

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE PULMONER EMBOLİ TANISI İLE TROMBOLİTİK TEDAVİ ALAN HASTALARIN KLİNİK SEYİRLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Emre TURAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Arzu DENİZBAŞI ALTINOK

Yardımcı Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Kerem Ali KABAROĞLU

İSTANBUL 2018



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE PULMONER EMBOLİ TANISI İLE TROMBOLİTİK TEDAVİ ALAN HASTALARIN KLİNİK SEYİRLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Emre TURAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Arzu DENİZBAŞI ALTINOK

Yardımcı Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Kerem Ali KABAROĞLU

İSTANBUL 2018

Tez Onayı

ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Acil Tıp eğitimi aldığım süre içerisinde deneyimleri ve bilgileri ile bana yol gösteren, sahip çıkan, eğitimime karşılığını hayat boyu ödeyemeyeceğim kadar çok katkıda bulunan, tezimin seçimi, tasarımı ve uygulanması sırasında yardımlarını ve yol göstericiliklerini esirgemeyen ve aynı zamanda tez danışmanım da olan Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Arzu Denizbaşı Altınok'a ve tezimin tüm aşamalarında yardımını ve tecrübesini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Özge Onur'a ;

Asistanlık eğitimim boyunca üzerimde emekleri bulunan Sayın Doç. Dr. Haldun AKOĞLU ' na , Doç. , Dr. Çiğdem Özpolat'a Uzm. Dr. Kerem Ali Kabaroğlu'na , Uzm. Dr. Musa Adanç'a , Uzm. Dr. Ekrman Sanrı ' ya , Uzm. Dr. Sinan Karacabey ' e , Uzm. Dr. Serhad ömerciklioğlu 'na ve Uzm. Dr. Melis Efeoğlu Saçak ' a ;

Şuan başka hastanelerde görev yapmakta olan Sayın Doç. Dr. Serkan Emre Eroğlu 'na , Uzm. Dr. Can Özen ' e , Uzm. Dr. Emre Salçın ' a ;

Birlikte uyum içerisinde çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, tüm acil personel ve çalışanlarına;

Her konuda desteğini esirgemeyen aileme;

Teşekkürlerim ile…

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ iv
TABLO LİSTESİ..... iiix
ŞEKİL LİSTESİ..... ix
ÖZET xi
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ..... 1
1.1. GİRİŞ 2
1.2. AMAÇ 2
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. PULMONER EMBOLİ..... 2
2.1.1. PULMONER EMBOLİ TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ 2
2.1.2. PULMONER EMBOLİ RİSK FAKTÖRLERİ..... 3
2.1.3. PULMONER EMBOLİ PATOFİZYOLOJİSİ..... 4
2.1.4. PULMONER EMBOLİ CİDDİYETİNİN KLİNİK SINIFLAMASI..... 6
2.1.5. PULMONER EMBOLİ KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR..... 6
2.1.6. PULMONER EMBOLİ KLİNİK OLASILIK DEĞERLENDİRLMESİ 8
2.1.7. PULMONER EMBOLİ LABORATUAR TESTLER..... 11
2.1.7.1. ARTERİYEL KAN GAZI..... 11
2.1.7.2. BEYİN NATRİÜRETRİK PEPTİT 11
2.1.7.3. SERUM TROPONİNLERİ 12
2.1.7.4. HİPONATREMİ..... 12

2.1.7.5. LAKTAT 13
2.1.7.6. D-DİMER TESTİ 13
2.1.8. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ PULMONER ANJİOGRAFİ .. 14
2.1.9. PULMONER EMBOLİ TANISINDA KULLANILAN DİĞER GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ 16
2.1.9.1. VENTİLASYON PERFÜZYON (V/P) SİNTİGRAFİSİ 16
2.1.9.2. PULMONER ANJOGRAFİ 17
2.1.9.3. EKOKARDİYOGRAFİ 17
2.1.9.4. KOMPRESYON VENÖZ ULTRASONOGRAFİ 17
2.1.10. ESC 2014 PULMONER EMBOLİ KLAVUZUNDA BELİRTİLEN TANISAL STRATEJİLER VE KANITA DAYALI ÖNERİLER (29) 19
2.1.11. PROGNOSTİK DEĞERLENDİRLME 22
2.1.12. PULMONER EMBOLİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ 26
3. GEREÇ VE YÖNTEM 34
3.1. Araştırmanın Tipi: 34
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri 34
3.3. Araştırmanın Evreni: 35
3.4. Verilerin Toplanması 35
3.7. İstatistiksel Metod 35
4. BULGULAR 36
5. TARTIŞMA 43
6. SONUÇ 57
KAYNAKLAR 48

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Acil serviste şüpheli PE hastalarının klinik karakteristikleri 7
Tablo 2. Well's skorlama sistemi 9
Tablo 3. Revize geneva skorlama sistemi..... 9
Tablo 4. Pulmoner emboli yoksunluğu ölçütleri (PERC kriterleri)..... 10
Tablo 5. D-dimer seviyesi yüksek saptanan hastalıklar..... 15
Tablo 6. Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (PESI) ve basitleştirilmiş PESI.... 24
Tablo 7: Masif tromboembolide kullanılan trombolitik ilaçlar……..32
Tablo 8 : Trombolitik tedavi mutlak ve göreceli kontrendikasyonları……..33
Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri 37
Tablo 10. Pulmoner emboli nedeniyle acil servise başvuran hastaların takip yerleri 38
Tablo 11. Hastaların cinsiyete göre KPR, BT Aniyo ve EKO yapılma oranları 38
Tablo 12. Toplam mortalite ile cinsiyet, TPA dozu, KPR, BT Anjiyo, EKO, komorbidite ve semptom mevcudiyeti arasındaki ilişki..... 40
Tablo 13. Toplam mortalite ile hastaların yaş ve uygulanan TPA dozu arasındaki ilişki 41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Akut pulmoner embolinin başlangıç risk sınıflaması 6

Şekil 2. Yüksek riskli PE şüphelisi hastaların tanı algoritması (ESC 2014 Pulmonber Emboli Kılavuzu Şekil 3'ten Türkçe'ye çevrilmiştir.) 20

Şekil 3. Düşük riskli PE şüphesi olan vakalarda tanı algoritması (ESC 2014 Pulmonber Emboli Kılavuzu Şekil 4'ten Türkçe'ye çevrilmiştir.) 21

Şekil 4. Pulmoner emboli şüphesi olan hemodinamik olarak stabil hastalar için tedavi algoritması……...27

Şekil 5: Pulmoner emboli şüphesi olan hemodinamik olarak kararsız hastalar için tedavi algoritması…….28

Şekil 6. Hastalarda görülen semptomların dağılımı 36

Şekil 7. EKO (ekokardiyografi) yapılan ve yapılmayan hastaların cinsiyet dağılımı 39

Şekil 8. KPR (Kardiyopulmoner Resusitasyon) yapılan ve yapılmayan hastalarda mortalite oranları..... 41

Şekil 9. Toplam mortaliteye göre hastaların yaşı (boksör torbası)..... 42

SİMGELER ve KISALTMALAR

%95 G.A: %95 Güven Aralığı

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

OR: Odds Ratio

SS: Ortalamanın Standart Sapması

ACİL SERVİSTE PULMONER EMBOLİ TANISI İLE TROMBOLİTİK TEDAVİ ALAN HASTALARIN KLİNİK SEYİRLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amacımız pulmoner emboli tanısı ile trombolitik ilaç tedavisi alan hastaların klinik seyirlerinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvuran ve pulmoner emboli tanısı ile trombolitik ilaç alan(TPA) (Alteplase) tedavisi alan hastaların dosyaları geriye dönük üç yıl olarak incelenmiş, bu hastaların bilgileri çalışma formuna kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza 18 hasta alınmıştır. Çalışmamızda 10 bayan, 8 erkek hastaya TPA tedavisi verildiği görülmüştür. Hastaların yaş ortalaması 61,6 olarak hesaplanmıştır. Hastalardan 10 tanesine KPR (Kardiyopulmoner Resusitasyon) uygulanmıştır. 13 hastaya Pulmoner BT Anjio çekilerek Pulmoner emboli tanısı konulmuştur. 16 hastanın Ekokardiyografik tanısı mevcuttur. Çalışmaya dahil edilen 8 hastanın bilinen bir hastalık öyküsü bulunmamaktadır. 6 hasta bilinç kaybı ile müracaat etmiş, 9 hasta nefes darlığı şikâyeti ile müracaat etmiş. 3 hasta göğüs ağrısı şikâyeti ile müracaat etmiş, 1 hasta ise öksürük ve balgam şikâyeti ile müracaat etmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 6 tanesi hayatına devam etmekte ve 13 hasta TPA tedavisine rağmen hayatını kaybetmiştir. Mortalite oranı %66 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Pulmoner Emboli özellikle yaşlı nüfusun artması ile acil servislere senkop, nefes darlığı, göğüs ağrısı gibi semptomlar ile müracaat edebilmektedir. TPA tedavisi özellikle durumu stabil olmayan hastalarda hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Pulmoner emboli, TPA (Alteplase) , Mortalite

Determination of clinical progresses of patients with pulmonary embolism treated with thrombolytics.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the clinical course of patients with pulmonary embolism and thrombolytic therapy.

Material and Method: Patients who applied to Marmara University Medical Faculty Emergency Department and who received pulmonary embolism diagnosis and thrombolytic drug (TPA) (Alteplase) treatment were retrospectively reviewed for three years and the information of these patients was recorded in the study form.

Findings: 18 patients were excluded from the study. TPA treatment was given to 10 female and 8 male patients in our study. The average age of the patients was calculated as 61.6. CPR (Cardiopulmonary Resuscitation) was applied to 10 of the patients. Pulmonary embolism was diagnosed in 13 patients. Echocardiographic diagnosis of 16 patients is available. Eight patients included in the study did not have a known disease history. 6 patients applied with loss of consciousness, 9 patients complained of breathlessness. 3 patients had a complaint of chest pain, 1 patient had a cough and sputum complaint. Six of the patients included in the study continued to live and 13 patients lost their lives despite TPA treatment. Mortality rate was calculated as 66%.

Conclusion: Pulmonary embolism can be treated with symptoms such as syncope, shortness of breath, chest pain in the emergency departments especially with the increase of the elderly population. TPA therapy can be used as a life-saving treatment, especially in patients with unstable conditions.

Key words: Pulmonary embolism, TPA (Alteplase), Mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.GİRİŞ

Pulmoner Emboli (PE), pulmoner arter ya da onun dallarının vücudun başka yerinden kaynaklanan bir materyal (trombüs, tümör, hava veya yağ) ile tıkanması şeklinde tanımlanabilir. Pulmoner tromboembolizm (PTE), genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonudur. Çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması ile gelişir. PTE ve DVT'nin genellikle birlikte olması sebebiyle, tanımlarken iki olayı da ifade eden venöz tromboembolizm (VTE) terimi de kullanılabilir. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre venöz tromboemboli (VTE)'nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artar ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir. (1,2) VTE'nin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve insidansın erkeklerde daha yüksek olduğuna dair bulgular mevcuttur. (2). Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e düşer. (3-5) Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile ilişkilidir (6,7). PTE; mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenebilir bir hastalıktır. Klinik belirtiler eşlik eden hastalıklar nedeniyle maskelenebilir ve gecikebilir. Büyük bir trombüs akciğerlere ulaştığında, ana pulmoner arter veya lober dallarının bifurkasyonlarına yerleşir ve hemodinamik bozukluğa neden olur. Masif pulmoner embolide hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrest'in eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur.

Pulmoner tromboemboli olgularında trombüsü aktif olarak eriten trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyonda, hemodinamide, gaz değişiminde ve sağ ventrikül fonksiyonlarında hızlı düzelme sağlar. Trombolitik ilaçlarla trombüs rezolüsyonunun ilk 24 saat içinde heparine göre çok hızlı olduğu, buna karşılık izleyen 5-7 gün sonunda pulmoner perfüzyondaki düzelmenin benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir. (8) Trombolitik tedavi ile sağ ventrikül disfonksiyonu hızla

düzelmesine karşın, sonuçta PTE nüks oranının bu tedavi ile azaltılabildiği gösterilememiştir. Trombolitik ilaçlar erken dönemde hemodinamik düzelme sağlasalar da uzun dönemde prognoza ve mortalite üzerine olan etkileri tartışmalıdır (12-17). Trombolitik tedavi ile kanama riski antikoagülan tedaviye göre daha yüksektir.

2.AMAÇ

Bizim bu çalışmada amacımız, acil servise başvuran masif pulmoner tromboemboli düşünülen hastalarda verilen trombolitik tedavinin başarısını, hastaların trombolitik tedavi sonrası seyirlerini gözlemek ve trombolitik verilmiş stabil olmayan pulmoner emboli vakalarının klinik özelliklerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PULMONER EMBOLİ

2.1.1 PULMONER EMBOLİ TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

PE, pulmoner arter veya dallarının vücudun başka bir yerinden köken alan trombüs, tümör, hava veya yağ gibi bir materyal ile obstrüksüyonu ile oluşur. PE akut ve kronik olarak ikiye ayrılabilir. Akut PE'de tipik olarak pulmoner vasküler yapıların obstrüksiyonundan hemen sonra belirti ve bulgular gelişir. Kronik PE' de ise yıllar sonra gelişen pulmoner hipertansiyon sonucu progresif solunum sıkıntısı ile kendini gösterir.

Akut PE masif ve submasif olarak da sınıflandırılabilir. Masif PE, 15 dakikadan uzun bir süre sistolik kan basıncının <90 mmHg ya da hastanın bazal kan basıncından ≥40 mmHg'dan daha fazla düşüş olması şeklinde tanımlanabilir. Artmış

santral venöz basınç veya boyun venöz distansiyonuyla birlikte hipotansiyon olması durumunda akut miyokard infarktüsü (AMİ), tansiyon pnömotoraks, perikardiyal tamponad ya da yeni gelişen ritim bozukluğu bu kliniği açıklayamıyorsa PE mutlaka akla getirilmelidir.

ABD (Amerika Birleşik Devletleri) bazlı bir çalışmaya göre 20 yıllık süreçte 42 milyondan fazla ölüm gerçekleşmiş ve bu ölümlerin yaklaşık 600 bini (1,5%) PE tanısı almıştır. Bu sayılar elbette ki gerçek PE insidansını göstermemektedir, çünkü muhtemelen PE vakalarının yarısı tanı alamamaktadır.(14)

Avrupa'da ise PE mortalite, morbidite ve hastane yatışlarının major nedenlerinden biridir. 6 Avrupa Birliği ülkesinde 2004 yılında (toplam nüfus 454,4 milyon) venöz tromboembolizmle (VTE) ilişkili 317 bin ölüm görülmüştür. Bu vakaların %34'ü akut ölümcül PE ile prezente olurken, ölümlerin %59'una PE tanısı konulamamış, sadece %7'sine erken dönemde PE tanısı konmuş ve erken doğru tedavi verilebilmiştir.(15)

2.1.2 PULMONER EMBOLİ RİSK FAKTÖRLERİ

PE için çevresel ve genetik çok fazla risk faktörü vardır. VTE, hasta ile ilişkili kalıcı risk faktörleri ile çevresel geçici risk faktörlerinin birlikte etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. VTE, tanıdan önceki son 6 hafta ile 3 aylık süreçte cerrahi, travma, immobilizasyon, gebelik, oral kontraseptif kullanımı veya hormon replasman tedavisi gibi geçici risk faktörlerinin provoke etmesiyle ortaya çıkabileceği gibi bilinen hiçbir risk faktörü olmadığında da gerçekleşebilir.

