

Pulmoner Emboli

Pulmonary Embolism

Dr. Ayşegül KARALEZLİ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Pulmoner emboli (PE) acil kliniklerinde sık karşılaşılan ve mortalitesi yüksek bir durumdur. Ayaktan hastalarda olduğu kadar hastanede yatan hastalarda da mortalite oranı yüksektir. Pulmoner emboli tanısı koymak her zaman kolay olmayabilir. Böbrek fonksiyon bozuklukları ve gebelik nedeniyle tanıda altın standart olarak kabul edilen bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) çekilmesinde yaşanan güçlükler, tanıda yaşanan zorlukların başında gelmektedir. PE'nin ağırlığına göre yakınmalarda farklılıklar vardır. Büyük, hayatı tehdit eden PE'lilerde hipotansiyon, şok olabilir. Fibrin yıkım ürünü olan D-dimer, PE şüpheli birçok hasta için ilk başvuru testidir. Hastanın klinik bulguları kadar kardiyak biyobelirteçler de tedavi şeklimizi belirlemede son derece önemlidir. Kardiyak fonksiyonları değerlendirmek için sadece EKO değil, onun yerine BTA'de önerilmektedir. V/Q SPECT/CT kombinasyonu da tanıda duyarlılık ve özgüllüğü artırmıştır. Bu bölümde "mortalitesi yüksek" ve "orta-yüksek" PE olgularındaki tanı tedavi klinik deneyim ve literatür bilgileriyle anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, trombolitik tedavi, masif pulmoner emboli.

SUMMARY

Pulmonary embolism is a common condition in emergency clinics and has a high mortality rate. The mortality rate is high in hospitalized-patients as far as outpatients. Its diagnosis may not always be easy. PE diagnosis is difficult due to renal disfunction and pregnancy. There are differences between clinical course of PE patients. Hypotension and shock can be in large, life-threatening PEs. D-dimer, a product of fibrin degradation, is the first test applied for many patients with suspected PE. Cardiac biomarkers as well as clinical findings of the patient are extremely important in determining the type of treatment. Its also BTA is recommended for evaluation of cardiac function instead of echocardiography. The V/Q SPECT/CT combination also increased sensitivity and specificity in diagnosis. In this section, in "high-mortality" and "intermediate -high mortality" PE patients is reviewed for diagnosis and treatment with clinical experience and literature information.

Keywords: Pulmonary embolism, thrombolytic treatment, massive pulmonary embolism.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Ayşegül KARALEZLİ
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
e-posta: aysegulkaralezli@gmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2018.014

GİRİŞ

Pulmoner emboli (PE) acil kliniklerinde sık karşılaşılan ve mortalitesi yüksek bir durumdur. Ölüm nedenleri arasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde miyokard enfarktüsü ve inmeden sonra üçüncü sıradadır⁽¹⁾. ABD'de yılda 23/100.000 kişinin etkilendiği gösterilmiştir. Meme kanseri ve HIV ile ilişkili ölümlerin dört-beş kat fazlası PE ile olmaktadır. Ayaktan hastalarda olduğu kadar hastanede yatan hastalarda da mortalite oranı %12 gibi yüksek orandadır⁽²⁾. Pulmoner emboli tanısı koymak her zaman kolay olmayabilir. Böbrek fonksiyon bozuklukları ve gebelik nedeniyle tanıda altın standart olarak kabul edilen bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) çekilmesinde yaşanan güçlükler, tanıda yaşanan zorlukların başında gelmektedir. Tanısal güçlükler reperfüzyon tedavisine karar verilmesini de etkilemektedir. European Heart Journal (ESC) 2014 rehberi klinik uyumluluk durumunda şok ve hipotansiyonla gelen bir PE olgusunda ekokardiyografik bulgulara dayanarak reperfüzyon tedavisinin verilebileceğini vurgulamaktadır⁽³⁾. Tanımlanamayan kardiyak arrestlerin %8-13 oranında PE kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir^(4,5). Ancak bu durumda uygulanacak trombolitik tedavi yöntemi, zamanı ve dozu ile ilgili bir uzlaşısı da yoktur. Bir başka konu da resüsitasyon uygulanan PE olgularında kanama riskinde artış nedeniyle trombolitik tedavi kararı vermedeki zorluktur.

Bu bölümde solunum acillerinde önemli bir yeri olan "mortalitesi yüksek PE olgu grubunun" tanı ve tedavisi, güncel literatürler ve klinik deneyimle birleştirilerek anlatılmıştır.

PATOFİZYOLOJİ

PE'nin kaynağı büyük oranda bacak derin venlerinde gelişen trombüslerdir. Virchow triadının komponentleri olan damar bütünlüğünün bozulması, koagülabilitede artış ve staz; günümüzde de derin ven trombozunun patogenezinde önemini korumaktadır. Hasara uğramış bölgede, doku faktörünün açığa çıkması sonucu pıhtı oluşmaya başlar. Vücudun doğal antikoagülan ve fibrinolitik mekanizmaları da bu pıhtıyı eritmek için faaliyete geçer. Pıhtı küçük ise kendiliğinden eriyebilir. Ancak büyük pıhtılar pulmoner arterlerde ani basınç yükselmesine, buna bağlı olarak dolaşım kollapsı ve ani ölümlere yol açabilir. Pulmoner arterde meydana gelen tıkanıklık vazodilatör bazı mediatörlerin de açığa çıkmasını sağlayarak sağ ventrikül ard yükünde artma ve pulmoner arter basıncında ani yükselmeye neden olur. Altta yatan bir kardiyopulmoner hastalık varsa, bu durum sağ

ventrikül disfonksiyonu gelişmesi için önemli bir faktördür. Sağ ventrikül, sol ventriküle kıyasla daha ince duvarlıdır. O nedenle oluşan ani yük karşısında sağ ventrikül daha kolay dilate olur. Sağ ventriküldeki bu dilatasyon sol ventrikülün dolumunda ve kardiyak outputta azalmaya yol açar, buna bağlı olarak koroner perfüzyon azalır ve dolaşım kollaps ve şok meydana gelir (Şekil 1)^(3,6).

RİSK FAKTÖRLERİ

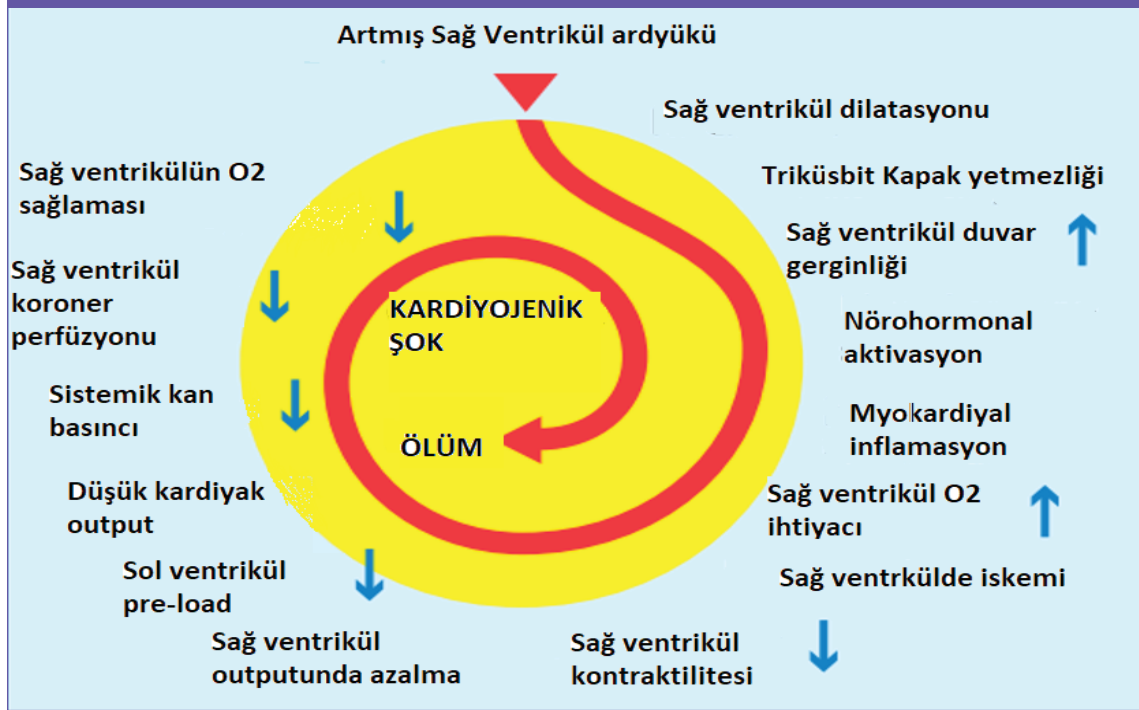
Derin ven trombozu (DVT) ve PE oluşması için çok değişik risk faktörleri söz konusudur. Bunlar arasında genetik risk faktörleri olabileceği gibi sonradan oluşan faktörler de vardır. Tanıdan önce geçirilmiş cerrahi müdahale, travma, immobilizasyon, gebelik, oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi kullanımı önemli risk faktörleri arasındadır. Bu şekilde geçici ve geriye dönüşlü bir risk faktörü olması provake edilmiş PE olarak bilinmektedir. Bilinen bir risk faktörü yoksa prokave edilmeden oluşan trombüs söz konusudur ki, bu durum tedavi süresini belirlemede önemlidir⁽³⁾. Tablo 1'de risk faktörleri belirtilmiştir⁽⁷⁾.

KLİNİK SEMPTOM VE BULGULAR

Klinik bulgular nonspesifiktir. En sık görülen yakınma göğüs ağrısıdır. Ani başlayan plöritik tipte göğüs ağrısı daha distal pulmoner arter (PA) embolilerinde görülürken, santral PA embolileri göğüs ön yüzünde baskı ve ağrı yapar; bu durumda akut koroner sendromla ve aort disseksiyonu ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Nefes darlığı ikinci sık görülen yakınmadır. Daha önce kardiyopulmoner hastalığı olanlarda zaten var olan nefes darlığında ani artış ve yanı sıra oksijenasyonda bozulma PE tanısını akla getirmelidir. Büyük embolilerde ciddi nefes darlığı ile birlikte ölüm korkusu da olabilir. Arter kan gazı (AKG) incelemesinde hipokapni, respiratuar alkaloz, hipoksi olabilir. Ancak olguların %40'ında AKG normal olabilir⁽⁸⁾. Akciğer grafisi diğer durumlardan ayırmak için gerekir. Elektrokardiyografik (EKG) olarak sağ ventrikül yüklenme bulguları V1-V4'de T dalga inversiyonu, S1Q3T3 paterni ve sinüs taşikardi görülebilir⁽⁹⁾.

