu yaklaşım sekonder profilaksi olarak tanımlanır.

Standart Heparin

Standart heparin (UFH) akut PTE tedavisinde kullanılan temel antikoagülanlardan biridir. Antitrombine bağlanarak faktör IIa (trombin), Xa, IXa ve XIa'yı inhibe ederek etkisini gösterir ve böylece yeni trombüs oluşumunu engellerken mevcut trombüsün endojen fibrinolitik mekanizmalarla çözülmesine olanak tanır. Kısa yarı ömrü, aPTT ile kolay izlenebilir olması ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle özellikle kanama riski yüksek veya trombolitik/embolektomi planlanan hastalarda avantaj sağlar (62). Tedaviye genellikle 80 IU/kg intravenöz bolus ve ardından 18 IU/kg/saat sürekli infüzyonla başlanır; aPTT hedefi kontrol değerinin 1.5–2.5 katı olacak şekilde ayarlanır (63). En sık yan etki kanama olup, majör kanama oranı %0–2 arasında değişmektedir (64). Ayrıca uzun süreli kullanım osteoporoz ve hiperkalemi riskini artırabilirken, heparine bağlı immün trombositopeni (HIT) ciddi bir komplikasyon olarak görülebilir. Yüksek doz gereksinimiyle seyreden heparin direncinde ise anti-Xa düzeyi ile izlem önerilmekte ve gerekirse düşük molekül ağırlıklı heparinlere geçiş yapılmaktadır.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH)

DMAH, standart heparinin depolimerizasyonu ile elde edilen ve ortalama 5000 Da molekül ağırlığına sahip antikoagülanlardır. Farklı üretim yöntemleri nedeniyle farmakokinetik özellikleri değişkenlik göstermekle birlikte, faktör Xa inhibisyonunda standart heparine göre çok daha güçlüdürler. Subkutan uygulama sonrası biyoyararlanımları yüksek, yarı ömürleri daha uzun (3–6 saat) olup, plazma proteinlerine daha az bağlandıklarından öngörülebilir farmakokinetik profile sahiptirler. Bu özellikleri sayesinde kiloya göre sabit dozlarda, laboratuvar izlemi gerektirmeden güvenle kullanılabilirler. PF4'e düşük bağlanmaları nedeniyle heparine bağlı trombositopeni (HİT) daha nadir görülür ve uzun süreli kullanımlarda osteoporoz riski standart heparine kıyasla daha düşüktür (65). Klinik çalışmalarda etkinlik ve güvenlilik açısından en az standart heparin kadar etkili oldukları, bazı meta-analizlerde ise nüks ve majör kanama riskinin daha düşük bulunduğu bildirilmiştir (62). Ancak ACCP kılavuzları mortalite ve kanama açısından belirgin fark olmadığını belirtmektedir (64,68). Güncel kılavuzlar akut PTE tedavisinde DMAH'ların standart heparine tercih edilebileceğini vurgulamaktadır (59,69,70). Böbrek yetmezliği, aşırı

düşük veya yüksek vücut ağırlığı gibi özel durumlarda ise doz ayarlaması ve anti-Xa düzeyi takibi önerilmektedir (71). Ayrıca gebelik ve emzirme döneminde güvenle kullanılabilirler.

Fondaparinuks

Fondaparinuks, aktif faktör Xa'nın sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Uzun yarı ömrü (15-20 saat) sayesinde günde tek doz subkutan uygulanabilir ve doz ayarlaması ya da rutin laboratuar takibi gerektirmez. VTE'nin profilaksi ve tedavisinde etkinliği gösterilmiş olup, hemodinamik olarak stabil akut PTE olgularında intravenöz heparin ile benzer güvenlilik ve etkinlik sonuçları bildirilmiştir (72,73). PF4 ile etkileşimi olmadığından trombositopeniye yol açmaz ve bu nedenle HİT olgularında alternatif bir seçenek olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, kanama riski DMAH'lara göre daha yüksek olup antidotu bulunmamaktadır. Türkiye'de yalnızca ortopedik kalça cerrahisi sonrası profilaksi için onaylıdır; HİT gelişen yatan hastalarda raporla, ayaktan kullanımda ise endikasyon dışı başvuru ile geri ödeme kapsamında kullanılabilmektedir. Tedavi dozu vücut ağırlığına göre 5–10 mg/gün arasında değişmekte ve diğer parenteral antikoagülanlar gibi en az 5 gün süreyle uygulanması önerilmektedir (72,73).

K Vitamini Antogonistleri

Bu grupta en yaygın kullanılan ajan varfarindir. Etkisini karaciğerde K vitaminine bağımlı olarak sentezlenen faktör II, VII, IX ve X'in üretimini inhibe ederek gösterir. Varfarin tedavisi genellikle standart heparin veya DMAH ile başlanan antikoagülasyona ilk 24 saat içerisinde eklenir; ancak trombüs yükü fazla veya kanama riski yüksek olgularda başlanması geciktirilebilinir. Kanama riski düşük hastalarda ilk iki gün 10mg/gün başlanması INR'nin hızlıca ≥2 seviyesine ulaşmasını sağlayarak yatış süresini kısaltabilirken, yaşlılarda ve kanama riski yüksek hastalarda 5mg/gün başlanması önerilmektedir (59,74). Varfarin tedavisine tek başına başlanılmamalıdır; çünkü sadece pıhtılaşma faktörlerini değil, aynı zamanda doğal antikoagülanlar olan protein C ve S'yi de inhibe eder. Bu durum, tedavinin ilk günlerinde paradoksal hiperkoagülabiliteye ve nadiren deride nekroza yol açabilmektedir.

Varfarinin etkisinin ortaya çıkması için yaklaşık 36 saat gereklidir ve terapötik INR (2.0-3.0) düzeyine ulaşması 5-7 günü bulabilir. Bu nedenle tedavi süresince parenteral antikoagülanlarla köprüleme yapılması zorunludur. INR düzeyine göre doz ayarlaması yapılır; başlangıçta günlük takiplerle, daha sonra hedef aralığa ulaştığında ilk ay haftalık, ardından 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren aylık aralıklarla kontrol önerilmektedir. Diyetle alınan K vitamini (özellikle yeşil yapraklı sebzeler) karaciğer hastalığı, diyare veya ilaç etkileşimleri INR değerini önemli ölçüde değiştirebilir. Antibiyotikler, bazı NSAİİ'ler ve COX-2 inhibitörleri ile birlikte kullanımı INR'de artışa yol açarken rifampin gibi ilaçlar INR'yi düşürebilir. Bu nedenle varfarin kullanan hastaların ayrıntılı ilaç ve beslenme öyküsü alınmalı ve yakın takip edilmelidir.

Yeni Oral Antikoagülanlar

Doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK'lar), varfarinden farklı olarak sabit dozda kullanılabilmeleri, laboratuvar izlemi gerektirmemeleri, hızlı antikoagülan etki sağlamaları ve gıda-ilaç etkileşimlerinin minimal olması nedeniyle son yıllarda VTE tedavisinde giderek daha fazla tercih edilmektedir. Klinik çalışmalarda rivaroksaban ve apiksabanın akut dönemde standart tedaviye eşdeğer etkinlik gösterdiği ve uzun süreli tedavide varfarine kıyasla daha az major kanama riski oluşturduğu bildirilmiştir (75,76). Benzer şekilde dabigatranın uzatılmış tedavide varfarin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (77). DOAK'ların avantajları arasında hasta uyumunun yüksek olması, düşük intrakraniyal kanama riski ve ayaktan tedaviye uygunluk yer alırken; kısa yarı ömürleri, antidotlarının rutin kullanıma girmemiş olması ve ciddi renal veya hepatik yetersizlikte net doz ayarlama algoritmalarının bulunmaması önemli sınırlılıklarıdır (78,79). Ayrıca gebelik ve masif PTE olgularında yeterli kanıt bulunmadığından kullanımları önerilmemektedir. DOAK özellikleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo-11: Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanların Özellikleri (6)

Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanların Özellikleri				
Parametre	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran
Hedef	Faktör Xa	Faktör Xa	Faktör Xa	Trombin
Yarılanma ömrü, saat	5–13	8–15	9–11	12–14
Renal eliminasyon	%33	%25	%35	%80
VTE dozu	3 hafta 2×15 mg, sonra 20 mg/gün	7 gün 2×10 mg, sonra 2×5 mg	7 gün IV antikoagülan, sonra 60 mg/gün	5–10 gün IV antikoagülan, sonra 2×150 mg
Yiyecek etkileşimi	Yok	Yok	Yok	Yok

2.6.3. Reperfüzyon Tedavisi

Akut PTE, özellikle masif olgularda yüksek mortalite riski taşıyan ve acil tedavi gerektiren ciddi bir klinik tablodur. Bu hastalarda en sık uygulanan reperfüzyon yöntemi sistemik tromboliz olmakla birlikte, giderek artan sıklıkta katater temelli girişimsel tedaviler kullanılmakta; başarısızlık veya kontraendikasyon durumunda ise cerrahi embolektomi uygulanmaktadır.

Sistemik Trombolitik Tedavi

Trombolitik ilaçlar, PTE'de trombüsü eriterek pulmoner perfüzyon, hemodinami, gaz değişimi ve sağ ventrikül fonksiyonlarında hızlı düzelme sağlar; bu etkinin özellikle semptom başlangıcından sonraki ilk 48 saatte daha belirgin olduğu gösterilmiştir (52,59,80,81). Yüksek riskli olgularda erken mortaliteyi azaltırken sağ ventrikül fonksiyonlarını da hızla iyileştirir, ancak uzun dönemde nüks ve mortalite üzerine etkisi net değildir (59,82,83). Meta-analizlerde trombolitik tedavinin kanama (%9.9) ve intrakraniyal kanama (%1.7) riskini artırdığı bildirilmiştir (84). Bu nedenle trombolitik tedavi yalnızca endikasyonu bulunan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

Trombolitik tedavinin temel endikasyonu, kardiyojenik şok veya başka nedenlerle açıklanamayan persistan hipotansiyonla seyreden masif (yüksek riskli) PTE'dir. Önceki yıllarda ise sağ ventrikül disfonksiyonu, ciddi hipoksemi veya troponin yüksekliği olan seçilmiş orta riskli olgularda, kanama riski düşükse kullanım önerilmekteydi (69,85,86). Ancak PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis Study) çalışması, orta riskli olgularda trombolitik tedavinin hemodinamik kollapsı önlediğini fakat majör kanama ve intrakraniyal kanama riskini artırdığı; erken mortaliteyi azalttığı halde uzun dönem mortalite, rezidüel dispne veya sağ ventrikül fonksiyonlarında anlamlı fayda sağlamadığını göstermiştir (1,87) .Bu nedenle güncel yaklaşımda, orta-yüksek risk grubunda yalnızca antikoagülan tedaviye rağmen hemodinamik bozulma gelişmesi halinde trombolitik tedavi başlanması önerilmektedir (59).

Masif PTE tedavisinde kullanılan başlıca trombolitik ajanlar streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA). Streptokinaz düşük maliyetine rağmen antijenik yapısı, allerjik reaksiyon ve hipotansiyon riski yüksek olması nedeniyle sınırlı kullanılırken, hızlı etki etmesi ve kısa infüzyon süresi nedeniyle günümüzde rt-PA kullanımı ön plandadır (88). Yeni nesil fibrin-spesifik ajanlar olan tenekteplaz, reteplaz ve desmoteplazın da PTE tedavisindeki etkinliği araştırılmaktadır (89). Trombolitik tedavi öncesi gereksiz invaziv girişimlerden kaçınılmalı, streptokinaz ve ürokinaz kullanıldığında eşlik eden antikoagülan tedavi kesilmelidir rt-PA da ise bu zorunlu değildir. Rt-PA uygulanımında FDA onaylı tedavisi 100mg alteplase'ın 2 saat süresince iv infüzyon şeklinde verilmesidir. Yetersiz kalınan olgularda trombolitik tedavinin ikinci kez kullanılması önerilmez; çünkü mortalite ve majör kanama riski belirgin olarak artmaktadır (83).

Trombolitik tedavi kontraendikasyonları Tablo-12'de gösterilmiştir.

Tablo-12: Trombolitik Tedavinin Kontrendikasyonları (5,25,31)

Trombolitik Tedavinin Kontrendikasyonları	
Mutlak	Göreceli
• Aktif kanama varlığı	• Son altı ay içindeki geçici iskemik atak
• Kanama diyatezi	• Gebelik veya postpartum döneminin ilk haftası
• Aktif intrakraniyal kanama varlığı / kuşkusu	• Baskı uygulanamayacak girişim yerleri
• Hemorajik veya nedeni bilinmeyen inme	• Travmatik resüsitasyon
• Son altı ay içindeki iskemik inme	• Refrakter hipertansiyon (sistolik > 180 mmHg)
• Santral sinir sistemi tümörleri	• İlerlemiş karaciğer hastalığı
• İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon / anevrizma	• Enfektif endokardit, diyabetik retinopati
• Son üç hafta içindeki majör travma / cerrahi / kafa travması	• Aktif peptik ülser
• Son bir ayda gastrointestinal kanama	• Geçirilmiş iç kanama
	• Oral antikoagülan tedavi

Trombolitik tedavinin en önemli komplikasyonu intrakraniyal kanamadır. Çeşitli çalışmalarda trombolitik tedaviye bağlı kümülatif major kanama oranı yaklaşık %13 iken, PEITHO çalışmasında orta-yüksek riskli pulmoner emboli olgularında intrakranyal kanama oranı %2 oranında bildirilmiştir (52). Masif ve kontrolsüz kanamalarda, tedavinin kesilmesiyle beraber kriyopresipitat, taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu veya antifibrinolitik ajanlar kullanılabilir.

Özellikle 75 yaş ve üzeri, kanama riski yüksek hastalar, gebeler ve trombolitik tedavi endikasyonu bulunup rölatif kontraendikasyonu olan hastalar için azaltılmış doz

rt-PA uygulaması (0.6mg/kg, maksimum 50g/2 saat infüzyon) gündeme gelmektedir. Yapılan çalışmalarda azaltılmış doz rt-PA uygulamasının major kanama açısından daha güvenli olduğu bildirilmekle beraber, mortalite ve nüks açısından anlamlı fark bulunmamıştır (2). Mevcut kanıt düzeyi kılavuzlarda rutin öneri için yeterli görülmemektedir.

Perkütan Katater Aracılı Tedaviler

Hemodinamik instabilite nedeniyle sistemik trombolitik tedavinin etki süresinin beklenemediği, sistemik trombolitik tedavinin yanıtsız kalındığı veya yüksek kanama riski nedeniyle sistemik trombolitik tedavinin uygulanamadığı masif ve seçili orta-yüksek riskli PTE olgularında veya hemodinamik instabilite gelişmeye meyilli orta-yüksek risk grubundaki PTE'li hastalarda, deneyimli merkezlerde katater bazlı girişimsel yöntemler alternatif bir reperfüzyon stratejisi olarak gündeme gelmektedir. Femoral veya juguler venden katater aracılığıyla pulmoner artere ulaşılarak uygulanan bu tekniklerde, trombüs fragmantasyonu, aspirasyon veya mekanik trombektomi yapılabilmekte, çoğu zaman düşük doz lokal trombolitik infüzyonu ile kombine edilebilmektedir. Kataterle uygulanan yöntemler genel olarak trombektomi ve katater aracılı tromboliz olarak ki grupta incelenir. Katater aracılı lokal trombolitik tedavide pigtail veya yan delikli özel infüzyon kataterleri kullanılarak düşük doz alteplaz doğrudan trombüsün olduğu bölgeye verilir; böylece amaç sistemik tedaviye kıyasla daha az ilaçla benzer etkinlik sağlayıp kanama riskini azaltmaktır. Verilen total doz genellikle 30 mg'ı yani sistemik dozun 1/3'ünü geçmez (90). Birçok çalışmada katater bazlı düşük doz (0.5-1 mg/saat) lokal trombolitik tedavinin 24-48 saat içinde sağ ventrikül fonksiyonunu düzelttiği gösterilmiştir (91,92). Katater aracılı tedavi yöntemler Tablo-13'te gösterilmektedir.