Major travma, cerrahi, alt ekstremite kırık ve çıkıkları, spinal kord hasarı VTE için güçlü provokatif faktörlerdir.(16-17) Kanser VTE için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür, ancak kanser türüne göre risk düzeyi değişmektedir. Hematolojik malignensiler, akciğer (AC) kanseri, gastrointestinal kanserler, pankreas kanseri ve beyin kanseri yüksek risk taşır. (18-19)

Doğurgan çağdaki kadınlarda oral kontraseptif kullanımı VTE için en sık görülen risk faktörüdür. Gebelik süresince maternal mortalitenin temel nedeni VTE' dir.(25) En yüksek risk gebeliğin üçüncü 3 aylık döneminde ve postpartum ilk 6 haftadadır ve gebe olmayan kadına göre risk 60 kat artmıştır. Hormon replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarda VTE riski kullandıkları ilaçlara göre değişmektedir.(22)

İnfeksiyon VTE vakalarında hastane yatışı için yaygın tetikleyici bir faktördür. Ayrıca kan transfüzyonu ve eritropoez stimüle edici ajanların kullanımı da VTE riskini artırmaktadır.(21)

VTE'yi kardiyovasküler sistem hastalıklarının bir parçası olarak kabul edecek olursak sigara içimi, obezite, yüksek kolesterol, hipertansiyon (HT) ve diyabet direkt ya da indirekt yaygın risk faktörleri olarak kabul edilebilir. Miyokard infarktüsü (Mİ) ve kalp yetmezliği PE riskini artırır, buna karşılık VTE'li hastalar Mİ ve inme için artmış riske sahiptir.(23-25)

2.1.3 PULMONER EMBOLİ PATOFİZYOLOJİSİ

PE'lerin çoğu alt ekstremite derin venöz sistem trombüslerinden kaynaklanır. Ayrıca sağ kalp, pelvis, böbrek ve üst ekstremite venlerinden de kaynaklanabilir.

İleofemoral venler klinik olarak en bilinen PE kaynağıdır.(26-29) İliyak, femoral ve popliteal ven trombüslerinin %50-80' inin popliteal ven aşağısından (derin baldır venleri) ve proksimalinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Geri kalanı ise proksimal venlerden köken alır. Neyse ki derin baldır ven trombüslerinin çoğu kendiliğinden çözülür ve sadece %20-30'u eğer tedavi edilmezse proksimale ulaşır.

Büyük trombüsler AC'ye ulaştıktan sonra ana pulmoner arter bifurkasyonuna veya lober dallara oturup hemodinamik bozulmaya neden olabilir. Küçük trombüsler

ise daha distale doğru ilerler ve sıklıkla inflamatuar yanıtı başlatarak paryetal plevrada yapışıklık sonucu plöretik göğüs ağrısına neden olurlar.

Akut PE hem dolaşımı hem de gaz değişimini olumsuz yönde etkiler. Ciddi PE'de ölümün primer nedeni olarak artmış basınç yükü nedeniyle meydana gelen sağ ventrikül (SV) yetmezliği düşünülmektedir. Pulmoner arter yatağının toplam kesit alanının %30-50'den fazlası tromboemboli nedeniyle tıkandığında pulmoner arter basıncı artar. (30) PE'ye bağlı vazokonstrüksüyon, tromboxan A2 ve serotonin gibi vazoaktif mediyatörlerin salınımı sonrası pulmoner vasküler direncin (PVD) artması nedeniyle oluşur. Anatomik obstrüksüyon ve vazokonstrüksüyon PVD'de artışa neden olurken arteriyel kompliyansta orantısal bir azalmaya neden olur.

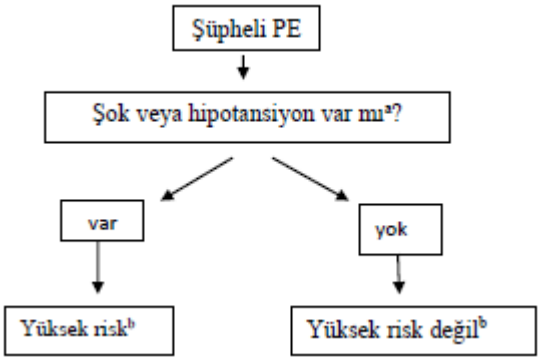
PVD'de ani artış SV dilatasyonuna neden olur, bu da SV miyokardının kasılma özelliğini kötüleştirir. SV basınç artışı ve volüm yüklenmesi duvar gerilimini artırır ve miyozit esnemesini zorlaştırır. Bu da SV kontraksiyon zamanında uzamaya neden olur. SV kontraksiyon zamanında uzama erken diyastolde interventriküler septumun sol ventrikül içine doğru eğilmesine neden olur. Ventriküllerin desenkronizasyonu sağ dal bloğunun gelişmesiyle iyice bozulur. Sonuç olarak, sol ventrikülün erken diyastolde doluşu engellenir, kalp debisi azalır, dolayısıyla sistemik hipotansiyon ve hemodinamik insitabilite gelişir.

Sonuç olarak, miyokard hasarını gösteren biyomarkırların serumda yüksek saptanması ve erken olumsuz etkileri arasındaki ilişki PE'nin akut fazında SV iskemisinin patofizyolojik önemini göstermektedir. (32) PE sonrası SV infarktı nadir olmasına rağmen, oksijen arz talep dengesinde bozulmaya bağlı kardiyomiyozitler hasar görür ve kontraktilite özellikleri azalır.

PE'deki solunum yetmezliği ağırlıklı olarak hemodinamik bozukluğun bir sonucudur. Kalp debisindeki düşüş miks venöz kanda desatürasyona, ventilasyon perfüzyon dengesinde bozulmaya ve hipoksemiye neden olur. Küçük distal emboliler hemodinamik olarak bozulmaya neden olmasa bile hemoptizi, plöretik ağrı ve plevral efüzyona neden olabilir. Bu klinik durum pulmoner infarkt olarak adlandırılır. Bu durumun, altta yatan kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerde gaz değişimine etkisi hafif düzeydedir.

2.1.4 PULMONER EMBOLİ CİDDİYETİNİN KLİNİK SINIFLAMASI

Akut PE başlangıç atağının klinik sınıflandırması hastane içi ya da 30 günlük erken dönem mortalite riskini belirlemek için kullanılmaktadır. Böylece tanı ve tedavi stratejileri oluşturulmaktadır. ESC (European Society of Cardiology) 2014 klavuzuna göre bu sınıflandırmaŞekil 1'deki gibi yapılmaktadır .



Şekil 1. Akut pulmoner embolinin başlangıç risk sınıflaması

*PE: pulmoner emboli

a Sistolik kan basıncı <90 mm/Hg veya 15 dakika boyunca sistolik kan basıncı ≥40 mm Hg düşüş

b PE ilişkili 30 günlük mortalite veya tahmini hastane yatışı

2.1.5 PULMONER EMBOLİ KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

PE'nin belirti ve bulguları nonspesifik olduğu için hızlı tanısı mümkün olmayabilir (Tablo 1). PE şüphesi doğuran bir klinikle başvuran hastada ileri objektif testler gerekmektedir. PE şüphesiyle başvuran hastaların çoğunda dispne, göğüs ağrısı, presenkop veya senkop ve hemoptizi görülmektedir. (33)

Arteriyel hipotansiyon ve şok nadir görülür fakat santral PE'nin ve/veya hemodinamik rezervin ciddi düzeyde azaldığının göstergesidir.(34) Senkop nadirdir ancak hemodinamik insitabilite olmadan da meydana gelebilir. Sonuç olarak PE tamamen asemptomatik olabilir ve başka bir hastalığı araştırma aşamasında insidental olarak saptanabilir ya da biyopside ortaya çıkabilir.

Tablo 1. Acil serviste şüpheli PE hastalarının klinik karakteristikleri

Özellik	**PE doğrulanmış (n:1880)**	**PE tanısı dışlanmış (n:528)**
Dispne	%50	%51
Plöretik göğüs ağrısı	%39	%28
Öksürük	%23	%23
Substernal göğüs ağrısı	%15	%17
Ateş	%10	%10
Hemoptizi	%8	%4
Senkop	%6	%6
Tek taraflı bacak ağrısı	%6	%5
DVT bulguları (tek taraflı ekstemite şişliği)	%24	%18

PE'de göğüs ağrısı sık görülen bir belirtidir. Genellikle distal embolinin neden olduğu pulmoner infarkta bağlı plevral iritasyon nedeniyle ağrı ortaya çıkar. Santral PE'ler SV iskemisine neden olur ve göğüs ağrısı tipik anjina karakterinde olabilir, dolayısıyla bu tür vakalarda akut koroner sendrom veya aort diseksiyonu ile ayırıcı tanı yapmak gerekir. Dispne santral PE'de akut ve ciddi bir klinikle birlikte görülürken, küçük periferal embolilerde sıklıkla hafif düzeyde ve geçicidir.

VTE'nin predispozan faktörleri PE olasılığına karar vermede önemli bir yere sahiptir, ancak PE vakalarının %30'unda hiçbir tetikleyici faktör bulunamamaktadır.(35) Arteriyel kan gazında hipoksemi PE'nin tipik bulgusudur, ancak vakaların %40'ında normal arteryel oksijen saturasyonu (SaO2) ve vakaların %20'sinde normal alveoler-arteryel oksijen gradiyenti saptanır. (36) Vakaların çoğunda hipokapni de gözlenir. Göğüs direkt grafisi sıklıkla anormaldir fakat PE için nonspesifik bulgular verir, asıl düz grafi çekilme nedeni göğüs ağrısı veya dispnenin diğer nedenlerini ekarte etmektir. Elektrokardiyografik (EKG) değişiklikler SV gerilmesinin göstergesidir, V1-V4 derivasyonlarında T dalga inversiyonu, V1'de QR

paterni, S1Q3T3 paterni, inkomplet veya komplet sağ dal bloğu başlıca EKG bulgularıdır ve bu bulgular sıklıkla daha ciddi PE vakalarında görülür.(37) Hafif vakalarda ise tek EKG bulgusu sinüs taşikardisi olabilir.

2.1.6 PULMONER EMBOLİ KLİNİK OLASILIK DEĞERLENDİRİLMESİ

Bireysel belirti ve bulgular sınırlı duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Dolayısıyla şüpheli PE vakalarında belirti, bulgu ve özgeçmiş özellikleri kombine edilerek klinik olasılık hesaplama skorları geliştirilmiştir. Pulmoner emboli tanısında prospektif araştırmaları (PIOPED) içeren birçok büyük vaka serileri ile klinik karar verme kuralları konfirme edilmiştir.(38-39) Klinik tahmin için öncelikle göğüs x-ray ve EKG gibi gündelik testler kullanılır. Ancak bu testler tanı için yetersizdir ve bu yüzden birçok klinik tahmin kuralları geliştirilmiştir. En sık kullanılan klinik tahmin kuralı Wells ve arkadaşları tarafından önerilmiştir

Tablo 2.Bu kural kapsamlı üç kategori (düşük, orta ve yüksek PE klinik olasılığı) veya iki kategori (PE olası veya olası değil, her kriter 1 puan) olarak belirlenmiştir.(40)

Wells' skoru basit ve kolay elde edilebilir bilgilerden oluşmaktadır ancak diğer taraftan, Wells' skoru içerisinde yer alan 'PE'den daha olası tanı olmama' kriteri subjektif bir kriter olduğu için gözlemciler arasında tekrarlanabilirliğini azaltmaktadır.(41) Bu nedenle revize Geneva skoru geliştirilmiş, daha basit halde standardize edilmiştir (Tablo 3).(39)

Her iki skor da yeterince validifiye edilmiştir.(42) Son dönemlerde, wells ve revize Geneva skorları klinik pratikte daha kolay kullanılabilmeleri için basitleştirilmiş (

Tablo 2, Tablo 3) (39) ve validifiye edilmiştir. (43)

Hangi skor kullanılırsa kullanılsın PE tanısı konfirme edilmiş vakaların %10'unda düşük risk, %30'unda orta risk ve %65'inde yüksek risk saptanmıştır. (42) İki seviye sınıflandırma yapıldığında ise PE tanısı olası olmayan grubun %12'sinde PE saptanmıştır. (42)

Tablo 2. Well's skorlama sistemi

Wells skoru	**Orijinal Versiyon**	**Basit Versiyon**
Geçirilmiş PE veya DVT var mı?	1,5	**1**
Kalp atım hızı > 100/dk	1,5	**1**
Son 4 haftada geçirilmiş cerrahi veya immobilizasyon var mı?	1,5	**1**
Hemptizi var mı?	1	**1**
Aktif kanseri var mı?	1	**1**
DVT klinik bulgusu var mı?	1	**1**
En olası tanı PTE mi?	3	**1**
Klinik olasılık 3 seviye skorlama		
Düşük	0-1	
Orta	2-6	
Yüksek	≥7	
Klinik olasılık 2 seviye skorlama		
PE olası değil	0-4	**0-1**
PE olası	≥5	**≥2**

Tablo 3. Revize geneva skorlama sistemi

Revize Geneva skoru		**Orijinal versiyon**	**Basit versiyon**
Geçirilmiş PE veya DVT var mı?		3	1
Kalp atım hızı	**75-94/dk**	3	1
	≥95/dk	5	2
Son 1 ayda geçirilmiş cerrahi veya fraktür var mı?		2	1
Hemoptizi var mı?		2	1
Aktif kanseri var mı?		2	1
Tek taraflı alt ekstremite ağrısı var mı?		3	1
Alt ekstremite tek taraflı ödem ve palpasyonla ağrı var mı?		4	1
Yaş > 65		1	1
Klinik olasilik 3 seviye skorlama			

Düşük	0-3	0-1
Orta	4-10	2-4
Yüksek	≥11	≥5
Klinik olasilik 2 seviye skorlama		
PE olası değil	0-5	0-2
PE olası	≥6	≥3

PERC (Tablo 4) düşük olasılıklı PE vakalarında bazı hekimler tarafından D-dimer testine alternatif olarak kullanılmaktadır.(44) PERC kuralı acil servise dispne veya göğüs ağrısı ile başvurup, klinisyen tarafından PE için tahmini riski <%15 hesaplanan vakalar için en iyi kullanılan yöntemdir. PERC, yaş <50, kalp hızı <100/ dk, parmak ucu saturasyonu ≥95%, hemoptizi yok, östrojen kullanımı yok, geçirilmiş DVT ya da PE yok, tek taraflı bacak şişliği yok, son 4 haftada geçirilmiş cerrahi ya da hastane yatışı gerektiren travma öyküsü yok kriterlerinden oluşmaktadır. Bu kriterlerin hiç birini karşılamayan hastalarda PE olasılığı çok düşüktür ve ileri araştırmaya gerek yoktur. Tüm diğer hastalarda ileri araştırma için D-dimer seviyesi bakılmalı ya da görüntüleme yapılmalıdır.

Tablo 4. Pulmoner emboli yoksunluğu ölçütleri (PERC kriterleri)

Yaş < 50
Kalp hızı < 100/dk
Parmak ucu saturasyonu ≥ %95
Hemoptizi var mı?
Östrojen var mı?
Geçirilmiş DVT ya da PE öyküsü var mı?
Tek taraflı bacak şişliği var mı?
Son 4 haftada geçirilmiş cerrahi ya da hastane yatışı gerektiren travma öyküsü var mı?

2.1.7 PULMONER EMBOLİ LABORATUAR TESTLER

2.1.7.1 ARTERİYEL KAN GAZI

Arteriyel kan gazı (AKG) ölçümleri ve parmak ucu saturasyonu PE tanısında sınırlı bir role sahiptir. AKG'de genellikle hipoksemi, hipokapni ve respiratuar alkaloz saptanır. Oda havasında parmak ucu saturasyonu <95% olan PE tanılı hastaların solunum yetmezliği, kardiyojenik şok ve ölüm gibi hastane içi komplikasyon riski artmıştır. (45) Ancak tipik AKG bulguları her zaman görülmeyebilir. Örneğin hipotansiyon ve respiratuar kollaps ile seyreden bir masif PE vakasında hiperkapni, respiratuar asidoz ve laktik asidoza bağlı metabolik asidoz görülebilir.