TANI

PE'de tanıya götürecek yakınma ve fizik muayene bulguları önemlidir. Belirtilen risk faktörlerini taşıyan olgularda ani gelişen göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı yakınmasının olması ve buna hemoptizinin eşlik etmesi şüphelenmek için yeterli olabilir. Bazen evde baygın halde bulunup, nefes darlığı ve siyanozla acile getirilen olgular vardır. Bunların büyük bir kısmı ge-

Şekil 1. PE patofizyolojisi⁽³⁾.**Tablo 1. PE'de risk faktörleri⁽⁷⁾.****PE risk faktörleri**

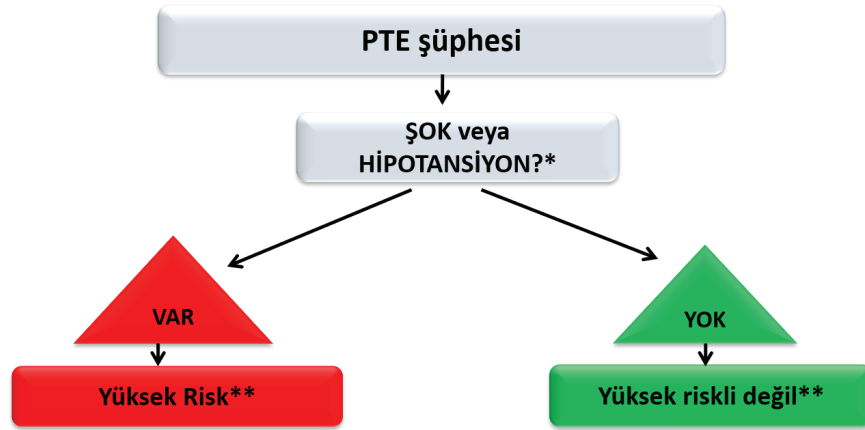
Geçirilmiş cerrahi müdahale
Travma (majör travma veya alt ekstremitte yaralanmaları)
İmmobilité, alt ekstremitte parestezisi
Kanser (aktif veya gizli)
Kanser tedavisi (hormonal tedavi, kemoterapi, anjiyogenezis inhibitörleri, radyoterapi)
Venöz kompresyon (hematom, tümör, arteriyel anormallikler)
Daha önce geçirilmiş venöz tromboemboli
İleri yaş
Gebelik ve postpartum dönem
Östrojen içeren oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi
Selektif östrojen reseptör modülatörleri
Eritropoezi stimüle eden ajanlar
Akut medikal hastalıklar
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
Nefrotik sendrom
Myeloproliferatif hastalıklar
Paroksimal nokturnal hemoglobinüri
Obezite
Santral venöz katater
Sonradan olan veya genetik trombofililer

çici bir senkop ile acile gelirler. PE'nin ağırlığına göre yakınmalarda farklılıklar vardır. Büyük, hayatı tehdit eden PE'lilerde hipotansiyon, şok, ciddi hipoksemi, dispne, göğüs ağrısı ve siyanoz olur. İlk 48 saat içinde ölen hastalarda sağ ventriküldeki masif infiltrasyon bulgusunun PE'nin tetiklediği myokarditin sonucu olarak yüksek düzeyde salınan epinefrine bağlı olabileceği ifade edilmektedir⁽³⁾. Şok ve hipotansiyonla gelen olguların mortalitesi yüksektir (Şekil 2). Şokla gelen olgularda 30 günlük mortalite oranı %16-25 olarak bulunmuştur. Kardiyak arrest ile gelenlerdeki mortalite oranı ise çok yüksektir ve %52-65 arasındadır^(10,11).

Hipotansiyon için sadece sistolik TA < 90 mmHg olması değil, bazal sistolik TA ≥ 40 mmHg düşmüş olması da önemlidir. Olguların çoğu acil kliniğe senkop geçirerek getirilirler. Bu olguların büyük kısmının acil polikliniğe getirildiklerinde ise TA normal veya sistolik TA < 90 mmHg değildir. Büyük ihtimalle senkop döneminde bu hipotansiyon olmakta ve hastaneye getirilene kadar geriye dönmektedir. Bunlar eski sınıflamaya göre submasif, yeni sınıflamaya göre mortalitesi orta-yüksek grupta olan hastalardır.

PE için Klinik Tahmin Skoruması

Bu amaç için kullanılan birçok skorlama vardır. En çok kullanılan Wells ve Modifiye Geneva skorlama sistemidir (Tablo 2,3)^(12,13). Bunun yanı sıra PE dışlama kriterleri de (PEDK) belirlenmiştir (Tablo 4)⁽¹⁴⁾.

Şekil 2. PE şüpheli olgularda mortalite sınıflaması⁽³⁾.

*Hipotansiyon: Sistolik TA<90 mmHg veya 15 dk bazal sistolik TA ≥40 mmHg fazla düşmüş olması(Yeni başlayan aritmi,hipovolemi, sepsise bağlı olmaksızın)

**PTE'ye bağlı hastane mortalitesi veya 30 günlük mortalite tahmin oranı

Tablo 2. Wells skorlaması⁽¹²⁾.

Değişken	Puan	Basitleştirilmiş
Daha önce geçirilmiş PE veya DVT	+1.5	+1
Kalp hızı > 100/dakika	+1.5	+1
Son zamanlarda geçirilen cerrahi veya immobilizasyon	+1.5	+1
DVT klinik bulgularının varlığı	+3	+1
Hemoptizi	+1	+1
Kanser (aktif veya öykü)	+1	+1
PE'den başka bir tanı ihtimalinin düşüklüğü	+3	+1
PE Tanı ihtimali	Skor	
Düşük	≤ 4 (prevalans %7.8)	≤ 1
Yüksek	> 4 (prevalans %61)	> 1

Klinik tahmin ve PEDK'lerinin birlikte kullanılmasının daha faydalı olacağı üzerinde durulmaktadır. PEDK'leri duyarlı (%96-100), ancak özgül değildir (%15-27). Yapılan validasyon çalışmaları sonucunda düşük riskli PE grubunda kullanılması önerilmektedir⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) ise PE ağırlığını ortaya koymaya yarayan bir skorlama sistemidir⁽¹⁸⁾. Bu testler sadece klinik olarak PE tahmini için kullanılmaktadır. Ancak hiçbiri de PE için yüksek özgüllük taşımamaktadır. Hastanın risk faktörleri, semptom ve fizik muayene bulguları ile birlikte değerlendirilmesi gerekir.

D-Dimer Testi

Fibrin yıkım ürünü olan D-dimer, PE şüpheli birçok hasta için ilk başvuru testi. Ancak yüksek olasılıklı PE düşünülen hastalarda bakılmasının gerekli olmadığı söylenmektedir. ELİSA yöntemiyle bakıldığında sensitivitesi %95 olarak bulunmuştur. Test negatif olduğunda çok yüksek olasılıkla PE dışlanabilir; klinik ihtimali değerlendiren testler düşük olduğunda D-dimer de negatif ise PE olasılığı %2 civarlarındadır⁽¹⁹⁾. Bu testin negatif prediktif değeri önemlidir, ancak özgüllüğü düşük bir testtir. Gebelik, pnömoni gibi enfeksiyonlar, sepsis, travma, geçirilmiş cerrahi

Tablo 3. Modifiye Geneva skorlaması⁽¹³⁾.

Değişken	Puan	Basitleştirilmiş
Yaş > 65	+1	+1
Daha önce geçirilmiş PE veya DVT	+3	+1
Son bir ay içinde alt ekstremitte kırığı veya anestezi gerektiren cerrahi müdahale	+2	+1
Aktif Kanser	+2	+1
Tek taraflı bacak ağrısı	+3	+1
Hemoptizi	+2	+1
Tek taraflı bacak ödemi	+4	+1
Kalp hızı 75-94/dakika arası	+3	+1
Kalp hızı > 95/dakika	+5	+2
PE Tanı ihtimali	Skor	
Düşük	≤ 5 (prevalans %8)	≤ 2
Yüksek	> 6 (prevalans %74)	> 2

Tablo 4. PE dışlama kriterleri (PEDK)⁽¹⁴⁾.

Değişken
Yaş < 50
Nabız < 100/dakika
SaO ₂ > 94
Tek taraflı bacakta ödem olmaması
Hemoptizi olmaması
Son zamanlarda geçirilen travma veya cerrahi müdahale olmaması
Daha önce geçirilmiş PE veya DVT olmaması
Hormon kullanımının olmaması

müdahalelerde de yükselebilmektedir^(20,21). Dolayısıyla bu grup hastadaki D-dimer yükseklikleri klinik olarak PE'yi desteklemiyorsa, göz ardı edilebilir. Testin normal değeri yaşla beraber eşik değer olan 500 ng/mL (ELİSA yöntemiyle) üzerine çıkmaktadır. Son ESC rehberinde 50 yaş üstü hastalarda 10 ile çarpılması önerilmektedir (örneğin; 60 yaşındaki bir hasta için normal değer 60 x 10 = 600 ng/mL)^(3,22). D-dimer konsantrasyonu ne kadar yüksek ise mortalite daha yüksek bulunmuştur⁽²³⁾.

Kardiyak Biyobelirteçler

Kardiyak belirteçlerden özellikle troponin I veya T yüksekliği, sağ ventrikül miyokard mikroinfarktüsünü gösterir. Troponin yüksekliği olan PE olgularında kısa dönemde ölümlerin beş kat fazla olduğu bulunmuştur⁽²⁴⁾. Yüksek duyarlı (hs) Troponin T testinin negatif prediktif değerinin daha iyi olduğu ve %98 duyarlılıkla PE'yi dışlayabildiği gösterilmiştir⁽²⁵⁾.

Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) miyokard hasarının erken belirticidir⁽²⁶⁾. Rutin olarak kullanılan bir test değildir. Ancak klinik tahmin skorlama sistemleri, taşikardi, senkop varlığında ekokardiyografide sağ ventrikül fonksiyon bozukluğuna benzer düzeyde prognozu tahmin edeceği belirtilmektedir⁽²⁶⁾.

Sağ ventrikül yüklenmesiyle ortaya çıkan gerilim sonucu brain natriüretik peptid (BNP) veya N-Terminal (NT)-proBNP salınır. Akut PE'de sağ ventrikül disfonksiyonunun ve hemodinamik bozukluğun önemli bir göstergesidir^(27,28). Yüksek riskli olgular için plazma NT-proBNP düzeyi 600 pg/mL eşik değer olarak gösterilmiştir⁽²⁹⁾. Hemodinamik olarak stabil olgularda düşük mortalite nedeniyle BNP veya NT-pro BNP yüksekliği olmayan hastaların erken taburcu olabileceği veya ayaktan tedavi edilebileceği ileri sürülmektedir⁽³⁰⁾.

Hastanın klinik bulguları kadar kardiyak biyobelirteçler de tedavi şeklimizi belirlemede son derece önemlidir. Solunum ve dolaşım rezervi zaten düşük olan bir olguda bazen BTA'de saptanan çok büyük olmayan bir PE bile ağır bir klinik tablo oluşturabilir. Bu durumda klinik, ekokardiyografik ve laboratuvar bulgularla birlikte reperfüzyon tedavisine karar verilmelidir.

Bu biyobelirteçlerden D-dimer ile ilgili yapılan bir çalışmada 15.000 ng/mL üzerinde serum düzeyi saptananlarda hastalıkla ilgili ciddi yan etkiler (ölüm, hemodinamik kötüleşme, kanama) geliştiği gösterilmiş ve yüksek D-dimer düzeylerinin PE'nin daha ciddi olduğunu gösterebileceği üzerinde durulmuştur⁽³¹⁾.

Tablo 5. PESI ve Basitleştirilmiş PESI⁽¹⁸⁾.