Tablo-13: Akut PE Perkütan Katater Aracılı Tedavi Yöntemleri

Akut PE Perkütan Kateter Aracılı Tedavi Yöntemleri			
Tromboliz içeren kateter aracılı tedaviler (Teknik)	Örnek cihazlar	Kateter aracılı trombektomi yöntemleri (tromboliz yok) (Teknik)	Örnek cihazlar
Kateter-aracılı tromboliz	- UniFuse® (AngioDynamics) - Cragg-McNamara (ev3 Endovascular) - Fountain Infusion Systems (Merit Medical) - Pulse-Spray Infusion System (AngioDynamics) - BASHIR (Thrombolex) (Hem mekanik fragmantasyon hem tromboliz)	Aspirasyon trombektomisi ve mekanik fragmantasyon	- Aspirex (Becton Dickinson) - AngioVac (AngioDynamics) - AlphaVac (AngioDynamics) - Indigo (Penumbra) - FlowTriever (Inari Medical)
Ultrason-yardımlı kateter aracılı tromboliz	EkoSonic (Boston Scientific)	Reolitik trombektomi + kateter-aracılı tromboliz	AngioJet (Boston Scientific)
		Reolitik trombektomi	AngioJet (Boston Scientific)

Katater aracılı lokal trombolitik tedavinin modifiye edilmiş bir formu olan ultrason destekli tromboliz (USAT), ultrasonik dalgalar sayesinde fibrin yapısını parçalayarak trombolitik ajanın trombüs içine penetrasyonunu arttırmakta ve fibrinolitik etkinliği güçlendirmektedir. SEATTLE II ve OPTALYSE-PE çalışmaları, USAT'ın sağ ventrikül fonksiyonlarını, pulmoner arter basıncını ve radyolojik parametreleri anlamlı şekilde iyileştirdiğini, intrakraniyal kanama riskinin ise düşük olduğunu göstermiştir (4,93).

Perkütan girişimsel tedaviler yalnızca deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır. Pulmoner hemoraji, arter perforasyonu, diseksiyon, perikard tamponadı, aritmi ve ölüm gibi ciddi komplikasyonlar %2 oranında görülebilmektedir (94,95). Katater bazlı tedavilere ilişkin veriler ağırlıklı olarak olgu serileri ve kayıt çalışmalarından elde edilmiş olup, randomize kontrollü çalışma sayısı sınırlıdır. Literatürde genellikle orta riskli hastalarda standart heparin ile karşılaştırmalar yapılmış ve sağ ventrikül yüklenmesinin hızlı düzeldiği, kanama riskinin ise düşük olduğu bildirilmiştir. Ancak vaka sayılarının azlığı ve sistemik trombolitik ile doğrudan karşılaştırmalı çalışmaların eksikliği nedeniyle, bu yöntemler henüz rutin olarak kılavuzlarda önerilmemektedir (3,4,59,69,93,96).

Cerrahi Embolektomi

Yüksek riskli pulmoner emboli olgularında ileri hemodinamik instabilite varlığında sistemik trombolitik tedavinin kontraendike olması, yetersiz yanıt alınması veya etkinin gecikmesinin tolere edilemediği durumlarda, bu olgulara perkütatan katater ile girişimsel tedavi de uygulanamıyorsa cerrahi embolektemi endikedir (52,69,97). Ayrıca sağ kalp boşluğunda trombüs ya da patent foramen ovale eşliğinde paradoksal emboli varlığında da ilk tercih olarak uygulanmaktadır (52,98). En iyi sonuçlar kardiyojenik şok ve çoklu organ yetmezliği gelişmeden cerrahi yapılmasıyla elde edilmektedir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda oluşan akut embolilerde, kontrolsüz veya aktif kanama ve sağ kalp yetmezliği cerrahi embolektomi için kontraendikasyon oluşturmaktadır (99).

2.6.4. Vena Cava İnferior Filtresi

Vena cava filtreleri, alt ekstremite veya pelvik venlerde oluşan trombüslerin pulmoner dolaşıma ulaşmasını mekanik olarak engelleyerek PTE gelişmesini önlemeyi amaçlar. Günümüzde perkütan olarak yerleştirilebilinen ve çıkarılabilir ya da kalıcı olarak bırakılabilen bu cihazların rutin kullanımının mortalite üzerine etkisi net gösterilememiştir (99). Yapılan bir meta-analizde, antikoagülan tedaviye eklenen VKI filtrelerinin, özellikle embolektomi sonrası, tedaviye rağmen ilk 3 ay nüks PTE öyküsü olanlarda, 60 yaş üstü malignite ve ileri yaş eşlik eden seçilmiş hasta gruplarında hastane içi mortaliteyi azaltabildiği gösterilmiştir (101). Bu nedenle, erken

dönem PTE mortalitesini düşürme potansiyeli nedeniyle filtre, mutlak endikasyon varlığında gecikmeden uygulanmalıdır.

VKI filtresi, akut proksimal alt ekstremite DVT veya akut PTE'si olup antikoagülasyonun kontraendike olduğu (örnek: aktif kanama, yeni intrakraniyal kanama, solid organ travması, gis/pelvik/rektoperitoneal kanama antikoagülana bağlı komplikasyon veya yüksek kanama riski) hastalarda, ayrıca etkin antikoagülasyon altında üç ay içinde erken VTE nüksü görülen olgularda endikedir (102).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Dizaynı

Bu çalışmaya Ocak 2022-Nisan 2025 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde akut pulmoner emboli tanısı ile yatarak tedavi edilen hastalar arasından uygun kriterleri karşılayan bireyler dahil edildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaşından büyük
- Pulmoner bt anjiyografi ile akut pulmoner emboli tanısı konmuş ve hospitalize edilmiş hastalar
- Sistemik trombolitik tedavi (tam doz veya yarım doz) veya katater yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi başvuruşun ilk 72 saati içerisinde uygulanmış
- ESC/ERS 2019 kılavuzuna göre yalnızca orta-yüksek ve yüksek klinik risk grubunda sınıflandırılmış olan hastalar çalışma popülasyonunu oluşturdu.

Çalışmadan Hariç Tutma Kriterleri:

- Gebelik ve laktasyon durumu olan hastalar
- Pulmoner embolisi akut olarak saptanmamış hastalar
- Klinik verilerinin eksik veya yetersiz olması

Çalışmaya başlangıçta toplam 148 hasta dahil edildi. Ancak şok tablosunda olup BTPA çekilemeyen ve yatakbaşında yapılan ekokardiyografide masif pulmoner emboli bulguları ile acil reperfüzyon kararı alınan 16 hasta, sistemsel veri yetersizliği bulunan 2 hasta, laktasyon durumu nedeniyle 1 hasta çalışma dışı bırakıldı. Dışlama kriterlerinin uygulanmasının ardından, 129 hastalık nihai çalışma popülasyonu oluşturuldu.

Bu 129 hasta uygulanan reperfüzyon stratejesine göre üç gruba ayrıldı:

Grup 1: Katater yönlendirmeli lokal trombolitik (CDT) uygulanan grup (n=52):

- Pulmoner arterler öncelikle 5F kobra katater (Cordis Corp., Miami Lakes, FL, USA) ile selektif olarak kataterize edildi. Ardından katater, kılavuz tel üzerinden pigtail katater (Cordis Corp., Miami Lakes, FL, USA) ile değiştirildi. Trombüs, pigtail kataterin mekanik hareketleri ile fragmente edildikten sonra, her bir pulmoner artere maksimum 5 mL olacak şekilde, toplamda en fazla 10 mL alteplaz uygulanmıştır. Alteplaz, 20 mL serum fizyolojik ile dilüe edilerek yaklaşık 5 dakika içerisinde yavaş enjeksiyon şeklinde verilmiştir.

Grup 2: Yarım doz sistemik trombolitik alan grup (n=28):

- ESC kılavuzunda önerilen tam dozun yarısına karşılık gelen toplam 50 mg alteplaz, yaklaşık 2 saatlik infüzyon protokolü ile uygulandı.

Grup 3: Tam doz sistemik trombolitik alan grup (n=49):

- ESC kılavuzuna uygun olarak toplam 100 mg alteplaz standart intravenöz infüzyon hızında 1-2 saat içinde uygulanmıştır.

Tedavi öncesi yapılan transtorasik ekokardiyografide (TTE), sağ ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi için TAPSE ve S' ölçümleri yapılmış; ayrıca interventriküler septumda sağ ventrikül basınç yüksekliğini düşündüren D-şekilli septal deformite (D-septum) varlığı da incelenmiştir. Sistolik pulmoner arter basıncı (PABs), triküspit yetersizliği (TY) jetinin hızından yararlanılarak yapılmıştır. Tüm ekokardiyografik ölçümler, American Society of Echocardiography (ASE) kılavuzlarında belirtilen standartlar doğrultusunda gerçekleşmiştir (103).

Hastalara ait demografik veriler, klinik bulgular, laboratuvar sonuçları, tedavi detayları, yatış süreleri ve görüntüleme verileri retrospektif olarak Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden elde edildi. Başvuru anındaki klinik bulgular temel alınarak, ESC/ERS 2019 kılavuz önerileri doğrultusunda PESI skoru (Tablo-8) hesaplanmıştır. Yine ESC/ERS 2019 kılavuzu temel alınarak tanımlanan majör ve orta

risk faktörleri, Tablo-1'de gösterilmiştir. Malignite öyküsü; aktif malignite varlığı veya daha önce tanı almış, takip veya tedavisi tamamlanmış malignite öyküsü olarak tanımlanmış ve kayıt altına alınmıştır. Hastaların hemogramı (beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, platelet), biyokimyası (crp, troponin, pro-bnp, kreatinin ve gfr) ve D-dimer değeri trombolitik öncesi ilk 24 saatte alınan kan değerlerine göre kayıt edildi.

Kanama riskinin değerlendirilmesi amacıyla tüm hastalarda HAS-BLED skoru hesaplanmıştır HAS-BLED skoru (Tablo-14); hipertansiyon, anormal böbrek ve karaciğer fonksiyonları, inme öyküsü, kanama öyküsü veya yatkınlığı, labil INR, ileri yaş ve eş zamanlı ilaç/alkol kullanımı parametreleri dikkate alınarak hesaplanmıştır.

Tablo-14: HAS-BLED skorlama sistemi

Risk Faktörü	**Skor**
Kontrolsüz Hipertansiyon, SBP>160	1
Anormal Böbrek Fonksiyonu	1
Anormal Karaciğer Fonksiyonu	1
Geçirilmiş Stroke Öyküsü	1
Kanama Öyküsü veya Yatkınlık	1
Labil INR	1
Yaş>65	1
İlaçlar (antiplatelet,ASA/NSAİD)	1
Alkol, uyuşturucu	1
0-2 puan; düşük risk, ≥3 yüksek risk ilişkilidir.	

Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla hastaların trombolitik tedavi öncesi ve sonrası vital bulguları (sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp hızı, oksijen satürasyonu) ile şok indeksi karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Şok indeksi kalp hızının sistolik kan basıncına oranı (kalp hızı/sistolik kan basıncı) olarak

hesaplanmıştır. Tedavi sonrası vital bulgular, trombolitik tedavinin tamamlanmasını takiben ilk 72 saat içinde kaydedilen ölçümler esas alınarak değerlendirilmiştir.

Major kanama; International Society on Thrombosis nd Haemostasis (ISTH) kriterleri temel alınarak, en az 2 ünite eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu gerektiren veya hemoglobin değerinde ≥2 g/dL düşüşe yol açan veya kritik anatomik bölgelerde (intrakraniyal, intraspinal, intraoküler, retroperitoneal, eklem içi, perikardiyal veya kompartman sendromuna neden olan intramüsküler kanama) olan veya cerrahi girişim gereksinimi olan kanamalar olarak tanımlanmıştır.

Minör kanama; belirtilen majör kanama ölçütlerine uymayan tüm kanamalar minör kanama olarak kabul edildi. Çalışmada yalnızca trombolitik tedavi uygulanmasını takip eden ilk 7 gün içinde ortaya çıkan kanama olayları değerlendirmeye alınmıştır.

Hastaların yatış sürecindeki klinik seyirleri kapsamında YBÜ gereksinimi, vazopresör kullanımı ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı kayıt altına alınmıştır. YBÜ takibi, hastaların hemodinamik instabilite, solunum yetmezliği veya ileri destek tedavisi gereksinimi doğrultusunda değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada sonlanım ölçütleri iki başlık altında değerlendirildi. Primer sonlanım ölçütleri, hastalarda uygulanan trombolitik tedavilerin güvenlik profilini ve kısa dönem prognozunu ortaya koymak amacıyla belirlenmiş olup, majör kanama ile 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortaliteyi içermektedir. Sekonder sonlanım ölçütleri ise tedavinin klinik etkisini ve hasta prognozu üzerindeki yansımalarını değerlendirmek amacıyla belirlenmiş olup, minör kanama olayları, hemodinamik parametrelerde tedavi sonrası ortaya çıkan değişiklikler ve hastane kalış süresinin analizini kapsamaktadır.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızdaki örneklem büyüklüğü, Yoo JW ve ark.'nın Comparison between systemic and catheter thrombolysis in patients with pulmonary embolism başlıklı çalışması (Am J Emerg Med. 2016;34(6):985-988) referans alınarak belirlenen etki büyüklüğü; f= 0.3 esas alınarak hesaplanmıştır. İki yönlü p değerine sahip ANOVA testine göre G-power programı kullanılarak %95 güven aralığı (1-α), %80 test gücü ve f= 0.3 etki büyüklüğü için her bir grupta gerekli minimum toplam örneklem sayısı ise 111 olarak hesaplanmıştır. (G-power version 3.1, Dusseldorf, Germany)

Çalışma datasında bulunan sürekli değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi yapılarak ve histogram eğrileri incelenerek değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlere ait veriler ortalama ± standard sapma şeklinde verilirken, normal dağılım göstermeyen parametrelerin verileri median ve 25-75 çeyreklik dilimler ile gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonu tedavi kollarına göre 3 kategoriye ayrılmış ve bu kategorilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ANOVA, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Krusker-Walles testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için ise ki-kare ve Fisher's exact testinden yararlanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.05 düzeyi sınır değer olarak kabul edilmiştir. Hastaların hemodinamik durumunu ifade eden parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değişimleri eşleştirilmiş (bağımlı) örneklem t-testi ile araştırılmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası olan 30-günlük tüm sebepli mortalite ile ilişkili faktörler ve bunlara ait düzeltilmemiş odds oranları (OR) ile %95 güven aralıkları (GA) tek değişkenli binary lojistik regresyon analizleri ile bulunmuştur. Tek değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlılığa ulaşan ve klinik önemi olan parametrelerin bir araya getirilmesiyle çok değişkenli binary lojistik regresyon modeli oluşturularak 30-günlük mortalitenin bağımsız prediktörleri ortaya konulmuştur. PESI puanının 30 günlük mortaliteyi belirlemedeki optimal kestirim değerinin bulunması için ROC eğrisi analizi yapılmıştır. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics, versiyon 26 (IBM Corporation, NY, ABD) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

5. BULGULAR

5.1. BAZAL KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLER

Çalışmamıza trombolitik tedavi uygulanan toplam 129 hasta dahil edilmiş olup, uygulanan reperfüzyon stratejisine göre 3 gruba ayrılmıştır: Katater yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi alan 52 hasta Grup 1'i, yarım doz sistemik trombolitik tedavi uygulanan 28 hasta Grup 2'yi ve tam doz sistemik trombolitik tedavi alan 49 hasta Grup 3'ü oluşturmuştur.

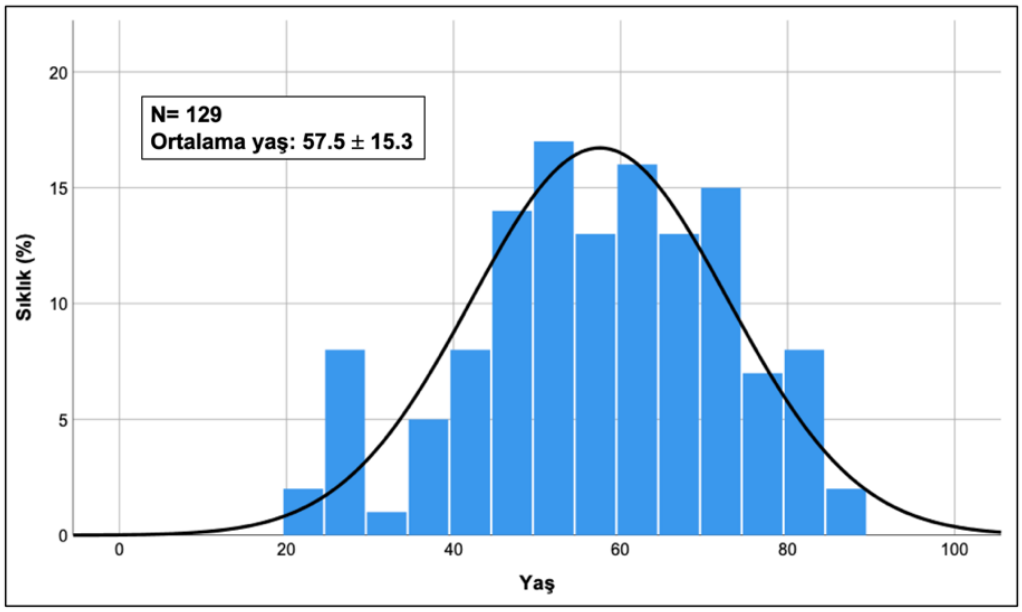
Hastalara ait demografik veriler ile başvuru sırasındaki klinik verileri Tablo-15'te gösterilmiştir.