2.1.7.2 BEYİN NATRİÜRETRİK PEPTİT

Beyin natriüretik peptid (BNP) seviyeleri PE tanılı hastalarda PE tanısı almayan hastalara göre tipik olarak daha yüksektir, ancak her PE hastasında BNP yükselmeyebilir dolayısıyla sensitif değildir. Ayrıca BNP yüksekliğine neden olan pek çok klinik vardır, dolayısıyla spesifik değildir. (46) Hemodinamik olarak stabil, PE şüphesi olan 2213 hastadan oluşan bir vaka kontrol çalışmasında BNP sensitivitesi %60 ve spesifitesi %62 bulunmuştur. Bu özellikleri nedeniyle BNP PE tanısında kullanışlı değildir.

BNP ya da öncüsü N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) yüksekliği uzamış hastane yatışı ve komplikasyon riski ile ilişkilidir. Bu nedenle prognozu belirlemede öneme sahiptir. (47) Artmış BNP ya da NT-proBNP SV disfonksiyonu ve mortalite ile yakın ilişkili olmasına rağmen optimal bir eşik değeri bulunmamaktadır. On altı çalışmadan oluşan bir meta-analizde BNP > 100 pg/ml

olan hastalarda kısa dönem mortalitenin 6 kat, NT-proBNP > 600 ng/l olan hastalarda 16 kat arttığı gösterilmiştir.(46)

2.1.7.3 SERUM TROPONİNLERİ

Artmış serum troponin seviyeleri PE tanılı hastalarda artmış ölüm riski ile ilişkilidir. PE tanılı 1985 hasta ve 20 gözlemsel çalışmanın incelendiği bir meta-analizde artmış troponin I ve troponin T seviyeleri ile kısa dönem mortalite riskinin (OR 5,24, 95% GA 3,28-8,38) ve PE nedenli ölüm oranının (OR 9,44, 95% GA 4,14-21,49) korele olduğu gösterilmiştir. (48-50)

2.1.7.4 HİPONATREMİ

PE tanısı alan hastalarda başvuru esnasında saptanan hiponatremi (serum sodyum düşüklüğü) artmış hastane tekrar yatışı ve mortalite riski ile ilişkilidir. PE tanılı 13728 hastadan oluşan retrospektif kohort bir çalışmada serum sodyum seviyesi >135 mmol/l olan hastalara kıyasla sodyum seviyesi 130-135 mmol/l olan hastalarda 30 günlük mortalite 1,5 kat (odds ratio 1,53, 95% GA 1,33-1,76) artmışken, sodyum seviyesi <130 mmol/l olan hastalarda 3,2 kat (odds ratio 3,26, 95% GA 2,48-4,29) artmıştır. Ayrıca 30 gün içinde hastaneye tekrar yatış oranı hiponatremi ile prezente olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur.(51)

2.1.7.5 LAKTAT

Artmış laktat düzeyleri akut PE hastalarında ölüm tahmininde prognostik değere sahip olabilir. PE tanılı 270 hastadan oluşan tek merkezli bir çalışmada düşük laktat düzeyine sahip hastalara kıyasla artmış laktat seviyelerine (>2 mmol/l) sahip hastalarda daha yüksek mortalite oranı saptanmıştır (17,3'e karşı 1,6%).

2.1.7.6 D-DİMER TESTİ

D-dimer seviyeleri akut tromboz durumlarında koagülasyon ve fibrinolizisin aktivasyonu nedeniyle plazmada yüksek saptanır. D-dimer testinin negatif prediktif değeri yüksektir ve D-dimer seviyesi normalken akut PE ve DVT olası değildir. Öte yandan fibrin kanser, inflamasyon, kanama, travma, cerrahi ve nekroz gibi pek çok durumda D-dimer değeri anormal saptanır (**Tablo 5**). Artmış D-dimerin pozitif prediktif değeri düşüktür ve PE tanısını doğrulamak için kullanılmaz.

500 ng/ml üzerindeki D-dimer seviyeleri genellikle anormal kabul edilir. D-dimer spesifitesi PE'den şüphelenilen hastalarda yaşla birlikte azalır, 80 yaş üzerinde hemen hemen %10 azalma görülmektedir. Son çalışmalar D-dimer testinin performansını iyileştirmek için yaşlı hastalarda yaş bağımlı eşik değeri kullanılmasını önermektedir. Son zamanlarda yayınlanan bir meta-analize göre yaş bağımlı eşik değerinin 50 yaş üzeri hastalar için yaş×10 μg/l olarak hesaplanması (örneğin 80 yaşında bir hasta için cut-of değeri 800 ng/ml) halinde spesifitesinin %34-46 arttığı ve sensitivitesinin %97'sinin üzerinde olduğu gösterilmiştir.(52)

Tablo 5. D-dimer seviyesi yüksek saptanan hastalıklar

Arteryel tromboembolik hastalıklar
Myokard enfarktüsü
İnme
Akut ekstremite iskemisi
Atrival fibrilasyon
İntrakardiyak trombüs
Venöz tromboembolik hastalıklar
Derin ven trombozu
Pulmoner emboli
Disemine intravasküler koagülasyon
Preeklampsi ve eklampsi
Anormal fibrinolizis; trombolitik ajan kullanımı
Kardiyovasküler hastalık, konjestif yetmezlik
Ciddi enfeksiyon/ sepsis/ inflamasyon
Cerrahi/ Travma
Sistemik inflamatuar yanıt sendromu
Ortak hücreli anemi vazo-oklüziv atak
Ciddi karaciğer hastalığı
Malignite
Böbrek hastalıkları
Nefrotik sendrom
Akut böbrek yetmezliği
Kronik böbrek yetmezliği ve altta yatan kardiyovasküler hastalık varlığı
Normal gebelik

2.1.8 BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ PULMONER ANJİOGRAFİ

Yüksek çözünürlüklü multi dedektör BT (MDBT) anjiografilerin kullanıma girmesinden sonra PE şüphesi olan hastalarda pulmoner vasküler yapıların görüntülenmesi için tercih edilen yöntem haline gelmiştir. En az pulmoner arterlerin segmental seviyelerine kadar yeterli görüntüleme sağlamaktadır. (53-54)

PIOPED II çalışmasına göre Wells' skoru düşük risk grubunda olanlarda negatif BT'nin negatif prediktif değeri %96, orta risk grubunda olanlarda %89 saptanırken yüksek risk grubunda sadece %60 saptanmıştır. Buna karşılık, pozitif BT'nin pozitif prediktif değeri orta veya yüksek risk grubunda %92-96 saptanırken düşük risk grubunda %58 saptanmıştır. Bu nedenle klinisyenler MDBT sonuçları ile klinik olasılık risk grupları arasında ki uyumsuzluk durumunda dikkatli olmalıdır.

Acil servise PE klinik şüphesiyle başvuran 756 hastalık prospektif bir çalışmada, hastalar yüksek klinik olasılık ve yüksek olmayan klinik olasılık olarak iki gruba ayrılmış ve ELİSA D-dimer testi pozitif olanlara hem alt ekstremite dopler ultrasonu hem de MDBT görüntülemesi yapılmıştır. (36) MDBT sonucu negatif çıkan hastaların sadece %0,9 (95% GA 0,3-2,7)'unda proksimal DVT saptanmış. Başka bir çalışmada ikili Wells' skorlama sistemine göre riskli olan veya pozitif D-dimer testine sahip olan tüm hastalara MDBT görüntülemesi yapılmıştır.Negatif BT nedeniyle tedavi verilmeyen hastalarda 3 aylık tromboemboli riski sadece %1,1 (95% GA 0,6-1,9) saptanmıştır.(36) Avrupa kaynaklı bir çalışmada ise tüm hastalara D-dimer testi ve MDBT görüntülemesi yapılmış, bir gruba alt ekstremite kompresyon venöz ultrasonografi (KVU) yapılırken diğer gruba yapılmamıştır.(55) KVU yapılmayan ve negatif D-dimer-BT grubunda tedavisiz bırakılan 627 hastanın 3 aylık tromboemboli riski sadece %0,3 (95% GA 0,1-1,2) saptanmıştır. (55)

Tüm bu veriler göz önünde bulundurulduğunda PE klinik olasılığı yüksek olmayan hastalarda negatif MDBT PE tanısını dışlamak için yeterlidir. Ancak yüksek klinik olasılıklı hasta grubunda BT negatif olsa bile ileri araştırma yapma gerekliliği halen tartışmalıdır. MDBT düşük klinik olasılıklı PE hastalarında segmental ya da daha proksimal seviyelerdeki emboliyi göstermede yeterli kanıta sahiptir. Bununla birlikte MDBT'nin düşük klinik olasılıklı hasta grubunda PE için pozitif prediktif değeri düşüktür, özellikle segmental ya da subsegmental arterlerdeki pıhtıyı göstermede sınırlı bilgi verdiği için ileri araştırma testleri düşünülebilir.

BT anjiografide saptanan izole subsegmental embolilerin klinik önemi tartışmalıdır. Subsegmental embolilerin derlendiği bir meta-analizde tek dedektörlü BT' de %4,7 (2,5-7,6), MDBT'de ise % 9,4 (5,5-14,2%) oranında izole subsegmental emboli saptanmıştır. (56) Bu distal seviyedeki embolilerin pozitif prediktif değeri

düşüktür ve gözlemciler arası ortak görüş zayıftır. İzole sub-segmental embolileri olan vakalarda proksimal DVT yoksa tedavi verilip verilmeyeceği bireysel özelliklere göre değerlendirilmeli, klinik olasılık ve kanama riskine göre karar verilmelidir. (29)

PE şüphesi olmadığı halde rastlantısal olarak PE saptanan vakaların sayısı giderek artmaktadır, tüm toraks BT incelemelerinde %1-2 oranında görülmektedir. Bu vakaların çoğunu kanser hastaları, ayrıca paroksismal atrial fibrilasyon veya kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyon tanılı hastalar oluşturmaktadır. PE şüphesi olmayan vakaların tedavi yönetimiyle ile ilgili kesin ve sağlam bir veri bulunmamaktadır, ancak uzmanların çoğu lober ya da proksimal seviyede pıhtı olan kanserli hastaların antikoagüle edilmesini önermektedir.

2.1.9. PULMONER EMBOLİ TANISINDA KULLANILAN DİĞER GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

2.1.9.1 VENTİLASYON PERFÜZYON (V/P) SİNTİGRAFİSİ

V/P sintigrafisi PE şüphesinde kullanılan güvenli ve çok az allerjik reaksiyon görülen tanısal bir testtir. Test teknesyum (Tc)-99m işaretli makroagregat albümin moleküllerinin pulmoner kapillerlerin küçük bölümlerine kadar ulaşmasına ve AC perfüzyonunun sintigrafik olarak değerlendirilmesi esasına dayanır. V-P sintigrafisi anjiografi gibi pıhtı lokalizasyonu yapmadığı için tanıda prediktif değildir, ancak hastaların değerlendirilmesinde önem taşıyan öncelikli bir testtir. Radyasyon maruziyeti BT anjiografiye oranla 2-6 kat daha düşüktür (1,1 mSv'ye karşı 2-6 mSv). (56) Radyasyon maruziyetinin az olması ve kontrast madde verilmemesi nedeniyle V/P sintigrafisi düşük klinik olasılıklı ve normal AC grafisine sahip, genç, gebe, kontrast ilişkili anaflaksi öyküsü olan, ciddi böbrek yetmezliği olan ayaktan hastalarda tercih edilebilir bir yöntemdir.

Prospektif klinik çalışma sonuçları normal perfüzyon sintigrafisine sahip hastalarda antikoagülan tedavinin güvenle verilmeyebileceğini göstermektedir.(57) Son dönemlerde yapılan PIOPED II çalışması V/P sintigrafisinin PE tanısını koymak için yüksek olasılıklı hastalarda etkinliğini ve normal perfüzyon sintigrafisinin PE tanısını dışladığını konfirme etmiştir.(106) Ancak MDBT anjiografi ile kıyaslandığında segmental ve subsegmental embolileri tanımada etkinliği düşüktür, özellikle pulmoner vasküler yapıyı total oklüde etmeyen embolilerde kan akımı devam ettiği için sintigrafide tespit etmek mümkün değildir. Bu nedenle 16 kesit ve üzeri BT sistemlerinin bulunmadığı merkezlerde V/P sintigrafisinin tanı testi olarak algoritmik sıralamada normal direkt grafisi olan ağır kardiyopulmoner hastalığı olmayanlarda, şikayetleri bir süredir olan poliklinik hastalarında, kontrast madde intoleransı olanlarda ve 35 yaşından genç hastalarda öncelikli olması gerektiği düşünülmektedir.

2.9.2 PULMONER ANJOGRAFİ

Pulmoner anjiyografi yıllardır PE tanısını koymada ya da dışlamada altın standart olmuştur, ancak benzer tanısal doğruluğa sahip olan BT anjiyografi daha az invaziv bir teknik olduğu için pulmoner anjiografi çok tercih edilmemektedir. Sıklıkla akut PE tedavisinde perkütan katetere rehberlik etmesi için kullanılır.

EKOKARDİYOGRAFİ

Akut PE sağ ventrikül (SV) basınçlarının artmasına ve disfonksiyonuna neden olabilir, bu da ekokardiyografi ile saptanabilir. SV'ye özgü geometri göz önüne alındığında, SV boyutu veya fonksiyonu ile ilgili hızlı ve güvenilir bilgi sağlayan hiçbir bireysel ekokardiyografik parametre yoktur. PE tanısında kullanılacak ekokardiyografi kriterleri ile ilgili çalışmalar arasında farklılıklar olmasının nedeni

budur. Negatif prediktif değeri %40-50 arasında olması nedeniyle negatif ekokardiyografi PE tanısını dışlayamaz. (58) Diğer taraftan SV yüklenmesi ya da disfonksiyonu akut PE yokluğunda da, eşlik eden kardiyak veya respiratuar hastalık varlığında da olabilir. (59) SV dilatasyonu PE tanılı hastaların en az %25'inde bulunur ve hastalığın risk değerlendirmesinde kullanılan önemli bir bulgudur. RV ejeksiyon paterninin bozulması veya SV serbest duvarının apekse göre kontraktilitesinin azalması eş zamanlı kardiyorespiratuar hastalığı olsa bile PE tanısı için yüksek pozitif prediktif değere sahiptir. (59) Hemodinamik olarak stabil olan, normotansif PE vakalarının tanısal tetkikleri arasında rutin ekokardiyografi kullanımı önerilmemektedir. Buna karşılık hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda SV yüklenme ya da disfonksiyon bulgularının olmaması teorik olarak yüksek riskli PE tanısını dışlar. Ayrıca perikardiyal tamponad, akut kapak disfonksiyonu, ciddi global veya bölgesel sol ventrikül disfonksiyonu, aort diseksiyonu gibi şok nedeni olabilecek hastalıkların ayırıcı tanısında kullanımı faydalıdır.