Değişken	Orijinal skor ^a	Basitleştirilmiş skor ^b
Yaş > 80	Her yaşa 1 puan	1
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser öyküsü	+30	1
Kalp yetmezliği öyküsü	+10	1
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Nabız ≥ 110/dakika	+20	1
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	+30	1
Solunum hızı ≥ 30/dakika	+20	
Vücut ısı < 36°C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Arteriyel oksihemoglobin saturasyonu < %90	+20	1

^a Orijinal skorlama: 65 puan veya daha düşük sınıf I, 66-85 puan sınıf II, 86-105 puan sınıf III, 106-125 puan sınıf IV, 125 veya daha büyük puan sınıf V. Buna göre PESI'nin 4-5 puan olması yoğun bakıma yatırılacak olguları göstermektedir.

^b Basitleştirilmiş skorlama: 0 puan düşük mortalite riski, 1 veya daha büyük mortalite riski yüksek. Sadece bu maddeler değişkene dahil edilmiştir.

Diğer Laboratuvar Testleri

Bazı olgularda kreatinin yüksekliği saptanmaktadır. Muhtemelen hipotansiyona bağlı böbrek perfüzyon bozukluğu sonucudur. Bu da kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur^(32,33). Daha önceden bilinen bir böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan ve akut böbrek yetmezliği gelişen bu olguların trombolitik tedavi sonrası üre ve kreatinin düzeyleri normale dönmektedir. Arter kan gazı analizinde hipoksi, hipokapni ve respiratuar alkaloz saptanır.

Doppler Ultrasonografi (USG)

Bacak Doppler USG özellikle gebe olgularda tanıda yardımcı bir inceleme yöntemidir. Klinik olarak PE düşünülen gebe olgularda akut süreçte DVT saptandığında tanısaldır. Ancak unutmamak gerekir ki PE'li olgularının yarısında DVT görüntüleme bulgusu yoktur. Yani bu da PE'yi dışlamak için yeterli değildir. Ancak PE tanısında ilk basamak noninvaziv tanı yöntemi olarak bacak Doppler USG'nin kullanımı, klinik bulgular ve pozitif D-dimer testi varlığında maliyet etkin olarak bulunmuştur⁽³⁴⁾.

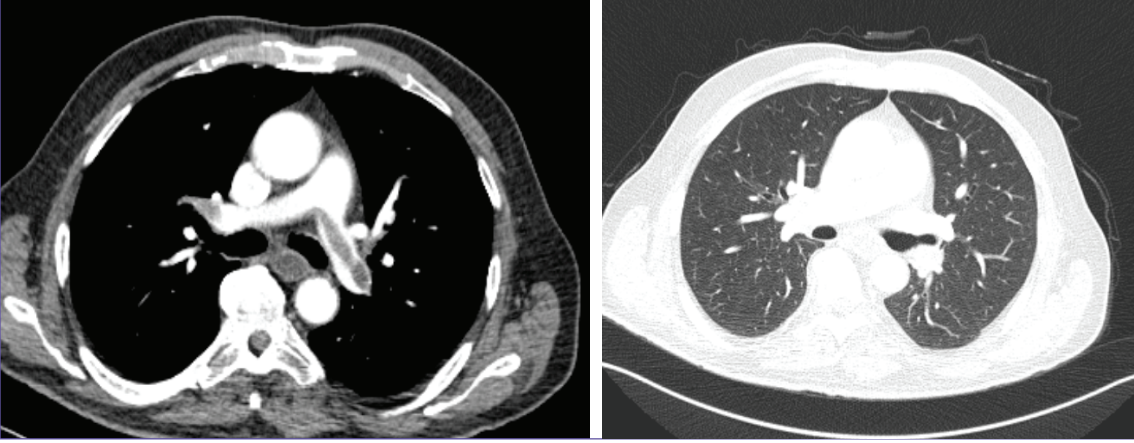
Bilgisayarlı Toraks Anjiyografi (BTA)

PE tanısında BTA artık altın standart olarak kabul edilmektedir. Yeni jenerasyon çok kesitli BTA cihazlarının çözünürlüğü çok iyidir ve daha önceki cihazlarla görülmesi zor olan küçük trombüsleri bile gösterebilir. Dolum defektlerinin gösterilmesi veya damarda

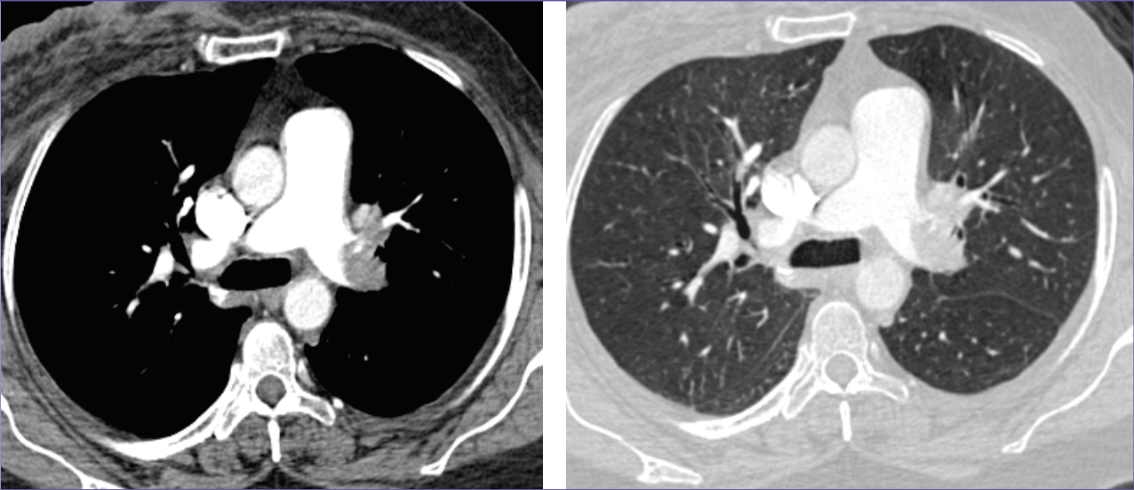
daralma gibi bulgular, trombüsü direk veya dolaylı yoldan gösterebilir. PIOPED II (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) çalışmasında BTA'nın PE tanısındaki duyarlılığı, beraberinde BTV (bilgisayarlı tomografi venografi) yapıldığında %90 (özgüllük %96), BTV yapılmaksızın %83 (özgüllük %95) olarak saptanmıştır⁽³⁵⁾. Yüksek olasılıklı klinik tahmin skoru saptananlarda veya pozitif D-dimer testi olanlarda BTA negatif olduğunda üç ay içinde PE tanısı konulan olguların sayısı < %2 olarak bulunmuştur. Yani negatif BTA olması PE tanısını dışlamak için önemli bir veridir⁽³⁶⁾. Ancak bazen acil kliniklerinde çeşitli nedenlerden dolayı (böbrek fonksiyon bozukluğu, opak maddeye karşı alerjik reaksiyon gelişme korkusu, PE dışı bir ön tanı olasılığı) radyopak madde verilmenden toraks BT çekilmektedir. Ancak özellikle büyük PE'lilerde akciğer parankiminde herhangi bir patolojik bulgu olmayabilir (Şekil 3a, 3b ve Şekil 4a, 4b).

Pulmoner arter ayırım karinasında "eğer" şeklindeki büyük PE'ler tam bir obstrüksiyona yol açmadıklarında perfüzyon bozukluğu yapmayabilir. Bu durumda perfüzyon sintigrafisi de normal olarak değerlendirilir. Muhtemelen bu da BTA'de parankimin normal olmasını sağlayabilir. Ancak daha küçük subsegmenter veya segmenter düzeydeki PA'lerde tıkanıklık yapmışsa bunlar perfüzyon sintigrafisinde görülebilir^(37,38). Bu nedenle radyopak madde verilmenden çekilen toraks BT'lerin PE'leri dışlamayacağı akılda tutulmalıdır.

Şekil 3. A. Özellikle sol ana pulmoner arterde PE. 3A. Aynı hastanın parankim kesiti (Olgu 1) Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Klinik Arşivi.



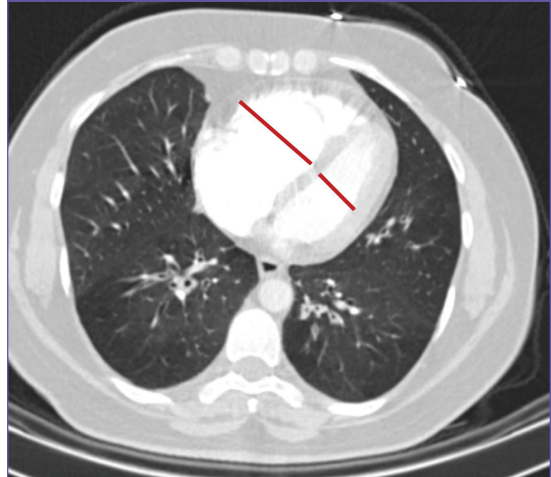
Şekil 4. A. Sol PA'de büyük PE. 4B. Aynı hastanın parankim kesiti (Olgu 2) Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Klinik Arşivi.



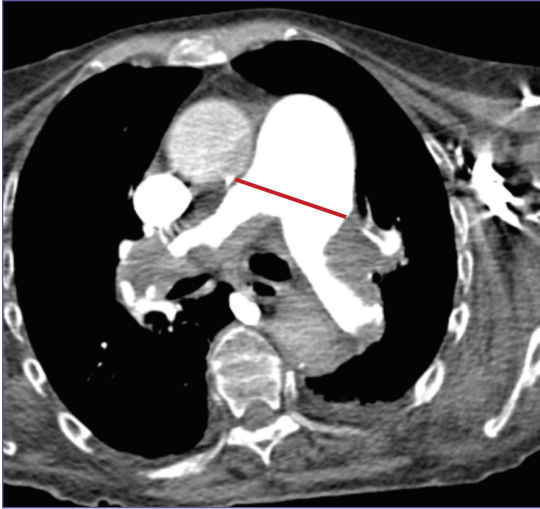
Toraks BTA, olguların sağ kalp boşlukları ve pulmoner arter boyutları hakkında da bilgi verebilir. Sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapına oranının > 1 olduğu olgularda mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur (Şekil 5)⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Gene BTA ile PA çapını da ölçmek mümkündür. PA kökünden ölçülen PA çapının aort çapına oranlanması ile PA genişliği gösterilebilir (Şekil 6). Bu tomografik bulgular PE'nin ciddiyetini ve mortalitesinin yüksek olduğunu gösterir.

BTA'de interventriküler septumda düzleşme veya sol ventriküle doğru bombelik olması, vena cava inferiorda genişleme gibi bulgular da mortalitenin yüksek olduğu durumlar arasında sayılmaktadır⁽⁴²⁾. ESC 2014 yılında yayımladığı PE rehberinde de sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için sadece EKO'yu değil, onun yerine BTA'yi de önermektedir⁽³⁾.

Şekil 5. (Olgu3) PE olgusunda sağ ventrikül/sol ventrikül oranı > 1 olması Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Klinik Arşivi.