Tablo-15: Trombolitik tedavi alan hastaların demografik özellikleri ve başvuru sırasındaki klinik verileri

	Grup-1 n=52, %40.3	**Grup-2 n=28, %21.7**	**Grup-3 n=49, %38**	**Genel popülasyon N=129**	**P değeri**
Yaş (yıl)	59.9±14.5	59.5±15.3	53.7±15.8	57.5±15.3	0.099
Erkek cinsiyet	21 (%40.4)	15 (%53.6)	28 (%57.1)	64 (%49.6)	0.217
DM	15 (%28.8)	10 (%35.7)	11 (%22.4)	36 (%27.9)	0.450
HT	20 (%38.5)	13 (%46.4)	15 (%30.6)	48 (%37.2)	0.374
KOAH	3 (%5.8)	1 (%3.6)	4 (%8.2)	8 (%6.2)	0.714
Astım	3 (%5.8)	3 (%10.7)	4 (%8.2)	10 (%7.8)	0.726
KKY	2 (%3.8)	2 (%7.1)	3 (%6.1)	7 (%5.4)	0.795
KAH	9 (%17.3)	3 (%10.7)	6 (%12.2)	18 (%14)	0.653
AF	3 (%5.8)	4 (%14.3)	2 (%4.1)	9 (%7)	0.217
BDH	1 (1.9)	1 (3.6)	1 (2)	3 (2.3)	0.884
Geçirilmiş veya aktif malignite öyküsü	18 (%34.6)	10 (%35.7)	10 (%20.4)	38 (%29.5)	0.210
SVO öyküsü	5 (%9.6)	2 (%7.1)	0 (%0)	7 (%5.4)	0.093
Geçirilmiş DVT	6 (%11.5)	1 (%3.6)	4 (%8.2)	11 (%8.5)	0.474
Akut DVT	29 (%55.8)	8 (%28.6)	20 (%40.8)	57 (%44.2)	0.054
HAS-BLED skoru	1 (0 – 2)	2 (0 – 2.75)	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	0.207
Sigara - Aktif smoker - Ex smoker	 16 (%30.8) 5 (%9.6)	 10 (%35.7) 6 (%21.4)	 26 (%53.1) 6 (%12.2)	 52 (%40.3) 17 (%13.2)	0.068
Dispne	44 (%84.6)	26 (%92.9)	45 (%91.8)	115 (%89.1)	0.393
Öksürük	3 (%5.8)	8 (%28.6)	8 (%16.3)	19 (%14.7)	**0.021**
Hemoptizi	2 (%3.8)	2 (%7.1)	2 (%4.1)	6 (%4.7)	0.777
Göğüs ağrısı	14 (%26.9)	7 (%25)	15 (%30.6)	36 (%27.9)	0.852

	Grup-1 n=52, %40.3	Grup-2 n=28, %21.7	Grup-3 n=49, %38	Genel popülasyon N=129	P değeri
Senkop	11 (%21.2)	2 (%7.1)	10 (%20.4)	23 (%17.8)	0.247
Antikoagülan kullanımı	10 (%19.2)	3 (%10.7)	5 (%10.2)	18 (%14)	0.363
Antiagregan kullanımı	11 (%21.2)	6 (%21.4)	6 (%12.2)	23 (%17.8)	0.431
Majör RF	16 (%30.8)	4 (%14.3)	12 (%24.5)	32 (%24.8)	0.265
Orta RF	32 (%61.5)	19 (%67.9)	20 (%40.8)	71 (%55)	**0.034**
Sistolik KB, mmHg	106.1±19.3	107.1±23.4	103.5±20.9	105.3±20.7	0.710
Diyastolik KB, mmHg	67.8±10.4	69.1±14.6	66.4±17.5	67.5±14.3	0.249
Kalp hızı, vuru/dk	95.2±19.3	103.7±20.7	105.8±21.4	101.1±20.9	**0.028**
SpO2, %	90.3±3.3	89.5±4.3	89.4±4.3	89.8±3.9	0.662
Şok indeksi	0.92±0.22	1.01±0.31	1.06±0.33	0.99±0.29	**0.040**
PESI (kategori)	3.5 (3 – 5)	4 (3 – 5)	4 (2 – 5)	4 (3 – 5)	0.928
PESİ puanı	109.0±31.6	119.6±37.2	114.1±38.3	113.6±35.4	0.542
sPAB, mmHg	41.4±10.6	43±14.2	43.9±12.7	42.7±12.2	0.607
TAPSE, mm	18.2±3.7	16.4±4.7	16.7±4.7	17.3±4.4	0.093
D-septum	25 (%48.1)	12 (%42.9)	30 (%61.2)	67 (%51.9)	0.231
IHR PE HR PE	41 (%78.8) 11 (%21.2)	11 (%39.3) 17 (%60.7)	12 (%24.5) 37 (%75.5)	64 (%49.6) 65 (%50.4)	**<0.001**
Wbc, 10^9/L	10.6±4.1	11.8±6.4	15.3±7.1	12.6±6.2	**0.001**
Hb, g/dL	11.8±2.1	11.5±2.7	13.2±2.9	12.3±2.7	**0.006**
Htc, %	36.3±6.2	36.4±8.4	40.7±8.6	38.1±7.9	**0.007**
Plt, 10^9/L	227 (168.2 – 279.2)	225 (162.5 – 271.7)	216 (158.5 – 309)	225 (165.5 – 281)	0.947
D-dimer, mg/L	7.1 (5 – 17.4)	9.5 (6.4 – 21)	7.7 (4.4 – 21)	8.3 (5.1 – 19.7)	0.396
Crp, mg/L	53.4 (23.6 – 81.4)	70.7 (36.3 – 127.9)	40.6 (18 – 95.1)	55.7 (25.2 – 95.8)	0.285
Troponin, ng/L	44.5 (25.7 – 94.4)	79.4 (47.5 – 142)	88.1 (44.6 – 173.2)	69.2 (36.5 – 116)	**0.002**
Pro-BNP, pg/ml	2655 (365.5 – 6854.5)	4474 (760 – 8075.7)	2159 (462 – 6095)	2809 (503 – 6619.5)	0.501
Kreatinin, mg/dL	0.84 (0.68 – 1.11)	1.15 (0.71 – 1.53)	1.11 (0.89 – 1.53)	1 (0.71 – 1.32)	**0.004**
Gfr	77.9 (58.1 – 104.2)	63.1 (42.1 – 99.2)	64.4 (44 – 83.2)	67.3 (48.2 – 93.8)	**0.039**

Hastaların ortalama yaşı 57.5±15.3 yıl olup, yaş dağılımını gösteren histogram eğrisi Şekil-2'de sunulmuştur; üç grup arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.099). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar benzer bulunmuştur (p=0.217).



Şekil-2: Çalışma popülasyonunda başvuru yaşı dağılımı

Komorbid durumlar incelendiğinde diyabetes mellitus, hipertansiyon, KOAH, astım, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, geçirilmiş DVT öyküsü ve atriyal fibrilasyon oranları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Geçirilmiş veya aktif malignite öyküsü 38 hastada mevcut olup gruplar arası fark anlamlı değildir (p=0.210).

Akut derin ven trombozu varlığı gruplar arasında anlamlı olmayan sınırda bir farklılık göstermiştir (p=0.054).

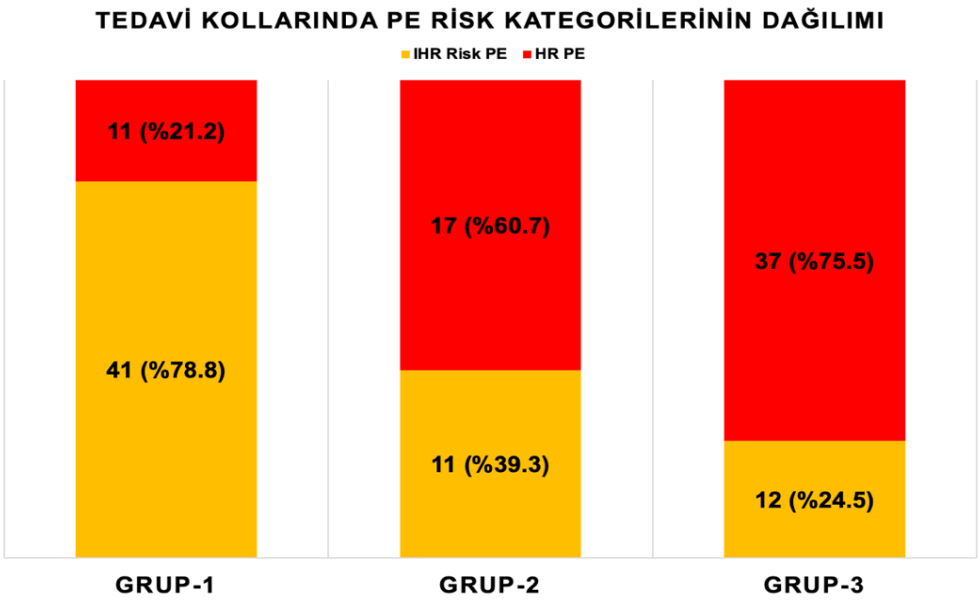
HAS-BLED skorları gruplar arasında benzer olup, kanama riski bakımından başlangıç profilleri arasında belirgin bir fark tespit edilmemiştir (p=0.207).

Başvuru semptomları değerlendirildiğinde dispne en sık görülen bulgudur. Öksürük sıklığı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir (p=0.021). Hemoptizi, göğüs ağrısı ve senkop açısından istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiştir.

Orta risk faktörleri varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.034). Orta risk faktörleri varlığı Grup 1 (%61.5) ve Grup 2 (%67.5) hastalarında daha yüksek oranda saptanırken, Grup 3'te (%40.8) daha düşük oranda saptanmıştır.

Ekokardiyografik değerlendirmede TAPSE, sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) ve D-septum varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Klinik risk sınıflandırmasına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.001). Orta-yüksek risk (IHR) pulmoner emboli en sık Grup 1'de izlenirken, yüksek risk (HR) pulmoner emboli oranı en yüksek Grup 3'te saptanmıştır. Tedavi kollarına göre orta-yüksek (IHR) ve yüksek risk (HR) pulmoner emboli dağılımı Şekil-3'te görsel olarak sunulmuştur.



Şekil-3: Tedavi kollarında pulmonber emboli risk kategorilerinin dağılımı

Hemodinamik parametreler incelendiğinde sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri açısından anlamlı fark yoktur. Kalp hızı ve şok indeksi ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Grup 3'te ortalama kalp hızı ve şok indeksi değerleri diğer gruplara kıyasla daha yüksek saptanmış olup, bu parametrelerdeki dağılım gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Laboratuvar parametrelerinden beyaz küre sayısı ve troponin düzeyleri Grup 3'te daha yüksek saptanırken, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri yine Grup 3'te

diğer gruplara kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Yapılan pot-hoc analize göre hemoglobin sonuçları arasındaki farklılığın Grup3'den kaynaklandığı anlaşılmıştır. Hemoglobin düzeyi açısından Grup1 ve Grup 2 arasında istatistiksel açıdan herhangi bir farklılık bulunmamıştır.

Kreatinin düzeyleri Grup 2 ve Grup 3'te daha yüksek, GFR değerleri ise Grup 1'de daha yüksek saptanmıştır (tüm parametreler için $p<0.05$). Platelet sayısı, CRP, BNP ve D-dimer düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Orta-yüksek riskli (IHR) grupta yer alan 64 hastanın 41'i (%64,1) kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi, 11'i (%17,2) yarım doz sistemik trombolitik tedavi ve 12'si (%18,8) tam doz sistemik trombolitik tedavi almıştır. Orta-yüksek riskli grupta kateter yönlendirmeli trombolitik tedavi uygulanan hastaların oranları daha yüksek saptanmıştır.

Yüksek riskli (HR) grupta yer alan 65 hastanın 11'i (%16,9) kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi, 17'si (%26,2) yarım doz sistemik trombolitik tedavi ve 37'si (%56,9) tam doz sistemik trombolitik tedavi almıştır. Yüksek riskli grupta tam doz trombolitik tedavi uygulanan hastaların oranları daha yüksek saptanmıştır.

Orta-yüksek riskli (IHR) ve yüksek riskli (HR) pulmoner emboli hastalarının demografik özellikleri ve başvuru sırasındaki klinik verileri karşılaştırıldığında (Tablo-16), iki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Geçirilmiş veya aktif malignite öyküsü HR grubunda daha yüksek oranda gözlenmiş olmakla birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı ($p=0,061$). HAS-BLED skorunun ise HR grubunda IHR grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,031$).

Hemodinamik parametreler değerlendirildiğinde, HR grubunda sistolik ve diyastolik kan basınçlarının anlamlı olarak daha düşük, şok indeksinin ise belirgin şekilde daha yüksek olduğu saptandı (tüm karşılaştırmalar için $p<0,001$). PESI kategori ve puanları HR grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p<0,001$), ekokardiyografik değerlendirmede sPAB değerlerinin daha yüksek, TAPSE ölçümlerinin ise anlamlı derecede daha düşük olduğu izlendi ($p<0,001$). D-septum

varlığı HR grubunda daha sık görülmesine rağmen, istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadı (p=0,065).

Laboratuvar bulguları açısından değerlendirildiğinde, HR grubunda hemoglobin düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p=0,041). Kreatinin düzeyi HR grubunda daha yüksek, GFR değerleri ise anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,021 ve p=0,011). Buna karşın D-dimer, troponin ve Pro-BNP düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo-16: IHR VE HR gruplarının demografik özellikleri ve başvuru sırasındaki klinik verileri

	IHR n=64, %49.6	**HR n=65, %50.4**	**P değeri**
Yaş, yıl	55.9±15.1	59.1±15.6	0.202
Erkek cinsiyet,	32 (%50)	32 (%49.2)	0.930
Geçirilmiş veya aktif malignite öyküsü	14 (%21.9)	24 (%36.9)	0.061
HAS-BLED skoru	1 (0 – 2)	1(0 – 2)	**0.031**
Sistolik KB, mmHg	112.9±15.5	97.8±22.6	**<0.001**
Diyastolik KB, mmHg	71.5±10.3	63.7±16.5	**<0.001**
Kalp hızı, vuru/dk	99.1±20.3	103.1±21.4	0.181
SpO2, %	90.4±3.3	89.2±4.4	0.542
Şok indeksi	0.88±0.19	1.11±0.33	**<0.001**
PESI (kategori)	3(2 – 4)	5(4 – 5)	**<0.001**
PESİ puanı	96.5±26.2	130.4±35.5	**<0.001**
sPAB, mmHg	39.1±10.4	46.2±12.9	**<0.001**
TAPSE, mm	19.2±3.8	15.3±4.1	**<0.001**
D-septum	28(%43.8)	39(%60)	0.065
Hb, g/dL	12.8±2.4	11.8±2.8	**0.041**
D-dimer, mg/L	7.6 (5.1 – 17.5)	11.8(5.1 – 21)	0.160
Troponin, ng/L	56.3 (29.8 – 115)	76.8 (41.4 – 132)	0.160
Pro-BNP, pg/ml	2370 (382 – 6319)	5998 (541 – 7466)	0.184
Kreatinin, mg/dL	0.96 (0.69 – 1.18)	1.11 (0.71 – 1.58)	**0.021**
Gfr	75.5 (60.1 – 100.6)	62.3 (37.1 – 89.4)	**0.011**

5.2. UYGULANAN TEDAVİLERİN VİTAL PARAMETRELERE ETKİLERİ

Her üç farklı tedavi kolunda da hastaların hemodinamik durumunu ifade eden vital parametreleri ve şok indekslerinde anlamlı düzelme elde edilebilmiştir; bu değişimler Tablo-17'de sunulmuştur.