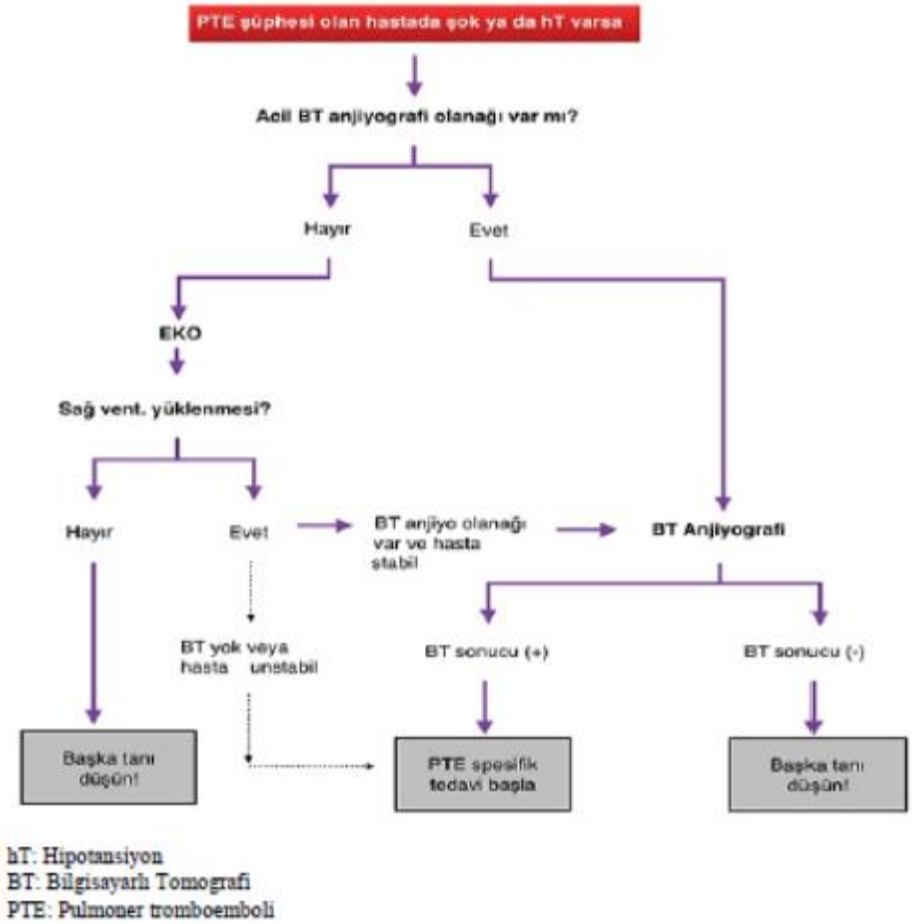
2.9.3 KOMPRESYON VENÖZ ULTRASONOGRAFİ

Vakaların çoğunda PE alt ekstremite DVT'den köken almaktadır. KVU semptomatik DVT'de %90 sensitiviteye ve %95 spesifiteye sahiptir. (60) PE hastalarının %30-50'sinde KVU ile DVT saptanır (60)ve PE şüphesi olan hastalarda proksimal DVT bulgularının olması ileri araştırma yapmadan antikoagülan tedavinin başlanması için yeterlidir.

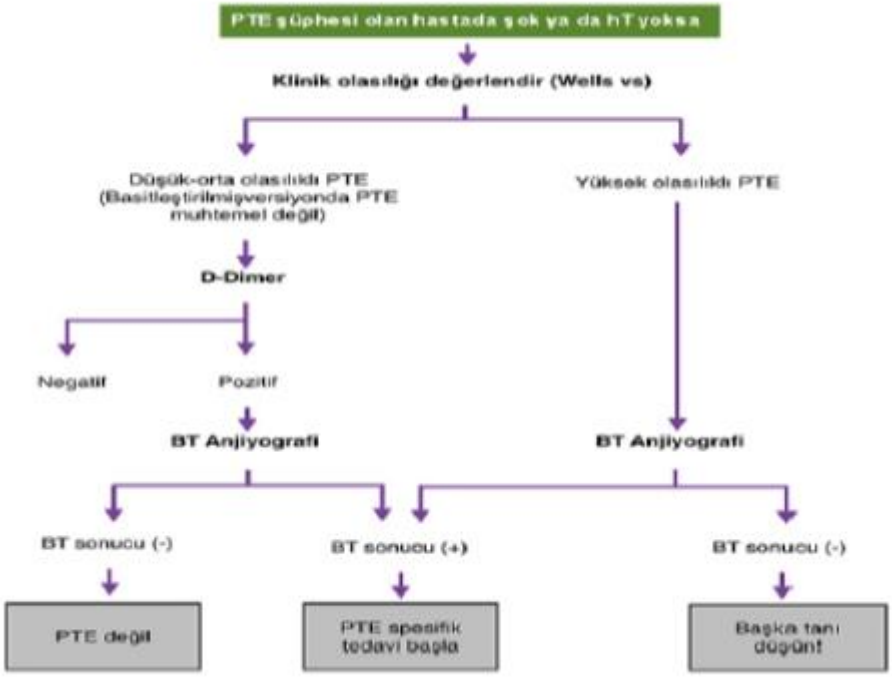
2.9.4 ESC 2014 PULMONER EMBOLİ KLAVUZUNDA BELİRTİLEN TANISAL STRATEJİLER VE KANITA DAYALI ÖNERİLER

PE şüphesi olan vakalarda tanısal testlerle PE'nin konfirme edilme prevalansı büyük serilerde oldukça düşük (%10-35) saptanmıştır. Bu yüzden hastaların klinik

özellikleri, D-dimer ölçümleri ve görüntüleme tekniklerini içeren tanısal algoritmalar geliştirilmiştir. Kanıta dayalı tanısal stratejilerin uygulanmaması ve gerekli antikoagülan tedavinin zamanında başlanmaması VTE ataklarının ve üç aylık ani kardiayak ölüm sayılarının ciddi artışına neden olmaktadır. (61) ESC 2014 kılavuzuna göre PE şüphesi olan vakalarda hipotansiyon veya şok bulguları olup olmamasına göre oluşturulan algoritmalar **Şekil 2** ve **Şekil 3**'te belirtilmiştir.



Şekil 2. Yüksek riskli PE şüphelisi hastaların tanı algoritması (ESC 2014 Pulmonber Emboli Kılavuzu Şekil 3'ten Türkçe'ye çevrilmiştir.)



Şekil 3. Düşük riskli PE şüphesi olan vakalarda tanı algoritması (ESC 2014 Pulmonber Emboli Kılavuzu Şekil 4'ten Türkçe'ye çevrilmiştir.)

Şok veya hipotansiyonun olduğu yüksek riskli PE şüphesi olan vakalarda acil PBTA ya da ulaşılamıyorsa yatak başı transtorasik ekokardiyografi yapılmalıdır (62). Yüksek riskli PE şuphesi olup da SV disfonksiyonu nedeniyle unstabil olarak PBTA'ya gidemeyen hastalarda, venöz ve/veya pulmoner arter trombüsünü araştırmak için yatak başı KVU ve/veya transözefagial ekokardiyografi yapılabilir

Şok ya da hipotansiyonun olmadığı şüpheli PE vakalarında validite edilen klinik olasılık kriterlerinin kullanılması önerilmektedir (62) Ayaktan hastalarda ve acil servise başvurup PE için düşük veya orta risk taşıyan ya da PE olası olmayan hastalarda gereksiz ileri tetkik ve görüntüleme yapılmasına engel olmak için yüksek sensitiviteye sahip D-dimer testi yapılması tavsiye edilmektedir Yüksek klinik olasılıklı hastalarda D-dimer bakılması önerilmemektedir, bu grupta D-dimer sonucu negatif olsa bile PE tanısını güvenli bir şekilde dışlayamaz. (63-64)

Düşük ve orta risk grubunda normal PBTA PE tanısını güvenle dışlar). Yüksek riskli hasta grubunda normal BT anjiyografi PE tanısını güvenle dışlayabilir). PBTA'da saptanan segmental ya da daha proksimal dallardaki trombüsler PE tanısı için yeterlidir ancak, izole sub-segmental trombüs saptanan hastalarda PE tanısını doğrulamak için ileri araşırmalar gerekebilir (65)

Normal V/P sintigrafisi PE tanısını dışlar PE klinik şüphesi olan vakalarda KVU ile pozitif proksimal DVT'nin gösterilmesi PE tanısını doğrular (66)

2.1.11 PROGNOSTİK DEĞERLENDİRLME

Prognostik modeller PE tanılı hastaların yatırılarak mı yoksa ayaktan mı tedavi edileceğine karar verilmesini kolaylaştırmak için geliştirilmiştir. Akut PE tanısı doğrulanmış hastalarda birkaç prognostik model türetilmiştir. PESI ve basitleştirilmiş PESI (sPESI) en iyi bilinenleridir (66) (**Error! Reference source not found.**). Modellerin çoğu başvuruda kaydedilen klinik bilgilerin toplanması ve hastalar için belirlenen ölüm ya da komplikasyon riskinin belirlenmesi esasına göre oluşturulur. PESI ve sPESI büyük ölçüde ölümü tahmin ederken, yeni kompozit modeller ölüm ve/veya komplikasyonları tahmin etmektedir.

Orjinal PESI'de hasta yaşına değişkenlerin her biri için 10 ve katları puanlar eklenerek toplam puan hesaplanır. Erkek cinsiyet (+10 puan), kanser öyküsü (+30 puan), kalp yetmezliği (+10 puan), kronik AC hastalığı (+10 puan), nabız ≥110/ dk

(+20 puan), sistolik kan basıncı <100 mmHg (+30 puan), solunum sayısı ≥30/ dk (+20 puan), ateş <36° C (+20 puan), mental durum değişikliği (+60 puan) ve SaO2 <90% (+20 puan) olarak hesaplanır.

Toplam puan hastayı artmış mortalite riskine göre kategorize eder; risk sınıf I (<66 puan), risk sınıf II (66- 85 puan), risk sınıf III (86-105 puan), risk sınıf IV (106-125 puan)ve risk sınıf V (>125 puan) olarak sınıflandırılır. PESI'nin en önemli kısıtlaması çok yoğun kliniklerde, çok fazla değişkene sahip olduğu için uygulanmasının zor olmasıdır.

Tablo 6. Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (PESI) ve basitleştirilmiş PESI

Plumber Emboli Ağırlık İndeksi (PESI) orijinal hali		
Klinik Özellikleri		Puan
Yaş		X (örneğin 65)
Cinsiyet		10
Kanser öyküsü		30
Kalp yetmezliği		10
Kronik AC hastalığı		10
Nabız ≥110/dk		20
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg		30
Solunum sayısı ≥ 30/dk		20
Ateş < 36^0 Celcius		20
Mental durum değişikliği		60
Arteryel O2 saturasyonu < %90		20
Sınıf I	Düşük risk	<66
Sınıf II		66-85
Sınıf III	Yüksek risk	86-105
Sınıf IV		106-125
Sınıf V		>125
Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (sPESI)		
Klinik özellikleri		Puan
Yaş >80		1
Kanser öyküsü		1
Kronik kardiyopulmoner hastalık		1
Nabız ≥110/dk		1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg		1
Arteryel O2 saturasyonu <%90		1
Düşük risk		0
Yüksek risk		≥1

Basitleştirilmiş PESI'de ise her bir değişken için 1 puan verilmektedir, yaş > 80, kanser öyküsü, kronik kardiyopulmoner hastalık, nabız ≥110/dk, sistolik kan basıncı <100 mmHg, SaO2 <90% olması kullanılan değişkenlerdir. Toplam puan 0 ise mortalite için düşük risk, 1 ve üzeri ise mortalite için yüksek risk olarak değerlendirilmektedir. sPESI orijinal PESI ile benzer prognostik değere sahiptir. 995

hastadan oluşan bir kohortta sPESI'ye göre düşük risk grubunda olan hastaların 30 günlük mortaliteleri %1 saptanırken, yüksek risk grubundaki hastaların 30 günlük mortalitesi %10,9 saptanmıştır. Buna karşılık, orijinal PESI'ye göre sınıflandırıldıklarında düşük risk grubunda 30 günlük mortalite %2,5 saptanırken, yüksek risk grubunda 30 günlük mortalite %10,9 saptanmıştır. Bu nedenle sPESI için prospektif doğrulama gerekmektedir.

SPESI ile birleştirilen BNP, Troponin I ve alt ekstremite ultrasonografisi (yatıştan itibaren 48 saat içinde yapılacak) ile 848 normotansif PE tanılı hastadan oluşan bir kohort oluşturulmuş . Düşük risk sPESI skoruna sahip ve BNP <100 pg/ml olan hastalarda 30 günlük mortalite, hemodinamik kollaps ve rekürren PE riski düşük saptanmış (negatif prediktif değeri %99-100). Dört parametrenin de pozitif olduğu kombinasyonda ise 30 günlük mortalite veya komplikasyon riski yüksek saptanmış (pozitif prediktif değeri % 21-26). Sonuç olarak bu modelin klinik pratikte kullanılabilmesi için daha fazla doğrulanması ve ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Şüpheli ya da doğrulanmış PE tanılı hastalarda şok bulguları ya da dirençli hipotansiyon varsa erken mortalite için yüksek riskli kabul edilmesi önerilmektedir. Yüksek riskli olmayan hastalarda, doğrulanmış bir klinik risk tahmin skoru, tercihen PESI veya sPESI kullanımı, düşük ve orta riskli PE'yi ayırt etmek için kullanılması önerilmektedir

Orta riskli hasta grubunda SV ekokardiografi veya BT ile değerlendirilmesi, miyokardiyal hasarın laboratuvar testleriyle (Troponin, BNP gibi) gösterilmesi daha ileri risk sınıflandırması için düşünülmelidir. (67)

2.1.12 PULMONER EMBOLİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Akut pulmoner emboli (PE),oldukça değişken klinik tabloya sahip, sık görülen ve bazen öldürücü bir hastalıktır. Tedavinin zamanında yapılması, böylece tekrarlayan tromboembolizm ve ölümün önlenmesi kritik önem taşır.

2.1.12.1 BAŞLANGIÇ YAKLAŞIMI VE RESÜSİTASYONU

Pulmoner emboli şüphesi bulunan hastalara ilk yaklaşım, klinik değerlendirme ve kesin tanı testleri devam ederken hastanın stabilize edilmesine odaklanmalıdır. Risk sınıflandırması önemlidir.

Şüpheli PE hastalarına ilk yaklaşım, hastanın hemodinamik olarak stabil olup olmadığına göre değişir.

Hemodinamik olarak stabil olmayan PE ("massive" PE) hipotansiyon ile ortaya çıkan PE'dir; hipotansiyon,> 15 dakika süreyle, sistolik kan basıncının (KB) <90 mmHg olması, vazopressör gerektiren hipotansiyon veya şok net bir belirti olarak tanımlanır.

Hemodinamik olarak stabil PE, hemodinamik olarak stabil olmayan PE'nin tanımını karşılamayan PE olarak tanımlanır. Hastalar resüsitasyon sonrasında hemodinamik olarak stabil hale gelebilir veya değerlendirme ve erken tedavi süresince unstabil hale gelebilir, bu nedenle her ikisi de terapötik stratejilerin hızla yeniden yönlendirilmesini gerektirir.