Şekil 6. PA çapı ölçümü (aort çapından büyük)
Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Klinik Arşivi



Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) Sintigrafisi

Önceleri PE şüpheli hastalar için en önemli görüntüleme yöntemi olarak kullanılan planar V/Q sintigrafisi günümüzde yerini BTA'ye bırakmış durumdadır. Çünkü PIOPED I çalışması gibi önemli bir çalışmada olguların %65 gibi bir oranda tanısının tam olarak belirlenemediği ortaya konmuştur. Bu olguların %40 gibi büyük bir bölümüne ise invaziv pulmoner anjiyografi yapılması gerekmiştir^(43,44). Ancak planar V/Q sintigrafisi yerine geliştirilen (Single-Photon Emission Computed Tomography) SPECT V/Q sintigrafisinin daha tanısallığı yönünde yayınlar mevcuttur. Olguların klinik tahmin skorlama sistemiyle SPECT V/Q beraber değerlendirildiğinde %88 tanısallığı olduğu gösterilmiştir. Bu tanı yönteminin etkinliğinin değerlendirildiği BTA ile karşılaştırılmalı çalışmalarına ihtiyaç duyulduğu ifade edilmektedir⁽⁴⁵⁾.

Bu tanı yönteminde son zamanlarda gelişmeler olmuştur. V/Q SPECT'e düşük doz bilgisayarlı tomografi eklenerek elde edilen görüntüler birleştirilmektedir. Böylece BT ile akciğerde perfüzyon bozukluğu yapabilecek diğer patolojilerin ayırımı da yapılabilmektedir. Bir meta analizde V/Q SPECT/CT kombinasyonunda duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %97.6, %95.9 olarak yüksek bulunmuştur. Bu meta-analizde BTA için duyarlılık %82, özgüllük %94.9 olarak saptanmıştır⁽⁴⁶⁾. V/Q sintigrafisi BTA'ye alternatif olarak; kronik böbrek hastalığı, kontrast madde alerjisi, gebelik gibi durumlarda kullanılmaktadır. Perfüzyonun normal olduğu durumlarda PE dışlanır ve ventilasyon sintigrafisine gerek kalmaz. Ancak acil şartlarında zaten klinik olarak solunum sıkıntısının çok olduğu olgularda BTA gibi kolay ulaşılamamaktadır.

Ayrıca, BTA'nin bir avantajı da başka bir patolojinin de olup olmadığını göstermesidir.

Ekokardiyografi (EKO)

PE olgularının ≥ 25 'inde sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları saptanmaktadır. Bu durum kötü gidiş için bağımsız bir risk faktörüdür. Sağ ventrikül yükünde artma, sistolik PA basıncında (sPAB) artma, interventriküler septumda düzleşme, D septum, sağ ventrikül serbest duvar hareketinde bozukluk varken sağ ventrikül apexinin kontraktilesinin normal olması (Mc Connell işareti) gibi bulgular PE tanısı için önemlidir. Tricuspid annulus plane systolic excursion (TAPSE) ölçümü faydalı olabilir⁽³⁾. Bu sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılır. Triküspit kapak anüler planının apekse doğru sistolik hareketini gösterir. Normal değeri 15-20 mm'dir. TAPSE < 15 mm olduğunda sağ ventrikül sistolik fonksiyonunda bozukluk olduğunu gösterir⁽⁴⁷⁾. Hemodinamik olarak stabil, mortalite riskinin yüksek olmadığı olgularda EKO yapılması önerilmemektedir⁽³⁾. Ama sağ ventrikül yükünün ve disfonksiyonunun olmaması durumunda PE'yi dışlaması açısından önemli bir tanı yöntemidir. Bu durumda şok ve hipotansiyon nedenleri perikardiyal sıvı, aort disseksiyonu, akut kapak patolojisi, global veya bölgesel sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, hipovolemi gibi başka nedenler olabilir⁽³⁾.

Şok ve Hipotansiyonla Gelen PE Şüpheli Olguda Tanı

PE şüpheli olgular acil polikliniğe gelebildikleri gibi, dahiliye kliniklerinde yatan hastalarda veya cerrahi kliniklerinde operasyon sonrası veya peroperatif olarak da karşımıza çıkabilirler. Klinik bulgular, PE tahmin skorları gibi PE düşündürülen durumlarda hızla tanı koyup bir an önce tedaviye başlamak hayat kurtarıcıdır.

Bu olgularda tanı algoritmasında D-dimer'in yeri yoktur. Şok ve hipotansiyona neden olan bir başka kardiyak problemin ayırımını da yapmaya yarayacağı için aslında ulaşılabiliriyorsa yatak başı EKO yapılması önerilmektedir. Varsa intrakardiyak trombusun de EKO ile görülmesi mümkündür. Yapılabiliriyorsa yatak başı transözefajiyal EKO ile ana pulmoner arterlerdeki trombus de görülebilir⁽³⁾. Bu esnada en kısa sürede BTA çekilerek tanı kesinleştirilmelidir. Bazen göğüs ağrısı ile gelen olgulara akut koroner sendrom ön tanısıyla kateter uygulanmaktadır. Eğer akut koroner sendrom tanısı dışlanırsa; bu esnada pulmoner anjiyografi yapılabileceği ve hatta kateter aracılı tedavilerin de uygulanabileceği üstünde durulmaktadır⁽³⁾.

Şok ve hipotansiyonla gelen bir olguda tanı algoritması Şekil 7'de özetlenmiştir. Buna göre eğer BTA çekilebiliyorsa öncelik bunudur, eğer bu mümkün değilse EKO ile tanı konulabilir⁽³⁾.

Rutin olarak yapılması gereken elektrokardiyografi (EKG), akciğer grafisi, biyokimyasal tetkikler, kardiyak belirteçler, derin venlerin Doppler USG'si gibi tanısal yardımcı tetkikler de bir an önce yapılmalıdır. EKG'de sinüs taşikardi, göğüs derivasyonlarında (V1-5) T dalga negatiflikleri, S1Q3T3 ve sağ yüklenme bulguları PE'de beklenen değişikliklerdir (Şekil 8,9).

Şok ve Hipotansiyonu Olmayan PE kuşkulu Olguda Tanı

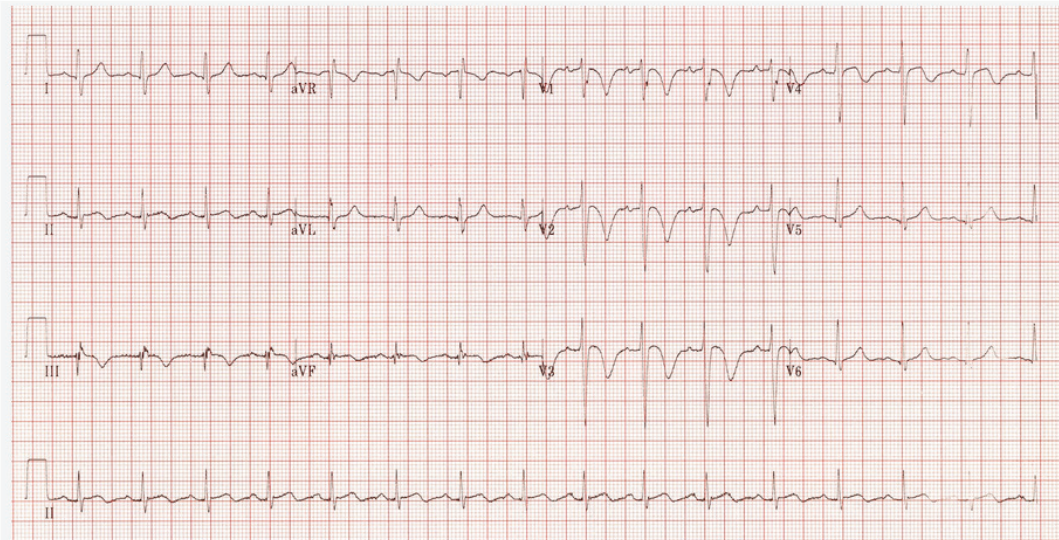
Yüksek klinik şüpheli ve D-dimer yüksekliği olan olgu grubunda da esas tanı yöntemi BTA'dır. Yüksek klinik şüpheye rağmen bazı olgularda BTA negatif olabilir. Ancak bu olgularda üç ay içinde tromboembolik bir olay gelişme riski düşük bulunmuştur^(35,36). Klinik olarak yüksek olasılıklı bir olguda bacakta DVT saptanması PE tanısı için yeterlidir. Böylece gebe, renal yetmezlik, kontrast madde alerjisi gibi durumlarda ileri tetkike gerek kalmaz. Şekil 10'da bu olgu grubu için ESC'nin önerdiği tanı algoritması gösterilmiştir⁽³⁾.

Gebelerde PE Tanısı

PE kuşkulu bir gebede tanı koymak zordur. D-dimer testi kafa karıştırıcı olabilir. Çünkü gebede yüksek olabilir^(48,49). Ancak eşik değerin altında ise DVT'ünü dışlamak için kullanılabilir⁽⁵⁰⁾. D-dimer testi daha duyarlı olan ELİSA yöntemi ile çalışılmalıdır. Chan ve arkadaşlarının kalitatif D-dimer testiyle yaptıkları bir araştırmada DVT şüphesi olan gebelerde testin duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %60 bulunurken negatif prediktif değer (NPD) %100 olarak gösterilmiştir⁽⁵¹⁾. Gebelerde D-dimer için eşik değeri yükseltilecek yapılan bir çalışmada ise klinik olasılık skorlama sistemlerinin birlikte kullanılması şartıyla negatif prediktif değer %98 olarak bulunmuştur⁽⁵²⁾. Bu çalışmalara göre D-dimer gebede de dışlama testi olarak kullanılabilir. Ancak American Thoracic Society (ATS) ve Society of Thoracic Radiology (STR)'nin hazırladığı kılavuz D-dimerin kullanılmasını önermemektedir⁽⁵³⁾.

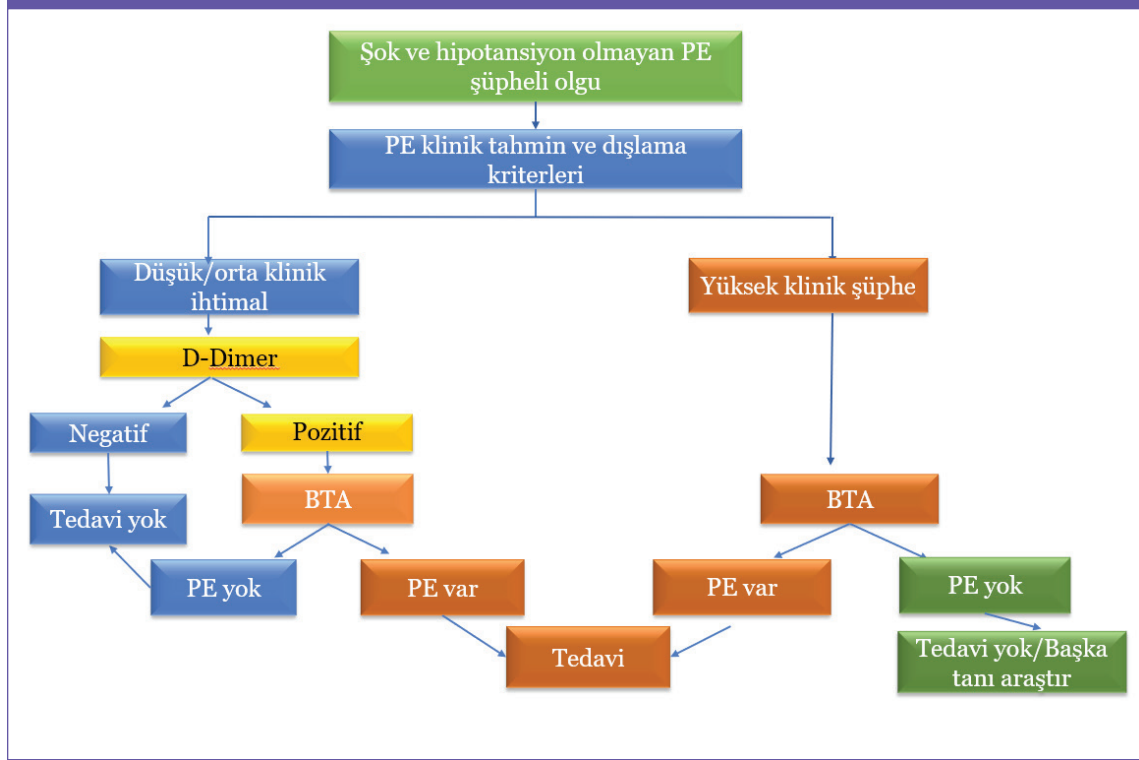
Gebe ve fetus için riskler taşıyan antikoagülan tedavinin başlanması için tanı önemlidir. Bu hasta grubunda önemli bir tanı yöntemi olan alt ekstermite Doppler USG negatif olup, klinik olarak DVT şüphesi bulunan olgularda üç ve yedinci günlerde USG'nin tekrarlanması da önerilmektedir⁽⁵⁴⁾.