Tablo-17: Her 3 Tedavi Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemodinamik Değişimleri

	Başlangıç ortalama ± SD	Kontrol ortalama ± SD	P değeri
Sistolik kan basıncı, mmHg			
Grup 1	109.2±17.4	118.6±14.6	**0.003**
Grup 2	113.9±20.3	123.1±15.6	0.140
Grup 3	109.3±21.2	124±13.5	**0.003**
Tüm popülasyon	110.1±19.1	121.1±14.5	**<0.001**
Diyastolik kan basıncı, mmHg			
Grup 1	69.1±9.1	72.5±9.5	**0.037**
Grup 2	73.8±10.7	72.6±6.1	0.626
Grup 3	72.3±17.1	76.8±10.3	0.164
Tüm popülasyon	70.9±12.5	74.1±9.4	**0.033**
SpO2, %			
Grup 1	90.1±3.4	95.1±1.8	**<0.001**
Grup 2	90.5±4.1	94.7±1.9	**0.001**
Grup 3	89.9±3.5	95.1±2.3	**<0.001**
Tüm popülasyon	90.1±3.5	95.1±2.1	**<0.001**
Kalp hızı, vuru/dk			
Grup 1	95.2±19.5	86.2±14.5	**0.008**
Grup 2	98.2±20.7	87.3±18.2	0.078
Grup 3	107.6±18.6	83.1±13.8	**<0.001**
Tüm popülasyon	99.9±20.1	85.3±14.9	**<0.001**
Şok indeksi			
Grup 1	0.88±0.2	0.73±0.1	**<0.001**
Grup 2	0.87±0.1	0.72±0.1	**0.038**
Grup 3	1.02±0.2	0.67±0.1	**<0.001**
Tüm popülasyon	0.93±0.2	0.71±0.1	**<0.001**

Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, sistolik kan basıncı Grup 1 ve Grup 3'te anlamlı olarak artış göstermiştir (sırasıyla p=0.003 ve p=0.003). Grup 2'de sistolik kan basıncındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.140). Tüm popülasyon değerlendirildiğinde ise sistolik kan basıncında anlamlı bir yükselme saptanmıştır (p<0.001).

Diyastolik kan basıncı açısından değerlendirildiğinde, Grup 1 ve tüm popülasyonda tedavi sonrası ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir (sırasıyla p=0.037 ve p=0.033). Grup 2 ve Grup 3'te diyastolik kan basıncı değişimleri istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Oksijen satürasyonu (Spo2) değerleri, her üç tedavi grubunda ve tüm popülasyonda tedavi sonrası dönemde anlamlı artış göstermiştir (tüm gruplar için p≤0.001).

Kalp hızı değerlendirildiğinde, Grup 1 ve Grup 3'te tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır (sırasıyla p=0.008 ve p<0.001). Grup 2'de kalp hızındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.078). Tüm popülasyon genelinde ise kalp hızında anlamlı bir düşüş saptanmamıştır (p<.001).

Şok indeksi açısından yapılan değerlendirmede, her üç grupta ve tüm popülasyonda tedavi sonrası dönemde anlamlı azalma saptanmıştır (Grup 1 için <0.001, Grup 2 için p=0.038, Grup 3 için p<0.001; tüm popülasyon için p<0.001).

Tedavi sonrası hemodinamik parametrelerdeki değişimler üç grup arasında karşılaştırıldı (Tablo-18). Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve oksijen satürasyonundaki değişimler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.558, p=0.364 ve p=0.736).

Kalp hızı ve şok indeksindeki değişimler açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Kalp hızındaki azalma tam doz sistemik trombolitik tedavi grubunda diğer gruplara kıyasla daha belirgindi (p=0.006). Benzer şekilde, şok indeksindeki düşüş tam doz sistemik trombolitik tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı (p=0.002).

Tablo-18: Tedavi Grupları Arası Hemodinamik Değişimlerin Karşılaştırılması

Değişken (Δ)	Grup 1: SCDT (n=52)	Grup 2: Yarım doz (n=28)	Grup 3: Tam doz (n=49)	p değeri
Δ Sistolik KB (mmHg)	+9.4 ± 19.9	+9.1 ± 23.4	+14.6 ± 25.3	0.558
Δ Diyastolik KB (mmHg)	+3.5± 11.1	−1.2 ± 10.0	+4.5 ± 17.7	0.364
Δ SpO_2 (%)	+4.8± 3.8	+4.2 ± 3.9	+5.2 ± 4.3	0.736
Δ Kalp hızı (vuru/dk)	−9.1 ± 22.1	−10.9 ± 23.1	−24.6 ± 17.3	**0.006**
Δ Şok indeksi	−0.15 ± 0.21	−0.15 ± 0.26	−0.35 ± 0.27	**0.002**

5.3. ADVERS OLAYLAR

Hastane içi klinik seyir ve advers olaylar Tablo-19'da sunulmuştur.

Tablo-19: Hastane içi klinik seyir ve advers olaylar

	Grup 1 n = 52, %40.3	Grup 2 n = 28, %21.7	Grup 3 n = 49, %38	Genel popülasyon n = 129	p değeri
YB ihtiyacı	27 (%51.9)	26 (%92.9)	49 (%100)	102 (%79.1)	**<0.001**
Vazopresör	8 (%15.4)	13 (%46.4)	21 (%42.9)	42 (%32.6)	**0.003**
Entübasyon ihtiyacı	6 (%11.5)	13 (%46.4)	21 (%42.9)	40 (%31)	**<0.001**
Hastane yatış, gün	11.5 (9 – 15.7)	12 (6.2 – 15.7)	10 (6.5 – 12.5)	11 (7 – 15)	0.232
30 günlük mortalite	6 (%11.5)	12 (%42.9)	18 (%36.7)	36 (%27.9)	**0.003**
İlk 7 günlük mortalite	3 (%5.8)	9 (%32.1)	13 (%26.5)	25 (%19.4)	**0.005**
İntrakraniyal kanama	0 (%0)	0 (%0)	2 (%4.1)	2 (%1.6)	0.190
Majör kanama	1 (%1.9)	3 (%10.7)	10 (%20.4)	14 (%10.9)	**0.012**
Minör kanama	5 (%9.6)	3 (%10.7)	3 (%6.1)	11 (%8.5)	0.736
Tüm kanamalar	6 (%11.5)	6 (%21.4)	13 (%26.5)	25 (%19.4)	0.155
ES replasman ihtiyacı	6 (%11.5)	3 (%10.7)	8 (%16.3)	17 (%13.2)	0.706

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ihtiyacı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). YBÜ ihtiyacı Grup 1'de daha düşük oranda izlenirken, Grup 2 ve özellikle Grup 3'te YBÜ takibi gerektiren hasta oranlarının belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmüştür.

Vazopresör gereksinimi ve entübasyon ihtiyacı açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmış olup, bu gereksinimler Grup 2 ve Grup 3'te daha yüksek oranda gözlenmiştir (sırasıyla $p=0.003$ ve $p<0.001$). Yapılan pot-hoc analize göre YBÜ gereksinimi, vazopresör gereksinimi ve entübasyon ihtiyacı sonuçları arasındaki farklılığın Grup1'den kaynaklandığı anlaşılmıştır. Bu adverse olaylar açısından Grup2 ve Grup 3 arasında istatistiksel açıdan herhangi bir farklılık bulunmamıştır.

Hastane yatış süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.232$).

Mortalite açısından değerlendirildiğinde, hem ilk 7 günlük mortalite hem de 30 günlük mortalite oranları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. İlk 7 günlük mortalite Grup 2 ve Grup 3'te daha yüksek saptanırken ($p=0.005$), 30 günlük mortalite oranı da benzer şekilde bu gruplarda daha yüksek bulunmuştur ($p=0.003$).

Kanama komplikasyonları incelendiğinde, intrakranyal kanama yalnızca Grup 3'te iki hastada izlenmiş olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0190$). Major kanama oranları gruplar arasında anlamlı fark göstermiş ve en yüksek oran Grup 3'te saptanmıştır ($p=0.012$). Minör kanama ve toplam kanama oranları açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Eritrosit süspansiyonu replasman gereksinimi açısından gruplar benzer bulunmuştur ($p=0.706$). Üç gruptaki kanama olayları Tablo-20'de gösterilmiştir.

Tablo-20: Trombolitik Tedavi Sonrası Kanama Olaylarının Klinik Alt Tipleri (tüm popülasyon)

Olay	**Sayı**
İntrakraniyal kanama	2
Hemoptizi	4
Gis kanama	2
Hematüri	1
Perikardiyal kanama (katater ilişkili kardiyak tamponad)	1
Hematom	2
Postoperatif dren giriş yerinden kanama	1
Postoperatif cerrahi insizyon yerinden kanama	1
Hemorajik özellikte plevral drenaj	1
Diğer kanamalar (ekimoz, ağız içi kanama, periferik damar yolu ilişkili kanama vb.)	10

Majör kanama, kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi grubunda 1 hastada izlenmiş olup, işlem sırasında kateter ilişkili kardiyak tamponad şeklinde kaydedilmiştir. Yarım doz sistemik trombolitik tedavi grubunda majör kanama 2 hastada görülmüş olup, gastrointestinal sistem (GİS) kanaması ve hematom olarak kaydedilmiştir.

Tam doz sistemik trombolitik tedavi grubunda ise majör kanama 10 hastada izlenmiş olup, kanama tipleri hemoptizi (n=2), GİS kanaması (n=2), postoperatif dren giriş yerinden kanama (n=1), postoperatif cerrahi insizyon yerinden kanama (n=1), hematom (n=1) ve hemorajik özellikte plevral drenaj (n=1) intrakraniyal kanama(n=2) şeklindedir.

Tablo 19'da ifade edilen hastane içi adverse olayların meydana gelme oranlarının tedavi grupları arasındaki karşılaştırmalara göre yapılan pot-hoc analize göre ilk 30 günlük mortalite, 7 günlük mortalite ve majör kanama sonuçları arasındaki farklılığın Grup1'den kaynaklandığı anlaşılmıştır. Bu adverse olaylar açısından Grup2 ve Grup 3 arasında istatistiksel açıdan herhangi bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo-21: Genel (majör veya minör) kanama olayı gelişimine göre hasta özelliklerinin karşılaştırılması

	Kanama olmayan grup (N= 104, %80.6)	**Kanama olan grup (N= 25, %19.4)**	**P değeri**
Yaş, yıl	57.1±15.7	58.9±14.3	0.651
Kadın cinsiyet, n (%)	54 (51.9)	11 (44.0)	0.477
Hemoglobin, g/dL	12.1±2.7	13.4±2.2	0.005
Platelet, 10^3	229 (176 – 282)	193 (122 – 282)	0.073
GFR, ml/dk/1.73m²	69.5 (47.2 – 101.3)	62.8 (51.7 – 78.8)	0.134
OAK kullanımı, n (%)	16 (15.3)	2 (8.0)	0.516
Antiplatelet kullanımı, n (%)	20 (19.2)	3 (12.0)	0.396
HASBLED skoru	1 (0 – 2)	1 (1 – 2)	0.634
Tedavi kolu - Grup-1 - Grup-2 - Grup-3	 46 (44.2) 22 (21.2) 36 (34.6)	 6 (24.0) 6 (24.0) 13 (52.0)	0.155
DM, n (%)	31 (29.8)	5 (20.0)	0.326
HT, n (%)	39 (37.5)	9 (36)	0.889
KOAH, n (%)	7 (6.7)	1 (4.0)	0.611
Astım, n (%)	8 (7.7)	2 (8.0)	0.959
KKY, n (%)	5 (4.8)	2 (8.0)	0.527
KBY, n (%)	5 (4.8)	1 (4.0)	0.863
AF, n (%)	7 (6.7)	2 (8.0)	0.823
Malignite varlığı, n (%)	29 (27.9)	9 (36)	0.424

Kanama gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında, yaş, cinsiyet, trombosit sayısı, böbrek fonksiyonları, oral antikoagülan ve antiplatelet kullanım oranları, HAS-BLED skoru ile eşlik eden komorbiditeler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (tüm p>0.05). Tedavi kollarına göre kanama sıklığı açısından da anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (p=0.155). Buna karşın, hemoglobin düzeyi kanama gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (13.4±2.2 g/dL'ye karşı 12.1±2.7 g/dL, p=0.005).

5.4. MORTALİTE İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Veri setindeki tüm değişkenlerin 30 günlük tüm sebepli mortalite ile ilişkisini araştırmak için tek değişkenli binary lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Analiz sonuçları Tablo-22'de sunulmuştur.

Tablo-22: 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite için tek değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	Düzeltilmemiş OR	%95 Güven Aralığı	P değeri
Erkek cinsiyet	0.876	0.405 – 1.892	0.736
Yaş, yıl	1.031	1.003 – 1.059	**0.028**
Sigara kullanımı			
- Aktif içici	2.082	0.904 – 4.794	0.085
- Ex smoker	1.112	0.310 – 3.993	0.870
Senkop	0.487	0.153 – 1.546	0.222
DM	1.197	0.514 – 2.784	0.677
HT	1.104	0.500 – 2.438	0.806
KOAH	0.853	0.164 – 4.435	0.850
Astım	1.117	0.272 – 4.578	0.878
KKY	2.023	0.430 – 9.524	0.373
KAH	2.371	0.852 – 6.600	0.098
AF	2.200	0.556 – 8.707	0.261
BDH	1.300	0.114 – 14.795	0.833
Malignite	4.353	1.906 – 9.943	**<0.001**
SVO	2.023	0.430 – 9.524	0.373
Majör RF	0.394	0.139 – 1.121	0.081
Orta RF	3.341	1.418 – 7.873	**0.006**
Sis KB, mmHg, her 10 birim artış	0.598	0.462 – 0.775	**<0.001**
Dia KB, mmHg, her 10 birim artış	0.461	0.314 – 0.675	**<0.001**
SpO2, %, her 5 birim artış	0.681	0.420 – 1.104	0.119
Kalp hızı, vuru/dk, her 10 birim	1.104	0.919 – 1.326	0.289
Şok indeksi, her 0.1 birim	1.338	1.150 – 1.557	**<0.001**
HAS-BLED, her 1 birim artış	1.558	1.135 – 2.138	**0.006**
Hgb, g/dL, her 1 birim	0.713	0.601 – 0.846	**<0.001**
D-dimer, her 1 birim	1.053	0.998 – 1.112	0.061
Troponin, her 10 birim	1.019	0.994 – 1.045	0.134
NT-pro-BNP, her 100 birim	1.004	0.998 – 1.011	0.167
Kreatinin, mg/dL, her 1 birim	2.231	1.203 – 4.137	**0.011**
GFR, her 10 birim	0.818	0.711 – 0.941	**0.005**
PESI kategorisi, her 1 birim	4.170	2.286 – 7.610	**<0.001**
PESI puan, her 10 puan artış	1.619	1.348 – 1.944	**<0.001**
sPAB, mmHg, her 5 birim	1.379	1.155 – 1.645	**<0.001**
TAPSE, mm, her 1 birim	0.813	0.732 – 0.904	**<0.001**
D-septum	2.326	1.041 – 5.196	**0.040**

Tek değişkenli analizde; yaş artışı ile 30 günlük mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (OR: 1.031, %95 GA:1.003 – 1.059; p=0.028). Malignite varlığı mortalite ile güçlü ve anlamlı bir ilişki göstermiştir (OR: 4.353, %95 GA: 1.906 – 9.943; p<0.001). Benzer şekilde orta risk faktörlerinin varlığı (OR: 3.341, %95 GA1.418 – 7.873; p=0.006) ve PESI kategorisi (OR: 4.170, %95 GA:2.286 – 7.610; p<0.001) ile mortalite arasında istatiktiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. PESI puanındaki her 10 puanlık artışın mortalite riskini anlamlı düzeyde arttırdığı görülmüştür (OR: 1.619, %95 GA: 1.348 – 1.944; p<0.001).

Hemodinamik parametreler incelendiğinde; sistolik ve diyastolik kan basıncı artışı mortalite ile ters yönde anlamlı ilişki göstermiştir (sırasıyla OR: 0.598 ve OR: 0.461; her ikisi için p<0.001). Şok indeksi artışı ise mortalite ile anlamlı ve pozitif yönde ilişkili bulunmuştur (OR: 1.338, %95 GA: 1.150 – 1.557; p<00.1).