Hemodinamik olarak stabil - PE'li hastalarda teşhis, değerlendirme devam ederken genel destek önlemlerine odaklanmalıdır. (68)

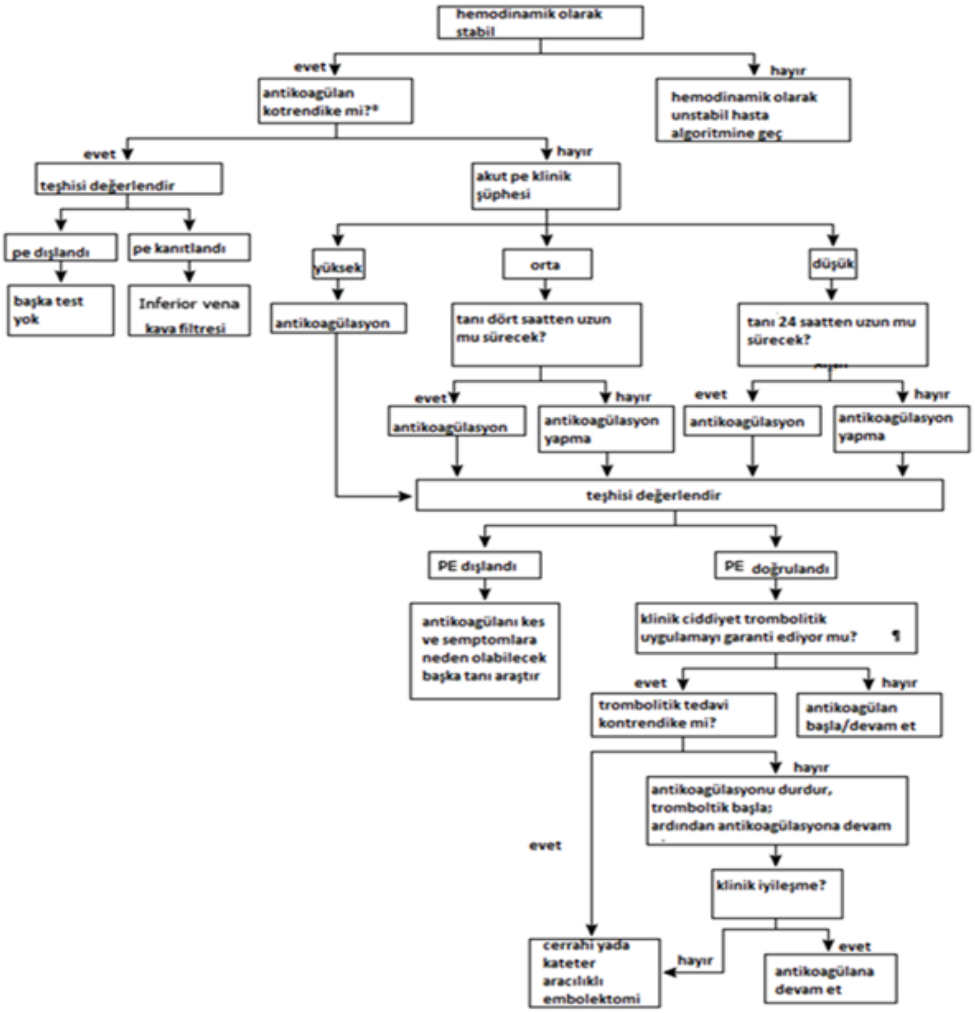
Destekleyici tedbirler aşağıdakiler gibidir:

- İntravenöz sıvılar olsun veya olmasın periferal intravenöz erişim

- Oksijen takviyesi (saturasyon %90-94)

-PE'nin klinik şüphesine, kanama riski ve kesin teşhis testlerinin beklenen zamanlamasına bağlı olarak ampirik antikoagülasyon.

.

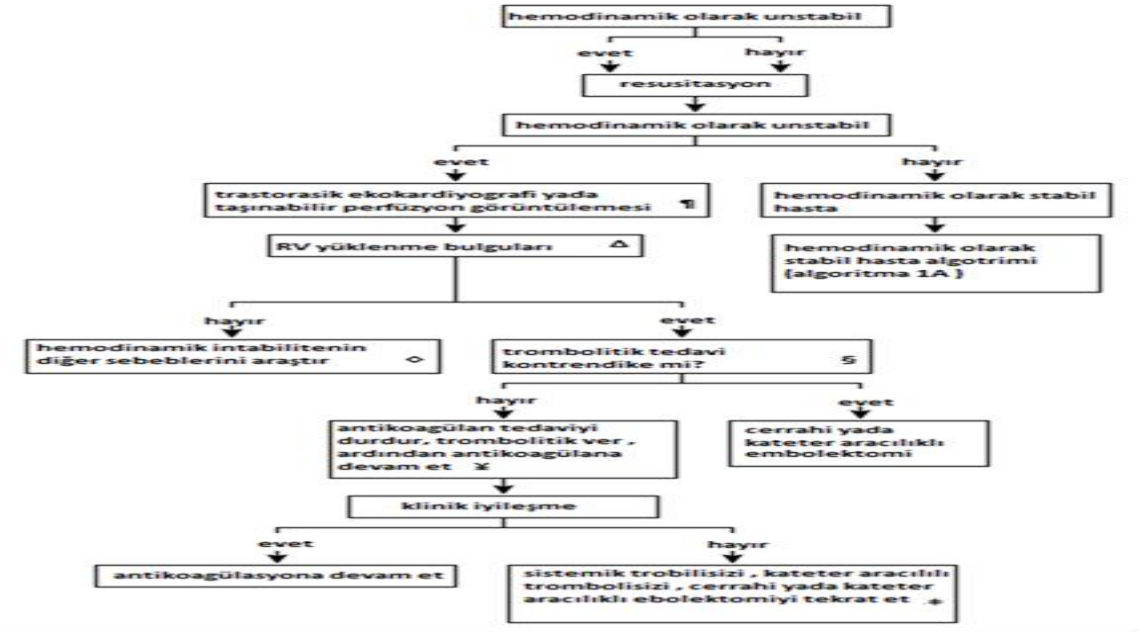


Şekil 4. Pulmoner emboli şüphesi olan hemodinamik olarak stabil hastalar için tedavi algoritması

PE hastalarının küçük bir yüzdesi hemodinamik istikrarsızlık veya şok (yaklaşık% 8, yani "massive" PE) ile kendini gösterir. Şüphelenilen PE hastalarında hipotansiyon bulunan hastalar ilk destek, intravenöz sıvı resüsitasyonu ve vazopressör desteği ile perfüzyonun sağlanmasına, yanı sıra oksijenasyona ve

gerekirse hava yolu entübasyon ve mekanik ventilasyon ile stabilize edilmesine odaklanmalıdır.

Hemodinamik olarak unstabil olan (yani> 15 dakika boyunca> 90 mmHg'nın altında sistolik kan basıncı, vasopresör gerektiren hipotansiyon veya şok net bir kanıt) PE şüphesinde ekokardiyografi (transtorasik veya transözofageal) yardımcı tanı yöntemi olarak tercih edilebilir (sağ ventrikül genişlemesi / hipokinezi, sağ ventrikül apeksini koruyan bölgesel duvar hareketi anormallikleri [McConnell's sign] , ya da pıhtının görselleştirilmesi). Sistemik trombolitik tedavisinin (yani, reperfüzyon tedavisi) öncesinde yapılması uygundur. Yatarak ekokardiyografi gecikirse veya ulaşılamazsa, trombolitik tedavinin hayat kurtarıcı bir önlem olarak kullanılması bireyselleştirilmelidir; eğer kullanılmazsa, hasta ampirik antikoagülasyon almalıdır. Antikoagülasyonun başlatılması, diğer, daha agresif girişimsel terapileri düşünürken ertelenmemelidir.



Şekil 5: Pulmoner emboli şüphesi olan hemodinamik olarak kararsız hastalar için tedavi algoritması

İlk Tedavi:

Solunum desteği.

Bir oksijen satürasyonunu ≥90 yüzde hedeflemek için ek oksijen uygulanmalıdır. Şiddetli hipoksemi, hemodinamik unstabilite veya solunum yetmezliği durumunda entübasyon ve mekanik ventilasyon düşünülmelidir. Önemlisi, birlikte bulunan sağ ventrikül yetmezliği olan hastalar entübasyondan sonra hipotansiyona yatkındır. Bu nedenle, bu popülasyonda, kardiyovasküler anestezide bir uzmana danışmak ve yüksek plato basınçlarından kaçınılması gerektiği konusunda ihtiyatlı olabilir.

Hemodinamik destek için küçük hacimlerde intravenöz sıvı (IVF), genellikle 500-1000mL normal salin, ardından perfüzyon IVF'ye yanıt vermeyi başaramıyorsa vasopressör terapiyi tercih edelir.IVF, hipotansiyonu olan hastalar için birinci basamak tedavidir. Bununla birlikte, sağ ventrikül (RV) disfonksiyonu olan hastalarda, sınırlı veriler, agresif sıvı resüsitasyonunun yararlı olmadığını ve zararlı olabileceğini düşündürmektedir.(69-75)

IVF ile yeterli perfüzyon sağlanmadığında intravenöz vazopressörler uygulanır. Akut PE nedeniyle şok geçiren hastalar için optimal vazopressör bilinmemekle birlikte norepinefrin genellikle tercih edilir . (69-75)

Seçenekler şunlardır:

-Norepinefrin - Norepinefrin, bu popülasyonda en sık kullanılan ajandır,. Diğer alternatifler arasında dopamin ve epinefrin bulunur ancak hipotansiyonu arttıran taşikardi bu ajanlarla ortaya çıkabilir.

-Dobutamin - Dobutamin bazen PE'den dolaşım şoku olan hastalarda miyokard kontraktilitesini arttırmak için kullanılır. Bununla birlikte, özellikle düşük dozlarda

hipotansiyonu kötüleyen sistemik vazodilatasyona neden olur. Bu etkiyi hafifletmek için ilk olarak dobutamin için norepinefrin eklenir; dobutamin dozu arttıkça, dobutamin ile indüklenen miyokard kontraktilitesinin etkileri, vazodilatasyonun etkilerini aşar ve potansiyel olarak norepinefrin salıverilmesine izin verir.

-İzoproterenol, amrinon ve milrinon hayvan modellerinde araştırılmıştır, ancak akut PE'ye bağlı hipotansiyon için yararlı değildir.

Çoğu hastada, inferior vena kava (IVC) filtresi gerekli değildir. Antikoagülasyonun kontrendike olduğu PE'li çoğu hastada veya kanama riskinin kabul edilemez düzeyde yüksek olduğu hastalar için IVC filtresi yerleştirilmelidir. Benzer şekilde, antikoagülasyon sırasında kontrendikasyonlar gelişen hastalarda IVC filtresi uygundur; Bununla birlikte, bu popülasyondaki yerleşim, antikoagülasyonun planlanan süresine ve antikoagülasyonun durdurulması halinde nüks riski üzerine kuruludur. Geri çekilebilir filtreler tercih edilir; kontrendikasyon giderildikten sonra filtre çıkarılabilir ve hastalar antikoagüle edilmelidir.

Hemodinamik olarak kararsız olan veya antikoagülasyona rağmen nüksetme nedeniyle dengesiz hale gelen PE'li hastalarda antikoagülasyondan daha agresif tedaviler önerilir

Çoğu hastada kontrendikasyon bulunmadığı sürece trombolitik tedavi endikedir.

Pulmoner tromboembolizm (PTE) olgularında trombüsü aktif olarak eriten trombolitik ilaçlar, pulmoner perfüzyonu, hemodinamik bozukluğu, gaz değişimini ve sağ ventrikül fonksiyonlarını hızla düzeltir. Trombolitik ilaçlarla trombüs rezolüsyonunun ilk 24 saat içinde heparine göre çok hızlı olduğu, buna karşılık izleyen 5-7 gün sonunda pulmoner perfüzyondaki düzelmenin benzer düzeyde kaldığı gösterilmiştir. (76)

Şok tablosu olsun veya olmasın hipotansiyon ile kendini gösteren hemodinamik bozukluk, PTE'li olguların %5-10'unda mevcuttur. Akut PTE'de

ekokardiyografi yapılan olguların %30-50'sinde sağ ventrikül disfonksiyonu saptanır. Hemodinamik bozukluğu olmayan hastalarda saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu kötü prognozun göstergesidir. Trombolitik tedavi ile erken dönemde sağ ventrikül disfonksiyonu hızla düzelerek erken mortalite azalır. Ancak uzun dönemde PTE nüksü azalmaz. Bu nedenle trombolitik ilaçların uzun dönemde prognoz ve mortalite üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Trombolitik tedavi ile kanama riski antikoagülan tedaviye göre daha yüksektir. (76-80)

Trombolitik Tedavi İndikasyonları

Trombolitik tedavi için ana indikasyon; kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun geliştiği (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya gözlem altında 15 dakika içinde arteriyel kan basıncının bazal değere göre ≥40 mmHg düşmesi) masif pulmoner embolizmdir. (81-82)

Hipotansiyon olmaksızın; seçilmiş yüksek riskli hastalarda (ağır hipoksemi, geniş perfüzyon defektlerinin saptanması, sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikülde serbest trombüs ve foramen ovale açıklığı varlığı) eğer kanama riski düşükse trombolitik tedavi önerilir. Trombolitik tedavi ilk 48 saat içinde uygulandığında daha etkilidir. Etkinliği ilk 7 günden sonra belirgin olarak azalmaktadır. Semptomların başlangıcından itibaren 14 gün geçtikten sonra uygulanması önerilmez.(83-84)

Trombolitik İlaçlar

Masif PTE'nin tedavisinde kullanılan ve en iyi bilinen trombolitik ilaçlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA). Streptokinaz, beta-hemolitik streptokok kültüründen elde edilen bir polipeptiddir. Diğerlerine göre daha ucuz olmasına karşın allerjik reaksiyonlar ve hipotansiyon gibi yan etkileri daha fazladır. Streptokinaz antijenik yapıda olduğu için bir defa uygulandıktan sonra altı ay süreyle yeniden kullanılamaz. Rekombinan doku plazminojen aktivatörü, infüzyon zamanı kısa (iki saat) ve etkisi hızlıdır. (84) Hipotansiyon/şok tablosu varsa hemodinaminin hızla düzeltilmesi için rt-PA tercih

edilmelidir. İki saatlik rt-PA infüzyonu sonrası pulmoner arter basıncında ortalama %30 düşme ve kardiyak indekste %15 artma sağlanır. (85-87)

İlk 24 saat sonundaki pulmoner perfüzyondaki düzelme açısından birinci nesil trombolitik ilaçlar (streptokinaz, ürokinaz) ile rt-PA arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. (87) İnfüzyon süresinin kısalığı oranında trombolitik etkinliğin artmasının yanısıra, kanama komplikasyonunun azaldığı gösterilmiştir. (87) Bu durum, rt-PA için avantaj sağlamaktadır.

Akut koroner sendrom tedavisinde kullanılan fibrin spesifik iki trombolitik ilaç olan tenekteplaz ve reteplaz, PTE olgularında da kullanılmaya başlanmıştır. (88-91) Tenekteplaz 5-10 saniyede tek bolus, reteplaz 30 dakika ara ile iki bolus halinde uygulanmakta olup, oldukça hızlı etki göstermektedir. (92) Bu ilaçların ülkemizde PTE tedavisinde henüz ruhsatları yoktur.

Trombolitik tedavi yapılmadan önce gereksiz invaziv girişimlerden (özellikle arteriyel) kaçınılmalıdır. Trombolitik tedavi kararı verildiğinde özellikle streptokinaz, ürokinaz kullanılacak ise, antikoagülan tedavi kesilmelidir. rt-PA için mutlak bir zorunluluk yoktur. Trombolitik ilaçların elde edilme yolları, plazma yarılanma süreleri, dozları ve önerilen tedavi süreleri Tablo 7'de gösterilmiştir. (93-94)

Tablo 7: Masif tromboembolide kullanılan trombolitik ilaçlar.

İlaç	Elde edilme şekli	Plazma yarılanma süresi (dk)	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Önerilen tedavi süresi
SK	C grubu β hemolitik streptokok	18-25	250000 IU, 30 dk	100000 IU/saat	24 saat
UK	İnsan idrarı, insan embriyonu, böbrek hücre kültürü	13-20	4400 IU, 10 dk	4400 IU/kg/saat	12 saat
rt-PA	Rekombinan DNA teknolojisi	2-6	Gerekmiyor[b]	50 mg/saat[c]	2 saat

[a] Tüm ilaçlar periferik damardan intravenöz yolla verilirler. SK: Streptokinaz; UK: Ürokinaz; rt-TPA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü
[b] rt-PA bazı gruplar tarafından alternatif olarak 1-2 dakikada 10 mg yükleme dozu ve takiben 90 mg/iki saatlik infüzyon olarak uygulanmaktadır.
[c] 65 kilogramın altındaki hastalarda iki saatlik toplam doz: 1,5 mg/kg olarak hesaplanır.

Trombolitik tedavinin mutlak ve göreceli kontrindikasyonları Tablo 9 'da verilmiştir. (94) Trombolitik tedavinin göreceli kontraindikasyonlarının varlığında,

risk-yarar dengesi göz önüne alınarak karar verilmelidir. Mutlak kontraindikasyonlar, hayatı tehdit eden yüksek riskli PTE'de göreceli duruma gelebilir.