Şekil 7. PE'de EKG bulguları.



Kaynak : lifeinthefastlane.com – ECG library

- Sinüs taşikardisi.
- Anterior (V1-4) ve inferior (II, III, aVF) derivasyonlarda eş zamanlı T dalga inversiyonları.
- Non spesifik ST değişiklikleri – III ve aVF'de hafif ST elevasyonu.

Şekil 10. Şok ve hipotansiyonu olmayan şüpheli PE'de tanı algoritması⁽³⁾.

“Yüksek klinik şüphesi” olan ve “mortalitesi yüksek” gruptaki gebelerde EKO tanıda kullanılan önemli bir yöntemdir. Ancak gebelerde kardiyak açıdan da fizyolojik olarak bazı değişiklikler vardır. Bu nedenle deneyimli kardiyologlar tarafından değerlendirilmesi önerilir^(55,56). Bir başka tanı yöntemi olan magnetik rezonans anjiyografi (MRA) gebelerde çalışılmamıştır. PIOPED III çalışmasında gebeler çalışma dışında bırakılmıştır⁽⁵⁷⁾. Burada kullanılan Gadolonyumun da böbreklerde fibrozis yapıcı etkisi vardır ve plasentadan geçmektedir. Fetus üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Gadolonyum kullanılmayan teknikler üzerinde çalışmalar devam etmektedir⁽⁵⁵⁾. Ancak PIOPED III çalışmasında MRA ile PTE tanısında teknik olarak yetersizlikler bulunmuştur⁽⁵⁷⁾.

Gebelerde fetüsü ve anne meme dokusunu radyasyonun olumsuz etkilerinden korumak önemlidir. Bu nedenle önerilen, düşük dozla perfüzyon sintigrafisi yapılmasıdır. Ancak sintigrafi “orta olasılıklı PE” olarak raporlandığı zaman kesin tanı koymak için tomografiye ihtiyaç vardır. Düşük doz BT uygulanabilir. BTA ile anne meme dokusunun radyasyona olan maruziyeti fetusa olan maruziyetten 30-150 kat daha fazladır. “Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)”nin 2015 Nisan ayında

yayınlanan rehberinde fetus ve anne kanserleri riski için bu maruziyetlerin gözardı edilebileceği ifade edilmiştir⁽⁵⁸⁾.

Perioperatif PE Tanısı

Cerrahi müdahale sırasında ya da sonrasında PE insidansı beş kat artmaktadır. Trombus için profilaksi alan hastalarda da PE olabilir. Özellikle kalça kırığı operasyonunda PE riski daha fazladır. Kalça kırığı operasyonu sırasında PE gelişen olgularda mortalite %12.9 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur⁽⁷⁾. Cerrahi müdahale geçiren olgularda PE gelişme riski için, kullanılan anestezi tekniği de önemlidir. Epidural anestezide PE daha az görülmektedir⁽⁵⁹⁾.

Operasyon sırasında gelişen PE’nin klasik bulgusu hipotansiyon, hipoksi ve taşikardidir. Juguler venöz basınçta artma, gallop ritmi, ikinci kalp sesinde şiddetlenme saptanabilir. EKG değişikliği önemli bir bulgu olabilir. Olguların yaklaşık %50’sinde saptanmıştır.

Arter kan gazı analizinde spontan soluyan hastalarda hipoksemi, respiratuar alkaloz ve hipokapni en sık görülen anormalliktir. D-dimer ve troponin cerrahi müdahaleye bağlı olarak yükselebileceği için tanıda çok güvenilir değildir. Bu hasta grubunda da BTA ve EKO tanısaldır⁽⁵⁹⁾.

TEDAVİ

PE tedavisi mortalite riskine göre yapılmaktadır (Tablo 6). Kuşkusuz şok ve hipotansiyonla gelen bir olguda reperfüzyon tedavileri uygulanmalıdır. Reperfüzyon tedavilerinden hangisinin uygulanacağı hastanın majör kontrendikasyonlarına bağlıdır. PE olgularında mortalite riskine göre önerilen tedavi şeması Şekil 11'de gösterilmiştir⁽³⁾. Bu bölümde mortalitesi yüksek ve yeni geçirilmiş cerrahi müdahale, intrakardiyak trombus, gebelik gibi komplike durumlardaki tedavi tartışılmıştır.

Yeni Geçirilmiş Operasyon Sonrası Mortalitesi Yüksek ve Orta-Yüksek Grupta Tedavi

Yeni geçirilmiş (özellikle iki hafta içinde) cerrahi müdahalelerde kanama riski artmaktadır. Bu grup olgularda trombolitik tedaviler yerine embolektomi veya kateter aracılı tedavilerin seçilmesi uygundur. Ancak bu tedavi yöntemleri deneyim gerektirmektedir ve her hastanede uygulanamamaktadır. Bu durumda şok ve hipotansiyonla gelen "mortalitesi yüksek" olguda operasyonu yapan cerrahların görüşü alınarak dozu azaltılmış trombolitik tedaviler uygulanabilir.

- Yayınlanmış 25 raporun değerlendirildiği bir analizde:
- Son bir hafta içerisinde major cerrahi operasyon geçiren masif pulmoner emboli nedeni ile trombolitik verilmiş 64 hastanın %50'den fazlasında; postoperatif bir-ikinci haftada olanların ise %20'sinde major kanama görülmüştür. Operasyon üzerinden iki hafta geçmiş ise kanama riski anlamlı oranda düşmektedir. Son bir hafta içerisinde operasyon geçirmiş olan masif pulmoner embolili hastalarda mekanik tedavi, eğer yapılabilirse uygundur. Bir-iki hafta önce geçirilmiş cerrahi tedavi olanlarda;

cerrahinin şekline bağlı olarak trombolitik tedavi verilebilir⁽⁶⁰⁾. American College of Chest Physicians (ACCP) ve ESC rehberine göre beyin, spinal cerrahi veya travma dışında geçirilmiş cerrahi rölatif kontrendikedir (Tablo 7,8)^(3,61).

İntrakranial Yer Kaplayan Lezyon veya Geçirilmiş Operasyon Varlığında Tedavi

Trombolitik tedavilerin en korkulan komplikasyonu intrakraniyal kanamalardır. Özellikle yeni geçirilmiş beyin operasyonları sonrası erken dönemde ortaya çıkan PE'lerin tedavisi hem hekim hem hasta için zordur. Bu olgularda mümkünse mekanik tedaviler (kateterle ilişkili tedaviler) ve cerrahi yolla pıhtının çıkarılması olsa da bu tedaviler de deneyim gerektirmektedir.

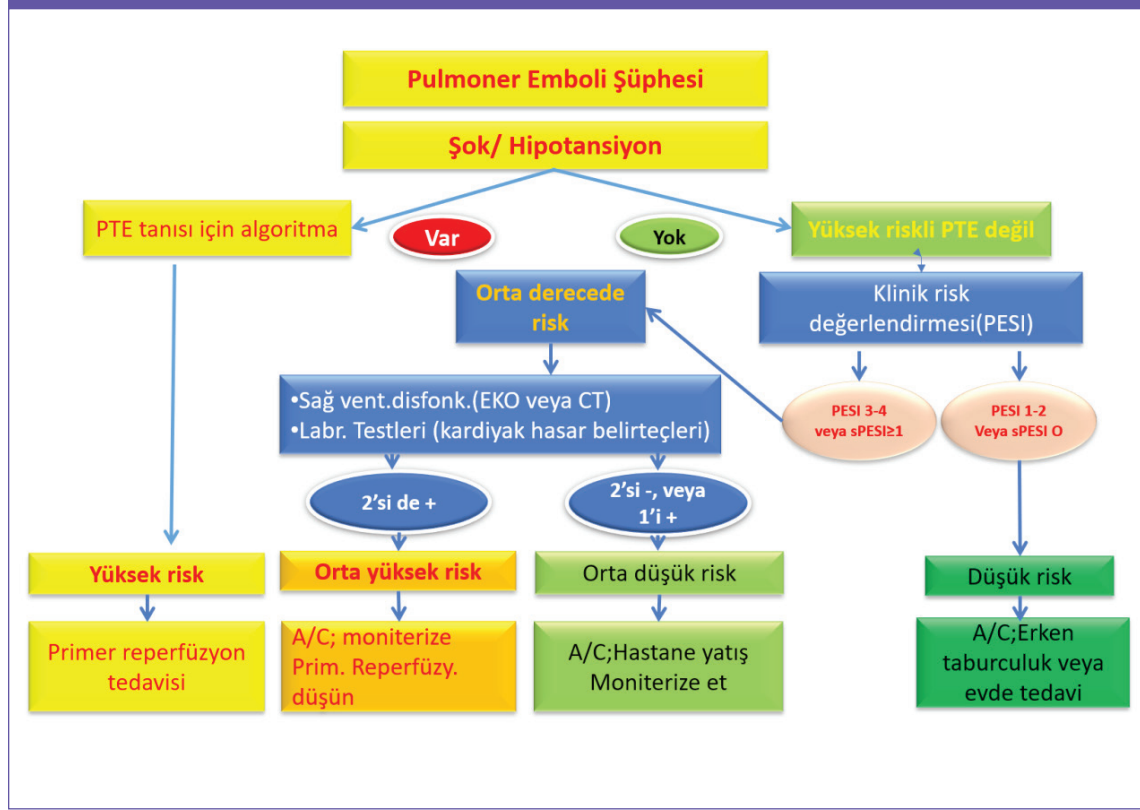
- Çeşitli nedenlerle trombolitik tedavi verilmiş intrakranial neoplazmlı 12 hastanın yalnızca birinde (%8.3) intrakranial hemoraji gelişmiştir (beş olgu menenjiom, bir olgu cholesteatoma, bir olgu paranasal tm)⁽⁶²⁾.
- İntrakranial kanama tümörün yerleşimine ve türüne bağlıdır. Metastatik melanomlarda spontan mikroskobik ve makroskobik kanama %50, oligodendrogliomada %29,2; meningiomada %2.8'dir (63).
- Seçilmiş intrakranial tümör olgularında trombolitik tedavi verilebilir (menenjioma gibi olgularda kanam riski daha az) (60).