Laboratuvar parametrelerinden hemoglobin düzeyi artışı mortalite riskinde azalma ile ilişkili bulunurken (OR:0.713, %95 GA:0.601 – 0.846; p=0.01) kreatinin düzeyi artışı mortalite riskinde anlamlı artış ile ilişkili saptanmıştır (OR: 2.231, %95 GA: 1.203 – 4.137; p=0.011). GFR değerinin her 10 birimlik artışı mortalite riskinde anlamlı azalma ile ilişkili bulunmuştur (OR:818, %95 GA: 0.711 – 0.941; p=0.005).

Ekokardiyografik parametreler değerlendirildiğinde; yüksek sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) (OR: 1.379, %95 GA: 1.155 – 1.645; p<0.001), D-septum varlığı (OR: 2.326, %95 GA: 1.041 – 5.196; p=0.040) ve düşük TAPSE değeri (OR:0.813, %95 GA:0.732 – 0.904; p<0.001) ile 30 günlük artmış mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır.

Cinsiyet, sigara kullanımı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, KOAH, astım, atriyal fibrilasyon, D-dimer, troponin ve NT-proBNP düzeyleri ile 30 günlük mortalite arasında tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemiştir (p>0.05).

5.5. PRİMER SONLANIMIN BELİRTEÇLERİ

Çalışmanın primer sonlanımı olan 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız prediktörlerini belirlemek amacıyla, tek değişkenli binary lojistik regresyon

analizinde istatistiksel olarak anlamlılık seviyesine ulaşan ve klinik açıdan ilişkili olduğu düşünülen değişkenler kullanılarak çok değişkenli binary lojistik regresyon modeli oluşturulmuştur. Bu kapsamda modele PESI skoru, sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB), TAPSE, GFR, HAS-BLED skoru, hemoglobin düzeyi ve malignite varlığı dahil edilmiştir.

Sistolik kan basıncı, şok indeksi ve yaş PESI skorunun ana komponentleri içerisinde bulunduğu için, çoklu doğrusal ilişkiyi önlemek amacıyla bu modele dahil edilmemişlerdir.

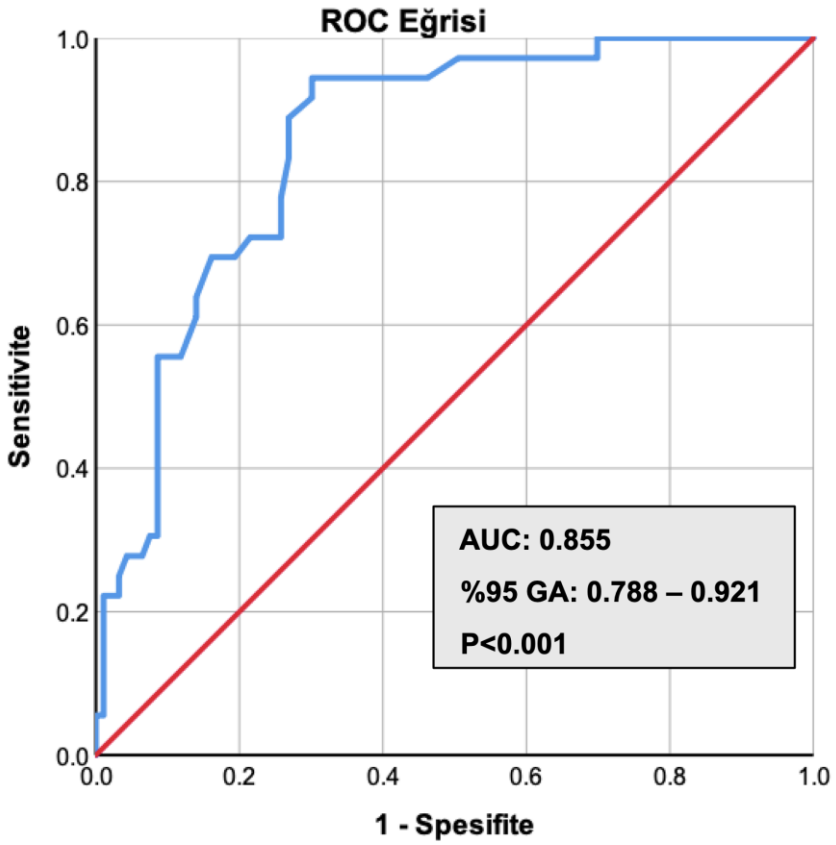
Çok değişkenli analiz sonucunda, yüksek PESİ skoru (düzeltilmiş OR: 1.491, %95 GA: 1.180 – 1.884, p= 0.001) ve düşük hemoglobin düzeyi (düzeltilmiş OR: 0.685, %95 GA: 0.542 – 0.865, p= 0.001) farklı tedavi modaliteleri uygulanmış orta-yüksek ve yüksek riskli akut pulmoner emboli hastalarında 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak saptanmışlardır. Diğer parametreler çok değişkenli analizde istatistiksel anlamlılıklarını kaybetmişlerdir.

Tablo-23: 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite için çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	**Düzeltilmiş OR**	**%95 Güven Aralığı**	**P değeri**
PESİ,Her 10 puan	1.491	1.180 – 1.884	**0.001**
SPAB,mmHg, her 5 birim	1.098	0.851 – 1.416	0.474
TAPSE, mm, her 1 birim	0.958	0.821 – 1.118	0.586
HAS-BLED her 1 birim	1.196	0.739 – 1.934	0.466
HB, g/dL her 1 birim	0.685	0.542 – 0.865	**0.001**
GFR, mL/1.73/m^2, her 10 birim	0.873	0.724 – 1.054	0.159
Malignite	1.034	0.278 – 3.845	0.960

5.6. PESI PUANI İÇİN ROC EĞRİSİ

Çok değişkenli regresyon analizine göre primer sonlanım noktası olan 30 günlük tüm sebepli mortalitenin en önemli bağımsız prediktörü olarak saptananan PESI puanının bu sonlanımı belirlemedeki optimal kestirim değerinin bulunması için ROC eğrisi analizi yapılmıştır. Buna göre PESİ puanının 119.5 değeri %88.9 duyarlılık, %73.1 özgüllük ile 30 günlük mortaliteyi tahmin edebileceği ortaya konulmuş olup en makul kestirim değeri olarak sunulmuştur (AUC: 0.855 %95 GA: 0.788 – 0.921, p<0.001).



Şekil-4: PESİ puanı için ROC eğrisi

6. TARTIŞMA

Çalışmamız orta-yüksek (IHR) ve yüksek (HR) risk sınıflamasında yer alan akut pulmoner emboli (PE) tanılı hastalarda kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi, yarım doz sistemik trombolitik tedavi ve tam doz sistemik trombolitik tedavi olmak üzere uygulanan üç farklı reperfüzyon stratejisinin kısa dönem hemodinamik yanıt, klinik sonuçlar ve tedaviye bağlı komplikasyonlar açısından farklılık olduğunu göstermektedir. Trombolitik tedavi sonrası değerlendirmelerde 3 grupta sistolik ve diyastolik kan basıncı, oksijen satürasyonu, kalp hızı ve şok indeksi gibi hemodinamik parametrelerde anlamlı düzelme izlenmiş olup, hemodinamik iyileşme açısından yapılan gruplar arası karşılaştırmada ise Grup 3'te kalp hızı ve şok indeksi değişiminde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Yarım doz ve tam doz sistemik trombolitik tedavi grupları arasında majör kanama ve erken dönem mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmazken, kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi uygulanan hastalarda majör kanama, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ve erken dönem mortalitenin daha düşük olduğu saptandı. Çok değişkenli analizlerde ise PESI skoru ve hemoglobin düzeyi, 30 günlük mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak bulundu.

Sistemik trombolitik tedavi, yüksek riskli (masif) pulmoner emboli (PE) hastalarında etkinliği kanıtlanmış, yaşam kurtarıcı bir tedavi seçeneği olmakla birlikte, güvenlik endişeleri nedeniyle klinik pratikte oldukça seçici bir şekilde kullanılmaktadır. Yüksek riskli pulmoner emboli olgularını da kapsayan trombolitik çalışmalarının değerlendirildiği bir meta-analizde, kardiyojenik şok temel alınarak tanımlanan yüksek riskli PE hastalarında trombolitik tedavinin, mortalite ve rekürren pulmoner emboliden oluşan birleşik sonlanımı anlamlı biçimde azalttığı bildirilmektedir (84). Hemodinamik instabilitenin geliştiği yüksek riskli pulmoner embolide birincil reperfüzyon tedavisi olarak sistemik trombolitik tedavi önerilmektedir (59). Bizim çalışmamızda yüksek riskli (HR) grupta yer alan 65 hastanın 11'i (%16,9) kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi, 17'si (%26,2) yarım doz sistemik trombolitik tedavi ve 37'si (%56,9) tam doz sistemik trombolitik tedavi almıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak yüksek riskli grupta (masif) tam doz trombolitik tedavi uygulanan hastaların oranları daha yüksek saptanmıştır.

Orta riskli (submasif) pulmoner emboli hastalarında yaklaşım PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis) çalışmasının yayınlanmasıyla birlikte belirgin şekilde değişmiştir**.** Kardiyak troponin pozitifliği ve sağ ventrikül disfonksiyonu bulunan 1006 submasif PE hastasında sistemik trombolitik tedavi ile yalnızca antikoagülasyonun karşılaştırıldığı bu randomize çalışmada, sistemik trombolitik tedavinin hemodinamik dekompansasyon ve kollaps riskini azalttığı gösterilmiştir. Ancak majör ekstrakraniyal ve intrakraniyal kanama insidansında anlamlı artış gözlenmiştir. Trombolitik tedavinin erken dönemde hemodinamik stabilite sağladığı görülmekle birlikte, 30 günlük mortalite üzerindeki etkisi sınırlı kalmış; uzun dönem izlemde ise mortalite, rezidüel dispne ve sağ ventrikül fonksiyonları açısından ek bir fayda saptanmamıştır (1). Bu bulgular doğrultusunda, güncel yaklaşımda trombolitik tedavi orta riskli PE hastalarında rutin olarak değil; sağ ventrikül disfonksiyonu ve biyokimyasal hasar bulguları bulunan orta-yüksek riskli hastalarda, antikoagülasyon altında hemodinamik bozulma gelişmesi durumunda önerilmektedir (59).

Sistemik trombolitik tedavinin sağladığı klinik faydaların yanı sıra, intrakraniyal kanama dâhil olmak üzere kanama riskinde artışa yol açması, bu yaklaşımda dikkatli hasta seçiminin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle klinik pratikte trombolitik tedavi çoğunlukla hemodinamik instabilitesi bulunan seçilmiş hastalarla sınırlı kalmaktadır. Sonuç olarak, geniş trombüs yükü veya belirgin sağ ventrikül disfonksiyonu bulunmasına rağmen hemodinamik olarak stabil seyreden birçok hasta trombolitik tedavi alamamaktadır (104). Bu hasta grubunda kateter yönlendirmeli trombolitik tedavi, trombolitik ajanın lokal uygulanmasına olanak sağlayarak sistemik kanama riskini azaltmayı amaçlayan bir alternatif yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Akut pulmoner embolide perkütan tedavi seçeneklerine ilişkin 2019 ESC/ERS kılavuzunda kateter yönlendirmeli trombolitik tedavi (CDT); yüksek riskli (HR) grupta sistemik trombolitik tedaviye kontraendikasyon bulunması sistemik trombolitik tedavinin başarısız olduğu durumda önerilmekte olup (grup 2a, C düzeyi öneri) veya orta-yüksek risk (IHR) grubundaki hastalarda ise fraksiyone olmayan veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile başlanan tedaviye rağmen vital parametrelerde stabilizasyon sağlanamaması durumunda önerilmektedir (grup 2a, C düzeyi öneri) (59). Çalışmamızda orta-yüksek riskli (IHR) grupta yer alan 64 hastanın 41'i (%64,1) kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi, 11'i (%17,2) yarım doz sistemik

trombolitik tedavi ve 12'si (%18,8) tam doz sistemik trombolitik tedavi almıştır. Çalışmamızda IHR hastalara reperfüzyon stratejisi olarak en sık kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavinin tercih edildiği görülmüştür.

Kılavuzlarda standart tam doz sistemik trombolitik tedavi dışında alternatif bir doz rejimine yönelik net bir öneri yer almamakta olup, yarım doz trombolitik kavramı açık biçimde tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, klinik pratikte özellikle ileri yaşta ve kanama riski yüksek hasta gruplarında azaltılmış doz trombolitik tedavi giderek daha sık gündeme gelmektedir (6). Pulmoner emboli tedavisinde yarım doz alteplaz kullanımı ilk olarak 1990'lı yıllarda tartışılmaya başlanmış, izleyen yıllarda bu yaklaşımı değerlendiren çalışmaların sayısı giderek artmıştır (105). Azaltılmış doz trombolitik tedavinin potansiyel etkinliği yalnızca pulmoner emboli ile sınırlı kalmayıp, iskemik inme ve akut miyokard iskemisi gibi farklı klinik tablolarda da araştırılmaktadır (106). Literatürde akut iskemik inme hastalarını içeren, ağırlıklı olarak Asya kökenli popülasyonun değerlendirildiği bir çalışmada, düşük doz alteplaz uygulamasının semptomatik intrakraniyal kanama oranlarını standart doza kıyasla anlamlı düzeyde azalttığı bildirilmiştir (107).Pulmoner embolide literatürde yarım doz (50 mg) ve tam doz (100 mg) alteplazın karşılaştırıldığı çalışmalarda, mortalite ve tedavi etkinliği açısından çoğunlukla benzer sonuçlar bildirilmiş; bazı çalışmalarda yarım doz uygulamanın kanama komplikasyonları açısından daha güvenli bir profil sunabileceği öne sürülmüştür (108)(2). Özellikle 75 yaş üzeri hastalarda, malignite, anemi veya ek kanama risk faktörlerinin varlığında, trombolitik tedavinin yarar-risk dengesi daha dikkatli değerlendirilmekte ve bu hasta grubunda yarım doz stratejisi bireyselleştirilmiş bir seçenek olarak tercih edilmektedir (6). Bizim çalışmamızda yarım doz ve tam doz sistemik trombolitik tedavi grupları arasında başvuruş verilerinde yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Benzer şekilde, geçirilmiş veya aktif malignite öyküsü ile serebrovasküler olay (SVO) öyküsü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla $p=0.210$ ve $p=0.093$). Ancak malignite ve SVO öyküsünün yüzdesel olarak kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi ve yarım doz sistemik trombolitik tedavi gruplarında, tam doz sistemik trombolitik tedavi grubuna kıyasla daha yüksek bulunması, literatürde de vurgulandığı üzere kanama riski daha yüksek

olduğu düşünülen hastalarda daha düşük doz veya lokal trombolitik stratejilerin tercih edildiğini düşündürmektedir.