Tablo 8 : Trombolitik tedavi mutlak ve göreceli kontrendikasyonları.

Mutlak	Göreli
• Aktif iç kanama/bilinen kanama riski	• Son altı ay içindeki geçici iskemik atak
• Aktif intrakraniyal kanama/kuşkusu	• Gebelik veya postpartum döneminin ilk haftası
• Hemorajik veya nedeni bilinmeyen inme	• Dışarıdan komprese edilemiyecek invazif girişim yeri
• Son altı ay içindeki iskemik inme	• Travmatik resüsitasyon
• Santral sinir sistemi tümörleri	• Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç >180 mmHg)
• İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon/anevrizma	• İlerlemiş karaciğer hastalığı
• Son üç hafta içindeki majör travma/cerrahi/kafa travması	• İnfektif endokardit, diyabetik retinopati
• Son bir ayda gastrointestinal kanama	• Aktif peptik ülser
	• Geçirilmiş iç kanama
	• Oral antikoagülan tedavi

Trombolitik tedavi, kanama riskini arttırır ve intrakraniyal hemorajiye neden olabilir. Çeşitli çalışmalardan bildirilen kümülatif majör kanama oranı %13 civarındadır. ICOPER (International Cooperative PE Registry) çalışmasında major kanama komplikasyonu %21,7 ve seçilmiş hasta gruplarında intrakraniyal veya fatal hemoraji %1,8-3'dür . (93-94)

Rekombinan doku plasminojen aktivatörü, halen pulmoner embolide en sık kullanılan trombolitik ajandır. Bu ilacın PTE için onaylanan dozu 2 saatte 100 mg şeklindedir. Bu dozun başta serebral hemoraji olmak üzere major hemorajik komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Son yıllarda azaltılmış doz rt-PA (0,6 mg/kg, maksimum 50 mg/2 saat infüzyon) uygulamasının, standard doz kadar etkin ve aynı zamanda kanama açısından daha güvenli olduğunu gösterir çalışmalar mevcuttur. Toplam 440 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü, beş çalışmayı inceleyen bir meta analizde; majör kanamanın, azaltılmış doz uygulanan hastalarda standard doz uygulananlara göre daha az olduğu, buna karşılık pulmoner emboli nüksü ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. (94)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1Araştırmanın Tipi:

Bu araştırma, retrospektif olarak son 5 yıl içinde acil servise başvurp trombolitik tedavi alan hastalardan pulmoner emboli tanısı olanların incelenmesi amacıyla düzenlenmiştir.

3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi; 18 yaş üstü erişkin hastalara ve her yaştan travma hastalarına hizmet vermektedir. Acil serviste; Acil Tıp Kliniğine ait toplam 20 adet muayene sedyesinin bulunduğu ayaktan gelen hastalara hizmet verilen sarı ve yeşil muayene alanları, kritik hastaların değerlendirildiği kırmızı alan ve kritik hasta müdahale odası (resüsitasyon) ile 40 adet gözlem yatağı bulunan sarı gözlem alanı bulunmaktadır. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, bölgesinde tek üçüncü basamak sağlık tesisi ve üniversite hastanesi konumundadır.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Acil Servisinde sağlık hizmetleri; Acil Tıp uzmanları, bölümün tıpta uzmanlık öğrencileri tarafından, hemşire ve personel desteği ile yürütülmektedir.

3.3 Araştırmanın Evreni:

Araştırmamızda Haziran 2014, Nisan 2017 tarihleri arasında Marmara Ünivarsitesi Acil Tıp servisi ‘ ne müracaat eden hastalardan trombolitik tedavi alanlar incelenmiştir.

3.4 Verilerin Toplanması

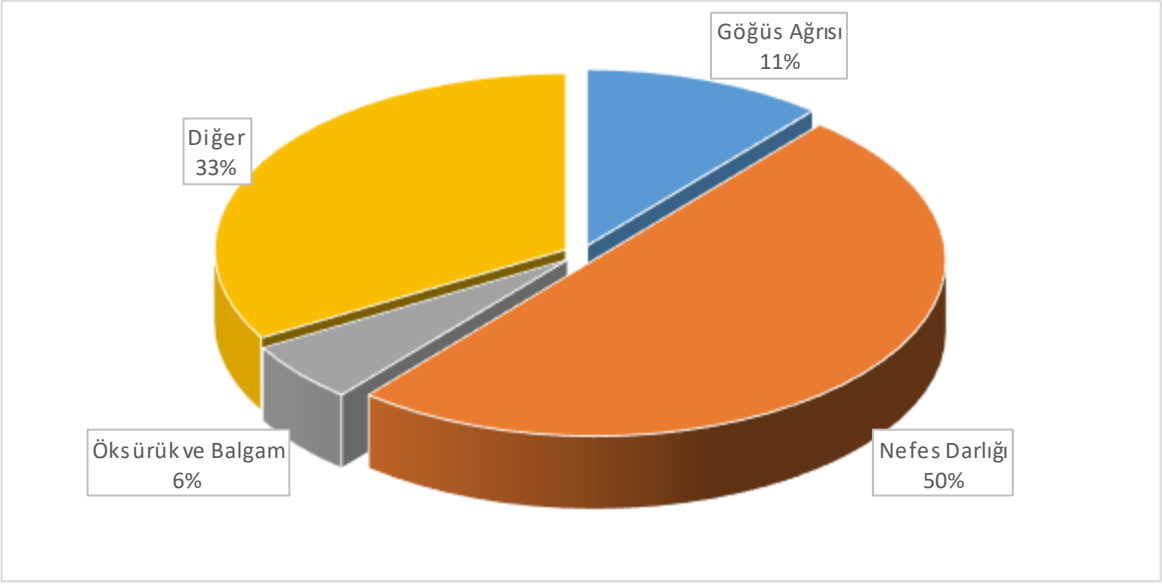
Verilerin toplanması için Hastanemizde kullanılmakta olan Medin programı kullanılmıştır. ÖBS. (T.C. Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi) kullanılarak hastaların ölüm oranları hesaplanmıştır.

3.5 İstatistiksel Metod

İstatistiksel analizler SPSS versiyon22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma ve ortanca değerler kullanılmıştır. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher’s Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Yaş gibi normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Bağımsız gruplarda T Testi, TPA dozu gibi normal dağılım göstermeyenler (nonparametrik) gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır.P-değerinin 0.05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Haziran 2014, Nisan 2017 tarihleri arasında toplam 36 hastaya TPA tedavisinin verildiği görülmüştür. Bu hastaların 14 tanesi SVO (Serebro Vasküler Hastalık) , 4 tanesi AKS (Akut Koroner Sendrom) 18 tanesi de Pulmoner Emboli tanısı ile TPA tedavisi almıştır. Sonuçta çalışmamıza 18 hasta alınmıştır. Bu hastalardan 10 tanesi kadın, 8 tanesi erkektir. Hastaların yaş ortalaması 59,11±15,79 olarak hesaplanmıştır. Hastalardan 10 tanesine KPR (Kardiyopulmoner Resusitasyon) uygulanmıştır. 12 hastaya Pulmoner BT Anjio çekilerek Pulmoner emboli tanısı konulmuştur. 15 hastanın Ekokardiyografi raporu bulmaktadır. Çalışmaya dahil edilen 7 hastanın bilinen bir hastalık öyküsü bulunmamaktadır. 9 hasta nefes darlığı şikâyeti ile müracaat etmiştir. 2 hasta göğüs ağrısı şikâyeti ile müracaat etmiş, 1 hasta ise öksürük ve balgam şikâyeti ile müracaat etmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 6 tanesi hayatına devam etmekte ve 12 hasta TPA tedavisine rağmen hayatını kaybetmiştir. Mortalite oranı %66,67 olarak hesaplanmıştır.Ölümlerin 9 tanesi aynı günü, biri 1. gününde, biri 2. gününde, birisi de 16. günde görülmüştür. Ölümlerin hiçbirinde intrakraniyal ya da major kanama görülmemiştir.



Şekil 6. Hastalarda görülen semptomların dağılımı

Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri

		n	%
Yaş*		59,11	±15,79
Cinsiyet	**Erkek**	8	(44,44)
	Kadın	10	(55,56)
Toplam Mortalite	**Ex**	12	(66,67)
	Halen Yaşıyor	6	(33,33)
KPR (Kardiyopulmoner Resusitasyon)	**Yapılmayan Hastalar**	8	(44,44)
	Yapılan Hastalar	10	(55,56)
BT Anjiyografi	**Yapılmayan Hastalar**	6	(33,33)
	Yapılan Hastalar	12	(66,67)
EKO (Ekokardiyografi)	**Yapılmayan Hastalar**	3	(16,67)
	Yapılan Hastalar	15	(83,33)
Kronik Hastalık	**Bilinen hastalık öyküsü yok**	7	(38,89)
	KOAH	2	(11,11)
	KBY	1	(5,56)
	DM	1	(5,56)
	HT	2	(11,11)
	Diğer	1	(5,56)
	KOAH ve HT	1	(5,56)
	KBY ve diğer	1	(5,56)
	İKH, HT ve diğer	1	(5,56)
	DM, HT ve KKY	1	(5,56)
Semptomlar	**Göğüs Ağrısı**	2	(11,11)
	Nefes Darlığı	9	(50,00)
	Öksürük ve Balgam	1	(5,56)
	Yok	6	(33,33)

*n ve % yerine ortalama ve standart sapma verilmiştir

Acil servise başvuran pulmoner emboli hastalarının 1'er kişi Anestezi Yoğun Bakım ve Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesine sevk edilirken, hastaların %11,1'i KVC Yoğun Bakım Ünitesine ve %33,3'ü hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde yer olmadığından dolayı dış merkez Yoğun BakımÜnitesi'ne sevk edilmiştir. Hastaların 8'i (%44,4) ise acil serviste ex olmuştur **(Tablo10)** .

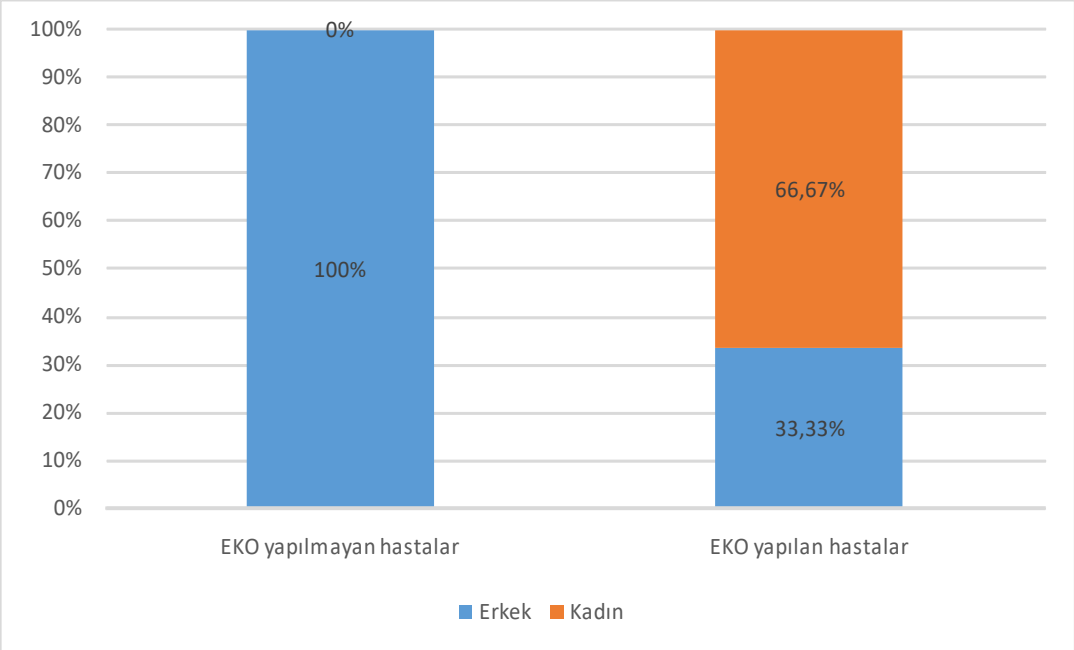
Tablo 10. Pulmoner emboli nedeniyle acil servise başvuran hastaların takip yerleri

		n	%
Takip	**Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi**	1	(5,56)
	Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi	1	(5,56)
	Dış Merkez Yoğun Bakım Ünitesi	6	(33,33)
	KVC Yoğun Bakım Ünitesi	2	(11,11)
	Acilde Ex Olan Hasta	8	(44,44)

Hastaların cinsiyete göre KPR, BT Aniyo ve EKO yapılma oranları karşılaştırıldığında; kadın hastalara anlamlı bir şekilde daha yüksek oranda (%66,7) EKO yapıldığı saptanmıştır (p: 0,034) **(Tablo11).**

Tablo 11. Hastaların cinsiyete göre KPR, BT Aniyo ve EKO yapılma oranları

		Erkek		Kadın		p
		n	%	n	%	
KPR (Kardiyopulmoner Resusitasyon)	**Yapılmayan Hastalar**	4	(50,00)	4	(50,00)	0,671
	Yapılan Hastalar	4	(40,00)	6	(60,00)	
BT Anjiyografi	**Yapılmayan Hastalar**	2	(33,33)	4	(66,67)	0,502
	Yapılan Hastalar	6	(50,00)	6	(50,00)	
EKO (Ekokardiyografi)	**Yapılmayan Hastalar**	3	(100,00)	0	(,00)	**0,034**
	Yapılan Hastalar	5	(33,33)	10	(66,67)	

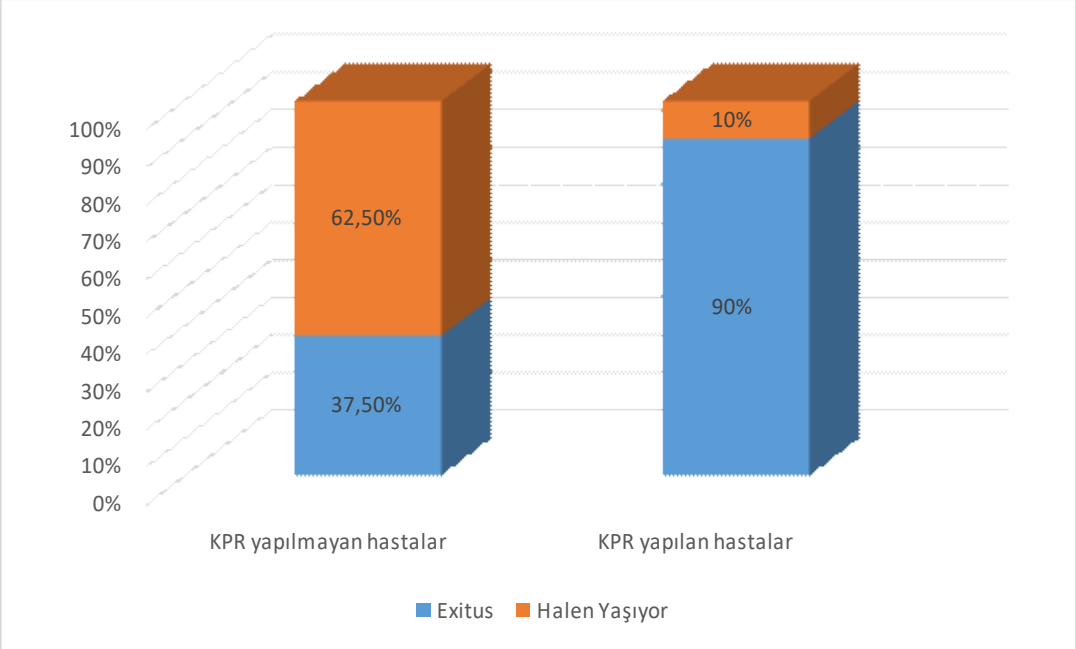


Şekil 7. EKO (ekokardiyografi) yapılan ve yapılmayan hastaların cinsiyet dağılımı