İskemik İnme Sırasında Gelişen Mortalitesi Yüksek Olguda Tedavi

İskemik inme sırasında PE sıklıkla görülmektedir. Bazen iki olay bir arada olurken, bazen de iskemik inmeyi takiben PE olmaktadır. İnmeyi takiben %1-10 hastada pulmoner emboli gelişebilir. İnme sonrası

Tablo 6. Risk parametrelerine göre erken mortalite belirteçleri⁽³⁾.

Erken mortalite riski		Risk parametreleri ve tahmin skorları			
		Şok ve hipotansiyon	PESI III-IV Veya bPESI	Sağ ventrikül disfonksiyonu görüntüleme testleri	Kardiyak belirteçler
Yüksek		+	+	+	+
Orta	Orta -yüksek	-	+	Her ikisi de pozitif	
	Orta-düşük	-	+	Ya biri yada öbürü pozitif	
Düşük		-	-	Değerlendirmek isteğe bağlıdır, eğer değerlendirilirse her ikisi de negatiftir	

Şekil 11. Mortalite riskine göre PE'de tedavi⁽³⁾.Tablo 7. Trombolitik tedavi majör kontrendikasyonları⁽³⁾.

Yapısal intrakranial hastalık	Yeni geçirilmiş beyin veya spinal operasyon
Daha önceki intrakranial kanama	Beyin hasarı veya fraktüre neden olan kafa travması
Üç ay içinde istemik stroke	Kanama diatezi
Aktif kanama	

Tablo 8. Trombolitik tedavi rölatif kontrendikasyonları⁽³⁾.

Trombolitik tedavinin rölatif kontrendikasyonları*	
Geliş Sistolik TA > 180 mmHg	Antikoagülan kullanıyor olması
Geliş Diastolik TA > 110 mmHg	Travmatik resüsitasyon
Non-intrakranial kanama	Perikardit veya perikardiyal sıvı
Yeni geçirilmiş cerrahi	Diabetik retinopati
Yeni geçirilmiş invaziv işlem	Gebelik
Üç aydan daha önce geçirilmiş iskemik stroke	Yaş > 75, Vücut ağırlığının < 60 kg
*Majör kanama riski, geçirilmiş cerrahi müdahaleden iki hafta sonra belirgin azalmakta. Korkulan kanama yerleri intraoküler ve intrakranial. Kompresyonla kanamanın durdurulamayacağı yerler.	

iki-dört hafta içerisindeki en sık ölüm sebebi pulmoner embolidir. Antikoagülasyon yapılmadığında hemorajik transformasyon daha çok peteşiyel düğümlü şeklindedir ve daha az kitle etkisi gösterir. Ama düşük ve orta doz heparin ile hemorajik transformasyon riski artmaktadır. Hasta bazında değerlendirilmesi gerekse de genel eğilim pulmoner emboli ve serebral infarkt varlığında antikoagülan tedavi vermektir. Hemorajik inmesi olan veya daha önce anlamlı hemorajik transformasyon öyküsü olan hastalarda antikoagülasyon ertelenmeli, V.cava inferior filtresi takılmalıdır⁽⁶⁰⁾.

- ACCP ve ESC'ye göre üç-altı ay içerisinde geçirilmiş olan iskemik inmede trombolitik tedavi kontrendikedir^(3,61,64).
- Ancak bir çalışmada üç ay içerisinde geçirilmiş iskemik inme öyküsü olan 145 hastaya yeni bir inme sebebi ile verilmiş olan trombolitik tedavi sonrası intrakranial kanama oranında artış görülmemiştir⁽⁶⁵⁾.
- Condliffe ve arkadaşlarının çalışmasında iskemik inme kesin bir kontrendikasyon olarak kabul edilmemiştir. Ancak inme sonrası trombolitik verilmesi için geçmesi gereken kesin bir süre söylenememektedir⁽⁶⁰⁾.

Radyolojik Kesinliği Gösterilememiş Arrest veya Arrest Öncesi Hastalarda Trombolitik Tedavi

Renal fonksiyon bozukluğu gibi bazı durumlarda veya teknik yetersizlikler sonucu BTA çekilmesi bazen mümkün olmamaktadır. Ya da hasta prearrest veya arrestle acil polikliniklere gelmektedir, bu durumda da BTA için zaman olmayabilir.

- Pulmoner emboli şüphesi olan bir hastada BTA çekilemediği takdirde EKO, sağ ventrikül yüklenmesi hakkında bilgi verebilir. Trombolitik tedavi dolaşımı düzeltebilir, kardiyak arrestli hastayı geri döndürebilir. ESC 2014 rehberinde de BTA çekilemediği durumlarda mortalitesi yüksek olgularda EKO bulgularına göre reperfüzyon tedavisini önermektedir⁽³⁾.
- British Thoracic Society'nin 2003 yılındaki rehberinde klinik ve ekokardiyografik bulgularla PTE'ye bağlı periarrest veya arrest durumunda 50 mg alteplase bolus önerilmiştir. Geri dönen hastalar acil pulmoner embolektomi için değerlendirilmelidir denmektedir⁽⁶⁶⁾.
- Arrest sebebi bilinmeyen hastalarda ise resusitasyon sırasında trombolitik tedavi verilmemelidir.

Sharifi ve arkadaşlarının "PEAPETT" çalışması sonuçlarına göre; tanı konulmuş PE'ye bağlı kardiyak arreste bağlı nabızsız elektriksel aktivite (PEA) sırasında hızla (bir dakikada) intravenöz yoldan verilen 50 mg Alteplase ile 23 hastanın 22'si kurtarılmıştır⁽⁶⁷⁾.

EKO'da Sağ Atriyumda Trombus Varlığında Tedavi

Sağ kalp trombusünün mortalite için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı belirsizdir. Bununla birlikte, eldeki veriler, mobil sağ kalp trombusünün varlığının, tekrarlayan PE riski ile ilişkili potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durum olarak kabul edilmesi gerektiğini göstermektedir. Mobil sağ kalp trombusü olan hastalarda, tedavi edilmediğinde ölüm oranının %80-100 kadar yüksek olduğu bildirilmiştir⁽⁷⁾. Akut PE de sağ atriyumda %4-8 oranında trombus görülür. Trombuslar üç tip olarak sınıflandırılmaktadır.

- Tip A trombus solucan gibi uzun, ince, hareketli, klinik olarak ciddi ve yüksek erken mortalite ile ilişkilidir. BTA bu tip trombusleri %100 duyarlılık ile gösterebilir.
- Tip B trombus immobil, non spesifik trombustür. Erken mortalite düşük orandadır.
- Tip C trombus çok daha az görülen mobil ancak solucan şeklinde değildir, sağ atriyum veya ventrikül akışını etkileyebilir⁽⁶⁰⁾.

Tip A trombus trombolitiklerle tedavi edilmelidir, Tip B trombusta antikoagülasyon yapılmalıdır. Tip C trombusda, trombus geniş ise ve sağ atriyal veya ventriküler obstrüksiyon riski var ise cerrahi embolektomi uygulanması önerilmektedir⁽⁶⁰⁾.

- Sağ atriyal trombuslu hastaların yönetimi açık değildir. Heparin, trombolitik veya cerrahi embolektomi yapılmış 42 hastada, iki haftalık süre ile mortalite açısından fark bulunmamıştır. Ancak bu seride embolektomi yapılan olgu sayısı dört olup, değerlendirme için yeterli sayıda değildir. Bu dört olgunun biri ölmüştür (%25). Trombolitik uygulanan olgu sayısı 25 olup, bunun da 5 tanesi (%20.8) ölmüştür⁽⁶⁸⁾.
- Yüzyetmişyedi hastayı içeren bir çalışmada trombolitik tedavi almışlarda mortalite %11 oranında olarak düşük bulunmuştur. Cerrahi tedavi ile bu oran %24, antikoagülan tedavide ise %29 bulunmuştur (Tablo 9)⁽⁶⁹⁾.
- Onaltı hastalık trombolitik tedavi verilmiş bir seride, olguların yarısında < 2 saat sonra pıhtının eridiği, geri kalan %50 olguda 12 saat sonra pıhtının kaybolduğu, tüm hastalarda 24 saat sonra atriyum

Tablo 9. Sağ atriumda trombüsü olanlarda tedaviye bağlı mortalite⁽⁶⁹⁾.

Tedavi	Hasta sayısı n (%)	Yaş yıl ± SD	Mortalite (%)
Heparin	35 (19.8)	65.7 ± 14	8.6
Cerrahi	63 (35.6)	56.6 ± 18.4	23.8
Trombolitik	62 (35.0)	60.5 ± 15.6	11.3

içerisinde trombusün izlenmediği görülmüştür. Bu olguların hiçbirinde 30 gün içerisinde herhangi bir nedenden dolayı mortalite olmamıştır⁽⁷⁰⁾. Bu yayının bias içerebileceği ve embolektomi ile kıyaslanamayacağı söylenmektedir⁽⁶⁵⁾. Ancak trombolitik tedavinin foramen ovale (PFO) varlığında paradoksal embolilere neden olabileceği düşünülmektedir⁽⁷¹⁾. PFO' lu hastalarda cerrahi embolektomi önerilir. Cerrahi mümkün değilse antikoagülasyon yapılmalıdır.

Gözlemsel olarak söylemek gerekirse; kliniğimizde kardiyoloji ve kardiyovasküler cerrahi ile birlikte takip edilen bazı intrakardiyak trombüslü olgular trombolitik tedaviyle komplikasyonsuz şekilde tedavi edilmiştir. Ancak bunun dökümanite edilmiş verisi mevcut değildir.

Gebede Trombolitik Tedavi

Gebelik pıhtılaşma riskinin arttığı bir durumdur. Fetal ve maternal radyasyon maruziyeti nedeniyle tanı koymak zor olmaktadır. Tanı konulan "mortalitesi yüksek" ve "orta-yüksek mortalite" grubunda trombolitik tedavi verilmelidir. Bir araştırmada 189 gebeye verilen trombolitik sonrası %2.6 majör kanama gözlenmiş, maternal ölüm görülmemiştir. Peripartum dönemde trombolitik tedavi ile daha çok kanama gözlenmiştir⁽⁷²⁾.

- Gebelerde "orta-düşük" ve "düşük" riskli olgularda düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) tercih edilmelidir. DMAH'ler < 50 kg veya > 90 kg olan gebelerde, renal yetmezliği ve rekürrent VTE olanlarda antifaktör Xa ile moniterize edilmelidir⁽⁵⁸⁾.
- Gebelerde masif PE'de trombolitik verilmelidir. Trombolitik tedavilerin birbirine üstünlükleri gösterilmemiştir^(58,73). Ancak bu yayınların çoğu vaka sunumu şeklindedir. Bunlarda da maternal ölüm raporlanmamış, ancak bazı fetal ölümler bildirilmiştir^(58,74,75). Leonhardt ve ark.nın makalesinde yalnızca PTE için değil, çeşitli nedenlerle trombolitik olarak rt-PA verilen 28 olgu incelenmiştir; iki tane fetüs ölümü olmuş, trombolitik tedaviye bağlı anne ölümü olmamıştır⁽⁷⁵⁾. Bizim kliniğimizde de

27 haftalık şok ve hipotansiyonla acil kliniğe getirilen bir olgu yarı doz rt-PA ile tedavi edilmiştir. Kanama ve maternal komplikasyon olmayan olgu, miadında doğum yapmıştır.