HAS-BLED skoru, vitamin K antagonisti (VKA) tedavisi alan atriyal fibrilasyon hastalarında majör kanama riskinin tahmin edilmesine olanak sağlamakla birlikte, venöz tromboemboli (VTE) hastalarında kullanımına yönelik olarak henüz doğrulanmış bir risk skorlaması değildir. Literatürde VTE hastalarıyla yapılan bir çalışmada, HAS-BLED skoru ≥3 olan hastalarda majör kanama riskinin anlamlı derecede arttığı; özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu ve kanama öyküsünün majör kanama için bağımsız prediktörler olduğu bildirilmiştir (109). Çalışmamızda üç tedavi grubunun başvuru anındaki HAS-BLED skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.207). HAS-BLED skoru, 30 günlük mortalite ile tek değişkenli lojistik regresyon analizinde her 1 birimlik artış için mortalite riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (OR: 1.558; %95 GA: 1.135–2.138; p=0.006). Ancak bu ilişki, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde istatistiksel anlamlılığını korumamıştır (OR: 1.196; %95 GA: 0.739–1.934; p=0.466). Bu durum, HAS-BLED skorunun mortalite ile olan ilişkisinin diğer klinik değişkenler dikkate alındığında zayıfladığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda grupların başvuru anındaki kanama riskini belirlemek amacıyla yapılan HAS-BLED skorları benzer olmasına karşın, yarım doz sistemik trombolitik tedavi ve kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi gruplarında başvuru hemoglobin düzeylerinin, tam doz sistemik trombolitik tedavi grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Buna karşın yarım doz ve kateter yönlendirmeli tedavi grupları arasında hemoglobin düzeyleri açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Bu bulgu, başvuru anında hemoglobin düzeylerinin görece daha düşük olduğu hastalarda, klinik pratikte kanama riskine yönelik temkinli yaklaşım doğrultusunda yarım doz sistemik trombolitik tedavi veya kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavinin daha sık tercih edilmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda uygulanan reperfüzyon stratejileri ile orta risk faktörlerinin varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0.034). Orta risk faktörlerinin (risk oranı 2–9 kat) CDT (%61,5) ve yarım doz sistemik trombolitik tedavi (%67,9)

gruplarında daha yüksek oranda bulunmasına karşın, tam doz sistemik trombolitik tedavi grubunda bu oran (%40.8) belirgin olarak daha düşük olarak bulunmuştur. Bu bulgu, klinisyenlerin tedavi seçiminde yalnızca hemodinamik risk sınıflamasını değil; eşlik eden orta düzey tromboembolik risk faktörlerini ve hastanın genel risk profilini de dikkate aldığını düşündürmektedir. Özellikle kanser, enfeksiyon, konjestif kalp yetersizliği, otoimmün hastalıklar ve invaziv girişimler gibi hem tromboembolik risk hem de kanama potansiyelini artırabilen durumların varlığında, tam doz sistemik trombolitik tedavi yerine yarım doz trombolitik veya kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavinin daha sık tercih edilmesi, gerçek yaşam pratiğinde bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımının benimsendiğini düşündürmektedir.

Başvuru anında kreatinin düzeylerinin yarım doz ve tam doz sistemik trombolitik tedavi gruplarında, kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek ($p=0.004$); GFR değerlerinin ise anlamlı olarak daha düşük bulunması ($p=0.039$), bu hastaların daha ağır klinik tabloyla ve özellikle masif PE'de eşlik eden sistemik hipoperfüzyon ve şok durumuna bağlı renal perfüzyon bozukluğu ile açıklanabilir. Bu bulgu, pulmoner embolide hemodinamik instabilite ve sağ ventrikül yetmezliğinin renal hipoperfüzyon ve kardiyorenal sendrom gelişimine yol açabileceğini gösteren literatür verileriyle uyumludur (110).

Başvuru anında PESI skorları üç grup arasında istatistiksel olarak benzer görülmüş olmasına rağmen ($p=0.542$), masif PE olgularının çoğunlukla tam doz sistemik trombolitik tedavi grubunda, orta-yüksek riskli hastaların ise daha sık kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi grubunda yer alması, tedavi seçimlerinde yalnızca prognostik risk skorlarına değil; akut hemodinamik tablonun daha belirleyici olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda orta-yüksek riskli (IHR) ve yüksek riskli (HR) pulmoner emboli hastalarının başvuru anındaki klinik ve hemodinamik özellikleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmazken, HR grubunda belirgin olarak daha ağır bir klinik tablo izlendiği görülmüştür. Yüksek riskli hastalarda sistolik ve diyastolik kan basınçlarının anlamlı derecede daha düşük, şok indeksinin daha yüksek ve PESI skorlarının belirgin olarak artmış olması, bu grubun

beklenildiği üzere daha ileri düzeyde hemodinamik instabilite ile başvurduğunu göstermektedir. Yüksek riskli hastalarda sistolik ve diyastolik kan basınçlarının daha düşük, şok indeksinin ve PESI skorlarının daha yüksek olması, bu grubun daha ileri düzeyde hemodinamik instabilite ile başvurduğunu; sPAB değerlerinin artmış, TAPSE ölçümlerinin azalmış olması ve interventriküler septum deviasyonunun daha sık izlenmesi ise sağ ventrikül disfonksiyonunun bu hasta grubunda daha belirgin olduğunu göstermektedir. Hemoglobin düzeylerinin daha düşük, kreatinin değerlerinin daha yüksek ve GFR'nin daha düşük bulunması ise, sistemik hipoperfüzyon ve şok tablosuna eşlik eden erken organ disfonksiyonunun yüksek riskli PE hastalarında daha sık görüldüğünüdüşündürmektedir. Bu bulgular, çalışmamızda yüksek riskli hastaların ağırlıklı olarak tam doz sistemik trombolitik tedavi grubunda yer almasını ve tedavi seçimlerinin başvuru anındaki hemodinamik ciddiyet ile uyumlu biçimde yapıldığını desteklemektedir.

Literatürde, orta-yüksek riskli akut pulmoner emboli hastalarında tam doz ve yarım doz IV rt-PA uygulamasını karşılaştıran gözlemsel bir çalışmada, her iki doz rejimiyle tedavi sonrası ilk 1 saatte kalp hızında erken dönemde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendiği; oksijen satürasyonundaki artışın ise yalnızca yarım doz trombolitik tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve tam doz grubunda diyastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görüldüğü bildirilmiştir (111). Kroupa ve ark. (EuroIntervention, 2022) tarafından yayımlanan pilot randomize kontrollü çalışmada, orta-yüksek riskli akut pulmoner emboli hastalarında standart kateter yönlendirmeli trombolitik tedavinin, yalnızca antikoagülasyon ile karşılaştırıldığında sağ ventrikül fonksiyonlarında iyileşme, pulmoner arter basıncında düşüş ve trombüs yükünde azalma ile tanımlanan birincil sonlanımı daha yüksek oranda sağladığı; ayrıca BT anjiyografide RV/LV oranında ≥%25 azalma ve ilk 24 saat içinde ≥%30 pulmoner arter basıncı düşüşü veya normotansiyon sağlanması olan ikincil sonlanımlarda SCDT'nin anlamlı üstünlük gösterdiği bildirilmiştir (112). Sadeghipour ve ark. (CANARY, JAMA Cardiology 2022) tarafından yürütülen randomize kontrollü çalışmada, orta-yüksek riskli akut pulmoner emboli hastalarında konvansiyonel kateter yönlendirmeli trombolitik tedavinin, erken dönemde (72. saat) RV/LV oranında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağladığı**,** ancak 3 aylık takipte RV/LV oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir(113).

Bununla birlikte, standart kateter yönlendirmeli trombolitik tedavi (SCDT) ile yürütülen randomize kontrollü çalışma sayısı literatürde sınırlı olup, kateter temelli reperfüzyon yaklaşımlarına ilişkin kanıtların büyük bölümü ultrason destekli kateter yönlendirmeli trombolitik tedavi (USAT) üzerine odaklanmıştır. Literatürde ultrason destekli katater yönlendirmeli trombolitik tedavi (USAT) ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında; ULTIMA (Kucher ve ark., 2014) çalışmasında, 24 saat sonunda kateter yönlendirmeli trombolitik tedavi uygulanan hastalarda ekokardiyografik RV/LV oranında anlamlı iyileşme saptanmıştır(3). SEATTLE-II (Piazza ve ark., 2015) çalışmasında ise 48 saat sonunda ultrason destekli kateter yönlendirmeli trombolitik tedavi (USAT) uygulanan hastalarda RV/LV oranında belirgin düzelme ile birlikte ortalama pulmoner arter basıncında anlamlı düşüş elde edilmiştir(4) . OPTALYSE-PE (2018) çalışmasında da farklı düşük doz ve kısa süreli USAT protokolleriyle 48 saat sonunda RV/LV oranında anlamlı iyileşme sağlandığı gösterilmiştir(93). Literatürde USAT ve standart katater yönlendirmeli trombolitik tedavinin (SCDT) etkinliğini karşılaştıran SUNSET sPE randomize çalışmasında, ultrason destekli kateter yönlendirmeli trombolitik tedavi ile standart kateter yönlendirmeli trombolitik tedavi uygulanan hastalar arasında pulmoner arter trombüs yükündeki azalma açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Her iki tedavi kolunda da benzer trombolitik dozlar ve benzer infüzyon süreleri kullanılmıştır. Ancak çalışma grupları arasında doz rejimlerinin standart olmaması ve hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle, elde edilen bulgular kesin bir üstünlük sonucuna varmak için yeterli görülmemiştir (114).

Yapılan bu çalışmalarda, kateter yönlendirmeli trombolitik tedavi ve sistemik trombolitiğin sağ ventrikül afterload'unda azalma ve pulmoner arter basınçlarında düzelme sağlayarak hemodinamik stabilizasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Buna karşın bu çalışmalarda kalp hızı, oksijen satürasyonu ve şok indeksi gibi parametreler çoğu çalışmada primer sonlanım olarak sistematik biçimde raporlanmamıştır. Bu bağlamda, çalışmamızda sistolik ve diyastolik kan basıncı, oksijen satürasyonu, kalp hızı ve şok indeksi parameterelerine bakılmış olması, literatürde tanımlanan hemodinamik ve fizyopatolojik düzelmenin klinik yansımaları olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda gruplar arası hemodinamik parametre değişimleri karşılaştırıldığında, kalp hızı ve şok indeksindeki iyileşmenin özellikle tam doz sistemik trombolitik tedavi grubunda daha belirgin olduğu saptanmış (sırasıyla p=0.006 ve p=0.002); ancak bu durumun, söz konusu gruptaki hastaların başlangıçta daha ağır hemodinamik bozulma profiline sahip olmasına bağlı olabileceği düşündürmektedir.

Zhu Zhang ve arkadaşlarının tarafından yapılan sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında, düşük doz ve standart doz rt-PA uygulamaları karşılaştırılmış ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak majör kanama oranları, standart doz grubunda düşük doz grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (OR 0.33, %95 GA: 0.12–0.91) (115). Kiser ve arkadaşları tarafından 2018'de yayınlanan çok merkezli bir retrospektif kohort çalışmasında, 50mg doz (yarım doz) ile 100 mg (tam doz) alteplaz tedavisi gören hastaların eşleştirilmiş analizinde hastane içi mortalite sırasıyla %13,0 ve %15,1 olarak bulunmuş; bu fark istatistiksel olarak anlamsız saptanmıştır (p=0.30). Aynı çalışmada, majör kanama oranları da iki grup arasında benzer saptanmış, anlamlı fark izlenmemiş olup; vazopresör tedavi ihtiyacı, entübasyon gereksinimi, embolektomi, kardiyopulmoner resüsitasyon ve IVC filtre yerleştirme oranları açısından da gruplar arasında fark gözlenmemiştir (p>0.05). İntrakraniyal kanama oranları yarım doz ve tam doz gruplarda sırasıyla %0.5 ve %0.4 olarak bildirilmiş olup, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.67). Yoğun bakım ve hastane yatış süreleri açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak tedavi eskalasyonu ihtiyacı, yarım doz alanlarda belirgin olarak daha yüksekti (%53.8 vs. %41.4; p<0.01); özellikle ikinci bir trombolitik dozu gerekmesi (%25.9 vs. %7.3) veya katater ile pıhtı fragmantasyonu ihtiyacı (%14.2 vs. %3.8) daha sık görülmüştür. Araştırmacılar yarım dozun mortalite ve major kanama açısından tam doza benzer sonuçlar verdiğini, ancak daha sık ek müdahele gereksinimine yol açtığını vurgulamışlardır (116). Bu iki çalışma arasında majör kanama oranları açısından farklı sonuçlar bildirilmiş olması, hasta popülasyonunun kanama riski profili açısından farklılık göstermesinden düşünülebinir.

Bizim çalışmamızda 7 ve 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalitede ve majör kanama oranlarında yarım doz alan ve tam doz trombolitik tedavisi alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır($p>0.05$). Benzer şekilde, çalışmamızda da yarım doz ve tam doz trombolitik tedavi uygulanan gruplar arasında yoğun bakım gereksinimi, vazopresör tedavi ihtiyacı, entübasyon gereksinimi, hastanede yatış süresi, minör kanama oranları ve es replasman ihtiyacı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). İntrakranyal kanama yarım doz grubunda hiç izlenmezken (%0), tam doz grubunda iki hastada (%4.1) görülmüştür. Minör kanama oranları da yarım doz grubunda %10.7 tam doz grubunda %6.1 olarak bildirilmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Literatürde Mostafa ve ark. (2016) tarafından yapılan derlemede , yüksek riskli pulmoner embolide sistemik trombolitik tedavinin standart yaklaşım olmakla birlikte, ortalama %20 oranında majör kanama riski taşıdığı; bu riskin yaklaşık %3–5'inin intrakraniyal (hemorajik) inme ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (117). Çalışmamızda tam doz trombolitik uygulanan grupta major kanama oranı literatürle uyumlu olarak %20.4 bulunmuş olup intrakraniyal kanama oranımız ise %4.1 bulunmuştur.

Pietrasik ve arkadaşları (2022) tarafından orta-yüksek ve yüksek riskli 65,589 PE hastası ile yapılan bir meta-analizde, 30 günlük mortalite CDT uygulananlarda %7,3,tam doz sistemik trombolitik uygulananlarda %13,6 bulunmuş; kateter grubu lehine anlamlı azalma saptanmıştır (OR=0.51; %95 CI: 0.38–0.69; $p<0.001$). Aynı çalışmada, majör kanama (CDT grubunda %11,9, tam doz sistemik trombolitik grubunda ise %17,4), intrakraniyal hemoraji, hemoptizi ve eritrosit transfüzyonu oranları da sistemik trombolitik tedaviye kıyasla CDT uygulanan hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (tüm karşılaştırmalar için $p \leq 0.01$). Çalışmada hastane yatış süresi de her iki grupta benzer bulunmuştur (118). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, 7 ve 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite ile majör kanama oranları, yarım doz ve tam doz sistemik trombolitik tedavi alan gruplarla karşılaştırıldığında, CDT grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptanmış olup hastane yatış süreleri arasında istatiksel fark bulunmamıştır ($p=0.232$). İntrakraniyal kanama CDT grubunda görülmemiştir (%0).

Planer ve arkadaşları (2023) tarafından yapılan bir meta-analizde, orta ve yüksek risk PE'de üç tedavi stratejisini (antikoagülasyon, sistemik trombolitik, CDT) karşılaştırılmış ve CDT ve tam doz sistemik trombolitik alan grupların karşılaştırmasında CDT'nin 30 günlük mortaliteyi anlamlı biçimde azalttığı görülmüştür ([OR] 0.43, 95% [CI] 0.32-0.57). Ayrıca CDT ile majör kanama, intrakraniyal kanama ve kan transfüzyonu gereksinimi, sistemik tedaviye kıyasla belirgin şekilde daha düşüktür (ör. İKK OR 0.44; majör kanama OR 0.61) minör kanama insidansı ise iki yöntem arasında benzer bulunmuştur (OR 1.11, 95% CI 0.66-1.87) (119). Bizim çalışmamızda da minör kanama oranları her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.736).

Sharifi ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, akut pulmoner emboli hastalarında ultrason destekli kateter yönlendirmeli tromboliz (UFCDT) ile sistemik yarım doz trombolitik tedavi karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi de kısa sürede pulmoner arter sistolik basıncı (PASP) ve sağ ventrikül/sol ventrikül (RV/LV) oranında anlamlı düşüş sağlamış, ancak yarım doz trombolitik grubunda PASP ve RV/LV düşüşleri daha belirgin bulunmuştur. Yarım doz trombolitik grubunda hastanede kalış süresi ve maliyet UFCDT'ye kıyasla anlamlı şekilde daha düşüktür. Ölüm, kanama ve transfüzyon gibi bireysel sonlanımlar açısından gruplar arasında fark gözlenmemiştir, ancak çalışmacılar örneklem büyüklüğü bu sonlanımlar için yetersiz olduğunu belirtmiştir (120).

Çalışmamızda yoğun bakım gereksinimi açısından yarım doz ve tam doz trombolitik tedavi alan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olup, entübasyon ihtiyacı yarım doz ve tam doz gruplarında benzer oranlarda izlenmiştir (sırasıyla %46,4 ve %42,9). Benzer şekilde vazopresör tedavi gereksinimi de yarım doz ve tam doz trombolitik tedavi alan hastalarda karşılaştırılabilir düzeyde saptanmıştır (sırasıyla %46,4 ve %42,9). Buna karşın kateter yönlendirmeli trombolitik tedavi (CDT) grubunda yoğun bakım gereksinimi (%51,9), entübasyon (%11,5) ve vazopresör tedavi oranları (%15,4), her iki sistemik trombolitik tedavi grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur($p<0.05$). Bu bulgu, özellikle sistemik trombolitik tedavi uygulanan grupta hastaların başvuru sırasında daha sık hemodinamik instabilite göstermesi nedeniyle olduğunu düşündürmektedir.