Toplam mortalite ile cinsiyet, TPA dozu, KPR, BT Anjiyo, EKO, komorbidite ve semptom mevcudiyeti arasındaki ilişki incelendiğinde; Kardiyopulmoner Resusitasyon uygulanan hastaların %90'ınında mortalite gözlenirken, başlangıçta KPR ihtiyacı duymayanlarda bu oran anlamlı olarak daha düşük (%37,5) bulunmuştur (p: 0,019). Cinsiyet, TPA dozu, BT Anjiyo, EKO, komorbidite ve semptom mevcudiyeti ile toplam mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (hepsi için p>0,05) **(Tablo12).**

Tablo 12. Toplam mortalite ile cinsiyet, TPA dozu, KPR, BT Anjiyo, EKO, komorbidite ve semptom mevcudiyeti arasındaki ilişki

		Exitus		Halen Yaşıyor		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	**Erkek**	6	(75,0)	2	(25,0)	0,502
	Kadın	6	(60,0)	4	(40,0)	
KPR (Kardiyopulmoner Resusitasyon)	**Yapılmayan Hastalar**	3	(37,5)	5	(62,5)	**0,019**
	Yapılan Hastalar	9	(90,0)	1	(10,0)	
BT Anjiyografi	**Yapılmayan Hastalar**	5	(83,3)	1	(16,7)	0,289
	Yapılan Hastalar	7	(58,3)	5	(41,7)	
EKO (Ekokardiyografi)	**Yapılmayan Hastalar**	3	(100,0)	0	(,0)	0,180
	Yapılan Hastalar	9	(60,0)	6	(40,0)	
Komorbidite	**Yok**	4	(57,1)	3	(42,9)	0,494
	Var	8	(72,7)	3	(27,3)	
Semptom	**Yok**	4	(66,7)	2	(33,3)	1,000
	Var	8	(66,7)	4	(33,3)	

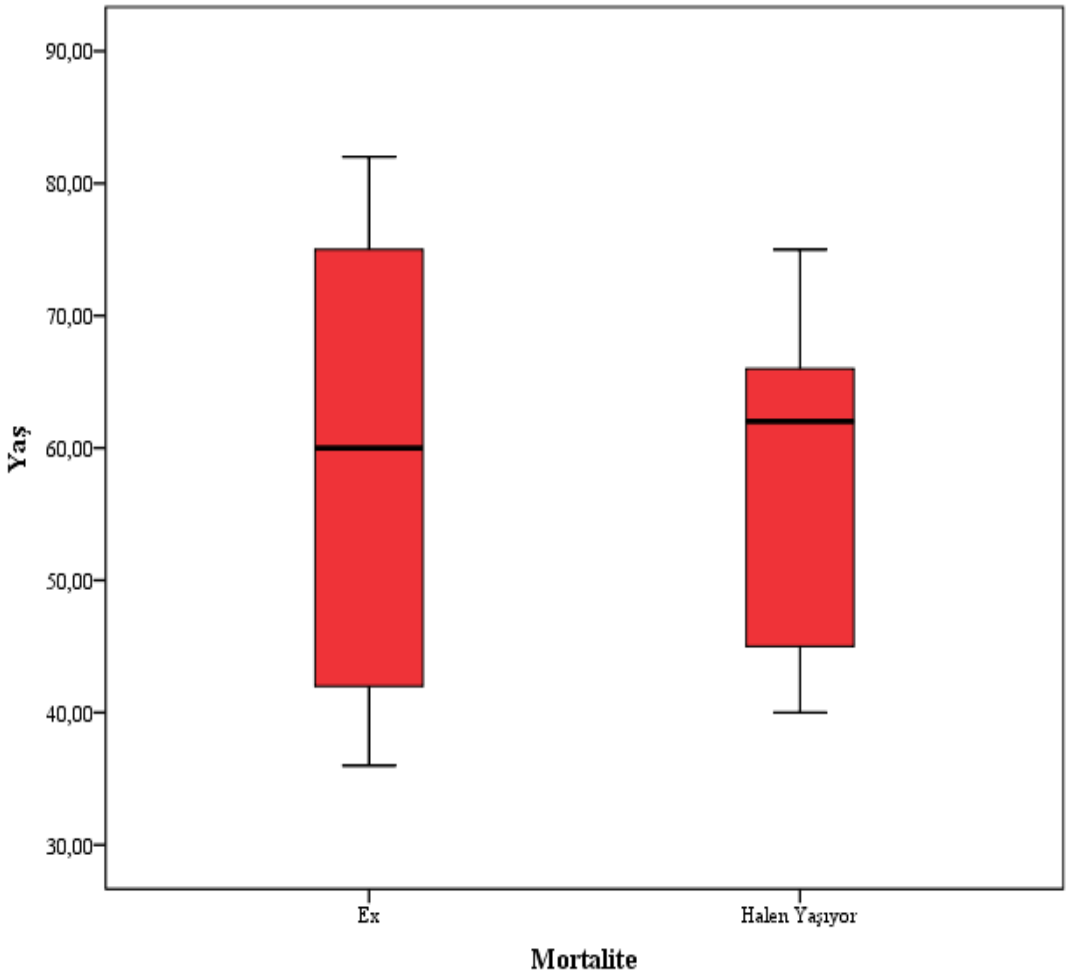


Şekil 8. KPR (Kardiyopulmoner Resusitasyon) yapılan ve yapılmayan hastalarda mortalite oranları

Toplam mortalite ile hastaların yaş ve uygulanan TPA dozu arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (her ikisi için p>0,05) (**Tablo**).

Tablo 13 . Toplam mortalite ile hastaların yaş ve uygulanan TPA dozu arasındaki ilişki

	Exitus			**Halen Yaşıyor**			**p**
	Ortalama	**±s. s**	**Medyan**	**Ortalama**	**±s. s**	**Medyan**	
Yaş (yıl)	59,50	±17,42	60,00	58,33	±13,38	62,00	0,888
TPA Dozu (mg)	98,33	±26,91	100,00	100,00	±31,62	100,00	0,872



Şekil 9.Toplam mortaliteye göre hastaların yaşı

5. TARTIŞMA

Akut pulmoner embolizm yaygın görülen tıbbi bir durumdur. Trombolitik tedavi ise pulmoner embolide (PE) biyolojik olarak akla yatkın bir yaklaşımdır. Bu ajanlar obstrüktif trombozu parçalayarak, PE görülen hastalarda sağ kalımda azalmayla ilişkili olan RV disfonksiyonunu hızla tersine çevirirler. Trombolitik ajan alan hastalarda otuz günlük mortalitenin anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Trombolizin major pulmoner emboli hastalarının klinik sonuçlarını olumlu etkilediği artık genel bir kanıdır . Kadıoğlu'nun 2017'de bir acil tıp kliniğinde, PE tanısı alan hastaların retrospektif olarak 5 yıllık incelemesini yaptığı bir çalışmada 104 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmaya katılanların bizim çalışmamızla benzer şekilde %52'si kadın, %48'i erkektir ve yaş ortalaması 66,1±15,3'tür (95). Bizim çalışmamızda ise hastaların %56'sı kadın, %44'ü ise erkektir ve hastaların yaş ortalaması 59,11±15,79 olarak hesaplanmıştır. Yaş ortalaması Kadıoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında daha ileri bulunmuştur. Akar ve arkadaşlarının Gülhane Askeri Tıp Akademisi acil servisinde yaptıkları çalışmada pulmoner emboli hastalarında yaş ortalaması 61.67±19.29 olarak tespit edilmiştir (96). Bu bulgu bizim çalışmamızla paraleldir. 2218 PE olgusunun incelendiği geniş bir seride yaş ortalaması 61.7 ± 20.4 yıl iken, olguların %56'sının kadın olduğu bildirilmiştir (97). Bu çalışmanın bulguları bizim çalışmamızdaki vakaların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı ile benzerdir ve PE'nin az bir farkla kadınlarda daha sık görüldüğünü göstermiştir.

Pulmoner emboli tanısı klinik şüphe ile başlar. Fakat PE semptomları, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları bu hastalığa spesifik değildir. Diğer pek çok kardiyak, pulmoner hastalıkla benzerdir ve bu hastalıklarla karışabilmektedir. İstanbul'da yapılan bir araştırmada PE tanısı almış olgularda en sık görülen semptomlar plöretik göğüs ağrısı (%90) ve nefes darlığı (%75) olarak saptanmıştır (98). Bizim çalışmamızda ise en sık nefes darlığı semptomu görülmüştür. Hastaların %50'sinde (n=9) nefes darlığı şikayeti mevcutken hastaların %33'ü (n=6) belirgin bir semptom bildirmemiştir. 2 (%11,1) hasta göğüs ağrısı şikayeti ile ve 1 (%5,5) hasta öksürük ve balgam şikayetleri ile başvurmuştur. PIOPED (68) çalışmasında pulmoner emboli geçiren vakalarda görülen en sık semptomlar nefes darlığı ve göğüs

ağrısıdır. Bizim çalışmamızda nefes darlığı en önde gelen şikayet olmuştur ve literatür bilgisiyle uyumludur. Atikcan ve arkadaşlarınn 42 pulmoner emboli olgusunu değerlendirdiği çalışmasında; nefes darlığı %90,4 (n=38) ile görülen en sık semptom olmuştur. Bunu %64,3 (n=27) sıklıkla göğüs ağrısı izlemiştir (99). Kıral ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise en sık göğüs ağrısı (%70.3) ve takiben nefes darlığı (%62.9) bildirilmiştir (100). İstanbul'da bir branş hastanesinde yapılan çalışmada ise PE olgularının çok yüksek sıklıkta nefes darlığı (%84) ile bunu takiben göğüs ağrısı (%64) şikayeti ile başvurduğu saptanmıştır (101). Yine nefes darlığı ve göğüs ağrısının ilk sırayı çektiği bir diğer çalışma ise Şen ve arkadaşlarının araştırmasıdır. Bu semptomlar sırasıyla %89 (n=153) ve %59 (n=103) sıklıkta izlenmiş ve ilk etapta hastaneye başvuru sebebi olmuştur (102). Bizim çalışmamızda da hastaları en çok hastaneye getiren sebep nefes darlığı olmuş ve ikinci sıklıkta göğüs ağrısı şikâyeti bildirilmiştir. Semptomların görülme sıklığı hastaneye başvuran hasta popülasyonunun özelliklerine göre değişebilmektedir. Homojen hasta gruplarıyla çalışıldığında benzer sıklıkları bulma ihtimali artacaktır.

Pulmoner emboli, tanı ve tedavi seçeneklerindeki tüm gelişmelere rağmen morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Bu nedenle özellikle yüksek riskli hastalarda klinik şüphe hastalığın tanısında en önemli basamaktır. Klinik şüpheden sonra kesin tanıya ulaşmak için pek çok tanı aracı vardır. PE gelişen olguların hemen hemen yarısında hemodinamik değişiklikler görülmektedir ve bunlar ekokardiyografi ile saptanabilmektedir. Transözefageal ekokardiyografi sağ kalp ve ana pulmoner arterdeki büyük pıhtıları iyi göstermektedir. Ekokardiyografi ayırıcı tanıda diğer kalp hastalıklarının ekarte edilmesinde de önemi olan bir tetkiktir . Atikcan ve arkadaşlarının Ankara'da yaptıkları çalışmada tanı testi olarak hastaların %33.3'üne (n=14) ekokardiyografi yapılmıştır (99). Bizim çalışmamızda ise hastaların %83,3'üne (n=15) ekokardiyografi yapılmıştı. Yine aynı çalışmada dört olguya (%9.5) toraks bilgisayarlı tomografi yapıldığı bildirilmiştir. Bizim araştırmamızda %66,6 (n=12) sıklıkta tanıda bilgisayarlı tomografiden faydalanılmıştır. Hacıevliyagil ve arkadaşlarının 63 kişi ile yaptıkları çalışmada ise yalnızca 2 hastaya EKO uygulanmıştır. Bu çalışmada daha çok ventilasyon perfüzyon sintigrafisinin -47 olgu- (%74.6) tanı aracı olarak tercih edildiği görülmüştür. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan çok daha az, %8 (n=5) sıklıkla BT

angiografi tercih edilmiştir (103). Tanı araçlarındaki bu varyasyon hastanelerde bulunan tıbbi ekipmanların ulaşılabilirliklerinin farklılığından kaynaklanabilir. Ayrıca hekimlerin tanı aracı olarak farklı enstrümanları tercih edip sonuçta bunların kombinasyonları ile bir tanıya varmaları kliniklerde aynı tanı aracının değişik sıklıklarda kullanılmasına sebep olmuş olabilir. Hekimler tanı aracını seçerken hastanın klinik durumunu, spesifik özelliklerini de göz önünde bulundurmaktadırlar. Ek olarak bu konuda çalışmanın yapıldığı yıl da önem kazanmaktadır. Gelişen teknoloji ile günden güne ileri tanı araçlarına ulaşım kolaylaşmaktadır. Spiral BT teknolojisinin gelişmesi pulmoner embolinin invaziv olmayan tanısında ümit vermektedir. İleriye dönük yapılan çalışmalarda uygun teknik ve doğru değerlendirme ile santral pulmoner embolinin tanısında BT'nin sensitivite ve spesifitesinin %90'ın üstünde olduğu bildirilmektedir. Ancak subsegmental emboliler dahil edildiğinde duyarlılığının %60'a düştüğü saptanmıştır (21). Bizim çalışmamızla benzer bir şekilde Yüksel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada retrospektif olarak incelenen pulmoner emboli hastalarında tanı testi olarak BT kullanılma sıklığı %63 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada olguların %52'sinin toraks BT raporlarında pulmoner arterde trombüs izlenmiştir (104).

Kadıoğlu'nun çalışmasında pulmoner embolisi bulunan hastalarda görülen en sık ek hastalık hipertansiyondur (%41,3 n=43). İkinci sıklıkta ise %19,2 (n=20) oranıyla diabetes mellitus gelmektedir (95). Bizim çalışmamızda hastaların önemli bir kısmında (%38,8 n=7) eşlik eden hastalık bulunmamakla birlikte, %27,7 (n=5) oranıyla en sık eşlik eden hastalık hipertansiyondur. Bunu ikişer hasta ile diabetes mellitus ve KOAH izlemektedir. Bulgularımızın benzer olmaması çalışmamızın örnekleminin küçük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Daha geniş ve sayı olarak benzer örneklemlerde çalışıldığında yakın sonuçlara ulaşmak muhtemel olacaktır. Şen ve arkadaşlarının 172 hasta ile yaptıkları çalışmada PE olgularında en sık %26,7 (n=46) ile kardiyovasküler hastalıklar izlenirken hipertansiyon %20,9 (n=36) sıklıkla ikinci izlenen ek hastalıktır. Bunu %15,1 (n=26) ile KOAH ve %12,2 (n=21) ile diabetes mellitus izlemektedir (102). Şen ve arkadaşlarının çalışmasındaki hipertansiyon sıklığı bizim bulgularımızla benzerdir.