- Türk Toraks Derneği 2015 Uzlaş Raporu'nda da trombolitik tedavinin hemodinamik bozukluğu olan gebelerde kullanılabileceği belirtilmiştir⁽⁷⁶⁾.
- Eğer peripartum gibi kanama riski yüksek dönemde mekanik veya cerrahi yollara başvurulmalıdır⁽⁶⁰⁾.

Görüldüğü gibi PE tanı ve tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Acil olarak davranılması hayat kurtarıcıdır. Bu nedenle hastanelerde özellikle "yüksek mortalite riskli" olgular için "PE timi" oluşturulması önerilmiştir. Bu takımında acil hekimi, kardiyolog, hematolog, göğüs hastalıkları/yoğun bakım uzmanları, radyolog, girişimsel radyoloji ve kalp damar cerrahi kliniklerinin yer alması gerektiği ileri sürülmüştür⁽⁷⁷⁾.

REPERFÜZYON TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Reperfüzyon tedavisi denildiğinde sadece trombolitik tedaviler değil, kateterle ilişkili tedaviler ve cerrahi tedaviler de kastedilmektedir. Olgunun özelliğine göre bu yöntemlerden biri seçilebilir. Kanama riski yüksek olgularda trombolitik tedavi dışı yöntemler önerilmektedir. Burada trombolitik tedavi anlatılmıştır.

Trombolitik Tedavi

Acil kliniklerde şok ve hipotansiyonla gelen olgularda/periooperatif PE gelişenlerde trombolitik tedavi verilebilir. Çabuk etki göstermesi, kısa sürede uygulanabilmesi ve yarılanma süresinin kısa olması (dört-altı dakika) nedeniyle rt-PA tercih edilmektedir. Fibrine özgü bir trombolitik ajandır. Streptokinaz ise fibrine özgü değildir, sistemik etkilidir, ucuz olduğu için tercih edilmektedir. Streptokinazın verilmesi uzun süre almaktadır. Ayrıca, son altı ay içinde streptokoksik boğaz enfeksiyonu geçirenlerde alerjik reaksiyon gelişme riski vardır. Gene alerji gelişme riski nedeniyle tedavi yetersiz kaldığında ikinci kez uy-

gulanamamaktadır. Alteplase verildiğinde fibrinojen düzeylerinde bir miktar düşmeye neden olmaktadır. Bu nedenle uygulamadan önce serum fibrinojen düzeyine bakılmalıdır.

Perioperatif trombolitik tedavi uygulaması riskleriyle beraber bazen göze alınabilmektedir. Bir yayında sol tibia açık kırığı nedeniyle operasyona alınan olguda operasyon sırasında PE gelişmesi üzerine kritik bir karar verilerek trombolitik tedavi uygulanmıştır. Yazarlar “bekle” veya “seyret” yerine bu yöntemi tercih ettiklerini ifade etmişlerdir. 300 mL kadar kanama olmuş, ancak operasyon bölgesine sıkı turnike uygulaması ile kontrol altına alınmış olan hastanın hayatının kurtulmuş olduğu ifade edilmiştir⁽⁷⁸⁾. Bu olgularda düşük doz trombolitik tedaviler de kullanılabilir. Trombolitik tedavinin hastanın sıkı takibi açısından yoğun bakımda verilmesi önerilmekteyse de yoğun bakım yatağı bulmak her zaman mümkün değildir. Tedavi yataklı bölümde yada acil kliniklerinde sıkı moniterizasyonla verilebilir.

Trombolitik dozu: 100 mg/2 saat infüzyon veya 50 mg/1 saat dozunda uygulanabilir. < 65 kg altında ve vücut kitle indeksi (VKİ) < 25 olanlarda 50 mg doz seçilir. Kliniğimizde artık genellikle “yarı doz” olarak ifade ettiğimiz 50 mg/1 saatlik rt-PA tedavisi uygulanmaktadır. Bu dozla yeterli objektif klinik cevap alınmazsa ikinci 50 mg’lık doz verilmektedir. Standart doz alteplase ile karşılaştırıldığında eşit etkinlik ve azalmış kanama riski görülmüştür⁽⁷⁹⁾. Sharifi ve arkadaşları yarı doz trombolitiklerle tedaviyi “safe dose” olarak adlandırılmaktadırlar. Elli kilonun üstünde ağırlığı olanlara 50 mg/toplam dozun 10 mg’ı IV bolus olarak bir dakika içinde verildikten sonra kalan 40 mg iki saatte verilmektedir. < 50 kg olanlara ise 0.5 mg/kg olarak hesaplanarak, gene aynı şekilde uygulanmaktadır⁽⁸⁰⁾.

Kardiyak arrestte alteplase dozu: 50 mg/2-5 dakika dozda verilir. Doz sonrası en az 15 dakika kardiyopulmoner canlandırmaya (KPR) devam edilmelidir. İlaç verilirken de KPR’a devam edilmelidir^(67,81).

Hasta takibi: Bazı merkezlerde hasta tedavi protokolleri hazırlanmıştır. US’de bir üniversite hastanesinin hazırladığı protokole göre olguların olası bir kanama riski takibi için idrar ve nasogastik sonda takılması önerilmektedir⁽⁸¹⁾.

- **Sıkı TA takibi:** Trombolitik tedavi süresince 15 dakikada bir, sonra altı saat boyunca 30 dakikada bir, 24 saat boyunca saatlik takip.

- **Sıkı nörolojik değerlendirme:** Aynı TA takibi sıklığında olduğu gibidir.

- **Kanama takibi:** Girişimsel bölgelerde kanama ve hematoma varlığı, sıkı baskı uygulayarak kanamanın kontrol altına alınması; idrarda makroskopik kanama varlığı, dış eti kanaması, kanlı kusma takibi.

Trombolitik tedavi sonrası antikoagülan tedavi:

- Trombolitik tedavi öncesi intravenöz (IV) tam doz unfraaksiyone heparin (UFH) verilmekte ise Alteplase tedavisi düşünüldüğünde IV UFH sonlandırılır. rt-PA infüzyonu bitince aPTT bakılır. Başlangıç bolus iv heparin verilmeden aPTT < 80 s ise tekrar başlanır.
- Eğer trombolitik tedavi öncesi DMAH olarak enoxaparin alıyorsa, son dozun üzerinden 12 saat geçtikten sonra iv UFH başlanır (dalteparin/fondaparinux alıyorsa bu süre 24 saat olmalıdır). Kırksekiz-yetmişiki saat sonra hasta stabilize olunca DMAH/yeni oral antikoagülan veya coumadine geçilir⁽⁸¹⁾.

Klinik olarak uygulamamız ise trombolitik sonrası, trombolitik öncesi verilen DMAH’in son dozundan 12 saat geçtikten sonra enoxaparin 1 mg/kg/12 saatte bir vermek şeklindedir. Bu dozla dört-beş gün tedaviye devam ediliyor, sonrasında oral tedaviye geçilmektedir.

Kateterle Trombolitik

- Trombolitik tedaviler kateterle de verilmektedir. Pulmoner kateter aracılı tedaviler endovasküler USG dalgaları eşliğinde düşük doz trombolitik verilerek girişimsel radyologlar tarafından uygulanmaktadır (EkoSonic Endovascular System). Eğer iki taraflı kateter uygulanmışsa 1 mg/saatte/12 saatte olacak şekilde toplam 24 mg, tek kateter yerleştirilmişse 1 mg/saatte/24 saatte uygulanabilir⁽⁸²⁾. Kanama riskli olgularda kullanılması önerilmektedir. SEATTLE II çalışmasında 119 submasif, 31 masif PE olgusu vardır. Kateter aracılı tedaviler yeterli kanıt olmadığı için 2016 ACCP rehberinde de önerilmemektedir⁽⁶¹⁾. Ancak kateterle ilişkili trombolitik tedaviler kolay uygulanan yöntemler değildir. Hastaların uzun süreli immobilizasyonunu gerektirir. Zaten solunum yetmezliğinde olan hastalar için çok uygun bir yöntem değildir. Ancak sistemik tedaviye cevap vermeyen DVT olgularında kateterle ilişkili tedavilerin faydalı olduğunu düşünmekteyiz.

PE OLGULARINDA DESTEK TEDAVİSİ

Şokla gelen olguda destek tedavisi önemlidir.

Oksijen Tedavisi

Hipoksi genellikle oksijen tedavisine cevap vermektedir. Mekanik ventilasyon gereken hastalarda pozitif intratorasik basınç sonrası venöz dönüş azalacağı için şoklu hastada sağ ventrikül (SV) yetmezliğinde kötüleşmeye neden olabilir. Bu nedenle pozitif end-expiruar basınç dikkatli uygulanmalıdır. Düşük tidal volüm ve plato basınç < 30 cmH₂O olmalıdır⁽⁵⁰⁾.

Sıvı Yüklemesi

Agresif sıvı yüklemesinden kaçınılmalıdır, SV fonksiyonlarını kötüleştirebilir. Bazı çalışmalar normotansif olgularda 500 mL/15 dakikada verilen dextran infüzyonundan sonra kardiyak indeksin düzeldiğini göstermiştir. 500-1000 mL sıvının üzerine çıkılması önerilmektedir⁽⁸³⁾.

Vazopressörler

Norepinefrin direk pozitif inotropik etkiyle SV fonksiyonlarını düzeltebilir. Aynı zamanda kan basıncını yükselterek ve koroner perfüzyonu düzelterek de olumlu etki gösterebilir. Ancak PE hastalarında kullanımıyla ilgili olarak elde anlamlı veri yoktur ve kullanımı hipotansiyonu düzeltmekle sınırlandırılmalıdır. Dobutaminin de kardiyak indeksi düzelttiği gösterilmiştir. Bu da normal TA olanlarda kardiyak indeksi düzeltmek için kullanılabilir. Epinefrin ise sistemik vazodilatasyona yol açmadan norepinefrin ve dobutaminin yaralı etkilerini gösterir. Tercih edilmelidir⁽⁸³⁾.

İnhale Nitrik Oksit

Standart tedaviye cevap vermeyen olgularda denenebilir. Sistemik vazodilatasyon yapmadan pulmoner arterde selektif vazodilatasyonla ventilasyon/perfüzyon bozukluğunu düzeltebilir⁽⁸³⁾.

Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)

ECMO dolaşımsal PE'ye bağlı dolaşımsal kollapslı hastalarda etkili bir yöntemdir⁽⁵⁰⁾. Ayrıca, Mekanik Sirkülatuar Destek Cihazları da kullanılmaktadır. Bu cihazlar 2015 yılında ilk perkütan SV destek cihazı olarak FDA'den onay almıştır. Refrakter şok ve aktif kardiyak arrestli olgularda kullanılması düşünülmelidir⁽⁸⁴⁾.