Kanama gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında, HAS-BLED skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Ayrıca tedavi kollarına göre kanama sıklıkları arasında da anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ($p=0.155$).

Pulmoner emboli (PE), yaşamı tehdit eden bir durumdur ve erken mortalite (30 günlük) mortalite büyük ölçüde hastanın başlangıçtaki risk durumuna bağlıdır. Yüksek riskli ve orta-yüksek riskli PE düşük riskli PE'ye kıyasla belirgin şekilde daha yüksek mortalite taşır. Erken ölüme yol açan bağımsız belirteçlerin tanımlanması, agresif tedavi kararlarını yönlendirmek açısından kritik önemdedir (59).Akut pulmoner emboli (PE), asemptomatik seyir gösterebileceği gibi kardiyopulmoner arrest tablosuna kadar değişen klinik bulgularla karakterizedir (121). Yayınlanmış çalışmalarda bildirilen mortalite oranları farklılık göstermekte olup, büyük ölçüde hastaya ait klinik özellikler ve başlangıçtaki klinik tabloya bağlı olarak bildirilmiştir (122). Çalışmamızda, erişkin hastalarda orta-yüksek ve yüksek riskli PE olgularında 30 günlük mortalite ile ilişkili olabilecek klinik ve laboratuvar parametrelerini belirlemek amacıyla önce tek değişkenli binary lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bu analiz sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan ve klinik açıdan anlamlı olduğu değerlendirilen değişkenler çok değişkenli modele dahil edilerek, 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız prediktörlerini belirlemek üzere çok değişkenli binary lojistik regresyon modeli oluşturulmuştur. Analiz sonuçları Tablo-22 ve Tablo-23'te sunulmuştur.

Çalışmamızda tek değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş, malignite, orta risk faktörü varlığı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, şok indeksi, HAS-BLED skoru, kreatinin, GFR, sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB), TAPSE ve D-septum varlığı gibi klinik ve laboratuvar değişkenler erken mortaliteyle arasında istatistiksel olarak anlamlı iken, multivaryant analizde bağımsız risk faktörü olarak saptanmamıştır.

Literatürde de benzer şekilde yaş ve komorbid hastalıklar (özellikle malignite), PE'ye bağlı erken mortalite açısından önemli öngörücülerdir. PoPE skorlamasında yaş ≥80 yıl (HR 1.95, 95% CI 1.26–3.03, $p=0.003$) ve aktif malignite (HR 2.27, 95% CI 1.45–3.56, $p<0.001$) 30 günlük mortalitenin bağımsız belirleyicileri olarak gösterilmiştir. Aynı şekilde çalışmada hemodinamik instabiliteyi yansıtan şok indeksi

≥1.1'in 30 günlük ölüm riskini yaklaşık iki kat artırdığı bulunmuştur (HR 2.57, 95% confidence interval [CI] 1.68–3.92, p<0.001) (123). Yapılan bir derlemede hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg) varlığı veya kardiyak arrest kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (124). 2025 yılında yayınlanan bir meta-analizde, ekokardiyografi ile saptanan sağ ventrikül disfonksiyonunun, kısa dönem mortalite riskini üç kattan fazla artırdığı gösterilmiştir (birleştirilmiş OR >3) (125).

Çalışmamızda yapılan multivaryant analizde ise yalnızca Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) skoru ve hemoglobin düzeyi (Hb) 30 günlük mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak saptanmıştır. PESI skorunda her 10 puanlık artışın 30 günlük mortalite riskini artırdığı görülürken (düzeltilmiş OR: 1,491; %95 GA: 1,180–1,884; p=0,001), hemoglobin düzeyindeki her 1 g/dL'lik artışın mortalite riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (düzeltilmiş OR: 0,685; %95 GA: 0,542–0,865; p=0,001).

Pulmoner embolide prognostik değerlendirmede çeşitli klinik skorlamalar kullanılmakla beraber bunlardan en yaygın ve günceli PESI skorlamasıdır(6). Yapılan çalışmalarda, Sınıf I–II (düşük risk) hastalarda 30 günlük mortalite yaklaşık %1–2 iken**,** Sınıf V hastalarda bu oran %15–25 veya daha yüksek olarak bildirilmiştir(126). Basitleştirilmiş sPESI (0 vs ≥1 puan) dahi mortaliteyi ayırt edebilmekte olup, bildirilen kohortlarda sırasıyla yaklaşık %3 ve %19 mortalite oranları rapor edilmiştir (127).

PESI'nin mortalite öngörüsündeki ayırt edici gücü iyi düzeydedir (AUC ≈0,77–0,79) ve ESC kılavuzları tarafından önerilmektedir(128). Klinik pratikte yüksek PESI skoru veya sPESI ≥1, yoğun izlem ve agresif tedavi gereksinimi olan hastaların belirlenmesinde yol göstericidir. Her ne kadar şok indeksi ve laktat gibi değişkenleri içeren daha yeni modeller (örneğin PoPE) daha yüksek doğruluk bildirmiş olsa da, PESI tedavi stratejilerinin belirlenmesinde halen önemli bir rol oynamaktadır(123). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak PESI skoru 30 günlük mortaliteyi öngören bağımsız bir prediktör olarak saptanmıştır.

Aneminin pulmoner embolide prognoz üzerindeki olumsuz etkileri, altta yatan fizyopatolojik mekanizmalar çerçevesinde değerlendirilebilinir. Düşük hemoglobin düzeyleri kandaki oksijen taşıma kapasitesini azaltarak arteriyel oksijen içeriğini

düşürür. Pulmoner embolide bozulan pulmoner perfüzyona eşlik eden anemi, doku oksijenasyonunu daha da azaltarak oksijen rezervini sınırlar. Azalmış oksijen sunumunu telafi etmek amacıyla kalp hızı ve kardiyak debi artar; bu durum taşikardiye, artmış miyokardiyal iş yüküne ve özellikle eşlik eden kardiyak hastalığı olan bireylerde miyokardiyal iskemi riskinin artmasına yol açar. Ayrıca anemi malignite, kronik inflamasyon, böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği gibi ciddi komorbiditelerin bir göstergesi olabilir ve bu durum kötü prognozla ilişkili altta yatan hastalık yükünü yansıtır.(129) Buna ek olarak, anemi antitrombotik tedavinin seçimini ve doz ayarlamasını zorlaştırarak ve olası okült kanamanın bir göstergesi olarak, klinik seyri daha da olumsuz etkileyebilir (130).

Justyna ve arkadaşları, başvuru anındaki düşük hemoglobin düzeyinin mortaliteyi güçlü şekilde öngördüğünü göstermiştir; Hb <10,5 g/dL olan PE hastalarında mortalite riski, daha yüksek Hb düzeylerine sahip hastalara kıyasla yaklaşık 4 kat artmıştır. Nitekim Hb >14,3 g/dL olan 79 hastanın yalnızca biri kaybedilirken, Hb <10,5 g/dL olan hastalarda mortalite oranı %16,9 olarak bildirilmiştir(131). Benzer şekilde, 2023 yılında yayımlanan 1622 hastalık bir kayıt çalışmasında, mevcut risk sınıflamalarına Hb ≤12,6 g/dL eklenmesinin prognostik öngörüyü anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir. ESC kriterlerine göre "düşük riskli" kabul edilen hastalar arasında, Hb ≤12,6 g/L olanlarda mortalite oranı %10,1, bu değerin üzerinde olanlarda ise %4,7 olarak saptanmıştır(129).

Akut pulmoner emboli tanılı 764 hastanın değerlendirildiği bir kohortta, düşük hemoglobin düzeylerinin daha düşük üç aylık sağkalım oranları ile ilişkili olduğu ve her 1 g/dL Hb azalmasının mortalite riskini anlamlı şekilde artırdığı bildirilmiştir (132). Çalışmamızda da yapılan multivaryant lojistik regresyon analizinde, hemoglobin düzeyindeki (g/dL) her 1 birim artış için 30 günlük mortalite riskinde anlamlı azalma ile ilişkili bulunmuştur (düzeltilmiş OR: 0,685; %95 GA: 0,542–0,865; p = 0,001). Bu bulgular, hemoglobin düzeylerinin mevcut klinik ve prognostik risk skorlama sistemlerine eklenmesinin, akut pulmoner embolide mortalite riskinin daha doğru öngörülmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar değerlendirildiğinde, çalışmamız retrospektif ve tek merkezli bir tasarıma sahip olup ve tedavi stratejileri randomize edilmemiştir. Bu

durum, özellikle klinisyenlerin başlangıçtaki hemodinamik durum, kanama riski ve komorbiditelere göre tedavi seçimi yapmış olması nedeniyle seçim yanlılığı riskini artırmaktadır. Buna bağlı olarak gruplar arasında başlangıç risk profillerinde heterojenlik oluşmuş olabilir. Ancak çalışmamızda her üç grubun başvuru sırasındaki demografik özellikleri ve klinik verilerine baktığımızda üç grup arasında yaş cinsiyet ve komorbiditeler açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) ve grubumuzun heterojenitemizin daha az olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda yapılan ekokardiyografik parametreler rutin klinik uygulama kapsamında elde edilmiş olup, yapan klinisyene bağlı değişkenlik ve ölçüm standartizasyonundaki farklılıklar göz ardı edilemez.

Kateter yönlendirmeli ve sistemik trombolitik tedavilerin literatürde pulmoner arter basınçları ve sağ ventrikül afterload'unda düzelme ile ilişkili olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, çalışmamızda doğrudan kardiyak iyileşmeyi yansıtan ileri ekokardiyografik sonlanımlar sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle çalışmamızda elde edilen bulgular, daha çok kan basıncı, oksijen satürasyonu, kalp hızı ve şok indeksi gibi klinik parametreler üzerinden hemodinamik stabilizasyonun dolaylı göstergeleri olarak yorumlanmalıdır.

Çalışmamızda kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavide alteplaz yaklaşık 5 dakika içerisinde yavaş enjeksiyon şeklinde verilmiştir. Ancak ESC/ERS 2019 kılavuzunda lokal trombolitik tedavinin doz, süre ve uygulama şekline ilişkin standart bir protokol net olarak tanımlanmamış olup, bu durum uygulama yöntemlerinin klinik sonuçlar üzerindeki etkilerinin ileri prospektif ve standartlaştırılmış çalışmalarla değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda hasta sayısının görece düşük olması, gruplar arası bazı karşılaştırmalarda istatistiksel gücü azaltmış ve intrakraniyal kanama gibi nadir sonlanımlar için kesin çıkarımlar yapılmasını sınırlamıştır. Bu nedenle çalışma sonuçları tüm emboli hastaları için genellenemez.

7. SONUÇLAR

Bu çalışma, ESC/ERS 2019 kılavuzu doğrultusunda orta-yüksek ve yüksek riskli akut pulmoner emboli hastalarında uygulanan lokal ve sistemik trombolitik tedavi stratejilerinin klinik etkinlik ve güvenlilik açısından karşılaştırılmasını amaçlamıştır. Bu doğrultuda elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi, yarım doz sistemik trombolitik tedavi ve tam doz sistemik trombolitik tedavi uygulanan hastalarda kısa dönemde anlamlı hemodinamik iyileşme sağlandığı görülmüştür. Tüm gruplarda trombolitik tedavi sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı, oksijen satürasyonu, kalp hızı ve şok indeksinde düzelme izlenmiştir. Kalp hızı ve şok indeksindeki iyileşmenin tam doz sistemik trombolitik tedavi grubunda daha belirgin olması, bu gruptaki hastaların başlangıçta daha ağır hemodinamik bozulma ile başvurmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Güvenlik ve kısa dönem klinik sonlanımlar açısından değerlendirildiğinde, yarım doz ve tam doz sistemik trombolitik tedavi grupları arasında majör kanama ve 30 günlük mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşılık, kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi uygulanan hastalarda majör kanama, yoğun bakım gereksinimi ve erken dönem mortalite oranları daha düşük bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde ise yalnızca PESI skoru ve hemoglobin düzeyi 30 günlük mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak saptanmıştır. Ayrıca PESI skoruna ek olarak hemoglobin düzeyinin risk değerlendirmesine dahil edilmesi, kısa dönem mortalite öngörüsünü güçlendirebilir

Bu çalışma bulguları, orta-yüksek ve yüksek riskli pulmoner embolide reperfüzyon stratejisinin belirlenmesinde yalnızca hemodinamik risk sınıflamasının değil, hastanın genel klinik durumu ve kanama riskinin de dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Yarım doz sistemik trombolitik tedavi, uygun hasta grubunda kanama güvenliği açısından tam doza alternatif bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Kateter yönlendirmeli lokal trombolitik tedavi ise özellikle antikoagülasyon altında hemodinamik stabilizasyon sağlanamayan orta-yüksek riskli hastalarda güvenli ve etkili bir reperfüzyon yaklaşımı olarak öne çıkmaktadır. Bu bağlamda, trombolitik tedavi karar sürecinde yarar–zarar dengesinin bireyselleştirilmiş hasta değerlendirmesi

temelinde ele alınması ve yarım doz sistemik ile kateter yönlendirmeli trombolitik yaklaşımların, uygun klinik koşullarda kanama riski gözetilerek değerlendirilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Bu sonuçların doğrulanması amacıyla, prospektif, çok merkezli ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, vd. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 10 Nisan 2014;370(15):1402-11.

2. Zhang Z, Zhai Z guo, Liang L rong, Liu F fang, Yang Y hua, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res. Mart 2014;133(3):357-63.

3. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, vd. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. Circulation. 28 Ocak 2014;129(4):479-86.

4. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, vd. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. JACC Cardiovasc Interv. 24 Ağustos 2015;8(10):1382-92.

5. Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. Med Clin North Am. Mayıs 2019;103(3):549-64.

6. Orhan Arseven (Başkan) Züleyha Bingöl (Sekreter) H. Gül Öngen OUNGO. TÜRK TORAKS DERNEĞİ PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU 2021.; 2021. [www.optimusyayincilik.com]

7. Global Burden of Thrombosis | Circulation Research [İnternet]. [a.yer 07 Eylül 2025]. Erişim adresi: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.115.306841?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

8. Kim JY, Kim YS. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis related to oral contraceptive use. Obstet Gynecol Sci. Temmuz 2013;56(4):273-6.

9. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. Arch Intern Med. 09 Mayıs 2011;171(9):831-7.

10. At C, G A, Fa A, Ji A, D B, Jg B, vd. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost [Internet]. Ekim 2007 [a.yer 08 Eylül 2025];98(4). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17938798/

11. Zghouzi M, Mwansa H, Shore S, Hyder SN, Kamdar N, Moles VM, vd. Sex, Racial, and Geographic Disparities in Pulmonary Embolism–related Mortality Nationwide. Ann Am Thorac Soc. Kasım 2023;20(11):1571-7.

12. Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, vd. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism. JACC. 19 Ocak 2016;67(2):162-70.

13. Nieto JA, Vicente JA, Prieto LM, Jiménez D, Bikdeli B, Rivas A, vd. Thirty-day outcomes in patients with acute pulmonary embolism who discontinued anticoagulant therapy before 90 days. Am Heart J. 01 Aralık 2018;206:1-10.

14. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. Blood. 05 Eylül 2013;122(10):1712-23.

15. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis | Genetics and Genomics | JAMA | JAMA Network [İnternet]. [a.yer 10 Eylül 2025]. Erişim adresi: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/200333

16. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, vd. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. Thromb Haemost. Şubat 2010;103(2):306-11.

17. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. J Thromb Haemost JTH. Nisan 2008;6(4):632-7.

18. Okumus G, Kiyan E, Arseven O, Tabak L, Diz-Kucukkaya R, Unlucerci Y, vd. Hereditary thrombophilic risk factors and venous thromboembolism in Istanbul, Turkey: the role in different clinical manifestations of venous thromboembolism. Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb. Nisan 2008;14(2):168-73.

19. Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention. Expert Rev Hematol. Mart 2019;12(3):147-58.

20. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman MV, vd. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 14 Aralık 2018;39(47):4186-95.

21. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, vd. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. Thromb Haemost. Mayıs 2009;101(5):886-92.

22. Toplis E, Mortimore G. The diagnosis and management of pulmonary embolism. Br J Nurs Mark Allen Publ. 09 Ocak 2020;29(1):22-6.

23. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, vd. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med. 20 Nisan 2004;140(8):589-602.

24. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. Arch Intern Med. 08 Nisan 2002;162(7):747-56.

25. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, vd. [Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism]. Arch Bronconeumol. Aralık 2004;40(12):580-94.

26. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, vd. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. Thromb Haemost. Mayıs 2009;101(5):886-92.

27. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, Anderson D, Crowther M, Weitz JI, vd. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. Ann Intern Med. 15 Aralık 1998;129(12):1006-11.

28. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, vd. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. Chest. Haziran 2003;123(6):1947-52.

29. Dutta T, Frishman WH, Aronow WS. Echocardiography in the Evaluation of Pulmonary Embolism. Cardiol Rev. 2017;25(6):309-14.

30. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. Heart Lung J Crit Care. 2015;44(4):327-34.

31. Jiménez D, Kopecna D, Tapson V, Briese B, Schreiber D, Lobo JL, vd. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med. 15 Mart 2014;189(6):718-26.

32. Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Michelassi C, Bauleo C, Monti S, vd. Arterial base deficit in pulmonary embolism is an index of severity and diagnostic delay. Intern Emerg Med. Haziran 2010;5(3):235-43.

33. Moorjani N, Price S. Massive pulmonary embolism. Cardiol Clin. Kasım 2013;31(4):503-18, vii.

34. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, vd. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest. Eylül 1991;100(3):598-603.

35. Co I, Eilbert W, Chiganos T. New Electrocardiographic Changes in Patients Diagnosed with Pulmonary Embolism. J Emerg Med. Mart 2017;52(3):280-5.

36. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. BMJ. 30 Temmuz 2005;331(7511):259.

37. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, vd. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. Am J Cardiol. 01 Eylül 2002;90(5):507-11.

38. Kucher N, Luder CM, Dörnhöfer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. Eur Heart J. Şubat 2003;24(4):366-76.

39. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, Lindqvist A, Le Roux PY, Alatri A, vd. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. Eur J Nucl Med Mol Imaging. Kasım 2019;46(12):2429-51.

40. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, vd. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Respir J. Eylül 2019;54(3):1901647.

41. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, vd. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). Am J Respir Crit Care Med. Kasım 1996;154(5):1387-93.

42. Mayo JR, Remy-Jardin M, Müller NL, Remy J, Worsley DF, Hossein-Foucher C, vd. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. Radiology. Kasım 1997;205(2):447-52.

43. Zantonelli G, Cozzi D, Bindi A, Cavigli E, Moroni C, Luvarà S, vd. Acute Pulmonary Embolism: Prognostic Role of Computed Tomography Pulmonary Angiography (CTPA). Tomogr Ann Arbor Mich. 14 Şubat 2022;8(1):529-39.

44. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. BMC Med Imaging. 03 Ekim 2005;5:6.

45. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, vd. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. Lancet Lond Engl. 19 Nisan 2008;371(9621):1343-52.

46. Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. J Thromb Haemost JTH. Eylül 2016;14(9):1765-72.

47. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, vd. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). Ann Intern Med. 06 Nisan 2010;152(7):434-43, W142-143.

48. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barré O, Bruckert F, Joseph T, vd. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. Radiology. Kasım 2000;217(2):447-55.

49. Sekhri V, Mehta N, Rawat N, Lehrman SG, Aronow WS. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. Arch Med Sci AMS. 20 Aralık 2012;8(6):957-69.

50. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. Am J Med. Mayıs 2012;125(5):465-70.

51. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. Circulation. 31 Ocak 2006;113(4):577-82.

52. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, vd. 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). Eur Heart J. Eylül 2008;29(18):2276-315.

53. Prognostic value of the Geneva prediction rule in patients with pulmonary embolism - PubMed [İnternet]. [a.yer 18 Eylül 2025]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23714176/

54. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, vd. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. Thromb Haemost. Kasım 2008;100(5):943-8.

55. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, vd. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. J Am Coll Cardiol. 01 Kasım 1997;30(5):1165-71.

56. S L, P M, H D, F U, R O, Jl L, vd. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. Circulation [Internet]. 04 Ocak 2008 [a.yer 18 Eylül 2025];117(13). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18347212/

57. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Heart Br Card Soc. Nisan 1997;77(4):346-9.

58. Ghuysen A, Ghaye B, Willems V, Lambermont B, Gerard P, Dondelinger RF, vd. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. Thorax. Kasım 2005;60(11):956-61.

59. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, vd. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 21 Ocak 2020;41(4):543-603.

60. Baracy MG, Olotu O, Marchese P, Gosselin M, Vengalil S. Pulmonary Embolism in Pregnancy: Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolytic Therapy for the Treatment of a Pulmonary Embolus-A Case Report. Matern-Fetal Med. 25 Temmuz 2022;04(03):229-32.

61. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med. Haziran 2017;24(3):230-2.

62. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. Ann Intern Med. 01 Kasım 1993;119(9):874-81.

63. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. Ann Intern Med. 15 Temmuz 1993;119(2):104-9.

64. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med. 03 Şubat 2004;140(3):175-83.

65. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, Hunt BJ. Review: Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? Lupus. Ocak 2010;19(1):3-12.

66. van Dongen CJJ, van den Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 18 Ekim 2004;(4):CD001100.

67. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, vd. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. Ann Intern Med. 06 Şubat 2001;134(3):191-202.

68. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, vd. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. Chest. Ocak 2001;119(1 Suppl):64S-94S.

69. 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 (8th Edition). Chest. Haziran 2008;133(6 Suppl):454S-545S.

70. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, vd. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. JAMA. 23 Ağustos 2006;296(8):935-42.

71. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, vd. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med. 30 Ekim 1986;315(18):1109-14.

72. Morris TA. New synthetic antithrombotic agents for venous thromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. Clin Chest Med. Aralık 2010;31(4):707-18.

73. Hr B, Bl D, H D, A G, M G, F P, vd. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. N Engl J Med [Internet]. 30 Ekim 2003 [a.yer 23 Eylül 2025];349(18). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14585937/

74. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report - PubMed [İnternet]. [a.yer 24 Eylül 2025]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26867832/

75. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, vd. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 10 Ekim 2013;369(15):1406-15.

76. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, vd. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 23 Aralık 2010;363(26):2499-510.

77. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, vd. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med. 21 Şubat 2013;368(8):709-18.

78. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. J Intern Med. Ocak 2014;275(1):1-11.

79. Long B, Koyfman A. Best Clinical Practice: Controversies in Outpatient Management of Acute Pulmonary Embolism. J Emerg Med. Mayıs 2017;52(5):668-79.

80. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. Clin Chest Med. Mart 2003;24(1):73-91.

81. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax. Haziran 2003;58(6):470-83.

82. Emmerich J, Meyer G, Decousus H, Agnelli G. Role of fibrinolysis and interventional therapy for acute venous thromboembolism. Thromb Haemost. Eylül 2006;96(3):251-7.

83. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, vd. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. Chest. Nisan 2006;129(4):1043-50.

84. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, vd. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 07 Mart 2015;36(10):605-14.

85. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. Eylül 2004;126(3 Suppl):401S-428S.

86. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Eur Heart J [Internet]. Ağustos 2000 [a.yer 25 Eylül 2025];21(16). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10952823/

87. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertoletti L, Beyer-Westendorf J, vd. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. J Am Coll Cardiol. 28 Mart 2017;69(12):1536-44.

88. Califf RM, White HD, Van de Werf F, Sadowski Z, Armstrong PW, Vahanian A, vd. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. GUSTO-I Investigators. Circulation. 15 Eylül 1996;94(6):1233-8.

89. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. Lancet Lond Engl. 25 Ağustos 2001;358(9282):605-13.

90. Avgerinos ED, Saadeddin Z, Abou Ali AN, Fish L, Toma C, Chaer M, vd. A meta-analysis of outcomes of catheter-directed thrombolysis for high- and intermediate-risk pulmonary embolism. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. Temmuz 2018;6(4):530-40.

91. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, vd. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. Thromb Res. Mart 2010;125(3):e82-86.

92. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. Eur Heart J. Mart 2014;35(12):758-64.

93. Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, vd. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. JACC Cardiovasc Interv. 23 Temmuz 2018;11(14):1401-10.

94. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. J Vasc Interv Radiol JVIR. Kasım 2009;20(11):1431-40.

95. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. Circulation. 08 Kasım 2011;124(19):2139-44.

96. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ, Levy JR, Facchini FR, vd. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. Chest. Eylül 2015;148(3):667-73.

97. He C, Von Segesser LK, Kappetein PA, Mestres CA, Smith JA, Choong CKC. Acute pulmonary embolectomy. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. Haziran 2013;43(6):1087-95.

98. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. Chest. Ocak 2010;137(1):164-70.

99. Stein PD, Alnas M, Beemath A, Patel NR. Outcome of pulmonary embolectomy. Am J Cardiol. 01 Şubat 2007;99(3):421-3.

100. Rajasekhar A, Streiff MB. Vena cava filters for management of venous thromboembolism: a clinical review. Blood Rev. Eylül 2013;27(5):225-41.

101. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 19 Temmuz 2005;112(3):416-22.

102. Moriarty JM, Steinberger JD, Bansal AK. Inferior Vena Cava Filters: When to Place and When to Remove. Semin Respir Crit Care Med. Şubat 2017;38(1):84-93.

103. Taub CC, Stainback RF, Abraham T, Forsha D, Garcia-Sayan E, Hill JC, vd. Guidelines for the Standardization of Adult Echocardiography Reporting: Recommendations From the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. Eylül 2025;38(9):735-74.

104. Arora S, Panaich SS, Ainani N, Kumar V, Patel NJ, Tripathi B, vd. Comparison of In-Hospital Outcomes and Readmission Rates in Acute Pulmonary Embolism Between Systemic and Catheter-Directed Thrombolysis (from the National Readmission Database). Am J Cardiol. 01 Kasım 2017;120(9):1653-61.

105. Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international multicenter randomized trial. The Bolus Alteplase Pulmonary Embolism Group. Chest. Eylül 1994;106(3):718-24.

106. McCartney PJ, Eteiba H, Maznyczka AM, McEntegart M, Greenwood JP, Muir DF, vd. Effect of Low-Dose Intracoronary Alteplase During Primary Percutaneous Coronary Intervention on Microvascular Obstruction in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 01 Ocak 2019;321(1):56-68.

107. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee TH, vd. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 16 Haziran 2016;374(24):2313-23.

108. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, vd. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. Chest. Şubat 2010;137(2):254-62.

109. Kooiman J, van Hagen N, Iglesias Del Sol A, Planken EV, Lip GYH, van der Meer FJM, vd. The HAS-BLED Score Identifies Patients with Acute Venous Thromboembolism at High Risk of Major Bleeding Complications during the First Six Months of Anticoagulant Treatment. PloS One. 2015;10(4):e0122520.

110. Chang CH, Fu CM, Fan PC, Chen SW, Chang SW, Mao CT, vd. Acute kidney injury in patients with pulmonary embolism. Medicine (Baltimore). 03 Mart 2017;96(9):e5822.

111. TRDizin | Using clinical parameters to determine the optimal dose of t [İnternet]. [a.yer 31 Aralık 2025]. Erişim adresi: https://search.trdizin.gov.tr/en/yayin/detay/1166139/using-clinical-parameters-to-determine-the-optimal-dose-of-thrombolytic-treatment-in-acute-pulmonary-thromboembolism

112. Kroupa J, Buk M, Weichet J, Malikova H, Bartova L, Linkova H, vd. A pilot randomised trial of catheter-directed thrombolysis or standard anticoagulation for patients with intermediate-high risk acute pulmonary embolism. EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol. 07 Ekim 2022;18(8):e639-46.

113. Kroupa J, Buk M, Weichet J, Malikova H, Bartova L, Linkova H, vd. A pilot randomised trial of catheter-directed thrombolysis or standard anticoagulation for patients with intermediate-high risk acute pulmonary embolism. EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol. 07 Ekim 2022;18(8):e639-46.

114. Randomized Trial Comparing Standard Versus Ultrasound-Assisted Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism: The SUNSET sPE Trial - PubMed [İnternet]. [a.yer 01 Ocak 2026]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34167677/

115. Zhang Z, Zhai Z guo, Liang L rong, Liu F fang, Yang Y hua, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res. Mart 2014;133(3):357-63.

116. Kiser TH, Burnham EL, Clark B, Ho PM, Allen RR, Moss M, vd. Half-Dose Versus Full-Dose Alteplase for Treatment of Pulmonary Embolism. Crit Care Med. Ekim 2018;46(10):1617-25.

117. Mostafa A, Briasoulis A, Telila T, Belgrave K, Grines C. Treatment of Massive or Submassive Acute Pulmonary Embolism With Catheter-Directed Thrombolysis. Am J Cardiol. 15 Mart 2016;117(6):1014-20.

118. Pietrasik A, Gąsecka A, Szarpak Ł, Pruc M, Kopiec T, Darocha S, vd. Catheter-Based Therapies Decrease Mortality in Patients With Intermediate and High-Risk Pulmonary Embolism: Evidence From Meta-Analysis of 65,589 Patients. Front Cardiovasc Med. 2022;9:861307.

119. Planer D, Yanko S, Matok I, Paltiel O, Zmiro R, Rotshild V, vd. Catheter-directed thrombolysis compared with systemic thrombolysis and anticoagulation in patients with intermediate- or high-risk pulmonary embolism: systematic review and network meta-analysis. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 19 Haziran 2023;195(24):E833-43.

120. Sharifi M, Awdisho A, Schroeder B, Jiménez J, Iyer P, Bay C. Retrospective comparison of ultrasound facilitated catheter-directed thrombolysis and systemically administered half-dose thrombolysis in treatment of pulmonary embolism. Vasc Med Lond Engl. Nisan 2019;24(2):103-9.

121. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med. 15 Temmuz 2010;363(3):266-74.

122. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, vd. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet Lond Engl. 27 Şubat 1993;341(8844):507-11.

123. Gerardo F, Faria D, Silvério António P, Baltazar Ferreira J, Beringuilho M, Ferreira H, vd. PrOgnosis in Pulmonary Embolism (PoPE): 30-Day mortality risk score based on five admission parameters. Rev Port Cardiol. 01 Ocak 2024;43(1):1-8.

124. Aujesky D, Hughes R, Jiménez D. Short-term prognosis of pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 01 Temmuz 2009;7:318-21.

125. Elmewafy AT, Waller J, Alaguraja P, Desor K, Antoun I. The Prognostic Value of Troponin in Acute Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv. Aralık 2025;106(7):3899-916.

126. Choi WH, Kwon SU, Jwa YJ, Kim JA, Choi YH, Chang JH, vd. The Pulmonary Embolism Severity Index in Predicting the Prognosis of Patients With Pulmonary Embolism. Korean J Intern Med. Haziran 2009;24(2):123-7.

127. Soriano L de A, Castro TT, Vilalva K, Borges M de C, Pazin-Filho A, Miranda CH. Validation of the Pulmonary Embolism Severity Index for risk stratification after acute pulmonary embolism in a cohort of patients in Brazil. J Bras Pneumol. 2019;45(1):e20170251.

128. F D, N R, S T, S G, A S, L S, vd. Pulmonary embolism severity index accurately predicts long-term mortality rate in patients hospitalized for acute pulmonary embolism. J Thromb Haemost JTH [Internet]. Aralık 2013 [a.yer 04 Ocak 2026];11(12). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24119089/

129. Obradovic S, Dzudovic B, Subotic B, Salinger S, Matijasevic J, Benic M, vd. Association of Blood Leukocytes and Hemoglobin with Hospital Mortality in Acute Pulmonary Embolism. J Clin Med. 28 Eylül 2023;12(19):6269.

130. Alamin AA. The Role of Red Blood Cells in Hemostasis. Semin Thromb Hemost. Şubat 2021;47(1):26-31.

131. Justyna A, Dzikowska-Diduch O, Pacho S, Ciurzyński M, Skowrońska M, Wyzgał-Chojecka A, vd. Decreased Haemoglobin Level Measured at Admission Predicts Long Term Mortality after the First Episode of Acute Pulmonary Embolism. J Clin Med. 30 Kasım 2022;11(23):7100.

132. Jiménez D, Escobar C, Martí D, Díaz G, César J, García-Avello A, vd. Association of anaemia and mortality in patients with acute pulmonary embolism. Thromb Haemost. Temmuz 2009;102(1):153-8.