Duru ve arkadaşlarının 205 PE vakasını incelediği retrospektif çalışmada toplam mortalite yüzdesi %16.1 olarak saptandı (105). Kadıoğlu ve arkadaşlarının

araştırmasında ise erken mortaliteye (30 günlük mortalite) bakıldığında 6 kişinin (%5,8) exitus olduğu görülmüştür (95). Ülkemizde 2010'da Bülbül ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada mortalite oranı % 9.6 olarak bulunmuş ve özellikle hipotansiyon ve ek hastalıkları olan hastalarda mortalitenin daha fazla olduğu bildirilmiştir (106). Sevim ve ark.larının bir dal hastanesinde yaptığı çalışmada ise pulmoner emboli % 8 sıklıkla mortal seyretmiştir (101). Yine benzer şekilde Yüksel ve ark.larının geriye dönük incelenen hastalarda yaptığı çalışmada olguların %7,4 ünün takip sırasında kaybedildiği bildirilmiştir (104). Hacıevliyagil ve ark.'larının 63 olgu ile yaptığı çalışmada ise 2 (%3,1) olgu kaybedilmiştir (103). Bizim çalışmamızda araştırmaya dahil edilen 18 hastadan 12 tanesini kaybedilmiş ve 6 tanesi hayatına devam etmiştir. Mortalite oranı %66,6'dır. Literatürde bildirilen mortalite oranlarından daha yüksek bir oran görülmesi çalışmamıza dahil edilen hastaların masif pulmoner embolili hastalar olması ile açıklanabilir. Çalışmaya dahil ettiğimiz hasta örnekleminin tamamı doku plazminojen aktivatör (tPA) tedavisi almıştır. Yani masif pulmoner emboli olguların seçildiği bir hasta grubudur. Çalışma örneklemimizin doğası gereği yüksek mortalite saptanması beklenen bir durumdur. Literatürde bahsi geçen araştırmalarda ki hastalar PE tanısında geniş bir yelpaze içerisinde yer almaktadır ve dolayısıyla bu hastalara farklı, pek çok tedavi yöntemi uygulanmıştır. Bunlar heparin, warfarin, DMAH, trombolitik ajanlar, vena cava filtresi, pulmoner embolektomi seçeneklerinden biri veya bu tedavilerin kombinasyonudur.

Yapılan bir olgu serisinde Kardiyopulmoner Resusitasyon (KPR) gereksinimi olan fulminan pulmoner emboli vakalarında tromboliz tedavisinin faydalı olduğu bildirilmiştir. Trombolitik tedavi herhangi bir ölümcül komplikasyonla ilişkili bulunmamış ve 100mg dozda uygulanan rt-PA'nın KPR manevraları sırasında erken uygulanımında mortaliteyi azaltabilceği bildirilmiştir (107). Bizim çalışmamızda hastaların %55,5'ine (n=10) KPR uygulanmış ve tamamına (n=18) trombolitik tedavi başlanmıştır. KPR yapılan hastaların mortalitesinin (%90), KPR yapılmayan hastaların mortalitesinden (%37,5) yüksek olmasının nedeni KPR gereksinimi olan hastaların aynı zamanda kliniği oldukça kötüleşmiş, ciddi düzeyde mortalite riski olan hastalar olmasıdır. Ayrıca çalışmamızda KPR yapılan hastalardaki mortalite ile KPR yapılmayan hastalardaki mortalite oranı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,019).

tPA, masif ve submassif PE tedavisinde endike olan trombolitik bir ajandır. tPA'nın majör kanama komplikasyonları doza bağlıdır ve hastaların % 6.4'ünde görülebilmektedir. Yapılan bir derlemede çalışmasında litaratürdeki 1966-2015 yılları arasındaki araştırmalar değerlendirilmiş ve yaşlı, gebe ve cerrahi hastalar dahil olmak üzere kanama riskinin daha yüksek olduğu hastalarda düşük dozlarda tPA kullanıldığını göstermiştir (108). Zhang ve arkadaşlarının 5 kapsamlı çalışmayı ve 440 vakayı içeren metaanalizinde düşük doz rt-PA (0.6 mg / kg, maksimum 50 mg veya 50 mg infüzyon 2 saat) ile standart doz (100 mg infüzyon 2 saat) karşılaştırılmıştır. Standart doz tPA grubunda düşük doz grubuna göre daha sık majör kanama görülmüştür fakat majör kanamada, nükseden PE'de ve mortalitede istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bu metaanalizde düşük doz tPA'nın standart doz ile benzer etkinliğe sahip olduğu ve daha güvenli olduğu ileri sürülmüştür (140). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli randomize kontrollü çalışmada pulmoner embolide düşük doz (50 mg / 2 saat) ve standart doz (100 mg / 2 saat) trombolitik tedavisi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada mortalite açısından iki grupta anlamlı bir farktan bahsedilmemektedir (109). Epidemiyolojik kanıt değeri çok yüksek olan bu çalışmalarda bildirilen tPA dozunun mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki oluşturmadığı verisi bizim çalışmamızda da gösterilmiştir. 100 mg ve altı tPA alan hastalarda mortalite %64,3 (n=9) iken, 100 mg üzeri tPA alan hastalarda %75 (n=3) mortalite görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$).

6. SONUÇ

Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisinde, Haziran 2014, Nisan 2017 tarihleri arasında başvuran pulmoner emboli kesin tanısı ile tPA tedavisi alan 18 hasta değerlendirilmiş; kardiyopulmoner resusitasyon yapılması ile mortalite ilişkili bulunmuştur (p=0,019). Masif PE nedeniyle trombolitik alan hastalarda mortalite %66 olarak saptanmış olup yüksektir.

KAYNAKLAR

1. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. Thromb Haemost 1999; 82: 610-9.
2. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; A 25-year population-based study. Arch Intern Med. 1998; 158: 585-93.
3. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 1975; 17: 259–70.
4. Barritt DW, Jordan SC. Clinical features of pulmonary embolism. Lancet 1961; 1: 729-32.
5. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. N Engl J Med 1992; 326: 1240-5.
6. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. Chest 2007;131:517-23.
7. Uresandi F, Blanquer J,Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. Arch Bronconeumol 2004; 40: 580-94.
8. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. Clin Chest Med 2003; 24: 45-91.
9. Emmerich J, Meyer G, Decousus H, Agnelli G. Role of fibrinolysis and interventional therapy for acute venous thromboembolism. Thromb Haemost 2006; 96: 251-7.
10. A National Cooperative Study. The Urokinase Pulmonary Embolism Trial. Circulation 1973; 47 (2 suppl): II 1-108.
11. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 401S.
12. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000; 21: 1301.
13. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. Circulation 2006; 113: 577.
14. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 19791998:an analysis using multiple cause mortality data. Arch Intern Med 2003;163:1711.
15. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 2007;98(4):756–64.
16. Anderson FA Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation 2003;107(23 Suppl 1):I9–I16.
17. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. Circulation 2012;125(17):2092–99.

18. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005;293(6):715–22.
19. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer associated venous thrombosis. Blood 2013;122(10):1712–23.
20. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J,Ruiz-Gamietea A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. Thromb Haemost 2010;103(2):306–11.
21. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGAstudy. J Thromb Haemost 2008; 6(4):632–37.
22. Sweetland S, BeralV, Balkwill A, Liu B, Benson VS, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausalhormone therapy in a large prospective study. J Thromb Haemost 2012;10(11):2277–86.
23. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. Circulation 2010; 121(19):2146–50.
24. SeverinsenMT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjonneland A, et al. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. J Thromb Haemost 2009;7(8):1297–1303.
25. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. Circulation 2011;124(13):1435–41.
26. Kistner RL, Ball JJ, Nordyke RA, Freeman GC. Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities. Am J Surg 1972;124:69.
27. Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? Ann InternMed 1981;94:439.
28. Weinmann EE, Salzman EW. Deep vein thrombosis. N Engl J Med 1994; 331:1630.
29. van Langevelde K, Srámek A, Vincken PW, et al. Finding the origin of pulmonary emboli with a total body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. Haematologica 2013;98:309.
30. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism inpatients without prior cardiopulmonary disease. Am J Cardiol 1971;28(3):288–94.
31. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. CardiovascRes 2000;48(1):23–33.
32. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 2008;177(9):1018–25.
33. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 1999;159(3):864–71.
34. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. JAMA 1977;238(23):2509–11.
35. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107(23 Suppl 1):I4–I8.

36. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. Chest 1996;109(1):78–81.
37. Geibel A, Zehender M, KasperW, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. Eur Respir J 2005;25(5):843–48.
38. Musset D, Parent F, Meyer G, Maıˆtre S, Girard P, Leroyer C, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. Lancet 2002;360(9349):1914–20.
39. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Predictionof pulmonary embolism in the emergency department: the revised Genevascore. Ann Intern Med 2006;144(3):165–71.
40. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. Ann Intern Med 2006; 144(11):812–21.
41. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. Ann Intern Med 2001;135(2):98–107.
42. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. Ann Emerg Med 2004;44(5):503–10.
43. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Bu¨ller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. Ann Intern Med 2011;155(7):448–60.
44. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule out criteria. J Thromb Haemost 2008;6:772.
45. Kline JA, HernandezNinoJ, Newgard CD, et al. Use of pulse oximetry to predict in hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. Am J Med 2003;115:203.
46. Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, et al. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. Respir Med 2005;99:1286.
47. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and metaanalysis. Am J Respir Crit CareMed 2008;178:425.
48. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta analysis. Circulation 2007; 116:427.
49. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. Chest 2009;136:974.
50. Janata KM, Leitner JM, Holzer Richling N, et al. Troponin T predicts in hospital and 1 year mortality inpatients with pulmonary embolism. Eur Respir J 2009;34:1357.
51. Scherz N, Labarère J, Méan M, et al. Prognostic importance of hyponatremia in patients with acute pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:1178.

52. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013;346:f2492.
53. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector rowspiral CT allow analysis? Radiology2001;219(3):629–36.
54. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. Radiology 2003;227(2):455–60.
55. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. Thromb Haemost 2009;101(5):886–92.
56. Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. Semin Nucl Med 2010;40(6):442–54.
57. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs. ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. JAMA 2007;298(23):2743–53.
58. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. Circulation 2000;101(24):2817–22.
59. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 2002;90(5):507–11.
60. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998;128(3):243–45.
61. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med 2006;144(3):157–64.
62. Kucher N, Luder CM, Dornhofer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. Eur Heart J2003;24(4):366–76.
63. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. J Thromb Haemost 2007;5(2):296–304.
64. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med 2004;140(8):589–602.
65. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2006;354(22):2317–27.
66. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:1041.

67. Meyer G, Vicaut E, DanaysT, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med 2014;370(15):1402–11.
68. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II.
Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr, Sostman HD, Tapson VF, Buckley JD, Gottschalk A, Goodman LR, Wakefied TW, Woodard PK Am J Med. 2007;120(10):871.
69. Management of massive pulmonary embolism. Kucher N, Goldhaber SZ
Circulation. 2005;112(2):e28.
70. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM
Anesthesiology. 1984;60(2):132.
71. Treatment of low cardiac output complicating acute pulmonary hypertension in normovolemic goats. Mathru M, Venus B, Smith RA, Shirakawa Y, Sugiura A
Crit Care Med. 1986;14(2):120.
72. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM
Am Rev Respir Dis. 1984;130(5):870.
73. Efficacy of epinephrine therapy in shock complicating pulmonary embolism. Boulain T, Lanotte R, Legras A, Perrotin D
Chest. 1993;104(1):300.
74. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A
Crit Care Med. 1985;13(12):1009.
75. Myocardial oxygen consumption: effects of epinephrine, isoproterenol, dopamine, norepinephrine, and dobutamine.
Vasu MA, O'Keefe DD, Kapellakis GZ, Vezeridis MP, Jacobs ML, Daggett WM, Powell WJ Jr
Am J Physiol. 1978;235(2):H237.

76. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.
Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR, American College of Chest Physicians
Chest. 2012;141(2 Suppl):e419S.
77. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. Clin Chest Med
2003;24:73-91.
78. Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative. Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet
1999;353:1386-9.

79. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al. Short term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure and echocardiographic right ventricular dysfunction. Circulation
2000;101:2817-22.
80. Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, et al. Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. Am Heart J 1994;127:
1371-5.
81. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. Circulation 2006;113:577.
82. Kearon C, Kahn SR, Agnelli K, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:454- 545.
83. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism,
European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000;21:1301.
84. Califf RM, White HD, Van de Werf F, et al. for the GUSTO-I Investigators. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries
(GUSTO-I) Trial. Circulation 1996;94:1233-8.
85. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. PAIMS 2: Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator
Italian multicenter study 2. J Am Coll Cardiol 1992;20:520-6.
86. Goldhaber S, Haire W, Feldstein M, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion.
Lancet 1993;341:507-11.
87. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled
Trial. J Thromb Thrombolysis 1995;2:227-9.
88. Thabut G, Thabut D, Myers RP, et al. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a metaanalysis. J Am Coll Cardiol
2002;40:1660-7.
89. Dong B, Jirong Y, Liu G, Wang Q, Wu T. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev
2006;CD004437.
90. Assessment of the Safety and Efficacy of a New ThrombolyticRegimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety oftenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, orunfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction.
Lancet 2001;358:605-13.
92. PEITHO pulmonary embolism thrombolysis study. Availableat: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00639743.
Accessed January 12, 2013.

93. Meneveau N, Seronde M, Blonde M, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary
embolism. Chest 2006;129:1043-50.
94. Konstantinides S. Acute pulmonary embolism. N. Eng J Med
2008;359:2804-13.
95. Kadıoğlu E. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi acil tıp kliniğinde pulmoner emboli tanısı alan hastaların geriyedönük 5 yıllık incelemesi Atatürk Üniversitesi; 2017.
96. Akar U. Pulmoner emboli şüphesiyle bilgisayarlı tomografi anjiyografi çekilen hastaların retrospektif analizi: GATA Tıp Fakültesi; 2016.
97. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Archives of internal medicine. 1998;158(6):585-93.
98. Kadakal F, Çetinkaya E, Yıldız P, Soysal F, Tekin A, Yılmaz V. Klinik olarak yüksek olasılıklı pulmoner emboli olgularında tanı. Solunum Hastalıkları. 2000;11:140-3.
99. Atikcan Ş, Atalay F, Turgut D, Ünsal E. Pulmoner tromboemboli: 42 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. Solunum Hastalıkları. 2002;13:87-93.
100. Kıral N, Salepçi B, Özdoğan S, Tevetoğlu İ, Çağlayan B. Klinik Olarak Yüksek Olasılıklı Pulmoner Embolili Olgularımızın Retrospektif Analizi. Solunum Hastalıkları 2002; 13: 172. 2002;6.
101. Sevim T, Ataç G, Öngen A, Özmen İ, Kapaklı N, Horzun G, et al. Yirmibeş pulmoner emboli olgusunun değerlendirilmesi. Solunum Hastalıkları. 2001;12:39-43.
102. Şen E, Arslan F, Eladağ Yurt S, Tarakçı N, Kaya A, Atasoy Ç. Pulmoner bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile pulmoner tromboemboli tanısı konulan hastalarda klinik ve radyolojik bulgular. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2009;57:5-13.
103. Hacıevliyagil SS, Mutlu LC, Kızkın Ö, Günen H, Gülbaş G. Altmışüç Pulmoner Emboli Olgusunun Retrospektif Değerlendirilmesi. Solunum Hastalıkları. 2004;15:15-21.
104. Yüksel EG, Turan F, Özyardımcı N, Ege E, Gözü O, Uzaslan EK. Pulmoner emboliye retrospektif bakış. Turkiye Klinikleri Archives of Lung. 2001;2(2):79-84.
105. Duru S, Ergün R, Dilli A, Kaplan T, Kaplan B, Ardic S. Clinical, laboratory and computed tomography results in pulmonary embolism: Retrospective evaluation of 205 patients2012. 142-9 p.
106. Bulbul Y, Ayik S, Oztuna F, Ozlu T, Sahin S. The relationship between socio-demographic characteristics of patients and diagnostic delay in acute pulmonary thromboembolism. Upsala journal of medical sciences. 2011;116(1):72-6.
107. Ruiz-Bailen M, Aguayo-de-Hoyos E, Serrano-Corcoles MC, Diaz-Castellanos MA, Fierro-Roson JL, Ramos-Cuadra JA, et al. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism. A case series. Resuscitation. 2001;51(1):97-101.
108. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). The American journal of cardiology. 2013;111(2):273-7.
109. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute

pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. Chest. 2010;137(2):254-62.