Sonuç olarak, mortalitesi yüksek bir durum olan PE tanısı gecikmeden konulduğunda tedavi yüz güldürücü olabilir. Hastanelerde "PE Timi" kurulması önerisi tanı ve tedaviye multidisipliner bir yaklaşım getire-

bilir. Böylece disiplinler arası iş birliği güçlenecektir. PE tedavisinde kardiyak belirtiçer önemlidir. Ancak "yüksek" veya "orta-yüksek" mortalite olasılığı olmayan olgulara EKO yapılmayabilir. Mortalite belirtiçerleri olan PE olgularında kanama riskini azaltmak için düşük doz sistemik trombolitik tedaviler etkili görünmektedir. Kateter aracılı trombolitik tedavilerin akut masif embolilerde kullanılması zorluğu vardır. Ancak bacak DVT'da sistemik tedavi ile düzelmeyen trombüslerde kullanılmalıdır. PE nedeniyle olduğu kanıtlanmış kardiyak arrestlerde hızla verilen trombolitik tedaviler hayat kurtarıcıdır. PE tedavisi kadar profilaksisi de önemlidir. Özellikle medikal hastalık nedeniyle dahiliye kliniklerinde yatan hastalarda ve post operatif cerrahi hastalarında profilaksi ihmal edilmemelidir. Bu bölümde PE solunum acilleri açısından ele alındığı için uzun süreli tedaviler ve profilaksiye değinilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Office of the Surgeon General. The surgeon general's call to action to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism [Internet]. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 2008 [cited 2016 Jun 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44178/>.
2. Virk H Ul H, Chatterjee S, Sardar P, Bavishi C, Giri J, Chatterjee S. Intervent Cardiol Clin 7 (2018) 71-80 doi: [10.1016/j.iccl.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.iccl.2017.08.001)
3. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014;35(43):3033-80 doi: [10.1093/eurheartj/ehu283](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283).
4. Hess EP, Campbell RL, White RD. Epidemiology, trends, and outcome of out-of-hospital cardiac arrest of non-cardiac origin. Resuscitation (2007) 72, 200-206.
5. Deasy C, Bray JE, Smith K, Harriss LR, Bernard SA, Cameron P. Out-of-hospital cardiac arrests in young adults in Melbourne, Australia-adding coronal data to a cardiac arrest registry. Resuscitation 2011; 82:1302-6.
6. Corrigan D, Prucnal C, Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. Clin Exp Emerg Med 2016;3(3):117-125.
7. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 381-453.
8. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, et al. Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary Embolism. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2105-8.
9. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. Eur Respir J 2005;25(5):843-8.

10. Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, et al. Inferior vena cava filter is a new additional therapeutic option to reduce mortality from acute pulmonary embolism. *Circ J* 2004; 68: 816-8.
11. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165-71.
12. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000 Mar;83(3):416-20.
13. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 165-71.
14. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1247-55.
15. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *J Thromb Haemost* 2008; 6:772-80. 19.
16. Fesmire FM, Brown MD, Espinosa JA, et al. Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med.* 2011; 57:628-652.e75.
17. Wolf SJ, Hahn SA, Nentwich LM, Raja AS, Silvers SM, Brown MD. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department With Suspected Acute Venous Thromboembolic Disease. *Ann Emerg Med.* 2018;71: e59-e109.
18. Jime'nez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170(15):1383-1389.
19. Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo CA, et al. Potential impact of adjusting the threshold of the quantitative D-dimer based on pretest probability of acute pulmonary embolism. *Acad Emerg Med.* 2009; 16:325-32.
20. Karalezli A, Hasanoğlu HC, Kaya S, et al. Cut off value of D dimer in pulmonary thromboembolism and pneumonia. *Turk Med J Science.* 2009; 39: 687-692. doi:10.3906/sag-0903-9.
21. Karalezli A, Hasanoğlu HC, Aydın R, Er M, Parlak EŞ, Kuşdemir A. D Dimer Levels Mostly Elevated on the Postoperative First Week. *Turkish Medical Journal* 2009; 3(2):73-78
22. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism The ADJUST-PE Study. *JAMA.* 2014; 311: 1117-24. Doi: 10.1001/jama.2014.2135.
23. Becattini C, Lignani A, Masotti L, Forte MB, Agnelli G. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2012;33(1): 48-57.
24. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007; 116:427-433.
25. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010;31(15):1836-1844.
26. Dellas C, Tschape M, Seeber V, et al. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;111(5): 996-1003 doi: 10.1160/TH13-08-0663.
27. Henzler T, Roeger S, Meyer M, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012; 39(4):919-926.
28. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(4):425-430.
29. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Validation of N-terminal pro brain natriuretic peptide cut off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014;43: 166-1677.
30. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1235-41.
31. Kozłowska M, Plywaczewska M, Koc M, et al. D-dimer Assessment Improves the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index for in-Hospital Risk Stratification in Acute Pulmonary Embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2018; 1-7. doi: 10.1177/1076029618776799
32. Babaoglu E, Hasanoglu HC, Senturk A, et al. Importance of Biomarkers in Risk Stratification of Pulmonary Thromboembolism Patients. *J Investig Med.* 2014;62(2): 328-331., Doi: 10.231/JIM.0000000000000041
33. Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Włoszek J, et al. Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2010;8(4):654Y658.
34. Duriseti RS, Brandeau ML. Cost-effectiveness of strategies for diagnosing pulmonary embolism among emergency department patients presenting with undifferentiated symptoms. *Ann Emerg Med* 2010; 56:321-332.e10.
35. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2006; 354:2317-27.
36. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295:172-9.
37. C. Schümichen. V/Q-Scanning /SPECT for the Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Respiration* 2003; 70:329-342 DOI: 10.1159/000072892.
38. Bajc M, Neilly B, Miniati M, Mortensen J, Jonson B. Methodology for Ventilation/Perfusion SPECT. *Semin Nucl Med* 2010; 40:415-425.
39. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 109:2401-2404.
40. Reid JH, Murchison JT. Acute right ventricular dilatation: a New helical CT sign of massive pulmonary embolism. *Clin Radiol* 1998; 53:694-698.
41. van der Bijl N, Klok FA, Huisman MV, et al. Measurement of right and left ventricular function by ECG-synchronized

- CT scanning in patients with acute pulmonary embolism: usefulness for predicting short-term outcome. *Chest* 2011; 140:1008-1015.
42. Furlan A, Aghayev A, Chang CC, et al. Shortterm mortality in acute pulmonary embolism: clot burden and signs of right heart dysfunction at CT pulmonary angiography. *Radiology* 2012; 265:283-293.
 43. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990; 263:2753-2759.
 44. Stein PD, Hull RD, Raskob GE. Withholding treatment in patients with acute pulmonary embolism who have a high risk of bleeding and negative serial noninvasive leg tests. *Am J Med* 2000; 109:301-306
 45. Duc-Pennec A, Le Roux PY, Cornily JC, et al. Diagnostic accuracy of single-photon emission tomography ventilation/perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2012; 141:381-387
 46. Hess S, Frary EC, Gerke O, Madsen PH. State-of-the-Art Imaging Pulmonary Embolism: Ventilation/Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography versus Computed Tomography Angiography- Controversies, Results, and Recommendations from a Systematic Review. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42:833-845.
 47. Özben B, Başaran Y. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: Özel sayı 1;27-35.
 48. Morse M. Establishing a normal range for Ddimer levels through pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2004; 2(7):1202-4.
 49. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. Ddimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem* 2005;51(5):825-9.
 50. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k
 51. Chan WS, Chunilal S, Lee A, Crowther M, Rodger M, Ginsberg JS. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med* 2007;147(3):165-70.
 52. Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1004-11.
 53. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, et al. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1200-8.
 54. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 203-7.
 55. Miller MA, Chalhoub M, Bourjeily G. Peripartum pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 2011;32(1):147-64, ix-x.
 56. Elkayam U, Gleicher N. Cardiac evaluation during pregnancy. In: Elkayam U, Gleicher N, eds. *Cardiac Problems in Pregnancy: Diagnosis and Management of Maternal and Fetal Disease*. 3rd ed. New York (NY): Wiley-Liss;1998. p.33-7.
 57. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010;152(7):434-43, W142-3.
 58. RCOG Green-top Guideline No. 37b Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. London, United Kingdom: RCOG; 2015.
 59. Desciak MC, DE. Perioperative pulmonary embolism: diagnosis and anesthetic management. 2011; 23: 153-165.
 60. Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, et al. Management dilemmas in acute pulmonary embolism *Thorax* 2014;69:174-180.
 61. Kearon C, Elie Akl, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149: 315-352.
 62. Etgen T, Steinich I, Gsottschneider L. Thrombolysis for ischemic stroke in patients with brain tumors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013 Published Online First doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.004
 63. Kondziolka D, Bernstein M, Resch L, et al. Significance of hemorrhage into brain tumors: clinicopathological study. *J Neurosurg* 1987; 67:852-7.
 64. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29:2276-315).
 65. Karlinski M, Kobayashi A, Mikulik R, Sanak D, Wahlgren N, Czlonkowska A. Intravenous alteplase in ischemic stroke patients not fully adhering to the current drug license in Central and Eastern Europe. *Int J Stroke* 2012; 7:615-22.
 66. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-83.
 67. Sharifi M, Berger J, Beeston P, Bay C, Vajo Z, Javadpoo S. Pulseless Electrical Activity in Pulmonary Embolism Treated with Thrombolysis, (From the "PEAPETT" Study). *American Journal of Emergency Medicine* (2016), doi: 10.1016/j.ajem.2016.06.09.
 68. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2245-51.
 69. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest* 2002; 121:806-14.
 70. Benhamou M, F. M. Mobile Thrombi of the Right Heart in Pulmonary Embolism: Delayed Disappearance After Thrombolytic Treatment. *Chest* 2005; 123:1051-1053.
 71. Agarwal V, Nalluri V, Shariff MA, et al. Large embolus in transite -An unresolved therapeutic dilemma (case report and review of literature) *Heart & Lung* 2014; 43: 152-154.
 72. Gartman EJ. The use of thrombolytic therapy in pregnancy. *Obstet Med* 2013; 6:105-11.
 73. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians. VTE,

- thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e691-736.
74. Ahearn GS, Hadjiliadis D, Govert JA, Tapson VF. Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator: A case report and review of treatment options. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1221-7.
 75. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schleussner E. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 271-6.
 76. Özel Durumlarda Vönöz Tromboembolizm Tanı ve Tedavisi. Türk Toraks derneği Pulmoner tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2015.
 77. Witkin AS, Harshbarger S, Kabrhel C. Pulmonary Embolism Response Teams. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42: 857-864. Epub 2016 Oct 21.
 78. Liew A, Malley T. Tough decision in pulmonary embolism: thrombolysis or embolectomy? *Oxford Medical Case Reports* 2016; 9: 235-236.
 79. Hasanoglu HC, Hezer H, Karalezli A, et al. Half Dose Recombinant Tissue Plasminogen Activator Treatment in Venous Thromboembolism. *Journal of Investigative Medicine* 2014; 62: 71-77. DOI: 10.231/JIM.0000000000000014
 80. Sharifi M, Bay C, Skrocki, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate Pulmonary Embolism Treated With Thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *J Cardiol* 2013; 111: 273-277.
 81. Virk UI HH, Chatterjee S, Sardar P, Bavishi C, Giri J, Chatterjee S. Systemic Thrombolysis for pulmonary embolism Evidence, Patient Selection, and Protocols for Management. *Intervent Cardiol Clin* 2018; 7: 71-80.
 82. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff M, et al. A prospective, Single-Arm, Multicenter, Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-directed, Low -Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism The Seattle II Study. *JACC* 2015; 8: 1382-92.
 83. Yamamoto T. Management of patients with high-risk pulmonary embolism: A narrative review. *Journal of Intensive Care* 2018; 6: 16.
 84. Elder M, Blank N, Shemesh A, et al. Mechanical Circulatory Support for High-Risk Pulmonary Embolism. *Intervent Cardiol Clin* 2018; 7: 119-128.